

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

**UNIVERSITÉ CONSTANTINE 1**  
**FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES**  
**DÉPARTEMENT DE CHIMIE**

N° d'ordre.....

*Série*.....

***THESE* PRESENTÉE**  
**POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES DE**  
**L'UNIVERSITÉ CONSTANTINE 1**

**OPTION**

***Chimie Organique***

**THEME**

***SYNTHÈSE ET REACTIVITÉ DE DÉRIVÉS DE LA QUINOLINE :***  
***PRÉPARATION DE COMPOSÉS POLYCYCLIQUES À VISÉE***  
***THERAPEUTIQUE***

**PAR**

**Saida BENZERKA**

**Soutenue le 19/02/2014**

**Devant le jury composé de :**

<b>Président</b>	S. BENAYACHE	Professeur, U. Constantine 1 (Algérie)
<b>Directeur de Thèse</b>	A. BELFAITAH	Professeur. U. Constantine 1 (Algérie)
<b>Examineur</b>	M. ABDAOUI	Professeur, U. 08 mai 45 Guelma (Algérie)
<b>Examineur</b>	F. CARREAUX	M.C. U. Rennes1 (France)
<b>Examinatrice</b>	C. BENTCHOUALA	Professeur, C.H.U. Constantine 3 (Algérie)
<b>Examineur</b>	A. TENIOU	Professeur. U. Constantine 1 (Algérie)

## **Remerciements**

**C**e travail a été réalisé au laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de synthèse Organique (PHYSYNOR) de l'Université Mentouri-Constantine 1, au sein de l'équipe de recherche « synthèse de molécules à objectif thérapeutique », dirigée par Monsieur le professeur Ali BELFAITAH.

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

Je remercie particulièrement le Dr Abdelmalek BOURAIYOU pour les efforts consentis, le suivi constant, les conseils et les encouragements prodigués tout au long de ce travail.

Que Mr le Docteur Sofiane BOUACIDA de l'Unité de recherche CHEMS, Université Mentouri-Constantine, puisse trouver à travers cette thèse, l'expression de ma profonde gratitude et toute ma reconnaissance pour le temps consacré et les efforts déployés dans la partie réservée à l'analyse et à l'interprétation des résultats de la spectroscopie des Rayons X.

Mes sincères remerciements et toute ma gratitude vont également au service de microbiologie du centre hospitalier universitaire Dr BENBADIS de Constantine dirigé par le Professeur Farida SMATI, et en particulier au Dr Chafia BENTCHOUALA pour la chaleur de l'accueil, sa bienveillance, sa sollicitude et pour les moyens mis à disposition dans l'étude de l'activité antimicrobienne.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au Docteur Bertrand CARBONI, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe, dans le cadre d'un stage de formation de courte durée au cours de l'année 2011. Je tiens à lui exprimer mes plus sincères remerciements pour la chaleur de son accueil, la confiance qu'il m'a témoignée et le soutien constant accordé durant mon séjour à Rennes.

Mes remerciements s'adressent à M Samir Benayache, professeur à l'université Mentouri-Constantine 1, présidente du jury, et aux membres en l'occurrence, Dr F. Carreaux, à l'université de rennes 1 France, pour avoir accepté de juger ce travail, et d'honorer de leur présence le jury de cette thèse.

Je remercie également l'ensemble des membres de l'équipe « synthèse des molécules à objectif thérapeutique du laboratoire PHYSYNOR, Dr Mebarek Bahnous, Mme Alliouche Hayette, Mme Ladraa Souheila, Chelghoum Meryem, Hayour Hasna et Zama Sana, qui ont su créer et entretenir, par leur présence, une ambiance favorable à la recherche et par la même induire une émulation certaine et fructueuse.

Enfin, mes remerciements s'adressent à messieurs Haichour Ali responsable de la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire et Benhamoud Abdelhamid chargé de la spectroscopie infra-rouge, du département de chimie de l'université Constantine 1, sans lesquels ces travaux n'auraient pu voir le jour

## Abréviations utilisées

**Ac** : Acétyle (MeCO)

**Acide hyppurique** : N-benzoylglycine

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

**AcONa** : Acétate de sodium

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**m-AMSA** : *mé*ta-Amascrine

**ATP** : Adénosine triphosphate

**ARN** : Acide ribonucléique

**Ar** : Aryle

**arom.** : Aromatique

**Bu** : Butyle

**Bn** : benzyle

**Bmim (bmim)** : Butylméthylimidazolium

**n.BPC** :

**Bz** : benzoyle

**Bz<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde de benzoyle

**Célite** : Agent de filtration à base de silice

**CCM** : Chromatographie sur couche mince

**COX-2** : *Cyclooxygénase* de type 2 (enzyme)

**CPT** : Camptothécine

**Conc.** : Concentré

**CMI** : Concentration minimale inhibitrice.

**δ** : Déplacement chimique

**dba** : 1,5-diphényl-1,4-pentadièn-3-one

**DCC** : N, N'-Dicyclohexylcarbodi-imide

**DIEA (DIPEA)** : *Di*.isopropyléthylamine

**DMAD** : Diméthylacétylènedicarboxylate

**DMAP** : 4-diméthylaminopyridine

**DME** : 1,2-diméthoxyéthane (glyme)

**DMF** : *N,N*-diméthylformamide

**DMSO** : Diméthylsulfoxyde

**DiPAMP** : 1,2-Bis[phényl(2-méthoxyphényl)phosphino]éthane  
**L-DOPA** : Acide (*S*)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphényl) propanoïque  
**ee** : Excès énantiomérique  
**eq.** : Équivalent  
**Et<sub>3</sub>N** : Triéthylamine  
**Et**: Ethyle  
**FT IR** : Infra-rouge à transformée de Fourier  
**i.Pr** : isopropyle  
**HAP** : Hydrocarbure aromatique polycyclique  
**HMRS** : Spectrométrie de masse à haute résolution  
**I. R** : Infra-rouge  
**MDR** : Résistance aux médicaments (Multi-drug resistance)  
**Me**: Méthyle  
**MW** : Micro-wave (micro onde)  
**NBS** : N-bromosuccinimide  
**PCC** : Pyridinium chlorochromate  
**Ph** : phényle  
**PHMS** : Polyméthylhydrosiloxane  
**PMB** : *Para*.méthoxybenzène  
**PTSA** : Acide *para*.toluène sulfonique  
**PPA** : Acide polyphosphorique  
**ppm**: Partie par million  
**Rdt** : Rendement  
**RMN** : Résonance magnétique nucléaire  
**RX** : Rayons X  
**TMS** : Tétraméthylsilane (Me<sub>4</sub>Si)  
**o.Tol** : 2-Méthylphényle (*ortho*.tolyle)  
**TPT** : Topotécan  
**Ts (Tos)** : Tosyle (*p*.toluène sulfonyle)  
**TosMic** : *para*.tolylsulfonylméthylisocyanure  
**T.fus** : Température de fusion  
**T. amb** : Température ambiante  
**W** : Watt

## Généralités expérimentales

### Résonance magnétique nucléaire:

Les spectres ont été enregistrés sur des appareils à transformée de Fourier

- Brüker avance DP 250 (**250 MHz** pour le  $^1\text{H}$ , **62,9** pour le  $^{13}\text{C}$ ) du département de Chimie de l'université Mentouri-Constantine.
- Brüker Avance AC 300 (**300 MHz** pour le proton et **75.47 MHz** pour le carbone-13) du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest CRMPS), université de Rennes 1.

Seules les fréquences de ces appareils seront précisées dans les parties expérimentales.

Les positions des pics (déplacement chimique) sont données en échelle  $\delta$  et exprimées en partie par millions (ppm), le TMS est utilisé comme référence interne ( $\delta=0$ ) dans la plupart des cas. Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré  $\text{CDCl}_3$  (sauf indication contraire) et extrapolés à dilution infinie. Les constantes de couplage ( $J$ ) sont exprimées en Hertz (Hz).

*Les notations suivantes sont utilisées* : **s** : singulet, **s<sub>L</sub>**: singulet large, **d** : doublet, **t** : triplet, **q** : quadruplet, **m** : multiplet, **dd** : doublet dédoublé, **td** : triplet dédoublé, **qd** : quadruplet dédoublé, **ddd** : doublet de doublet dédoublé,.

### Spectrométrie Infrarouge :

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Shimadzu F IR-8201 du laboratoire IR-UV-visible du département de chimie de la faculté des sciences exactes de l'université Mentouri-Constantine. Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr et les liquides dissous dans le Nujol. Les fréquences d'absorption sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

### Spectrométrie de masse et analyse élémentaire :

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre à haute résolution MAT 311 ou en positive electrospray (ESI) sur WATERS Q-TC mass spectrometry, et les analyses élémentaires effectuées sur un analyseur de type Thermo Finnigan Flash EA-1112 series du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest, Université de Rennes 1, France.

### Diffraction des rayons X :

Les mesures des intensités diffractées ont été réalisées sur un diffractomètre APEX II équipé d'un détecteur bidimensionnel KappaCCD du centre Centre de Diffractométrie X, UMR 6226

CNRS Unité Sciences Chimiques de Rennes, Université de Rennes I, France. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda_{K\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$ ).

### **Point de fusion :**

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil pour point de fusion à capillaire «Electrothermal Digital Melting Points Apparatus IA 9200» du laboratoire de synthèse organique (PHYSYNOR) de l'université Mentouri-Constantine, et n'ont pas été corrigés.

### **Chromatographies :**

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

### **Solvants et réactifs :**

- Le Diméthoxyéthane (DME), le Tetrahydrofurane (THF) et le toluène ont été distillés sur sodium/benzophénone.
- Le *N,N*-diméthylformamide (DMF) est conservé quelques heures sur CaCl<sub>2</sub> puis distillé et conservé sur tamis moléculaire (4 Å).
- Les amines (Et<sub>3</sub>N, *m*-anisidine, *isopropylamine*...) sont, en général, distillées sur hydruure de calcium (CaH<sub>2</sub>).
- L'oxychlorure de phosphore (POCl<sub>3</sub>), le dichlorométhane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) et l'acétonitrile (CH<sub>3</sub>CN) ont été distillés sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (pentoxyde de phosphore).
- L'éthanol (EtOH) et le méthanol (MeOH) sont distillés sur du magnésium en tournures, en présence d'iode.

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation.

Les autres produits commerciaux ont été, dans la majorité des cas, utilisés sans purification préalable.

# Sommaire

<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>12</b>
<b>PARTIE 1 :</b>	
<b>CHAPITRE 1 : LES DERIVES DE LA 2-PHENYLQUINOLEINE</b>	
I.1. Les dérivés de la quinoléine : quelques exemples	15
I.2. Les dérivés de la 2-phénylquinoléine	18
I.3. Les réactions de couplage	21
Rappel sur les réactions de couplage catalysées par le Palladium.	21
A. La réaction de couplage de Stille.	21
B. La réaction de couplage de Suzuki-Miyamura.	22
I.4. Résultats et discussions	25
I.4.1. Préparation du 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine	25
I.4.2. Les réactions de transformations (fonctionnalisation)	27
I.4.2.1. Préparation des esters et amides quinoléiques :	27
I.4.2.1.a. Préparation de l'acide quinoléique:	27
I.4.2.1.b. Préparation des 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxamides	28
I.4.2.1.c. Préparation des 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylates	30
I.4.3. Insertion du groupement phényle en position 2	32
I.4.3.1. Préparation des dérivés de la 2-phénylquinoléine	32
I.4.3.2. Synthèse des amines quinoléiques	34
I.4.3.3. Etude cristallographique de quelques dérivés	35
I.4.3.3.1. Le <i>N</i> -isopropyl-6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxamide <b>7a</b>	35
I.4.3.3.2. Le 6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxylate de cyclohexyle <b>8b</b>	37
I.4.4. Introduction de fonctionnalités sur le noyau aromatique	40
I.4.4.1. Introduction du groupement amine en position 5	40
I.4.4.1.1. Introduction du groupement nitro en position 5	40
I.4.4.1.2. Réaction de couplage avec l'acide phénylborique.	42
I.4.4.1.3. Réduction de groupement nitro.	43
I.4.4.2. Bromation du méthyle aromatique.	44
I.4.4.2.1. Etude cristallographique du 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylate de bromoéthyle <b>19</b> .	45
I.4.4.2.2. Bromation du 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle.	47
I.4.4.2.4. Introduction de groupement aldéhyde en position 6	50

I.5. Evaluation de l'activité antimicrobienne	50
I.5.1. Techniques d'études <i>in vitro</i> du pouvoir antimicrobien	51
I.5.1.1. Technique d'étude en phase vapeur	51
I.5.1.2. Technique d'étude sur milieu solide	52
I.5.2. Matériel et méthodes	54
I.5.2.1. Les micro-organismes	54
I.5.2.2. Préparation des suspensions de micro-organismes (inoculum)	55
I.5.2.3. Préparation des disques	55
I.5.2.4. Ensemencements des boîtes de pétri	55
I.5.2.5. Lecture des résultats	56
I.5.2.6. Détermination de la CMI	56
I.5.3. Tests antibactériens : résultats et discussion	57
I.6. Conclusion	59
I.7. Partie expérimentale	60
I.7.1 Préparation des matériaux de base :	60
I.7.1.1. Préparation 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carbaldéhyde <b>2</b>	60
I.7.1.2. Préparation de l'acide 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylique <b>3</b>	61
I.7.2. Les dérivés de la 2-chloro-6-méthylquinoléine substitués en position 3.	61
I.7.2.1. Préparation des dérivés de 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxamide <b>4</b>	62
I.7.2.2. Préparation des dérivés de 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylate <b>5</b>	63
I.7.3. Préparation des dérivés de la 6-méthyl-2-phénylquinoléine <b>6, 7, 8 et 9</b>	65
I.7.3.1. Préparation du 3-formyl-6-méthyl-2-phénylquinoléine <b>6</b>	65
I.7.3.2. Préparation des dérivés de 6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxamide <b>7</b>	66
I.7.3.3. Préparation des dérivés de 6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxylate <b>8</b>	68
I.7.3.4. Préparation des N-((6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)méthyl)-amines <b>9</b>	70
I.7.4. Introduction d'un groupement amino en position 5	71
I.7.4.1. Incorporation du groupement nitro	71
- Préparation de l'acide 6-méthyl-5-nitro-2-chloroquinoléin-3-carboxylique <b>10</b>	71
I.7.4.1.1. Préparation des dérivés de 2-chloro-6-méthyl-5-nitroquinoléin-3-carboxamide <b>11</b> et des 2-chloro-6-méthyl-5-nitroquinoléin-3-carboxylates <b>12</b>	72
I.7.4.1.2. Préparation de dérivés de 6-méthyl-5-nitro-2-phénylquinoléin-3-carboxamide <b>13</b> et du 6-méthyl-5-nitro-2-phénylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle <b>14</b>	73
I.7.4.2. Préparation des dérivés du 5-amino-6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxamide <b>15</b> et du 5-amino-6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle <b>16</b>	75



I.7.5. Fonctionnalisation du méthyle aromatique	76
I.7.5.1. Addition de la NBS	76
- Préparation du 1-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carbonyl)pyrrolidin-2,5-dione <b>17</b>	76
- Préparation du 2-chloro-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-6-méthyl-2-chloroquinoléine <b>18</b>	77
- Préparation du 6-méthyl-2-chloroquinoléin-3-carboxylate de bromoéthyle <b>19</b>	77
I.7.5.2. Bromation du méthyle aromatique	78
- Préparation du 6-(bromométhyl)-2-chloroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle <b>20</b>	78
- Préparation du 2-chloro-6-(dibromométhyl)quinoléin-3-carboxylate d'éthyle <b>21</b>	78
I.7.5.3. Réaction d'échange : addition de la morpholine	79
- Préparation du 2-morpholino-6-(morpholinométhyl)quinoléin-3-carboxylate d'éthyle <b>22</b>	79
- Préparation du 6-(bromométhyl)-2-phénylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle <b>23</b>	79
- Préparation du 6-(morpholinométhyl)-2-phénylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle <b>24</b>	80
I.7.5.4. Introduction d'un groupement formyle en 6	80
- Préparation du 2-chloro-6-formylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle <b>25</b>	80

## **PARTIE 1 :**

### **CHAPITRE 2 : LES 3-HETEROCYCLE-2-PHENYLQUINOLEINES**

I.1. Les systèmes hybrides : quelques éléments de bibliographie	81
II.2. Les 3-hétéroaryl-2-phénylquinoléines	84
II.3. Résultats et discussions	86
II.3.1. Préparation des précurseurs	86
II.3.2. Etude cristallographique de quelques dérivés.	88
II.3.2.1. Etude cristallographique du 3-acétyl-6-méthyl-2-phénylquinoléine <b>27</b>	88
II.3.2.2. Etude cristallographique de la chalcone <b>28b</b>	90
II.3.3. Préparation de 3-hétéroaryl-6-méthyl-2-phénylquinoléines.	92
II.3.3.1. Introduction d'hétérocycles contenant un seul hétéroatome	92
II.3.3.1a. Incorporation du pyrrole	92
II.3.3.1b. Incorporation de composés bicycliques	97
II.3.3.2. Introduction d'hétérocycles contenant deux hétéroatomes	101
II.3.3.2a. Incorporation du noyau pyrazole	101
II.3.3.2b. Incorporation du noyau oxazole	104
Etude cristallographique du 6-méthyl-3-(oxazol-5-yl)-2-phényl quinoléine <b>35</b>	107
II.3.3.2c. Incorporation de la structure azlactone (oxazolone)	109
II.4. Evaluation de l'activité antimicrobienne : résultats et discussions	112
II.5. Conclusion	113

II.6. Partie expérimentale	114
II.6.1. Préparation des précurseurs	114
II.6.1.1. Préparation du 1-(6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)éthanone <b>27</b>	114
- Préparation du 3-(2-hydroxyéthyl)-6-méthyl-2-chloroquinoléine <b>26a</b>	114
- Préparation du 1-(6-méthyl-2-chloroquinoléin-3-yl)éthanone <b>26b</b>	114
- Préparation du 1-(6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)éthanone <b>27</b>	115
II.6.1.2. Préparation des dérivés de cétones quinoléiques $\alpha,\beta$ -insaturés <b>28</b>	115
- Le 1-(2-aminophényl)-3-(6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)prop-2-ène-1-one <b>28a</b>	116
- Le 1-(2-méthylphényl)-3-(6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)prop-2-ène-1-one <b>28b</b>	116
II.6.2. Préparation de dérivés de 3-hétéroaryl-6-méthyl-2-phénylquinoléine	117
II.6.2.1. Hétérocycle contenant un seul hétéroatome	117
- Préparation du (4-(6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)-1 <i>H</i> -pyrrol-3-yl) (o.tolyl) méthanone <b>29</b>	117
- Préparation du 4-méthoxy-2-(6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)quinoléine <b>30</b>	117
- Préparation du 3-(hydroxyméthyl)-6-méthyl-2-phénylquinoléine <b>31</b>	118
- Préparation du 3-(bromométhyl)-6-méthyl-2-phénylquinoléine <b>32</b>	119
- Synthèse du dérivé de la 4-méthylcoumarine <b>33</b> .	119
II.6.2.2. Hétérocycle contenant deux hétéroatomes	120
- Préparation du 6-méthyl-3-(oxazol-5-yl)-2-phénylquinoléine <b>34</b>	120
- Préparation du 6-méthyl-2-phényl-3-(1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)quinoléine <b>35</b>	120
- Préparation du ( <i>Z</i> )-4-((6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)-méthylène)-2-phényloxazol-5( <i>4H</i> )-one <b>36</b> .	121

## **PARTIE 2 :**

### ***PREPARATION DE DERIVES POLYCYCLIQUES CONDENSES***

Introduction	123
I. Les Poly-hétérocycles : intérêt et utilisation	123
II. Quelques méthodes de synthèse de composés hétérocycliques et poly-hétérocycliques	128
III. La stratégie de synthèse	135
IV. Résultats et discussion	136
IV.1. Préparation du 6-méthyl-2-(méthylamino)quinoléin-3-carbaldéhyde	136
IV.2. Préparation des dérivés de la 1,8-naphthydrine	136
IV.3. Préparation de dérivé de la 8-azacoumarine	138

V. La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire : rappels	139
Préparation de composé tétra-cyclique condensé	143
VI. Conclusion	144
VII. Partie expérimentale	145
VII.1. Préparation du 6-méthyl-2-(méthylamino)quinoléin-3-carbaldéhyde	37 145
VII.2. Préparation de polycycles condensés fonctionnalisés	145
VII.2.1. Préparation des dérivés de la 1,8-naphthydrine	145
- Préparation du (2 <i>E</i> )-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle	38 146
- Préparation de l'acide (2 <i>E</i> )-3-(6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl) acrylique	39 146
- Préparation du 1,7-diméthyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[ <i>b</i> ][1,8]naphthyridine-3-carbonitrile	40 146
- Préparation du 1,7-diméthyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[ <i>b</i> ][1,8]naphthyridine-3-carboxylate d'éthyle	41 147
VII.2.2. Préparation de dérivé d'aza-coumarine	147
- Préparation du (2 <i>E</i> )-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle	42 147
- Préparation de l'acide (2 <i>E</i> )-3-(6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl) acrylique	43 148
- Préparation du 7-méthyl-2 <i>H</i> -pyrano[2,3- <i>b</i> ]quinoléin-2-one	44 148
VII.3. Préparation du composé tétra-cyclique	45 149
<b>CONCLUSION GENERALE</b>	150
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	152
<b>FORMULAIRE</b>	168
<b>RESUMES</b>	172
<b>ANNEXES : PUBLICATIONS</b>	

A chimie des hétérocycles est un domaine attractif, prometteur et en pleine évolution. Un nombre impressionnant de structures hétérocycliques répertoriées sont présentes dans les produits naturels ou produites par voie de synthèse (plus de 10 millions de composés). Ces structures sont parfois associées entre elles mais dans la plupart des cas, elles sont liées à des motifs structuraux très diversifiés. De par leur abondance et leur extraordinaire diversité, mais surtout en raison de leur vaste gamme d'activités aussi bien dans le domaine biologique, médicinal et autre pharmaceutique (vitamines, hormones, antibiotiques, anti-tumoraux...), que technique et technologique (inhibiteurs de corrosion, colorants, agents stabilisants...),<sup>1</sup> le rôle des composés hétérocycliques est devenu, à l'heure actuelle, de plus en plus important notamment dans la conception de nouvelles classes de composés d'importance médicinale.

Parmi les entités hétérocycliques répertoriées, les dérivés de la quinoléine constituent une classe de composés d'importance médicinale et/ou thérapeutique avérée.<sup>2</sup> Il est bien établi que les modifications structurales (mineures ou majeures) dans la structure d'une substance bioactive ou potentiellement active, d'origine naturelle ou synthétique, constituent une stratégie efficace afin de maximiser les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques souhaitables, et de réduire au minimum les propriétés indésirables de cette substance. Dans la continuité de travaux antécédents,<sup>3</sup> l'étude, que nous voulons entreprendre dans le cadre de cette thèse a pour objectif principal la préparation et l'identification structurale d'une nouvelle gamme de molécules de structures diversifiées possédant comme structure de base, le motif quinolyne.

---

<sup>1</sup> Eicher, T.; Hauptmann, S. in "The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications". 2<sup>nd</sup> ed., eds Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Germany, **2003**.

<sup>2</sup> (a) Ali, M. M.; Ismail, M. F.; El-Gaby, M. S. A.; Zahran, M. A.; Ammar, Y. A. *Molecules*, **2000**, *5*, 864-873. (b) Nasser, A. H. *Molecules*, **2000**, *5*, 826-834. (c) Rao, G. W.; Hu, W. X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3174-3176. (d) Pandey, S. K.; Singh, A.; Nizamuddin, A. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1188-1197. (e) Nasveld, P.; Kitchener, S. *Trans. R.Soc. Trop. Med. Hyg.* **2005**, *99*(1), 2-5. (f) Kournetsov, V. V.; Mendez, L. Y. V.; Gomez, C. M. M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 141. (g) Leatham, P.A.; Bird, H. A.; Wright, V.; Seymour, D.; Gordon, A. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* **1983**, *6*(2), 209-211. (h) Denny, W. A.; Wilson, W. R.; Ware, D. C.; Atwell, G. J.; Milbank, J. B.; Stevenson, R. J. *U. S. Patent.* **2006**, 7064117. (i) Mahamoud, A.; Chevalier, J.; Davin-Regli, A.; Barbe, J.; Pages, J. M. *Curr. Drug Targ.* **2006**, *7*(7), 843-847. (j) Muruganatham, N.; Sivakumar, R.; Anbalagan, N.; Gunasekaran, V.; Leonard, J. T. *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, *27*(10), 1683-1687 (k) Wilson, W. D.; Zhao, M.; Patterson, S.E.; Wydra, R. L.; Janda, L.; Streckowski, L.; Schinazi, R. F. *Med. Chem. Res.* **1992**, *2*, 102-110.

<sup>3</sup> (a) Rezig, R.; Chebah, M.; Rhouati, S.; Ducki, S.; Lawrence, N.; *J. Soc. Alger. Chim.* **2000**, *10*, 111. (b) Moussaoui, F.; Belfaitah, A.; Debache, A.; Rhouati, S. *J. Soc. Alger. Chim.* **2002**, *12*, 71. (c) Kedjadja, A.; Moussaoui, F.; Debache, A.; Rhouati, S.; Belfaitah, A. *J. Soc. Alger. Chim.* **2004**, *14*, 225. (d) Menasra, H.; Debache, A.; Rhouati, S.; Belfaitah, A. *J. Alger. Med.* **2004**, *13*, 73. (e) Bouraiou, A.; Debache, A.; Rhouati, S.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 329.

Les systèmes aromatiques tricycliques de type [2+1], structure rencontrée dans le cas des 2-phénylquinoléines,<sup>4</sup> représentent une classe de composé hautement actifs, ils sont considérés comme des intercalants d'ADN d'où certaines activités anti-tumorales déjà démontrées,<sup>5</sup> les agents intercalant étant des molécules planes qui s'intercalent parallèlement au sein de deux paires de bases de la double hélice d'ADN. Par leur liaison avec l'ADN, elles bloquent la synthèse de l'ADN et de l'ARN, et peuvent entraîner la scission de l'ADN.

D'autre part des études ont montré que la présence de groupement aryle en position 2 du noyau quinoléine confère à ces composés des propriétés antibactériennes remarquables et que ces derniers jouent un rôle significatif dans la découverte de nouveaux produits bactéricides.<sup>6</sup>

L'incorporation de groupements fonctionnels nouveaux sur le noyau quinoléine possédant un groupement phényle en position 2 peut lui conférer une activité et/ou utilité particulière.

Dans cet objectif, on se propose de procéder à la synthèse et à l'identification structurale de dérivés de la 2-phénylquinoléine porteurs de diverses fonctionnalités (amide, ester, amines et autres hétérocycles) en 3, d'un groupement amine en position 5 et/ou d'un groupement halogénométhyle, amine et autre carbonyle en position 6.

On notera également que pour améliorer le profil pharmacologique des dérivés de la quinoléine, un certain nombre de travaux ont été réalisés dont le couplage du motif benzopyridine avec des entités hétérocycliques de structures diverses.<sup>7</sup> Un certain nombre de composés comportant principalement des hétérocycles contenant les atomes d'azote et/ou d'oxygène tel que le noyau pyrazole, oxazole, coumarine, pyrrole..., ont montré une activité pharmacologique remarquable.<sup>8</sup>

---

<sup>4</sup> (a) Atwell, G. J.; Bos, C. D.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1048-1052. (b) Atwell, G. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 396-401.

<sup>5</sup> (a) Krishnamurthy, M.; Gooch, B. D.; Beal, P. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 63-66. (b) Bennacef, I.; Perrio, C.; Lasne, M.; Barre, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2161-2165.

<sup>6</sup> (a) Nilsson, J.; Nielsen, E.; Liljefors, T.; Nielsen, M.; Sterner, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5713-5716. (b) Jason, M. E.; Robert, W. C.; Mark, C.; Gary, G. C.; Peter, H. H.; Brian, A. J.; MacLeod, A.; Rose, M.; Georgina, M. L.; Elena, M.; Fraser, M.; Michael, R.; Inmaculada, R.; Michael, G. N. R.; Bindi, S.; Kwei, L.T.; Brian, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5748-5751.

<sup>7</sup> (a) Simeon, M.; John, N.; Georgia, L.; Eleni, Vasiliki, K. G.; Dimitrios T.; Pavlos, N. Nikolaos, C.; Georgios, T. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2007**, *29*, 742-744. (b) Kaila, N.; Janz, K.; de Bernardo, S.; Bedard, P.W.; Camphausen, R.T.; Tam, S.; Tsao, D. H. H.; Keith J. C.; Nutter, C. N.; Shilling, A.; Sciame, R. Y.; Wang, Q. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 21-39.

<sup>8</sup> (a) Castagnolo, D.; Manetti, F.; Radi, M.; Bechi, B.; Pagano, M.; De Logu, A.; Meleddu, R.; Saggi, M.; Botta, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5716-5721. (b) Iwanowicz, E. J.; Watterson, S. H.; Guo, J.; Pitts, W. J.; Murali Dhar, T. G.; Shen, Z.; Chen, P.; Gu, H. H.; Fleener, C. A.; Rouleau, K. A.; Cheney, D. L.; Townsend, R. M.; Hollenbaugh D. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2059-2063. (c) Kargaokar, S. S.; Patil, P. H.; Shah, M. T.; Parekh, H. H. *Indian J. Pharm. Sci.* **1996**, *58*, 222-225.

Le travail réalisé s'articule autour de deux thèmes principaux : la préparation de dérivés de la 2-phénylquinoléine originaux et la synthèse de composés polycycliques condensés nouveaux incorporant dans leur structure un motif benzopyridine.

La première partie de ce travail, qui est composé de deux chapitres, est consacrée exclusivement à la préparation et à la fonctionnalisation de dérivés de la 2-phénylquinoléine. Dans le premier chapitre, trois séries de dérivés de 2-phénylquinoléine porteurs d'une fonctionnalité en position 3 tel que le groupement amide, ester et autre amine ont été réalisés. La fonctionnalisation du noyau benzénique riche en électrons par l'incorporation d'un groupement électrophile ( $\text{NO}_2^+$ ) en position 5 du dérivé quinoléique puis sa transformation en amine a été également envisagée et effectuée. L'introduction de groupement halogène sur le méthyle aromatique en position 6 par une réaction de bromation en présence de peroxyde (NBS/ $\text{Bz}_2\text{O}_2$ ) puis sa transformation en dérivé aminé a été également explorée. De même, le méthyle aromatique a été converti en aldéhyde avec un excellent rendement.

Le second chapitre concerne la préparation de dérivés de la 2-phénylquinoléine liés à des hétérocycles de structures aussi diverses que variées tel que le motif pyrazole, pyrrole, quinoléine, coumarine, isoxazole et autre oxazolone par l'utilisation de réactions et autres séquences réactionnelles appropriées.

Chacun de ces deux chapitres est accompagné d'une évaluation du pouvoir antibactérien de quelques composés choisis, vis-à-vis de souches standardisées.

La deuxième partie est réservée à la préparation de composés polycycliques à système rigide (polycycles condensés) fonctionnalisés dérivés de la 8-aza-coumarine et de la 1,8-naphthydrine, à partir du 6-méthyl-2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde. Le comportement de composés tricycliques préparés vis-à-vis de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine non stabilisé, est également examiné.

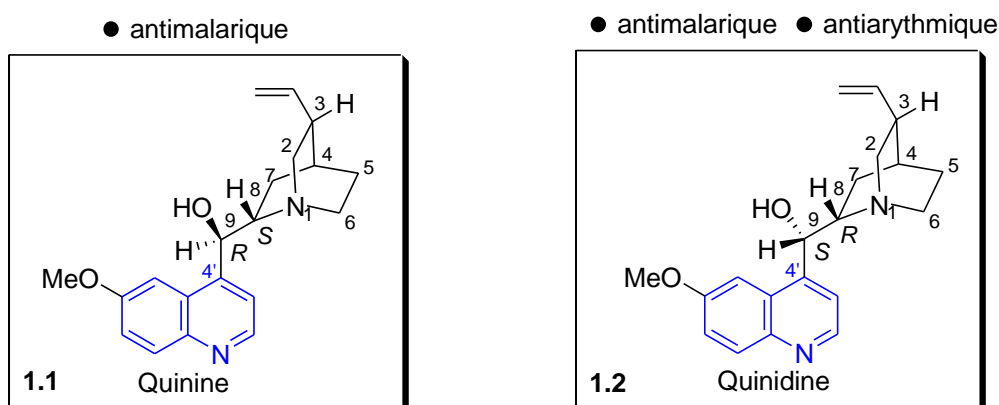
Chaque thème exploré au cours de cette thèse contient, outre les données bibliographiques les plus intéressantes sur le plan activité biologique, les différentes méthodes de synthèse utilisées pour accéder aux différents types de composés recherchés. Les résultats auxquels nous sommes parvenus, aussi bien sur le plan chimique que dans la détermination de l'activité biologique (tests antibactériens) des produits préparés sont exposés et commentés.

Enfin, cette thèse sera clôturée par une conclusion et les perspectives envisagées. Certains travaux réalisés au cours de cette thèse ont fait l'objet publications parues : *Lett. Org. Chem.* (02) et *Acta cryst. E* (03) dont des copies figurent en annexe, et de communications orales et affichées au cours de manifestations scientifiques.

## I.1. Les dérivés de la quinoléine

Le motif quinolyle est présent dans un grand nombre de biomolécules de structures aussi diverses que variées à activité biologique démontrée.<sup>9,10</sup> Quelques exemples de composés extraits de produits naturels et obtenus par voie de synthèse sont illustrés dans ce qui suit :

La *Quinine* **1.1**, extraite de *Cinchona succiruba* (*Rubiaceae*), est le plus ancien et le plus connu de dérivés de la quinoléine. Sous forme de chlorhydrate, elle a une bonne résorption au niveau de l'intestin grêle et possède une action aussi bien préventive que curative contre le paludisme. La quinine est également utilisée comme vasodilatateur coronarien.<sup>11</sup> Son énantiomère naturel, la *Quinidine* **1.2**, présente également des propriétés de régulateur du rythme cardiaque.<sup>12</sup>



La *Chloroquine* est le premier antimalarique de synthèse.<sup>13</sup> Un des ses dérivés, le *Plaquenil*,<sup>14</sup> est utilisé en particulier dans le traitement de l'arthrose rhumatoïdale et de lupus érythémateux. Le *Nibiol* **1.4** est le plus connu des dérivés de la 8-hydroxyquinoléine.<sup>15</sup>

<sup>9</sup> Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 223.

<sup>10</sup> (a) Korolhovas, A.; Burckhaultre, J. H. "Essentials of Medicinal Chemistry". Ed. Wiley Interscience Pub. New York, **1983**, p. 404. (b) Budavan, S. M.; Rahway, N. J. "The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, Biologicals", 11<sup>th</sup> Ed. **1989**. (c) Dorvault, F. «L'Officine», XXI<sup>e</sup> ed. Eds. Vigot, Paris, **1982**, pp.316, 346, 1017. (d) Pocidalo, J. J. «Les nouvelles quinolones», Ed. Arnette, Paris. **1985**. (e) Allain, P. «Les médicaments», 3<sup>ème</sup> Ed., CdM Editions, **2000**. (f) Wright, C. W.; Jaddac-Kyereme, J.; Breen, A. G.; Brown, J. E.; Cox, M. F.; Croft, S. L.; Gokcek, Y.; Kendrick, H.; Phillips, R. M.; Pollet, P. L. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3187. (g) Sahu, N. S.; Pal, C.; Mandal, N. B.; Banerjee, S.; Raha, M.; Kundu, A. P.; Basu, A.; Ghosh, M.; Roy, K.; Bandyopadhyay, S. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1687. (h) Gaudernak, E.; Seipelt, j.; Triendl, A.; Grassauer, A.; Kuechler, E. *J. Viro*, **2002**, 76, 6004. (i) Inda, A.; Nishino, H.; Kuchide, M.; Takayasu, J.; Mukainaka, T.; Nobukuni, Y.; Okuda, M.; Tokuda, H. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, 24, 1282.

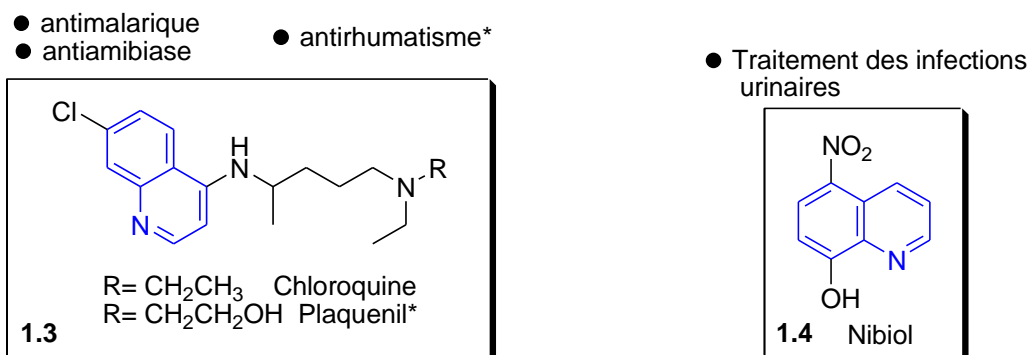
<sup>11</sup> (a) Solomon, W. "The Chemistry of Alkaloids", Van Nostrand Reinhold. Ed. S. W. Pelletie, New York, **1970**, p. 301. (b) Wade, J. J. *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 941. (c) Dorvault, F. «L'Officine», XXI<sup>e</sup> Ed., Eds. Vigot, **1982**, p. 1331.

<sup>12</sup> Allinger, N. L.; Cava, M. P.; de Jong, D. C.; Johnson, C. R.; Lebel, N. A.; Stevens, C. A. «Chimie Organique». Edscience/ Mc Graw- Hill, **1975**, p. 774.

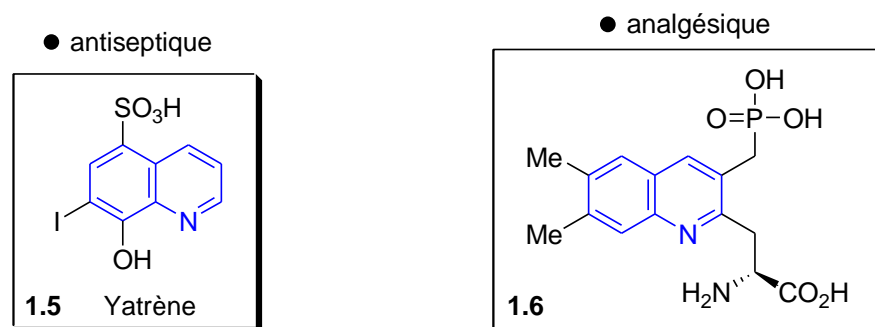
<sup>13</sup> (a) Su, X. Z.; Kirkman, L. A.; Fujioka, H.; Wellems, T. E. *Cell.* **1997**, 91, 593. (b) Dorvault, F. «L'Officine», XXI<sup>e</sup> ed., Eds. Vigot, Paris, **1982**, p. 1725.

<sup>14</sup> Dorvault, F. «L'Officine», XXI<sup>e</sup> ed., Eds. Vigot, Paris, **1982**, p. 1065.

<sup>15</sup> Dorvault, F. «L'Officine», XXI<sup>e</sup> ed., Eds. Vigot, Paris, **1982**, p. 346.



Le *Yatrène* est décrit comme un antiseptique efficace<sup>16</sup> et le composé **1.6** est utilisé dans le traitement de la douleur (analgésique).<sup>17</sup>



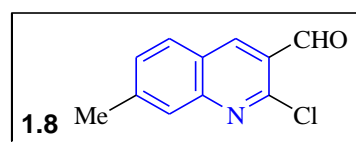
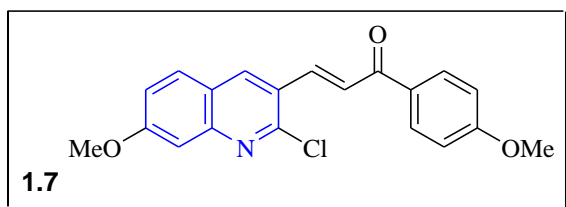
La mise au point de nouvelles méthodologies de synthèse de molécules à visée thérapeutique contenant comme structure de base le noyau quinolyle, développée dans notre laboratoire et l'évaluation biologique de certains produits préparés (chalcones et aldéhydes), a donné des résultats encourageants. Le 3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-1-(4-méthoxyphényl)-propène-2-one **1.7** par exemple, préparé dans notre laboratoire, a montré une activité anticancéreuse (cytotoxicité) envers les cellules humaines K 562 (ID < 7.5 µg/mL).<sup>3a</sup> Il a été également démontré que certains de ces dérivés possèdent certaines potentialités immunomodulatrices *in vivo* et qu'ils stimulent les macrophages de la muqueuse ainsi que d'autres cellules telles les lymphocytes. Une corrélation entre la structure de ces composés et leur activité immuno-stimulante a été mise en évidence, avec un effet optimal pour le 7-méthyl-2-chloro-3-formylquinoléine **1.8**. Ce dernier possède également de bonnes propriétés antioxydantes (effet scavenger > 85% à une concentration de 80 mM).<sup>18</sup>

<sup>16</sup> Milne, G. W. A. "Gardener's commercially Important Chemicals synonyms, Trade Names, and properties". Ed. John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, **2005**, pp 339.

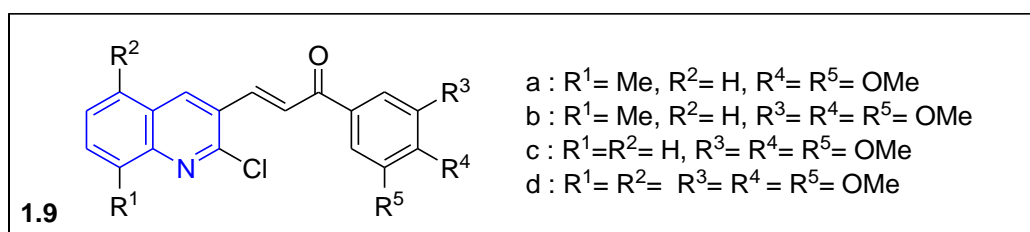
<sup>17</sup> Krishnamurthy, M.; Barry D. Gooch, B. D.; Beal, P. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 63-66.

<sup>18</sup> (a) Laalaoui, K.; Bendjeddou, D.; Menasra, H.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Satta, D. *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.* **2003**, *41A*, 255. (b) Laalaoui, K. « *Thèse de doctorat d'état* », Université Mentouri-Constantine, **2003**.

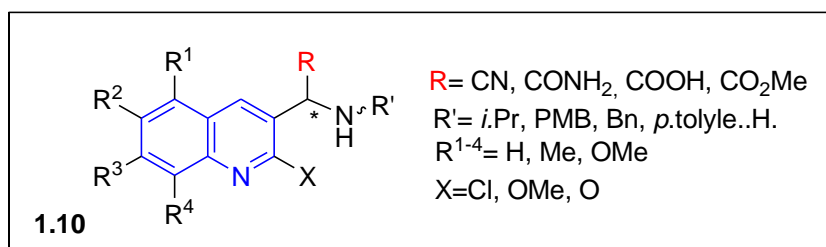




Certains dérivés de chalcones quinoléiques originales **1.9**, préparés dans notre laboratoire, ont montré une activité antibactérienne intéressante envers certaines souches telles l'*Escherichia coli*, le *K. Pneumoniae* et le *Staphylococcus aureus*.<sup>19</sup>



Récemment, certains travaux développés par notre équipe de recherche se sont concrétisés par la synthèse, en série racémique et en version asymétrique, de dérivés d' $\alpha$ -aminoacides non protéinogéniques originaux contenant le motif quinolyle **1.10**.<sup>20</sup>



Ces résultats probants et encourageants nous ont amené à orienter nos efforts vers la synthèse d'analogues de composés bioactifs tel les dérivés contenant un système tricyclique de type [2+1], les dérivés de la 2-phénylquinoléine.

<sup>19</sup> (a) Bouraiou, A. « *Mémoire de magistère* ». **2004**, Université Mentouri-Constantine. (b) Daoud, F.; Bahi, D. « *Mémoire d'ingénieur d'état* ». **2005**. Université Mohamed Boudiaf. M'sila.

<sup>20</sup> (a) Ladraa, S.; Berrée, F.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 749-752. (b) Ladraa, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Acta Cryst.* **2009**, *C65*, o475-o478. (c) Belfaitah, A.; Ladraa, S.; Bouraiou, A.; Benali Cherif, N.; Debache, A.; Rhouati, S. *Acta Cryst.* **2006**, *E62*, o1355.

## I.2. Les dérivés de la 2-phénylquinoléine

L'intérêt suscité par cette classe de composés, les dérivés de la 2-phénylquinoléine, et l'efficacité démontrée de certains d'entre eux notamment en chimiothérapie, nous a amené à concentrer notre attention principalement sur la synthèse d'analogues nouveaux de ces dérivés bioactifs.

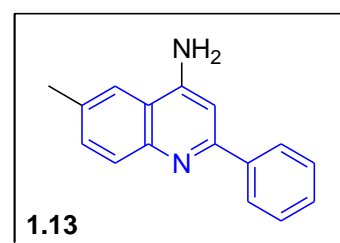
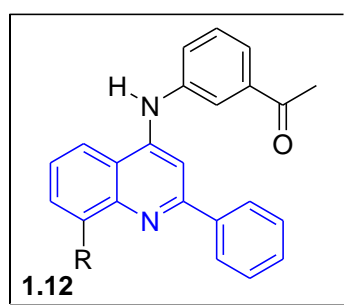
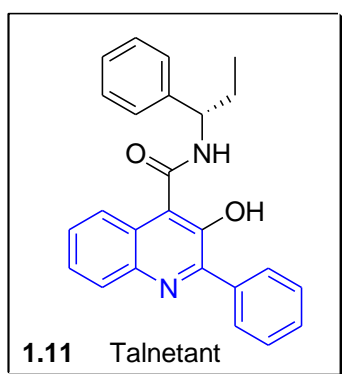
Le cancer (en latin « crabe ») est une maladie caractérisée par une multiplication anarchique de cellules. Cette multiplication échappe à tout contrôle et peut être localisée dans n'importe quel viscère et autre organe du corps. Le développement de cette pathologie, qui reste fatale dans la plupart des cas, est dû à certains facteurs "carcinogènes" ou "cancérogènes" qui peuvent être génétiques, environnementaux (virus, irradiation, substances polluantes, ondes électromagnétiques), et/ou relatifs au mode de vie (tabac, alcool, alimentation, exposition au soleil, surpoids...) Actuellement, plusieurs traitements du cancer sont disponibles, comme par exemple la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie. La combinaison de ces trois modes de traitement est utilisée pour guérir un certain nombre de cancers ou diminuer la prolifération des cellules cancéreuses, ce qui permet d'augmenter fortement l'espérance de vie des patients atteints par cette maladie.

Bien qu'existant depuis de nombreuses années, la chimiothérapie est toujours encore en cours de développement. De nombreux composés ont été synthétisés dans l'objectif de trouver des médicaments plus efficaces, plus sélectifs et surtout présentant moins d'effets secondaires. Parmi les molécules synthétisées se trouve les dérivés de la 2-phénylquinoléine tel que le groupe des indolocarbazoles, dont la *Rébeccamycine*, la *Staurosporine* sont les représentants les plus connus.

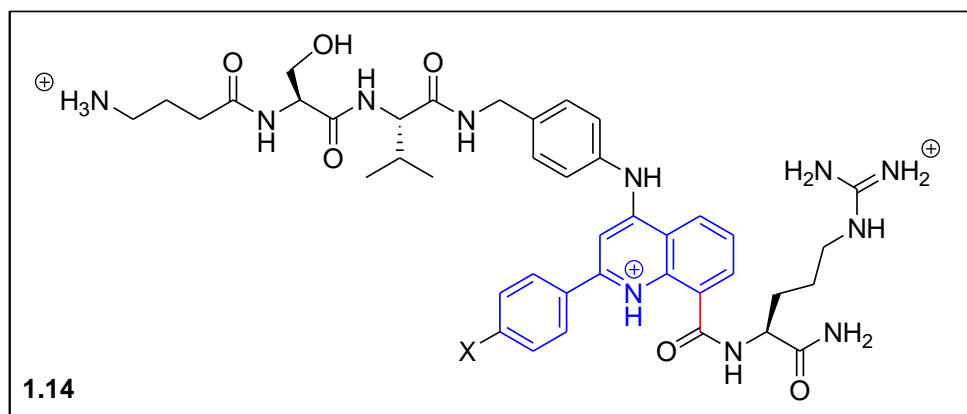
Les agents intercalants, généralement des dérivés tricycliques ou tétracycliques, sont des molécules planes qui s'intercalent parallèlement entre deux paires de bases de la double hélice de l'ADN, ce qui conduit à une déformation de la double hélice. Les enzymes de réplication ne peuvent plus alors reconnaître les séquences de l'ADN, ce qui inhibe la transcription et conduit à l'apoptose.

Il a été démontré qu'un certain nombre de systèmes aromatiques tricyclique 2+1, cas des dérivés de la 2-phénylquinoléine, présentent une activité biologique avérée. Ces composés représentent une classe de composés hautement actifs et ils sont considérés comme des intercalants d'ADN. Cette propriété leur confère une activité anti-tumorale démontrée. Les quelques exemples cités ci-après illustrent l'importance de ces composés.

Le 3-hydroxy-2-phényl-*N*-(1-phénylpropyl) quinoléin-4-carboxamide ou Talnetant (SB-223, 412) **1.11** est un antagoniste des récepteurs de la neurokinine 3 (NK-3) développé par la firme pharmaceutique *Glaxo-Smith-Kline*. Il est actuellement en recherches cliniques pour plusieurs fonctions différentes, et notamment comme médicament antipsychotique potentiel pour le traitement de la schizophrénie.<sup>21</sup> Ce composé est décrit également comme un agent antimitotique qui inhibe la croissance cellulaire au stade de la mitose induisant ainsi un blocage de l'assemblage de la tubuline.<sup>22</sup> Les composés **1.12** et **1.13** possèdent une activité anti-tumorale avérée.<sup>23</sup>



Le composé **1.14** possède une affinité avec des peptides de l'ARN.<sup>24</sup>



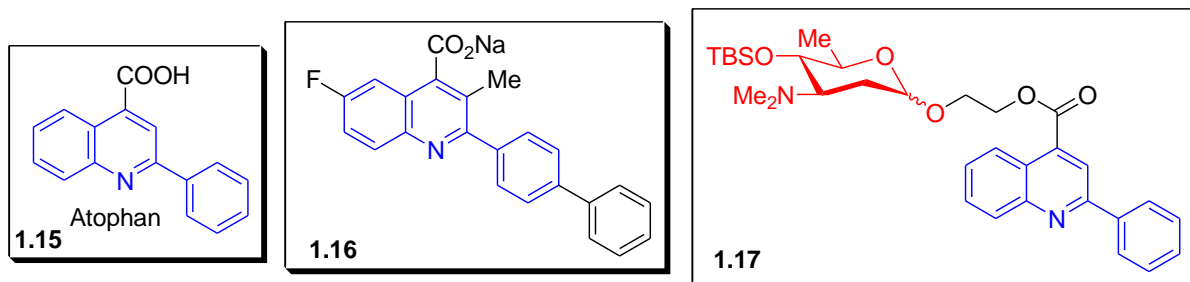
<sup>21</sup> Dawson, L. A.; Cato, K. J.; Scott, C.; Watson, J. M.; Wood, M. D.; Foxton, R.; de la Flor, R.; Jones, G.A.; Kew, J. N.; Cluderay, J. E.; Southam, E.; Murkitt, G. S.; Gartlon, J.; Pemberton, D. J.; Jones, D. N.; Davies, C. H.; Hagan, J. *Neuropsychopharmacology*. **2008**, 33(7), 1642-1652.

<sup>22</sup> Bennacef, I.; Tymciu, S.; Dhilly, M.; Lasne, M. C.; Debruyne, D.; Perrio, C.; Barré, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 4533-4541

<sup>23</sup> Zhao, Y. L.; Chen, Y. L.; Shuo, F.; Cherg, C.; Tzeng, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 792-797.

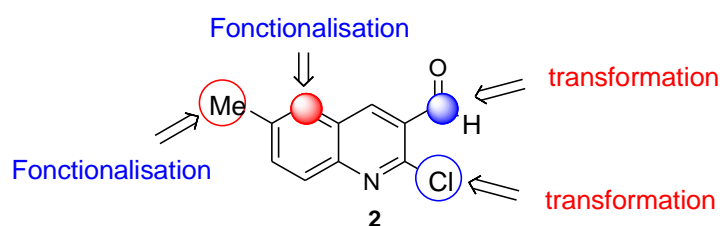
<sup>24</sup> Krishnamurthy, M.; Gooch, B. D.; Beal, P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 639-645

L'acide 2-phénylquinoléin-4-carboxylique (Atophan) **1.15**, de par son action sur l'excrétion urinaire de l'acide urique, est utilisé dans le traitement de la goutte et des rhumatismes.<sup>25</sup> Le *Bréquinar* **1.16**, commercialisé sous forme de sel de sodium, est un inhibiteur de l'enzyme DHODEHase, (*human dihydroorotate dehydrogenase*),<sup>26</sup> alors que le composé hybride **1.17** est un agent intercalant d'ADN obtenu par voie photochimique, il provoque des coupures simples de brins au niveau de l'ADN.<sup>27</sup>



Les différents exemples cités montrent l'intérêt généré par les dérivés de la 2-phénylquinoléine, notamment en chimie thérapeutique. Le thème qui sera développé dans ce qui suit est orienté principalement vers la synthèse de molécules possédant le système tricyclique [2+1] comme structure de base et diversement fonctionnalisés.

Notre travail portera sur la synthèse de dérivés originaux de la 2-phénylquinoléine comportant diverses fonctionnalités sur des sites préalablement ciblés, en utilisant le 6-méthyl-2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde **2** comme intermédiaire-clé. De par sa structure, ce composé, confine l'ensemble des investigations envisagées (Fig. **1.18**).



**Figure 1.18**

<sup>25</sup> Dorvault, F. « *L'Officine* », XXI<sup>e</sup> éd. Eds. Vigot, Paris, **1982**, p. 35.

<sup>26</sup> Boa, A. N.; Clark, S.; Hirst, P. R.; Westwood, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9299-9302.

<sup>27</sup> Toshima, K.; Takano, R.; Maeda, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3733-3735.

### I.3. Les réactions de couplage

#### Rappel sur les réactions de couplage catalysées par le Palladium.

L'utilisation en synthèse organique des complexes au Palladium dans les réactions de couplage s'est particulièrement développée au cours des dernières années. En effet, les complexes employés comme catalyseurs s'adaptent à un grand nombre de substrats et de réactions, et sont compatibles avec la présence de toute une gamme de fonctionnalités diverses (cétones, aldéhydes, alcools, groupements soufrés...). Les complexes au Palladium sont peu toxiques et facilement éliminés, ce qui leur confère une large utilisation aussi bien dans les laboratoires de recherche qu'en milieu industriel. Quatre grands types de réaction de couplage mettant en jeu un dérivé halogéné et un substrat (alcane, alcène ou alcyne) sont rapportés dans la littérature : le couplage de *R. F. Heck*,<sup>28</sup> sans doute le plus répandu des réactions palladocatalysés, qui a lieu entre un composé halogéné et un alcène, celui de *K. Sonogashira*<sup>29</sup> concerne les alcynes, alors que les couplages de *J. K. Stille* et de *Suzuki-Miyamura* impliquent des halogénoalcane comme substrats.

#### A. La réaction de couplage de *Stille*.

Les réactions de couplage catalysées par des complexes au palladium, qui impliquent des dérivés stannylés, ont été développées au cours des années 80. Ce type de réaction est connu sous le nom de couplage de *J. K. Stille*.<sup>30</sup>

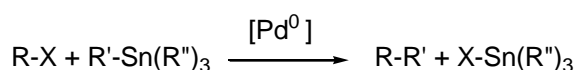


Schéma 1

De nombreux travaux concernant le mécanisme de cette réaction ont été réalisés et notamment ceux de *V. Farina et Coll.*<sup>31</sup> d'une part et *A. L. Casado et Coll.*<sup>32</sup> d'autre part, qui ont fournis de nombreuses informations aussi bien sur le plan quantitatif que qualitatif. Ils ont montré que la réaction de trans-métallation est une étape limitante dont la vitesse est dépendante de la nature du groupement transféré par l'organostannane. Cette migration suit généralement

---

<sup>28</sup> Heck, R. F. "Palladium Reagents in Organic Synthesis", Ed. Academic-Press, London, 1985.

<sup>29</sup> (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470. (b) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46-49. (c) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084-121.

<sup>30</sup> Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508-524.

<sup>31</sup> Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905-5911.

<sup>32</sup> (a) Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics*, **1998**, 17, 954-959. (b) Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8978-8985.

l'ordre suivant : alcynyle > alcényle > aryle > allyle > benzyle >>>alkyle. Ces auteurs ont également montré que la création, par dissociation d'un ligand phosphine, d'un site de coordination sur le métal était un élément-clé de l'étape de trans-métallation. Ainsi l'utilisation de ligands tels que la trifurylphosphine ou la triphénylarsine, qui possèdent un pouvoir nucléofuge et dissociant plus important que la triphénylphosphine, a conduit à une augmentation remarquable de la vitesse de la réaction.

Les principaux avantages de la réaction de *J. K. Stille* résident dans sa compatibilité avec une grande variété de groupes fonctionnels, l'accès aisé aux organostannanes ainsi que la stabilité de ces derniers. Néanmoins, il existe des inconvénients notables, tels que la toxicité des sels d'étain et l'élimination parfois difficile des résidus organostannylés.<sup>33</sup> Cette toxicité se trouve nettement réduite par l'utilisation de dérivés tel que les tributylstannanes, de trihalogénostannanes<sup>34</sup> ou encore les sels d'étain en quantités catalytiques.<sup>35</sup>

## B. La réaction de couplage de Suzuki-Miyamura.

Le couplage de *A. Suzuki* est une réaction très utilisée en chimie. Elle permet la formation d'une liaison C-C entre une espèce organo-borylée, en général un acide ou un ester boronique, et un dérivé halogéné (chloré, bromé ou iodé) ou un triflate (OTf) en présence d'un catalyseur au palladium, un ligand phosphine et une base (Schéma 2).<sup>36</sup> Les bases peuvent être utilisées en solution aqueuse ou en suspension dans des solvants tels que le dioxane, le DMF, le DME ou le THF. Plus récemment, des composés organiques sous formes sels fluorés, les organotrifluoroborate de type R-BF<sub>3</sub>K, ont été employés avec succès lors de réaction de couplage avec des dérivés halogénés.<sup>37</sup> La réaction de *Suzuki* a également l'avantage d'être compatible avec de nombreuses fonctions organiques et ne génère pas de sous-produits toxiques.

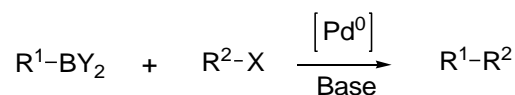


Schéma 2

<sup>33</sup> Salomon, C. J.; Davelon, G. O.; Mascaretti, O. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9220-9222.

<sup>34</sup> Roshchin, A. I.; Bumagin, N. A.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 125-128.

<sup>35</sup> Maleczka, R. E.; Terstiege, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9622-9623.

<sup>36</sup> (a) Suzuki, A. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178-184. (b) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419-422. (c) Miyamura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *97*, 2457-2483. (d) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.

<sup>37</sup> Alacid, E.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2321-2327

La réaction de couplage de Suzuki-Miyamura se déroule selon un cycle catalytique composé de quatre phases :

- **L'addition oxydante** : le palladium s'insère dans la liaison R-X et passe du degré d'oxydation 0 à +II.
- **L'activation** : l'halogène est substitué par un nucléophile provenant de la base, ce qui a pour incidence une activation de l'espèce contenant le palladium de degré d'oxydation II).
- **La trans-métallation** : L'acide boronique est préalablement transformé en sel puis le groupement R<sup>1</sup> est échangé (formation du complexe R<sup>2</sup>-Pd-R<sup>1</sup>).
- **L'élimination réductrice** : le palladium (0) est régénéré

Mécanisme du couplage de *Suzuki-Miyamura* :

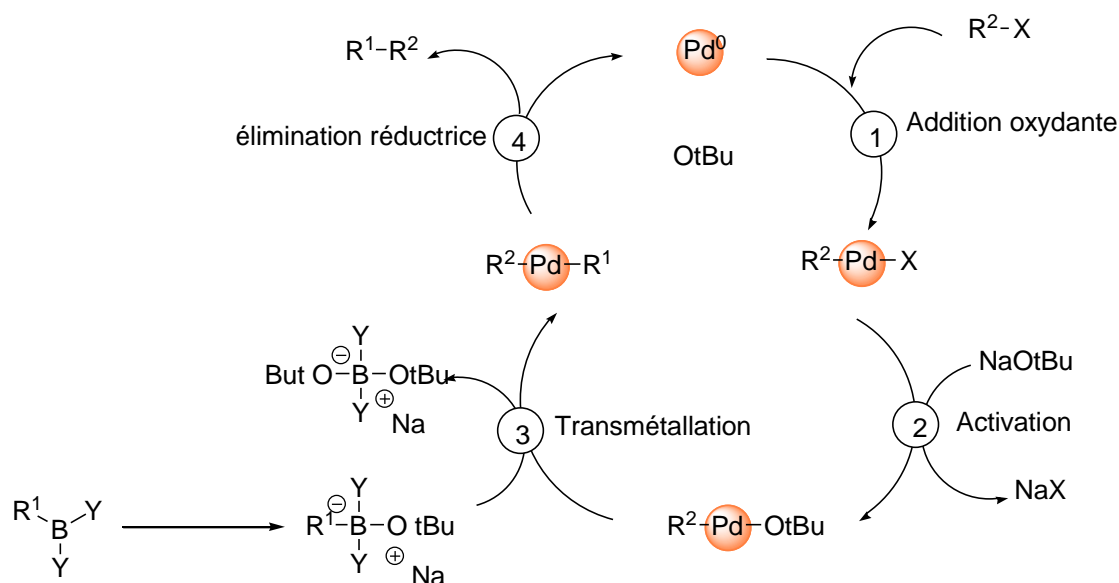


Schéma 3

Comme le montre le cycle catalytique précédent, la réaction de *Suzuki* met en jeu traditionnellement une source de palladium (0). Cependant, il existe dans la littérature quelques exemples de couplage utilisant en lieu et place de celui-ci, du palladium (II).

Ainsi, *B. M. Novak* et *T. I. Wallow* décrivent en 1994, l'utilisation de la réaction de couplage de *Suzuki* en présence de sources de palladium sans ligand phosphine, le catalyseur introduit étant sous la forme Pd(II) (schéma 4). Les catalyseurs les plus efficaces se sont avérés être Pd(OAc)<sub>2</sub> et Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (98% de conversion).<sup>38</sup>

<sup>38</sup> Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034-5037.

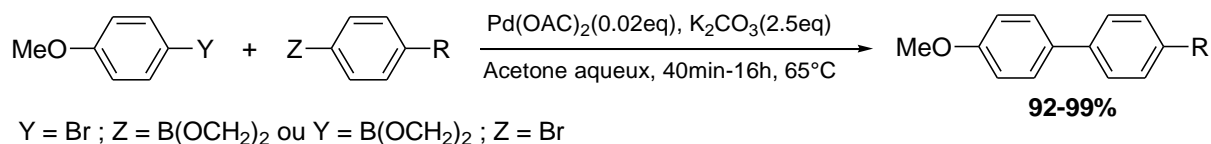


Schéma 4

En 2005, le même type de réaction est étudié dans un mélange eau/polyéthylène glycol en présence de Pd(OAc)<sub>2</sub> et de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, à 50°C.<sup>39</sup> Les dérivés bromés et iodés conduisent aux produits de couplage en 15 à 30 minutes avec des rendements compris entre 94 et 99%, tandis que les dérivés chlorés donnent des rendements inférieurs malgré des temps de réaction plus longs. La même année, G. Zhang utilise le Pd/C 10% dans un mélange EtOH/H<sub>2</sub>O à 0°C en présence de base, les plus efficaces étant les sels de carbonate (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).<sup>40</sup> Les produits de couplage sont alors obtenus avec d'excellents rendements (94-100%) en seulement quelques heures.

Récemment,<sup>41</sup> cette procédure a été utilisée avec succès dans la préparation régio et stéréosélective d'énynes conjugués à partir de bromure d'éthynyle et d'oléfines non activées dans le DMF.

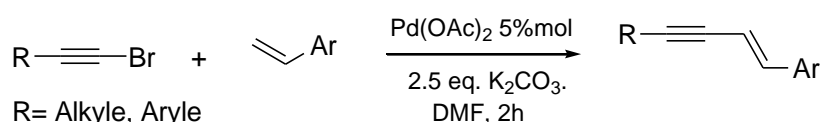


Schéma 5

Pour notre part nous avons opté pour l'utilisation de la réaction de couplage de *Suzuki-Miyamura* dans la préparation de dérivés de la 2-phénylquinoléine diversement substitués. Ce choix trouve sa motivation dans ce qui suit: la mise en œuvre de la réaction est relativement aisée, les sous produits de la réaction sont non toxiques et facilement éliminés, la disponibilité des réactifs ainsi que l'expérience acquise dans ce type de réaction.

<sup>39</sup> Liu, L.; Zhang, Y.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6122-6125.

<sup>40</sup> Zhang, G. *Synthesis* **2005**, *4*, 537-542.

<sup>41</sup> Yanmei, W.; Azhong, W.; Huanfeng, J.; Shifa Z.; Liangbin H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5736-5739



## I.4. Résultats et discussions

Dans tout le travail que nous avons entrepris relatif à la préparation de dérivés de la 2-phénylquinoléine diversement fonctionnalisés en position 3 (amide, ester, amine), en position 5 (nitro, amine) ainsi que l'incorporation de groupement halogéné sur un méthyle aromatique, nous avons choisi le 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine comme matériau de base pour l'ensemble de nos investigations. Le choix de ce composé est basé sur la présence de sites favorables aux transformations chimiques envisagées, le chlore en position 2 (réaction de couplage), une fonction aldéhyde en 3 (transformation en amide, ester et autre amine), un méthyle en position 6 (halogénéation) et une position 5 libre qui peut faire l'objet d'une substitution de type électrophile.

### I.4.1. Préparation du 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine

Le 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine est obtenu, suivant la méthode décrite par *O. Meth-Cohn*,<sup>3,42</sup> en deux étapes. La première consiste à préparer l'acétanilide **1** par une réaction d'acylation d'amines aromatiques correspondantes. L'addition du réactif de *Vilsmeier* ( $\text{POCl}_3/\text{DMF}$ ) dans un rapport 7/3 à l'acétanilide, constitue la deuxième étape.

Mécanisme détaillé de la formation des dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine.

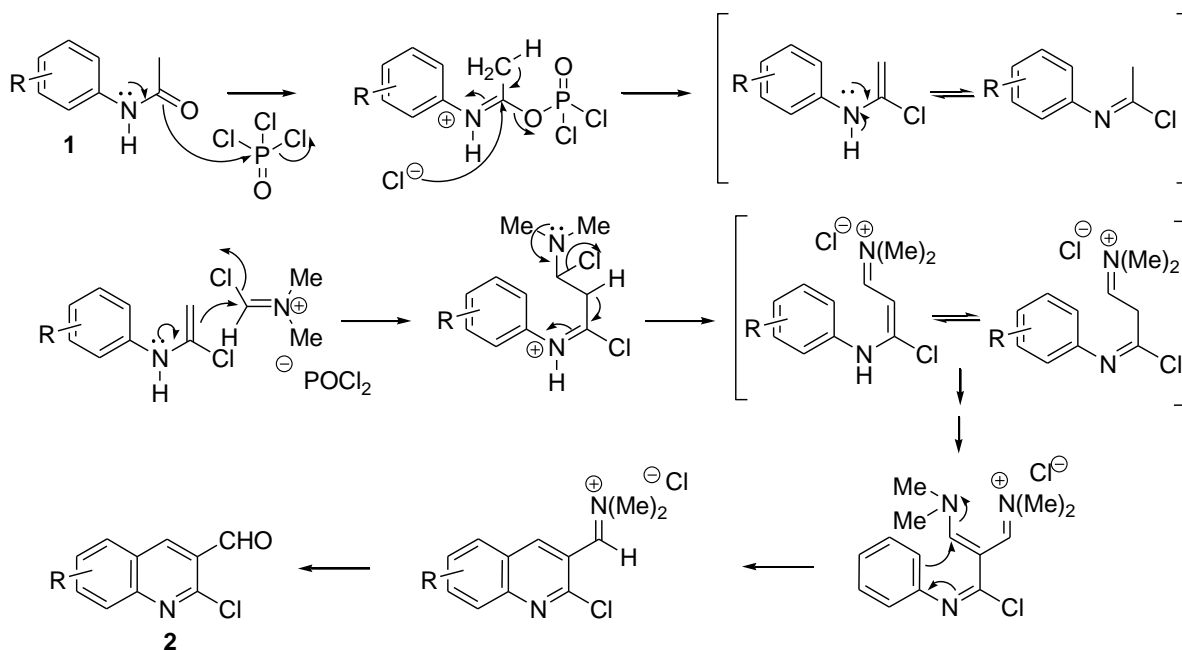


Schéma 6

<sup>42</sup> (a) Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowsky, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1981**, 1520. (b) Meth-Cohn, O.; Taylor, D. N. *Tetrahedron*, **1995**, *47*, 12870-12882. (c) Meth-Cohn, O.; Rhouati, S.; Tarnowsky, B.; Robinson, A. *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 1*, **1981**, 1957. (d) Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowsky, B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *33*, 3211.

L'application de la réaction développée par *O. Meth-Cohn* et *Coll.* à la 4-méthylaniline conduit, en deux étapes, au dérivé recherché **2** avec un rendement de 65%. La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous.

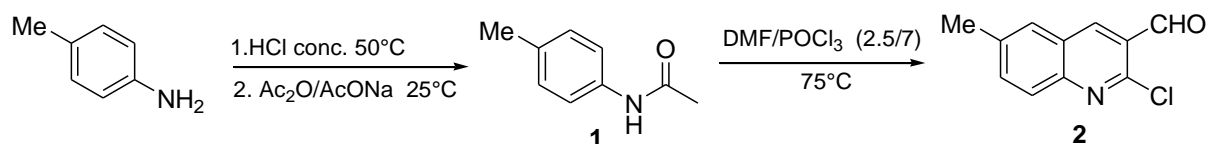


Schéma 7

Les résultats spectroscopiques ainsi que les propriétés physiques de l'acétanilide **1** et du 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxaldéhyde **2** sont en bon accord avec les structures proposées et sont conformes à ceux décrits dans la littérature.<sup>3</sup>

Nous exposons dans ce qui suit une analyse détaillée en spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone 13 du matériau de départ **2**, qui est un composé connu, dans le seul but de faciliter la compréhension et le suivi des commentaires relatifs à l'analyse spectroscopique des différents produits préparés, les déplacements chimiques des protons et du carbone 13 du noyau quinolyle ne subissant pas de changements notables dans la majorité des cas.

En RMN du proton, l'analyse spectrale montre, un signal singulet, à champ à 10.57 ppm, correspondant au proton du groupement aldéhyde et un autre singulet à 8.58 ppm caractéristique du proton H-4. Les protons aromatiques<sup>43</sup> sortent à champ faible dans l'intervalle attendu entre 7 et 8 ppm. Les protons du groupement méthyle résonnent à 2.57 ppm sous forme d'un singulet d'intégration 3H. Le spectre du carbone 13<sup>44</sup> présente un signal correspondant au carbone de la fonction aldéhyde qui résonne à 189.3 ppm, les carbones quaternaires et tertiaires hybridés sp<sup>2</sup> et sp résonnent à champ intermédiaire entre 126.2-149.2 ppm, alors que le carbone hybridé sp<sup>3</sup> du groupement méthyle résonne à 21.5 ppm. Ces résultats sont conformes à ceux décrits dans la littérature.

<sup>43</sup> Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. «*Traité de chimie organique*», 4<sup>e</sup> Ed., eds. De Boeck, Bruxelles, **2004**, pp. 637-641.

<sup>44</sup> Silverstein, R. M.; Basler, C. G.; Morill, C. T. «*Identification spectrométrique de composés organique*», 1<sup>ère</sup> Ed., eds. De Boeck université, Bruxelles, **2004**.

## I.4.2. Les réactions de transformations (fonctionnalisation)

Toutes les réactions d'introduction de groupement fonctionnels et autre aménagement porteront principalement sur le 6-méthyl-2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde **2** et concerneront les positions 2, 3, 5 et 6 du noyau quinolye.

### I.4.2.1. Préparation des esters et amides quinoléiques :

Les amides ainsi que les esters quinoléiques sont préparés à partir de l'acide 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylique **3**. Diverses procédures ont été utilisées pour la préparation des amides, des esters et autres amines quinoléiques, et certaines d'entre elles ont été adaptées à l'objectif recherché.

#### I.4.2.1.a. Préparation de l'acide quinoléique:

Le 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine **2** est aisément transformé en acide carboxylique **3** correspondant par une réaction d'oxydation classique à l'aide du réactif de Jones ( $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) dans l'acétone (Schéma 8).<sup>45</sup> L'agent oxydant dans la réaction de Jones est en fait l'acide chromique ( $\text{H}_2\text{CrO}_4$ ) qui est généré par l'addition de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  aqueux sur l'anhydride chromique ( $\text{CrO}_3$ ) ou sur le sel du dichromate ( $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ).

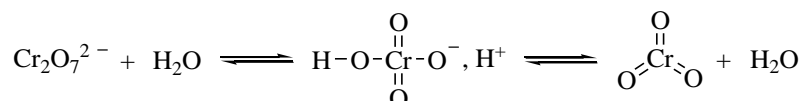


Schéma 8

L'acide chromique formé réagit avec l'aldéhyde pour donner un composé intermédiaire instable (ester chromique) qui, en présence d'eau, est transformé en acide carboxylique correspondant. Le mécanisme de cette réaction est représenté dans le schéma qui suit :

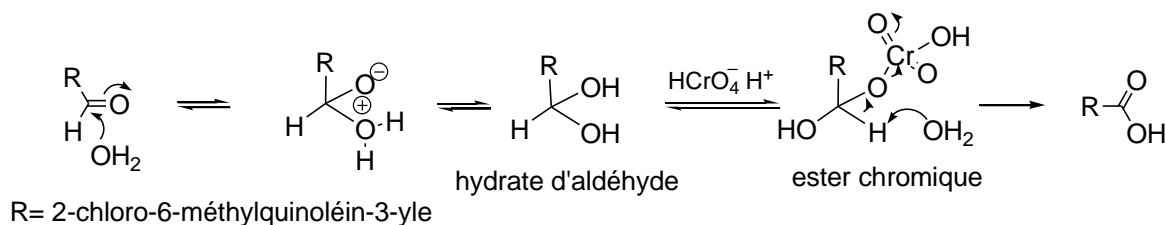
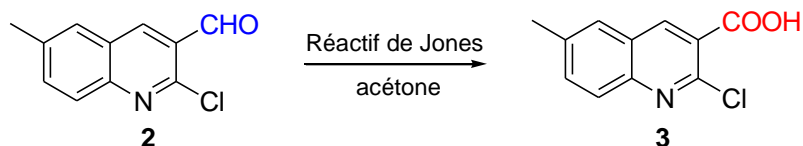


Schéma 9

<sup>45</sup> Delaby, R.; Tsatsas, G.; Lusinchi, X.; Jendrot, M.C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1956**, 1294-1297.

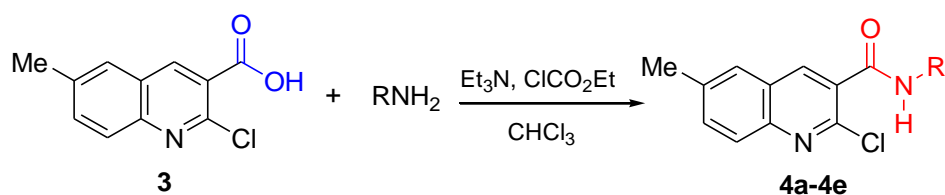
L'acide 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylique est obtenu pratiquement pur (ne nécessite pas de purification supplémentaire) sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 84%. La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous :



Les spectres RMN du proton et du carbone 13 du composé **3** sont similaires à ceux du produit de départ. On relèvera cependant sur le spectre du carbone 13, un déblindage du carbone carboxylique qui résonne à 166.2 ppm.

#### I.4.2.1.b. Préparation des 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxamides

Parmi les différentes méthodes d'amidation rapportées, nous avons choisi la procédure développée par *M. N. S. Saudi et Coll.*<sup>46</sup> qui consiste à ajouter, dans des conditions douces, l'amine à l'acide quinoléique préalablement dissous dans le  $\text{CHCl}_3$ , en présence d'éthylchloroformiate et de triéthylamine ( $\text{Et}_3\text{N}$ ). La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous



Les amides quinoléiques correspondants sont obtenus avec de bons rendements. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **tableau 1**.

<sup>46</sup> Saudi, M. N. S.; Rostom, S. A. F.; Fahmy, H. T. Y.; El Ashmawy, I. M. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2003**, 336, 165.

**Tableau 1** : Dérivés de 6-méthyl-2-chloroquinoléin-3-carboxamide préparés

Amides	R	Rdt%*	Tfus °C
<b>4a</b>	isopropyle	<b>71</b>	149
<b>4b</b>	<i>p</i> .tolyle	<b>80</b>	161
<b>4c</b>	<i>n</i> .butyle	<b>82</b>	122
<b>4d</b>	<i>n</i> .pentyle	<b>77</b>	147
<b>4e</b>	<i>n</i> .héxyle	<b>89</b>	152

\*Rendement en produit pur

Les résultats spectroscopiques des composés préparés sont en bon accord avec les structures proposées.

L'essentiel des résultats de l'analyse spectrale des amides **4a-4e** en RMN <sup>1</sup>H montre, qu'il n'y a pas de changement notable des déplacements chimiques des protons aromatiques du noyau quinolyle par rapport au produit de départ le 2-chloro-6-méthyl-3-formylquinoléine. On notera, outre la disparition du proton aldéhydique, pour le composé **4a**: la présence d'un doublet d'intégration 6H avec une constante de couplage  $J=6.9$  Hz attribué aux protons des deux méthyles du groupement isopropyle accompagné d'un quadruplet dédoublé d'intégration 1H avec des constantes de couplage  $J= 6.9$  et  $7.8$  Hz à 4.28 ppm attribué au proton CH de l'isopropyle et un signal doublet attribué au proton porté par l'azote à 6.35 ppm ( $J=7.8$  Hz). Les amides **4c-4d-4e**, porteurs des groupements *n*.butyle, *n*.pentyle et *n*.héxyle présentent les signaux attendus correspondants aux groupements méthylènes et autres méthyles hybridés  $sp^3$  de la chaîne alkyle dans l'intervalle [0.92-3.39] ppm, tandis que le spectre du composé **4b** montre, en plus des signaux attendus, un singulet d'intégration 3H à 2.56 ppm correspondant au méthyle du groupement tolyle ( $\underline{CH}_3-C_6H_4-$ ), les autres protons aromatiques du groupement tolyle résonnent sous forme de deux multiplets d'intégration 2H, le premier dans l'intervalle 7.05-7.25 ppm et le second entre 7.55-7.75 ppm et un singulet large d'intégration 1H attribué au proton porté par l'azote du groupement amide est observé entre 8.34 ppm. Ce déblindage important étant dû à la présence du groupement tolyle adjacent.

En RMN du carbone 13, on ne remarque pas de changement notable des déplacements chimiques des carbones par rapport à ceux relevés dans le produit de départ. Le spectre du carbone -13 montre, entre autres, un signal à champ faible dans l'intervalle [162-168] ppm correspondant au carbone du groupement amide.

#### I.4.2.1.c. Préparation des 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylates

Pour accéder aux esters à partir de l'acide correspondant, plusieurs méthodes d'estérification ont été testées. Nous avons commencé par l'utilisation d'une réaction classique qui consiste en une estérification en milieu acide concentré en présence d'alcool dans le toluène. Le mélange est porté au reflux du solvant et l'eau formée au cours de la réaction est éliminée à l'aide d'un appareil *Dean-Stark*.<sup>47</sup> Cette réaction s'est soldée par un échec, on récupère principalement le produit de départ. Le second essai consiste à faire réagir notre acide avec l'alcool en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) dans le dichlorométhane.<sup>48</sup> Cette méthode a donné des résultats médiocres, l'ester est obtenu avec des rendements très faibles (< 10%). De même, l'ajout à 0°C goutte à goutte de SOCl<sub>2</sub> à l'acide en milieu alcoolique, suivi d'un chauffage du mélange réactionnel au reflux du solvant conduit à des rendements médiocres en ester correspondant. Ces tentatives sont représentées dans le schéma qui suit :

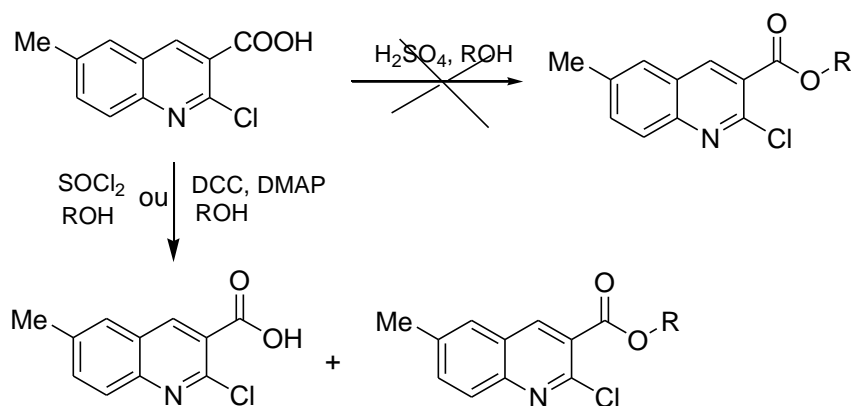


Schéma 12

Dans le but d'améliorer le rendement en produit estérifié, nous avons procédé à de légers changements de la procédure d'estérification classique qui utilise le système SOCl<sub>2</sub>- ROH.<sup>49</sup> Cette réaction d'estérification « one pot » s'effectue comme suit : l'acide 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylique **3** est dissous dans le SOCl<sub>2</sub> (200mg/1mL) puis chauffé à 80°C durant le temps nécessaire à la transformation de tout l'acide en chlorure d'acide (suivi par

<sup>47</sup> Chandrakantha, B.; Shetty, P.; Nambiya, V.; Isloor, N.; Isloor, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1206-1210.

<sup>48</sup> Otera, J. "Esterification : Methods, Reactions, Applications". Ed. Wiley-VCH GmbH and KGoA, **2003**, p. 22.

<sup>49</sup> Pucci, D.; Bloise, R.; Bellusci, A.; Bernardini, S.; Ghedini, M.; S. Pirillo, S.; Valentini, A.; Crispini, A. *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101*, 1013-1022.

CCM), puis l'excès de  $\text{SOCl}_2$  est éliminé sous pression réduite. On place le ballon contenant le chlorure d'acide dans un bain de glace, et on ajoute à  $0^\circ\text{C}$  2 éq. de l'alcool ROH dissous dans le toluène anhydre, puis on porte le mélange réactionnel à reflux pendant 24h. Après traitement de la réaction, l'ester est purifié par chromatographie sur gel de silice (voir partie expérimentale). La réaction est illustrée dans le schéma ci-dessous et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 2 :

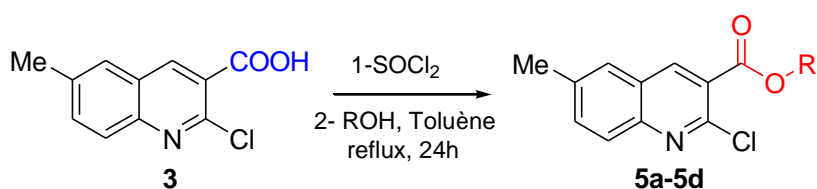


Schéma 13

**Tableau 2** : Dérivés de 6-méthyl-2-chloroquinoléin-3-carboxylate

<b>Esters</b>	<b>R</b>	<b>Rdt%*</b>	<b>Tfus °C</b>
<b>5a</b>	éthyle	<b>85</b>	97
<b>5b</b>	cyclohexyle	<b>84</b>	88
<b>5c</b>	cyclopentyle	<b>88</b>	76
<b>5d</b>	<i>n</i> .hexyle	<b>82</b>	85
<b>5e</b>	Dodécanyle	<b>91</b>	Huile
<b>5f</b>	hexadécanyle	<b>62</b>	Huile

\*Rendement en produit pur

Les rendements sont bons et les résultats spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone-13) sont en bon accord avec les structures proposées.

L'essentiel des résultats de l'analyse spectrale de ces composés en RMN  $^1\text{H}$  montre, outre les signaux attendus correspondant aux protons du noyau quinolyle, l'apparition de nouveaux signaux attribués au radical alcool nouvellement introduit. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **5a** pris comme exemple, montre un triplet d'intégration 3H correspondant aux trois protons du groupement méthyle de l'ester qui apparaît à 1.27 ppm avec une constante de couplage  $J=7.0$  Hz. Le groupement méthylène résonne à 3.75 ppm sous forme d'un quadruplet d'intégration 2H avec la même constante de couplage.

On relèvera cependant un glissement du déplacement chimique des protons du méthylène de la chaîne alkyle lié à l'oxygène vers un champ relativement moins fort, à 4.39 ppm, pour le composé **5d**. Les autres protons de la chaîne résonnent à champ fort comme attendu (0.93-1.86 ppm).

### I.4.3. Insertion du groupement phényle en position 2.

#### I.4.3.1. Préparation des dérivés de la 2-phénylquinoléine

Le 3-formyl-6-méthyl-2-phénylquinoléine est obtenu par une réaction de couplage de type *Suzuki-Miyamura* du 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine avec l'acide phénylboronique en présence de tétrakistriphenylphosphinopalladium ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ) et de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dans le DME.<sup>50</sup> Le composé recherché est obtenu, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange éther/ éther de pétrole (1/3), sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 83%. (Schéma 14).

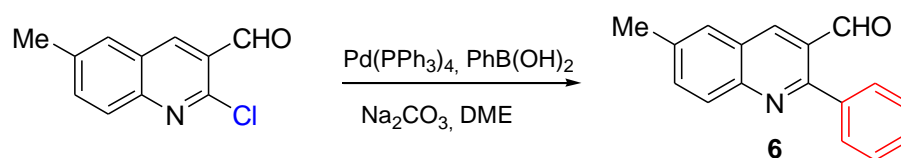


Schéma 14

Les 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxamides **4** ainsi que les esters **5** précédemment préparés ont été soumis à une réaction de couplage de type Suzuki afin d'introduire un groupement aryle en position 2. La réaction de couplage des dérivés d'amides s'effectue correctement et conduit aux dérivés de 2-phénylquinoléine correspondants avec des rendements relativement bons. La réaction est décrite dans le schéma qui suit et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 3.

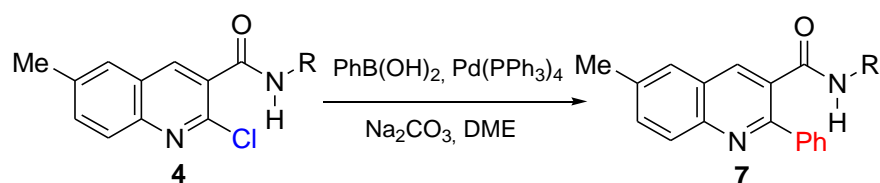


Schéma 15

<sup>50</sup> Fryatt, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1667-1687.

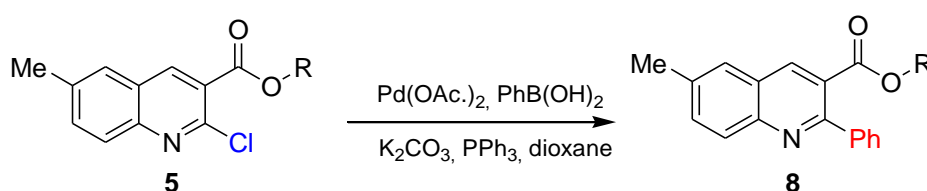


**Tableau 3:** Dérivés de 6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxamide préparés

Amides	R	Rdt%*	Tfus. °C
<b>7a</b>	isopropyle	<b>84</b>	149
<b>7b</b>	<i>n</i> .butyle	<b>83</b>	169
<b>7c</b>	<i>p</i> .tolyle	<b>72</b>	187
<b>7d</b>	<i>n</i> .pentyle	<b>79</b>	huile
<b>7e</b>	<i>n</i> .hécyle	<b>88</b>	huile

\*Rendement en produit pur

En revanche, si la réaction de couplage des dérivés carboxamide se déroule correctement dans les conditions décrites précédemment, on ne constate aucune évolution de la réaction de couplage lorsque celle-ci est appliquée aux esters dans les mêmes conditions. Nous avons donc procédé à certaines modifications de la procédure comme suit : Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> a été remplacé par le Pd(OAc)<sub>2</sub> en utilisant PPh<sub>3</sub> comme ligand, la base Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> par K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et le DME par un mélange dioxane/H<sub>2</sub>O<sup>51</sup>. Au mélange réactionnel, contenant les composés (ester, CO<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub> et PhB(OH)<sub>2</sub>) préalablement dissous dans un mélange dioxane/eau, et dégazé sous azote pendant 30 minutes, on ajoute le catalyseur (Pd(OAc)<sub>2</sub>), puis on place rapidement le ballon contenant le mélange réactionnel dans un bain d'huile préchauffé. Après traitement de la réaction (voir partie expérimentale), on accède aux produits recherchés avec des rendements satisfaisants. La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma qui suit et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 4.

**Tableau 4:** Dérivés de 6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxylate préparés

Esters	R	Rdt%*	Tfus °C
<b>8a</b>	éthyle	<b>78</b>	huile
<b>8b</b>	cyclohexyle	<b>86</b>	109

<sup>51</sup> A. Bourderieux, «Synthèse d'hybrides d'indolocarbazoles et de la caulersine, composés à visée antitumorale». Thèse de doctorat, Université d'Orléans (France), 2007.

<b>8c</b>	cyclopentyle	<b>68</b>	97
<b>8d</b>	hexyle	<b>76</b>	Huile
<b>8e</b>	dodécanyle	<b>61</b>	Huile
<b>8f</b>	hexadécanyle	<b>59</b>	Huile

\*Rendement en produit pur

Les structures des amides **7** et autres esters **8** de la 2-phényl-6-méthylquinoléine préparés ont été établies par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C).

L'analyse des spectres RMN<sup>1</sup>H montre les mêmes signaux que ceux de leurs précurseurs ainsi que l'apparition d'un multiplet d'intégration 5H correspondant aux cinq protons du groupement phényle nouvellement introduit. Aucun changement significatif concernant le déplacement chimique des autres protons aromatiques n'a été observé.

#### I.4.3.2. Synthèse des amines quinoléiques<sup>52</sup>

Dans la continuité de nos travaux sur l'introduction de fonctionnalités diverses dans la structure de dérivés de la 2-phénylquinoléine, nous avons procédé à la préparation de quelques dérivés aminés à partir du 6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxaldéhyde **6**. La transformation de la fonction aldéhyde en amine a été réalisée en une réaction « one pot » en deux étapes. La première étape, qui consiste en l'addition d'amines primaires aliphatiques (acyclique et cyclique) et aromatique (1.5 éq.) au 3-formyl-6-méthyl-2-phénylquinoléine **6** dissous dans le méthanol anhydre (1 mmol. /10 mL de MeOH), conduit à l'imine intermédiaire correspondante. La réaction de réduction qui s'en suit (deuxième étape), ajout de 3.0 éq. de NaBH<sub>4</sub> à l'imine, conduit à l'amine correspondante. Toute une série de dérivés aminés liés au motif 2-phénylquinolyle a été préparée selon cette procédure « one pot » avec des rendements en produit isolé satisfaisants (70-84%). La séquence réactionnelle est illustrée dans le schéma qui suit (schéma 17) et les résultats sont exposés dans le tableau 5.

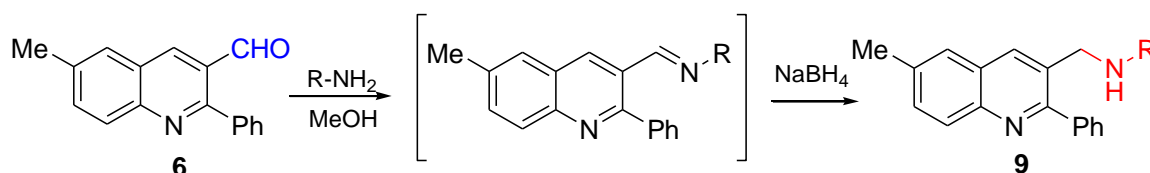


Schéma 17

<sup>52</sup> Soerens, D.; Sandrin, J.; Ungemach, F.; Mokry, P.; Wu, G. S.; Yamanaka, E.; Hutchins, L.; Di-Pierro, M.; Cook, J. M.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 535-545.

**Tableau 5** : Dérivés aminés de la 6-méthyl-2-phénylquinoléine préparés

Amines	R	Rdt%*	Tfus.°C
<b>9a</b>	Isopropyle	<b>79</b>	huile
<b>9b</b>	p.tolyle	70	huile
<b>9c</b>	pentyle	84	huile

\*Rendement en produit pur

On observe sur le spectre RMN<sup>1</sup>H du composé **9c** : un triplet d'intégration 3H correspondant au CH<sub>3</sub> terminal du radical pentyle à 0.88 ppm avec une constante de couplage de l'ordre de 7.0 Hz. Les protons des groupements méthylènes apparaissent entre 1.15 et 3.89 ppm. Le proton porté par l'atome d'azote résonne sous forme d'un singulet large à 1.81 ppm.

Pour le composé **9b** : un singulet attribué au groupement méthyle du tolyle à 2.27 ppm et un singulet large à 3.65 ppm attribué au proton du groupement NH. Les deux protons H-2' et H-6' du noyau tolyle résonnent à 6.51 ppm sous forme d'un doublet dédoublé avec J=8.4 et 2.0 Hz, leurs protons vicinaux à 6.65 ppm avec les mêmes constantes de couplage.

Le spectre RMN 1H montre, pour le composé **9a** les trois signaux caractéristiques attendus : à 2.50 ppm, un septuplet avec une constante de couplage J= 6.2 Hz correspondant au proton du groupement isopropyle, accompagné d'un autre signal attribué aux deux groupements méthyles, sous forme d'un doublet à 1.00 ppm d'intégration 6H avec la même constante de couplage. Les groupements méthylènes liés à l'azote et au noyau aromatique résonnent dans l'intervalle attendu (3.89-4.42) sous forme d'un singulet d'intégration 2H.

#### **I.4.3.3. Etude cristallographique de quelques dérivés**

Deux dérivés de la 6-méthyl-2-phénylquinoléine portant en position 3 une fonction amide (**7a**) et une fonction ester (**8b**) ont été soumis à une étude de détermination de structure par diffraction par rayons X.

##### **I.4.3.3.1. Le N-isopropyl-6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxamide 7a.**

Les monocristaux du composé **7a** ont été obtenus par recristallisation dans le diisopropyléther (évaporation lente).

##### **a- Etude préliminaire :**

Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X de dimensions 0.08×0.11×0.32 mm<sup>3</sup> a été choisi.

### b- Enregistrement des données de diffraction :

Les mesures des intensités diffractées ont été réalisées sur un diffractomètre APEX II à 150°K. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda K\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Le cristal placé sur une tige en verre, est introduit dans le diffractomètre. La structure est résolue en utilisant les méthodes directes (SIR2004)<sup>53</sup> L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97.<sup>54</sup> Les figures ont été réalisées à l'aide des logiciels: ORTEP3<sup>55</sup> et DIAMOND.<sup>56</sup> Les conditions d'enregistrement, ainsi que les résultats des affinements sont rassemblées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Données cristallographiques de 7a

Paramètres structuraux	Conditions d'enregistrement	Conditions d'affinement
$C_{20}H_{20}N_2O$	Diffractomètre KappaCCD	211 paramètres
M. = 304.38	Radiation $K\alpha$ Mo, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$	R = 4.6 %
Système : Orthorhombique	15315 réflexions mesurées.	Rw = 15.7 %
Groupe d'espace: P bca	3906 réflexions indépendantes	S = 1.04
a ( $\text{\AA}$ ) = 12.0007 (3)	$\theta = 3-27.3^\circ$	$\Delta/\rho_{\max} = 0.23 \text{ e \AA}^{-3}$
b ( $\text{\AA}$ ) = 9.6314 (2)	$\mu = 0.07 \text{ mm}^{-1}$	$\Delta/\rho_{\min} = -0.26 \text{ e \AA}^{-3}$
c ( $\text{\AA}$ ) = 29.4627 (8)	T = 150 K	3906 réflexions
V = 3405.40 $\text{\AA}^3$	0.08 x 0.11 x 0.32 $\text{mm}^3$	
Z = 8		

### c- Description de la structure :

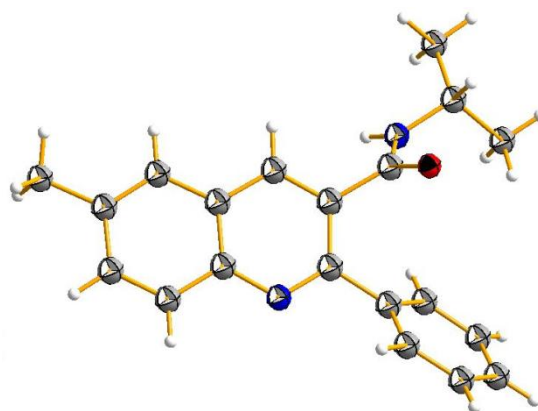
L'analyse des résultats obtenus montre que l'unité asymétrique cristallographique du composé 7a contient un noyau phényle lié en position 2 à un noyau quinoléique et un groupement amide isopropylique en position 3. Le motif quinolyle n'est plus plan mais légèrement déformé accusant un angle dièdre entre les plans benzénique et pyridinique de  $3,13^\circ(4)$ . Les deux noyaux phényle et quinolyle forment un angle dièdre de  $49,4^\circ(5)$ . Le groupement amide adopte une configuration trigonale avec les trois substituants (C (CO), H et C-H) liés à l'azote, dans un même plan.

<sup>53</sup> Burla, M. C.; Caliandro, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; De Caro, L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Cryst.* **2005**, *38*, 381.

<sup>54</sup> Sheldick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112-122.

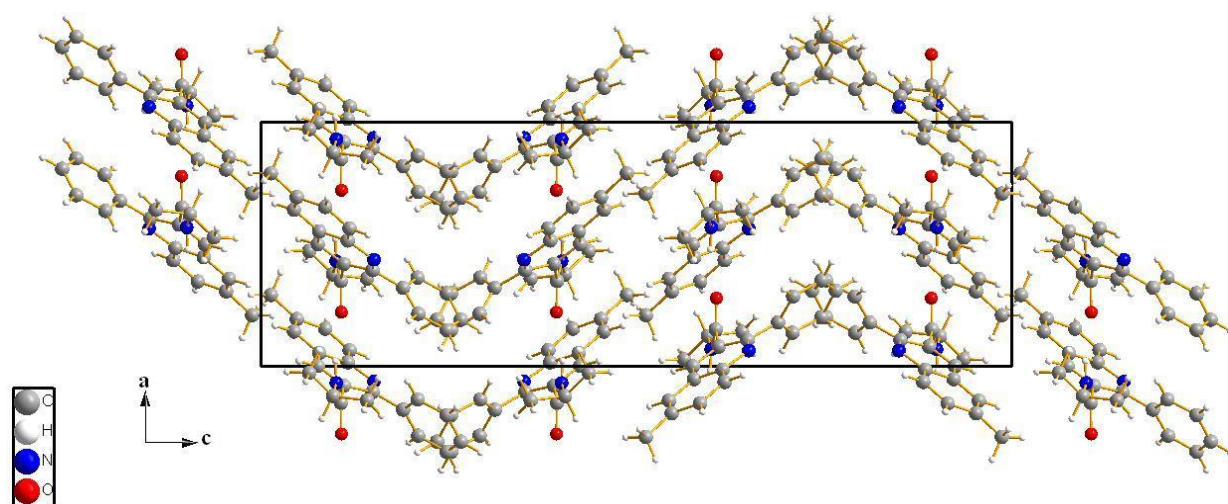
<sup>55</sup> Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565.

<sup>56</sup> Brandenburg, K.; Berndt, M. "Diamond, Crystal Impact", Bonn, Germany, **2001**.



**Figure 1.19** : ORTEP du composé **7a**

L'analyse de l'empilement de la structure cristalline (Fig. 1.20) montre que les molécules développent une chaîne en zig-zag dans des plans parallèles à (110) perpendiculairement à l'axe b. Des liaisons intermoléculaires de type hydrogène NH- - O relient les molécules entre elles sous forme de chaînes le long de l'axe (010) renforçant ainsi la cohésion des phases de la structure.



**Figure 1.20**

#### **I.4.3.3.2. Le 6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxylate de cyclohexyle **8b**.**

Les monocristaux du composé **8b** ont été obtenus par recristallisation dans le diisopropyléther (évaporation lente).

##### **a-Etude préliminaire :**

Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X de dimensions  $0.58 \times 0.21 \times 0.15 \text{ mm}^3$  a été choisi.

### b- Enregistrement des données de diffraction :

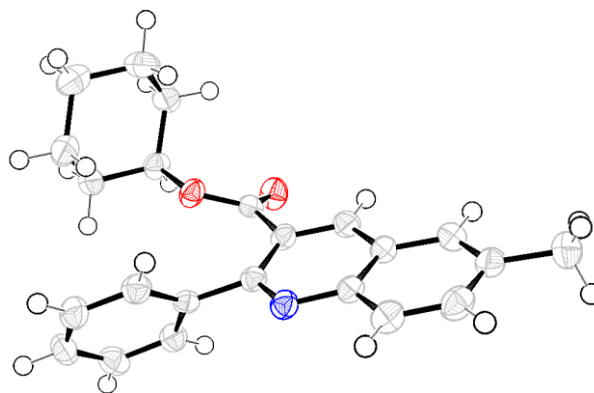
Les mesures des intensités diffractées ont été réalisées sur un diffractomètre APEX II à 150°K. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda$  K $\alpha$  = 0.71073 Å). □ Le cristal placé sur une tige en verre, est introduit dans le diffractomètre. La structure est résolue en utilisant les méthodes directe (SIR2004) <sup>52</sup> L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97. <sup>53</sup> Les figures ont été réalisées à l'aide des programmes ORTEP3 <sup>54</sup> et DIAMOND. <sup>55</sup> Les conditions d'enregistrement, ainsi que les résultats des affinements sont rassemblées dans le tableau 7.

**Tableau 7** : Données cristallographiques de **8b**

Paramètres structuraux	Conditions d'enregistrement	Conditions d'affinement
$C_{23}H_{23}NO_2$ Mr = 345.42 Système: Monoclinique Groupe d'espace : P2 <sub>1</sub> /a a = 17.941 (3) Å b = 5.5510 (8) Å c = 19.078 (3) Å $\beta$ = 107.493 (7)° V = 1812.1 (5) Å <sup>3</sup> Z = 4	Diffractomètre KappaCCD Radiation K $\alpha$ Mo, $\lambda$ = 0.71073 Å 11544 réflexions mesurées. 4140 réflexions indépendantes $\theta$ = 2.2–27.5° $\mu$ = 0.08 mm <sup>-1</sup> T=150 K 0.58×0.21×0.15 mm <sup>3</sup>	236 paramètres R = 4.5 % Rw = 11.1 % S = 1.05 $\mu$ = 0.08 mm <sup>-1</sup> $\Delta/\rho_{\max}$ = 0.24 e Å <sup>-3</sup> $\Delta/\rho_{\min}$ = -0.22 e Å <sup>-3</sup> 3071 réflexions

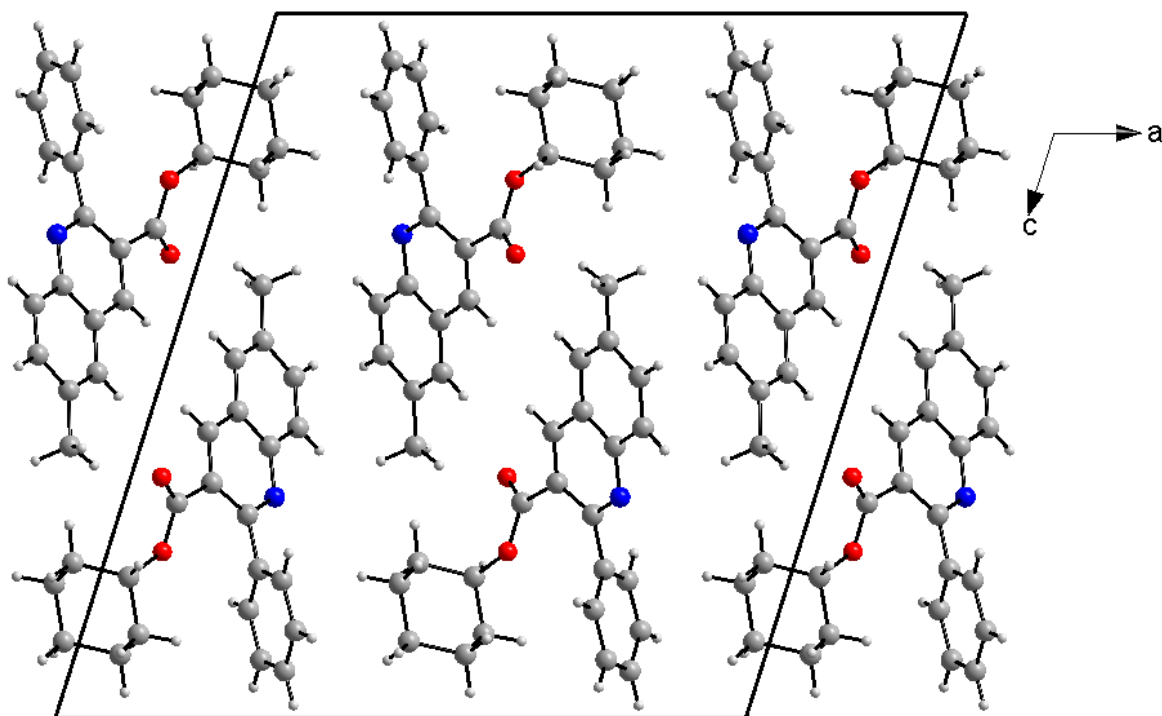
### c- Description de la structure :

L'analyse des résultats obtenus montre que l'unité asymétrique cristallographique du composé **8b** contient un noyau phényle lié en position 2 à un noyau quinoléique et un groupement ester en position 3. Le noyau phényle se positionne dans un plan pratiquement perpendiculaire à celui du noyau quinoléine.



**Figure 1.21 : ORTEP du composé 8b**

L'analyse de l'empilement de la structure cristalline (Fig. 1.22) montre que les molécules sont dans des couches imbriquées (les unes dans les autres) parallèlement au plan (a, b) le long de l'axe C. Des liaisons intermoléculaires de type Van Der Waals relient les molécules entre elles renforçant ainsi la cohésion de l'édifice cristallin.



**Figure 1.22**

#### I.4.4. Introduction de fonctionnalités sur le noyau aromatique

L'objectif visé est d'introduire certaines fonctionnalités sur le noyau benzénique du motif quinolyle tel par exemple, un groupement amine ou un halogène sur le méthyle aromatique. Ces fonctions nous permettraient d'accéder à de nouvelles gammes de produits de structures diversifiées par des réactions de condensation, substitution ou autre de couplage...

##### I.4.4.1. Introduction du groupement amine en position 5 de la 2-phénylquinoléine

La réaction la plus utilisée et la plus adaptée pour fonctionnaliser un noyau aromatique par un groupement amine consiste en l'introduction préliminaire de groupement nitro par une réaction de substitution électrophile sur aromatique ( $S_{EAr}$ ), puis sa réduction en amine. Nous avons adoptée cette stratégie pour introduire le groupement amine en position 5 du motif quinolyle.

##### I.4.4.1.1. Introduction du groupement nitro en position 5.

La nitration est une réaction chimique qui permet d'introduire un ou plusieurs groupements nitro ( $-NO_2$ ) dans une molécule. En général, la réaction de nitration sur aromatique est réalisée en présence d'acide nitrique et d'acide sulfurique.<sup>57</sup> Cette réaction de substitution électrophile ( $S_{EAr}$ ) permet l'introduction de groupement nitro avec de bons rendements.

Plusieurs tentatives d'introduction directe du groupement nitro (greffage sur le noyau benzénique riche en électrons) sur le 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carbaldéhyde **2** se sont avérées infructueuses (pas de nitration), et on observe principalement la formation de l'acide carboxylique correspondant (oxydation de la fonction aldéhyde en acide carboxylique).

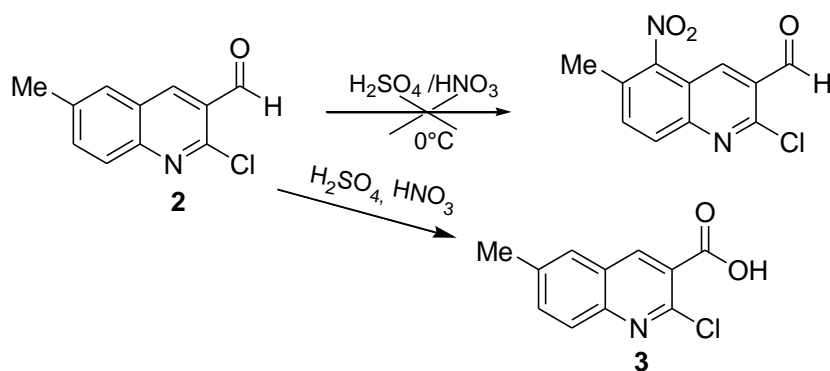


Schéma 18

<sup>57</sup> (a) Massi, B. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 2719-2730. (b) Priestley, I. J. G.; Muxworthy, J. P.; Atherton, J. H.; Lennon, M.; Brown, S. M. *US Patent 5,952,531*, Sept. 14, **1999**.



Sur la base de ce résultat, nous avons réorienté nos efforts vers l'utilisation de la réaction de nitration sur l'acide carboxylique. Nous avons transformé l'aldéhyde en acide selon la procédure décrite précédemment (réaction d'oxydation de Jones), puis procédé à la réaction de nitration par addition d'un mélange  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$  à  $0^\circ\text{C}$ . Cette procédure nous a permis d'accéder au produit attendu, l'acide 2-chloro-6-méthyl-5-nitroquinoléin-3-carboxylique **10** avec un excellent rendement (97%).

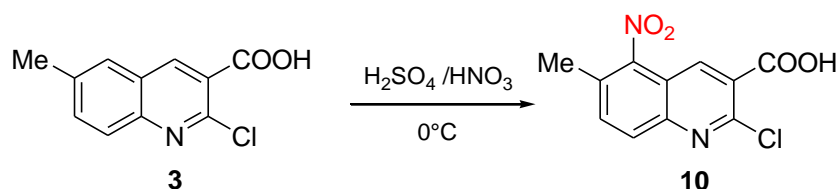


Schéma 19

Une fois le groupement nitro introduit en position 5, nous avons procédé à la conversion de la fonction acide en amide et en ester. Tous les essais de transformation de la fonction acide en amide ou en ester du composé nitré se sont avérés vains, on récupère le produit de départ.

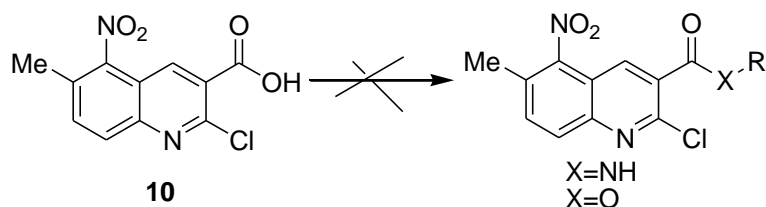


Schéma 20

Compte tenu de ces résultats, nous avons opté pour une autre stratégie qui consiste à effectuer la réaction de nitration directement sur les amides et les esters ayant le chlore en position 2. Cette démarche s'est révélée très efficace car non seulement elle conduit à la formation des produits désirés pratiquement purs (les produits obtenus sont directement utilisés dans l'étape suivante sans autre forme de purification), mais aussi les rendements sont excellents (92-97%). La réaction est représentée dans le schéma qui ce suit et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 8.

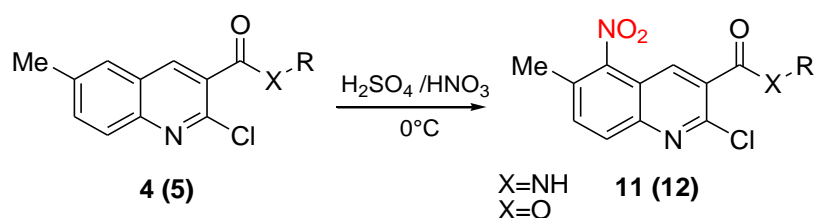


Schéma 21

**Tableau 8** : Dérivés d'amides et esters de la 6-méthyl-5-nitro-2-chloroquinoléine préparés

Composé	R	X	Rdt%*	Tfus. °C
<b>11a</b>	Isopropyle	NH	92	82
<b>11b</b>	butyle	NH	97	110
<b>11c</b>	pentyle	NH	94	122
<b>12a</b>	éthyle	O	93	116

\*Rendement en produit pur

L'analyse du spectre RMN<sup>1</sup>H des composés nitrés **11et 12** montre en particulier la disparition du signal du proton H-5.

#### I.4.4.1.2. Réaction de couplage avec l'acide phénylborique.

Les dérivés du 5-nitro-6-méthyl-2-chloroquinoléine portant une fonction amide ou ester en position 3 ont été soumis à une réaction de couplage dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment. Cette réaction est décrite dans le schéma ci-dessous et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau qui suit :

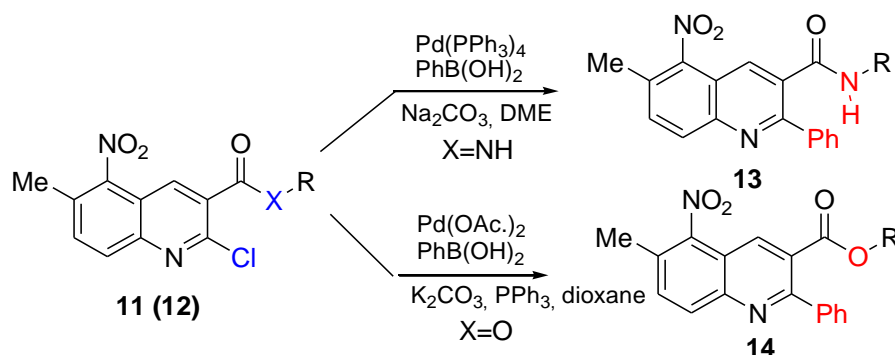


Schéma 22

**Tableau 9** : Dérivés d'amides de la 6-méthyl-5-nitro-2-phénylquinoléine préparés

Composé	R	X	Rdt%*	Tfus. °C
<b>13a</b>	isopropyle	NH	84	98
<b>13b</b>	<i>n.</i> butyle	NH	75	107
<b>13c</b>	<i>n.</i> pentyle	NH	69	120

\*Rendement en produit pur

### I.4.4.1.3. Réduction de groupement nitro.

L'utilisation de méthodes classiques de transformation du groupement nitro en amine des dérivés d'amides, par l'utilisation de réducteurs tels que le Zn en poudre en présence d'acide chlorhydrique<sup>58</sup> ou encore le SnCl<sub>2</sub> en milieu éthanolique<sup>59</sup> se sont révélées inefficaces. La réduction n'a pas eu lieu et on récupère le produit de départ inchangé.

En revanche, l'addition du dérivé nitré à un mélange de polyméthylhydrosiloxane (4 éq.) et de fluorure de potassium (2 éq.) en présence de quantité catalytique d'acétate de palladium (5% mole) dans un milieu THF/H<sub>2</sub>O,<sup>60</sup> conduit à l'amine correspondante avec de bons rendements.

La réaction est représenté dans le schéma ce que suit :

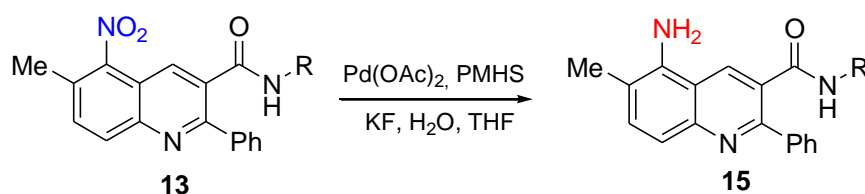


Schéma 23

**Tableau 10** : Dérivés de la 5-amino-6-méthyl-2-phénylquinoléique préparés.

Amines	R	X	Rdt%*	Tfus. °C
<b>15a</b>	Isopropyle	NH	85	huile
<b>15b</b>	<i>n</i> .butyle	NH	80	111

\*Rendement en produit pur

L'application de cette procédure au 2-chloro-6-méthyl-5-nitroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **12a** en amine, dans les mêmes conditions citées précédemment, conduit, après traitement de la réaction, au produit recherché **16** avec un rendement de 72%.

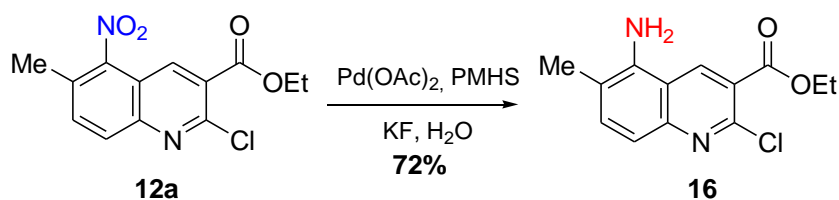


Schéma 24

<sup>58</sup> Couch, G. D.; Philip, C.; Burke, J.; Knox, R. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2816-2823.

<sup>59</sup> Ghlap, A. R.; Toti, K. S.; Shirazi, F.; Kumari, R.; Bhat, M. K.; Deshpande, M. V.; Srinivasane, K. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6705-6715.

<sup>60</sup> Kihel, A. E.; Benchidmi, M.; Essassi, E. M.; Bauchat, P.; Danion-Bougot, R. *Synthetic Commun.* **1999**, *29*, 2435-2445.

On relèvera de l'analyse des spectres RMN<sup>1</sup>H des composés **15** et **16**, par rapport à ceux de leurs précurseurs, un déplacement du signal des protons aromatiques vers un champ relativement plus faible, dû très probablement à l'effet du groupement amine.

#### I.4.4.2. Bromation du méthyle aromatique.

Une étude de la littérature montre que parmi les méthodes les plus utilisées pour la bromation d'un méthyle aromatique, l'action de la NBS (N-bromosuccinimide) en présence de la dibenzoylperoxyde (Bz<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dans le tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>) est rapportée comme une procédure efficace.<sup>61</sup> Cette méthode appliquée au 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carbaldéhyde **2** s'est révélée inadéquate, et on obtient un produit correspondant à une réaction compétitive, la réaction de condensation du succinimide sur le carbonyle.

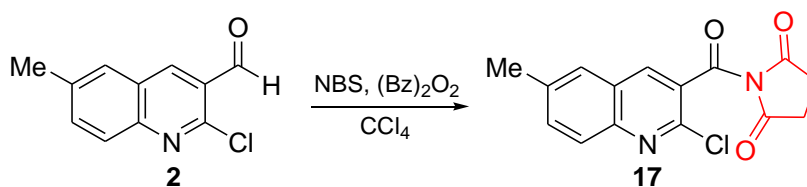


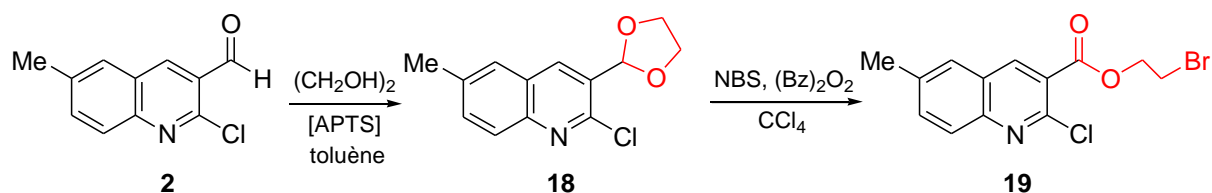
Schéma 25

Ce résultat étant reproductible, on en conclut que la présence du groupement aldéhyde en position 3 constitue un site nettement plus attractif pour la NBS que le méthyle aromatique. Nous avons donc décidé de protéger la fonction aldéhyde sous forme d'acétal cyclique afin que le méthyle aromatique reste le seul site disponible pour la réaction de bromation. La protection du groupement aldéhyde a été effectuée selon la procédure classique qui consiste à faire réagir de l'éthylène glycol sur le 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine **2** en présence d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) dans le toluène.<sup>62</sup> Le produit résultant (aldéhyde protégé) est ensuite soumis à la réaction de bromation dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment. Le résultat obtenu dans la réaction de bromation est inattendu du fait qu'on obtient un produit correspondant à l'ouverture de l'hétérocycle (1,3-dioxolane), le méthyle aromatique demeurant intact. La séquence réactionnelle est représentée dans ce qui suit :

---

<sup>61</sup> Warner, P.; Barker, A. J.; Jackman, A. L.; Burrows, K. D.; Roberts, N.; Bishop, J. A. M.; O'Connor, B. M.; Hughes, L. R. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2761–2768.

<sup>62</sup>



L'analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **19**, montre l'apparition de deux signaux d'intégration 2H sous forme de triplet avec une même constante de couplage  $J=6$  Hz à respectivement 4.73 et 3.92 ppm, attribués aux deux groupements méthylènes.

Pour confirmer la structure du composé **19**, il a été soumis à une analyse par diffraction des rayons X.

#### I.4.4.2.1. Etude cristallographique du 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylate de bromoéthyle **19**.

Les monocristaux de ce composé ont été obtenus par recristallisation dans le dichlorométhane (évaporation lente).

##### a- Etude préliminaire :

Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X de dimensions  $0.45 \times 0.38 \times 0.11$  mm<sup>3</sup> a été choisi.

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

Les mesures des intensités diffractées ont été réalisées sur un diffractomètre APEX II à 100°K. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda \text{K}\alpha = 0.71073$  Å). □ Le cristal placé sur une tige en verre, est introduit dans le diffractomètre. La structure est résolue en utilisant les méthodes directes (SIR2002)<sup>63</sup> L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97.<sup>52</sup> Les figures ont été réalisées à l'aide des programmes ORTEP3<sup>53</sup> et DIAMOND.<sup>54</sup> Les conditions d'enregistrement, ainsi que les résultats des affinements sont rassemblées dans le tableau **11**.

<sup>63</sup> Burla, M. C.; Caliandro, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; de Caro, L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Cryst.* **2003**, 38, 381-388.

**Tableau 11** : Données cristallographiques de **19**

Paramètres structuraux	Conditions d'enregistrement	Conditions d'affinement
$C_{13}H_{11}BrNO_2$	Diffractomètre KappaCCD	164 paramètres
M.= 358.59	Radiation $K\alpha$ Mo, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$	R = 3.7 %
Système : Monoclinique	11364 réflexions mesurées.	Rw = 9.2 %
Groupe d'espace: P 2 <sub>1</sub> /n	2938 réflexions indépendantes	S = 1.02
a (Å)= 6.1740 (4)	$\theta = 2,8-27,3^\circ$	$\Delta/\rho_{\text{max}} = 0.74 \text{ e \AA}^{-3}$
b (Å)= 29.0515 (14)	$\mu = 3,39 \text{ mm}^{-1}$	$\Delta/\rho_{\text{min}} = -0.85 \text{ e \AA}^{-3}$
c (Å)= 7,2875 (4)	T=100 K	3938 réflexions
$\beta = 99,167^\circ$ .	0.45 x 0.38 x 0.11 mm <sup>3</sup>	
V = 1290,42 (13) Å <sup>3</sup>		
Z = 4		

**c- Description de la structure :**

L'analyse des résultats obtenus montre que l'unité asymétrique cristallographique du composé **19** contient un noyau quinolye lié en position 2 à un chlore et à un groupement 2-bromocarboxylate en position 3. Le noyau quinolye est quasiment plan montrant un angle dièdre de  $1,28(9)^\circ$  entre les deux plans benzénique et pyridinique.

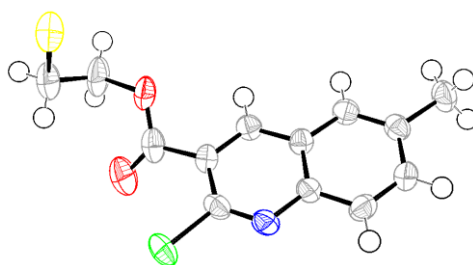


Figure 1.23 : ORTEP du composé **19**

L'analyse de l'empilement de la structure cristalline (Fig. 1.24) montre que les molécules se développent en zig-zag le long de l'axe c parallèlement au plan (110). L'empilement de la structure est stabilisé par des liaisons intermoléculaires de type hydrogène [CH- -O] et [OH- - -N] fortes et des interactions courtes (fortes) entre l'atome de brome et l'atome d'oxygène [Br- - -O = 3,076 Å] formant ainsi un réseau tridimensionnel renforçant la cohésion de la structure.

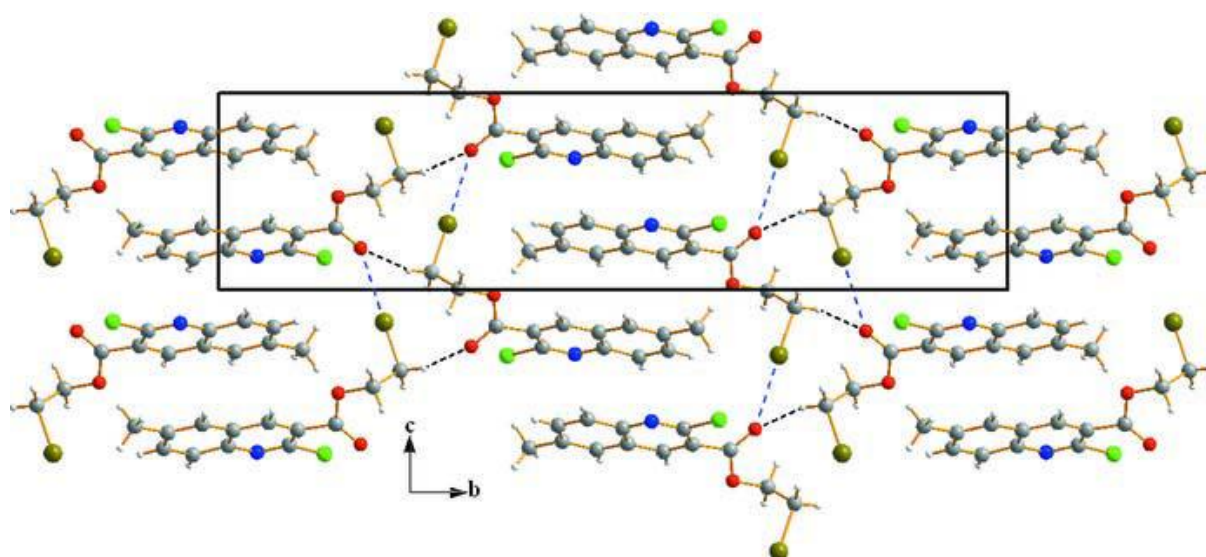
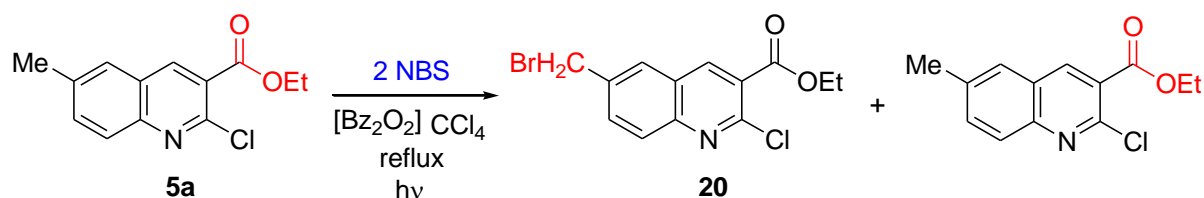


Figure 1.24 : Empilement de la structure

Une étude bibliographique approfondie portant sur la réaction de bromation de méthyle aromatique par la NBS en présence de  $Bz_2O_2$ , montre que celle-ci peut être conduite sous irradiation photochimique.<sup>64</sup> Nous avons axé nos efforts sur la réaction de bromation du 2-chloro-6-méthylquinoline-3-carboxylate d'éthyle **5a** dans les conditions similaires à celles décrites précédemment, mais sous irradiation  $h\nu$ .

#### I.4.4.2.2. Bromation du 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle

L'addition de 1.4 éq. de la NBS, par portion de 0.5 éq. sur une période de 1 heure, au 2-chloro-6-méthylquinoline-3-carboxylate d'éthyle **5a** (1.0 éq.) en présence de quantité catalytique de  $Bz_2O_2$  (0.5 % mole), conduit, au reflux du solvant ( $CCl_4$ ) et sous irradiation photochimique (lampe 100 W) durant 4h (au delà, la CCM ne révèle aucune évolution de la réaction), au dérivé monobromé (introduction d'un seul atome de brome sur le méthyle aromatique) avec une quantité de produit de départ inchangée. La réaction est représentée dans le schéma qui suit :



<sup>64</sup> Goker, H.; Boykina, D. W.; Yıldız, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13* 1707–1714.

On obtient le produit **20** avec un rendement, après purification, de 67%. La présence de quantité appréciable du produit de départ (> 20%), nous a incité à rechercher les conditions opératoires optimales.

Dans l'objectif d'améliorer le rendement, la réaction a été reproduite dans les mêmes conditions, mais en faisant varier le nombre d'équivalent de la NBS (Schéma 28). En présence de 2.0 éq. de NBS, dans les mêmes conditions, on observe l'apparition d'un second produit identifié au produit dibromé mais avec un rendement relativement faible (13%), le rendement en produit monobromé étant de l'ordre de 54%. L'addition de 3.0 éq. de NBS conduit à la formation des deux produits : le produit monobromé (33%) et le dérivé dibromé (56%), avec une quantité du produit de départ inchangée (<10%). La réaction reproduite en présence de 4 éq. de NBS montre, qu'à la fin du temps de réaction initialement prévu (4h), tout le produit de départ a été consommé. On obtient bien les deux produits attendus mais on constate l'apparition d'un troisième produit dont le spectre RMN du proton ne nous a pas permis l'identification structurale (spectre complexe). L'ensemble des investigations est résumé dans le schéma qui suit :

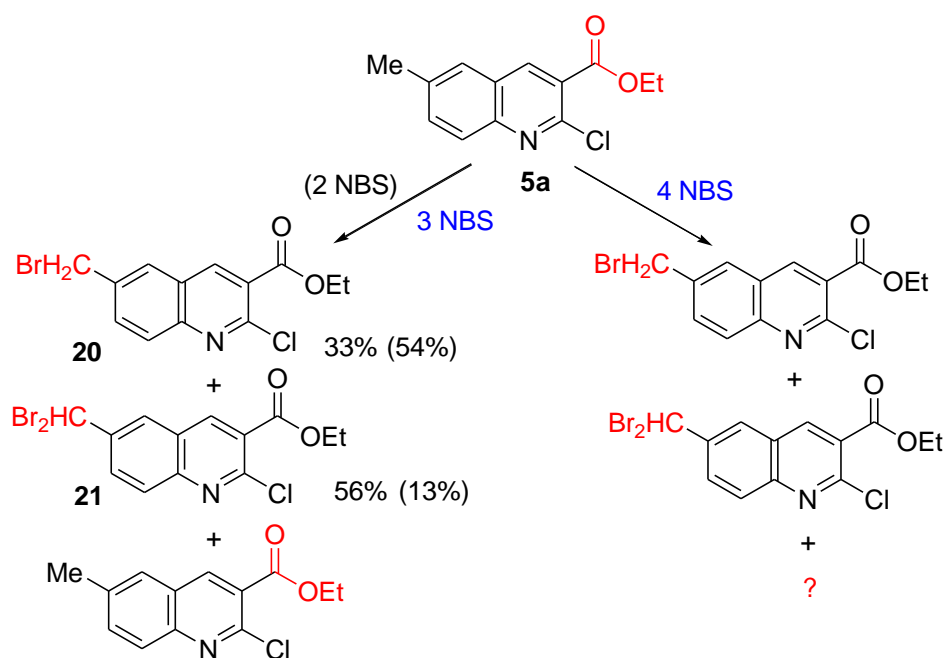


Schéma 28

Les deux produits bromés ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/héxane 1/7).

En RMN  $^1\text{H}$ , on notera en particulier l'apparition de singulet, à un champ intermédiaire, pour le composé **20**, à 4.64 ppm d'intégration 2H attribué au proton du méthylène lié au brome, et à 4.47 ppm (intégration 1H) pour le proton du groupement  $\text{CHBr}_2$  du composé **21**.



Chacun de ces deux composés (mono et dibromé) a été soumis à quelques réactions d'aménagement fonctionnel (substitution du brome par un dérivé aminé, transformation en aldéhyde...).

#### I.4.4.2.3. Introduction de groupement amine an position 6.<sup>65</sup>

L'addition de la morpholine au 6-(bromométhyl)-2-chloroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **20** montre que la substitution se déroule correctement et porte sur les deux sites halogénés, le méthyle en 6 et en  $\alpha$  de l'azote du motif quinolyne (position 2). La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

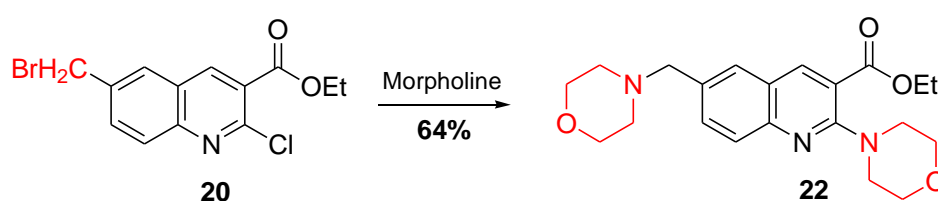


Schéma 29

Les deux atomes d'halogène (brome et chlore) étant présent dans la structure du produit de départ, nous avons envisagé de substituer le chlore par un groupement phényle, et ce par une réaction de couplage de type *Suzuki-Miyamura* qui devrait concerner le chlore en position 2 seulement, puis de procéder à la substitution du brome par la morpholine. Cette stratégie s'est avérée fructueuse, le composé aminé est obtenu avec un rendement de 71%. La séquence réactionnelle est décrite dans le schéma ci-dessous :

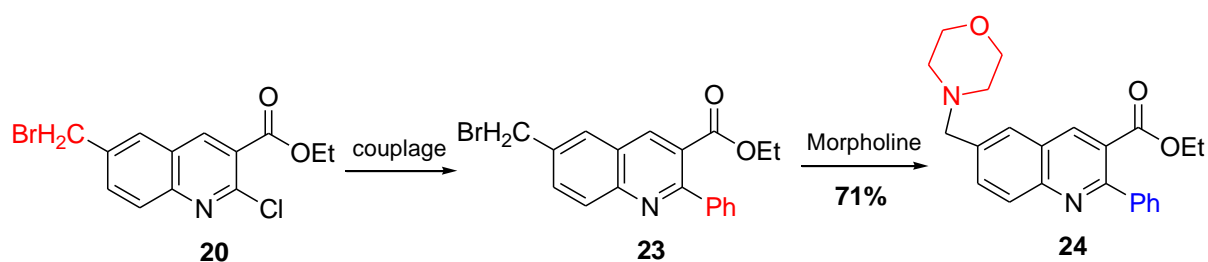


Schéma 30

Le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **24**, montre outre les signaux attendus, la présence de deux triplets d'intégration 2H à 3.47 et 2.51 ppm reliés entre eux par une constante de couplage  $J = 4.5$  Hz attribués aux deux groupements méthylènes de la morpholine.

<sup>65</sup> Blaney, F. E.; Raveglia, L. F.; Artico, M.; Cavagnera, S.; Datrois, C.; Farina, C. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1689.

#### I.4.4.2.4. Introduction de groupement aldéhyde en position 6

L'introduction d'une fonction aldéhyde en position 6 du noyau quinolyle est obtenue par une réaction d'oxydation du 6-(dibrométhyl)-2-chloroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **21** dans des conditions douces, à l'aide du nitrate d'argent dans un milieu éthanol/eau.<sup>66</sup> La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous :

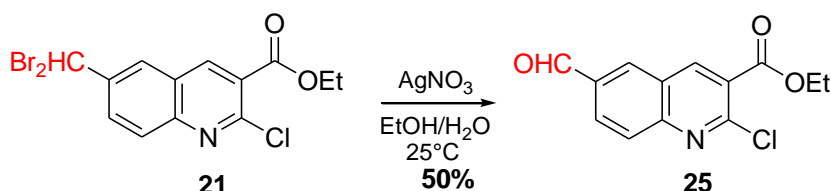


Schéma 31

La structure de ce composé se trouve confirmée sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  par la présence entre autres, d'un signal à 10.23 ppm attribué au proton du groupement aldéhyde.

### I.5. Evaluation de l'activité antimicrobienne

Les bactéries pathogènes peuvent détruire ou altérées certains tissus et autres cellules quelques fois nécessaires sinon indispensables pour l'homme, les animaux et les végétaux, sous l'effet de leurs multiplications. La présence de ces microbes nuisibles peut également affectée de nombreuses substances et autres denrées alimentaires nécessaires à l'alimentation des êtres vivants. De ce fait, la lutte contre ces prédateurs constitue une nécessité impérieuse pour protéger notre état de santé et notre bien être. Les premiers signes d'une thérapie antimicrobienne réussie, datent des temps les plus anciens. L'utilisation de certains extraits de plantes pour la conservation des aliments, le traitement de plaies diverses...., est une pratique très ancienne et connue des civilisations égyptienne, grecque, chinoise, indienne, amérindienne, arabe.... Sans comprendre le mécanisme par lequel ces remèdes naturels agissent, bons nombres d'entre eux ont gardé leur application jusqu'à nos jours.

Avec la découverte fortuite de la pénicilline en 1929 par *Fleming*, et autres antibiotiques, tels que la *Streptomycine*, le *Chloramphénicol*, l'*Erythromycine* par *Waksman* en 1949, le progrès dans le développement d'antimicrobiens a connu un essor considérable.<sup>67</sup> Les produits de synthèse

<sup>66</sup> Couch, G. D.; Burke, P. J.; Knox, R. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron*, **2008**, 28, 16-28.

<sup>67</sup> Neu, H. C. *Med. Clin. N. Am.* **1988**, 72, 555.

actuels sont de plus en plus efficaces et possèdent un pouvoir antimicrobien démontré. Le mécanisme par lequel ces antimicrobiens agissent a été établi, et a permis de les classer suivant leurs sites d'action. Cette action sur les bactéries peut avoir lieu sur la paroi, sur la membrane, sur la synthèse d'acides nucléiques, sur la fonction des ribosomes ou sur les métabolites.<sup>68,69</sup> Ces dernières années certains agents pathogènes ont développées des phénomènes de résistance aux médicaments actuels induisant ainsi l'apparition de maladies nouvelles. De ce fait, le développement de nouvelles méthodologies de synthèse et la recherche de molécules nouvelles à activité thérapeutique potentielle constitue une préoccupation majeure et permanente pour de nombreux chercheurs.<sup>70</sup>

### **I.5.1. Techniques d'études in vitro du pouvoir antimicrobien :**

L'examen des données bibliographiques fait apparaître d'emblée la diversité des méthodologies utilisées pour mettre en évidence l'activité antimicrobienne. L'insolubilité de certains composés dans l'eau et d'une manière générale dans les milieux aqueux largement utilisés en microbiologie, est une explication de la variété des techniques. Selon la souche microbienne, les composés testés et l'application choisie, divers milieux de culture peuvent être mis en œuvre. Les différents protocoles sont classés selon le milieu dans lequel se fait la diffusion du composé, ce milieu peut être liquide, solide ou gazeux.<sup>71,72</sup> Ils peuvent également classés selon la nature du contact avec le germe: diffusion sur disque, solution alcoolique ou dispersion dans une émulsion.<sup>73,74</sup>

#### **I.5.1.1. Technique d'étude en phase vapeur :**

Cette technique rapportée par *F. Beylier-Maurel*<sup>75</sup> est également appelée méthode des micro-atmosphères. Elle est employée spécialement pour mettre en évidence l'activité des produits chargés de composants volatils comme les huiles essentielles.

---

<sup>68</sup> Ghannoun, M.; Rice, B. L. *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 501.

<sup>69</sup> Lorian, V. "*Antibiotics in laboratory medicine*", 5<sup>th</sup> Ed. Eds. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA. **2005**.

<sup>70</sup> (a) Di Santo, R.; Costi, R.; Forte, M.; Galeffi, C. *Arkivok*, **2004**, *5*, 181. (b) Velker, J.; Roblin, J. P.; Neels, A.; Stoeckli-Evans, H.; Klaerner, F. G.; Gehrke, J. S.; Neier, R. *Synlett.* **1999**, 925.

<sup>71</sup> Zaika, L. L. *J. Food Safety*, **1988**, *9*, 97.

<sup>72</sup> Smith, M. D.; Navilliat, P. L. *J. Microbiol. Meth.* **1997**, *28*, 21.

<sup>73</sup> Mann, C. M.; Markham, J. L. *J. Appl. Microbiol.* **1998**, *84*, 538.

<sup>74</sup> Lahlou, M. *Phytotherap. Res.* **2004**, *18*, 435.

<sup>75</sup> Beylier-Maurel, F. M. F. *Rivista Italia EPPOS*, **1976**, *58*, 283-286.

### I.5.1.2. Technique d'étude sur milieu solide :

Cette technique très utilisée en bactériologie médicale est appelée antibiogramme ou encore méthode des disques. Cette méthode a l'avantage d'être d'une grande souplesse dans le choix des antibiotiques testés, de s'appliquer à un très grand nombre d'espèces bactériennes, et d'avoir été largement évaluée par 50 ans d'utilisation mondiale. Il s'agit d'une méthode en milieu gélosé à l'agar réalisée dans une boîte de Pétri. Le contact se fait par l'intermédiaire d'un disque de papier sur lequel on dépose une quantité déterminée de produit à tester. (Figure 1.25).

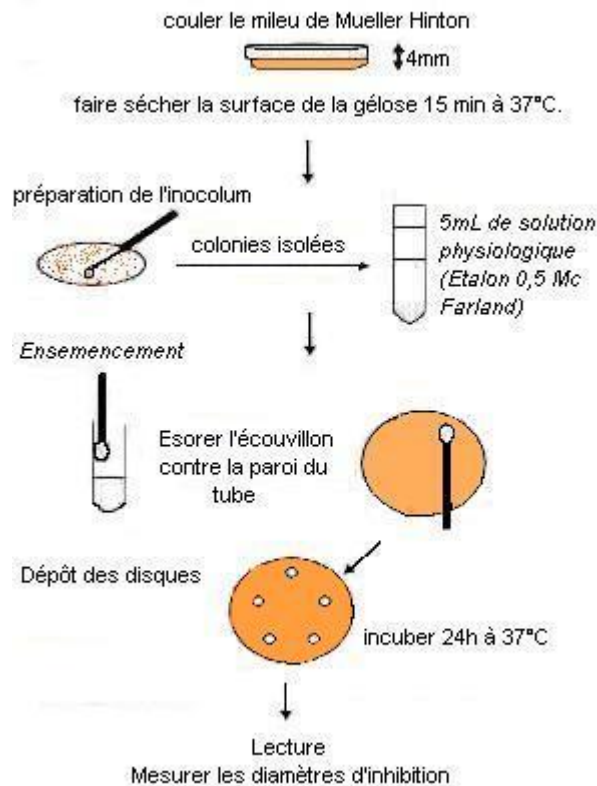


Figure 1.25 : Illustration schématique de la méthode de diffusion sur boîte Pétri

Les disques de papier imprégnés des différents produits à tester sont déposés à la surface d'une gélose uniformément ensemencée avec une suspension de la bactérie à étudier. Chaque antibiotique diffuse, à partir du disque, au sein de la gélose et y détermine un gradient de concentration. Les bactéries croissent sur toute la surface de la gélose sauf là où elles rencontrent une concentration d'antibiotique suffisante pour inhiber leur croissance. On observe ainsi autour des disques une zone circulaire indemne de colonies, appelée zone d'inhibition.<sup>76</sup> Plus le

<sup>76</sup> (a) Cruickshank, R.; Duguid, J. P.; Marion, B. P.; Swain, R. H. A. "Medicinal Microbiology". 12<sup>th</sup> ed. Eds Churchill, Livingstone: London, 1975, Vol. II, pp 196–202. (b) Collins, A. H. "Microbiological Methods". 2<sup>nd</sup> ed. Eds. Butterworth, London, 1976.

diamètre de cette zone est grand, plus la souche est sensible à l'antibiotique. Plus il est petit, plus la bactérie est résistante.<sup>77</sup>

Une variation de cette technique a été rapportée par S. M. Tharib et Coll.<sup>78</sup> Elle consiste en l'aménagement de cavités dans la gélose dans lesquelles sont versés les produits à tester (méthode des puits).

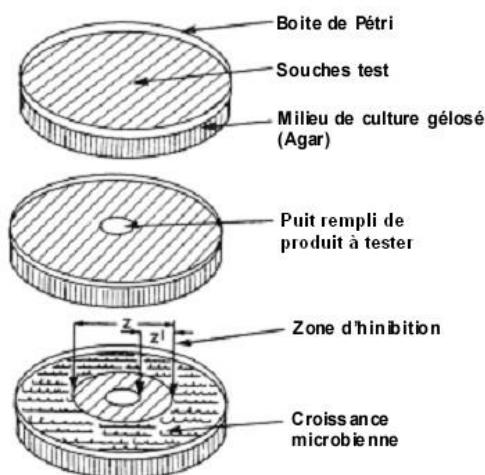


Figure 1.26 : Illustration de la méthode des puits

La méthode des disques en papier, utilisée par plusieurs auteurs: S. G. Deans et G. Ritchie,<sup>79</sup> M. Lis-Balchin et S. L. Hart,<sup>80</sup> S. A. Burt et R. D. Reinders,<sup>81</sup> M. L. Faleiro et Coll.,<sup>82</sup> O. Kunle et Coll.,<sup>83</sup> est la technique que nous avons choisie pour évaluer l'activité antimicrobienne de nos produits. Cette technique permet une bonne estimation du pouvoir antimicrobien, surtout pour des produits présentant une bonne diffusion en milieu solide.

Nous décrivons dans ce qui suit les techniques d'études *in vitro* que nous avons utilisées pour la détermination du pouvoir antimicrobien des composés préparés. Les résultats auxquels nous sommes parvenus dans ce domaine seront exposés et suivis de commentaires.

Les essais de détermination de l'activité antimicrobienne ont été réalisés selon les normes ICS (International Collaborative Study),<sup>84</sup> en utilisant la méthode de diffusion sur gel des

<sup>77</sup> Fauchère, J. L.; Avril, J. L. « Bactériologie générale et médicale ». Ed. Ellipses, 2002.

<sup>78</sup> Tharib, S. M.; Gnan, S. O.; Veitch, G. B. A. *J. Food. Prot.* 1988, 48, 681.

<sup>79</sup> Deans, S. G.; Ritchie, G. *Int. J. Food Microbiol.* 1987, 5, 162.

<sup>80</sup> M. Lis-Balchin, M.; Hart, S. L. *Phytotherap. Res.*, 2000, 14, 623.

<sup>81</sup> Burt, S. A.; Reinders, R. D. *Lett. Appl. Microbiol.* 2003, 36, 162.

<sup>82</sup> Faleiro, M. L.; Miguel, M. G. *Lett. Appl. Microbiol.* 2003, 36, 35.

<sup>83</sup> Kunle, O.; Okogun, J. *Phytomed.* 2003, 10, 59.

<sup>84</sup> Ben Jannet, H.; Harzallah, F.; Mighri, Z.; Simmonds, M. S. J.; Blaney, W. M. *Fittoterapia*, 1999, 71, 105.

disques de papier imprégnés du produit à tester. Le milieu *Müller-Hinton-Agar* (MHA) a été utilisé comme milieu de culture pour cette étude.

## **I.5.2. Matériel et méthodes**

### **I.5.2.1. Les micro-organismes**

Nous avons choisi de travailler sur une large gamme de micro-organismes et avons sélectionné cinq souches de bactéries différentes afin de donner une vision large sur l'étendu du champ d'activité biologique de nos produits. Les souches utilisées sont les suivantes :

- *Staphylococcus aureus*, ou *S. aureus* est l'espèce la plus pathogène du genre *Staphylococcus*. Elle est responsable d'intoxications alimentaires, d'infections localisées suppurées, et dans certains cas extrêmes de septicémie. L'espèce *S. aureus* est commensale de l'homme et se révèle être pathogène et opportuniste lorsque qu'elle se retrouve au mauvais endroit. *S. aureus* possède des pouvoirs pathogènes dont notamment un pouvoir invasif, une grande capacité à se multiplier et à se disséminer dans l'organisme, et un pouvoir toxique avec la capacité d'élaboration d'une toxine par la bactérie qui exerce à la fois des propriétés toxiques et antigéniques chez l'hôte. *Staphylocoques aureus* est un cocci à Gram positif appartenant à la famille des *Staphylococcus*.

- *Escherichia coli*, ou *E. coli* autrement appelé colibacille. C'est une bactérie intestinale présente chez les mammifères et très commune chez l'être humain. Découverte en 1885 par Théodore Escherich dans des selles de nourrissons, c'est un coliforme fécal généralement commensal. *E. coli* est un bacille à Gram négatif de la famille des entérobactéries. C'est un hôte commun de la microflore commensale intestinale de l'Homme et des animaux à sang chaud. Cependant, certaines souches d'*E. coli* peuvent être pathogènes.

- *Klebsiella pneumoniae* ou *klebsielles* sont des bacilles à Gram négatif immobiles, souvent capsulés. *Klebsiella pneumoniae* est responsable des infections respiratoires (pneumonies, abcès pulmonaires, pleurésies), et des infections intestinales. Elle est également responsable d'infections nosocomiales. La capsule confère à *Klebsiella pneumoniae* un fort pouvoir invasif et protège les bactéries de la phagocytose.

- *Pseudomonas aeruginosa*, autrement connue sous le nom de bacille pyocyanique, est une bactérie du genre *Pseudomonas*. Elle est pathogène et fréquemment rencontrée dans les infections nosocomiales. Les formes de pathologie qu'elle engendre sont diverses : infection de l'œil, des plaies, des brûlures, des urines, des poumons... Le *Pseudomonas aeruginosa* est une

bactérie à Gram négatif très robuste, naturellement très résistante aux antibiotiques et s'adaptant rapidement aux attaques médicamenteuses.

- *Salmonella thipymurium* ou bacille d'Eberth, est une entérobactérie du genre *Salmonella*. Ce bacille à Gram négatif, mobile et à forte contagiosité, est responsable de gastro-entérites, de toxi-infections alimentaires et des fièvres typhoïdes. *Salmonella typhimurium* est actuellement considéré comme le sérotype le plus important sur le plan épidémiologique dans les salmonelloses humaines. Cette bactérie a développé, au cours des dernières années, une résistance stable contre les antibiotiques et les antimicrobiens les plus courants : l'ampicilline, le chloramphénicol, la streptomycine, les sulfamides et la tétracycline.

#### **I.5.2.2. Préparation des suspensions de micro-organismes (inoculum):**

Les suspensions de micro-organismes sont préparées à partir des bouillons d'enrichissement (TCBS) des différentes souches incubées pendant 24h à 37 °C. Dans 5 mL d'eau physiologique stérile, on réalise des dilutions, dont on ajuste soigneusement la turbidité selon la méthode *Mc Ferland*, pour avoir une densité microbienne de l'ordre de  $10^6$  cellules/mL.

#### **I.5.2.3. Préparation des disques :**

On a utilisé le papier Wattman N° 3 coupé en disque de diamètre 6 mm, ces derniers doivent avoir un contour régulier pour donner une zone d'inhibition facile à mesurer. Les disques une fois préparés, sont placés dans un boîte de pétri en verre contenant 10 ml d'eau distillée et placés dans un autoclave pendant 20 minutes à 120° C.

#### **I.5.2.4. Ensemencement des boîtes de pétri:**

Un écouvillon stérile et sec est trempé dans la suspension bactérienne précédemment préparée et on essore l'écouvillon sur les parois du tube à hemolyse (fig. 1.27). On ensemence la boîte de pétri contenant le MHA à partir du point le plus éloigné du centre (au niveau de la bordure) en faisant déplacer l'écouvillon sur toute la surface de la boîte, de la gauche vers la droite tout le long de la boîte. On fait pivoter ensuite la boîte de 60° et on répète la même opération encore 3 fois (fig. 1.28). On laisse sécher les boîtes pendant quelques minutes à la température ambiante (le couvercle doit être emboîté).



Figure 1.27



Figure 1.28

#### **I.5.2.5. Lecture des résultats:**

Les disques en papier de diamètre 6 mm sont chargés avec un volume de 10  $\mu\text{L}$  de composés solubilisés dans le DMSO prélevé d'une solution contenant 20 mg/mL, ce qui donne une charge du disque de 200  $\mu\text{g}$ . Les disques chargés sont déposés ensuite sur la surface du MHA des boites précédemment préparées (figure 1.29). Après une nuit d'incubation à 37°C, la zone d'inhibition qui entoure chaque disque est mesurée à l'aide d'une règle graduée (fig. 1.30). Les résultats sont regroupés dans le tableau 11.



Figure 1.29

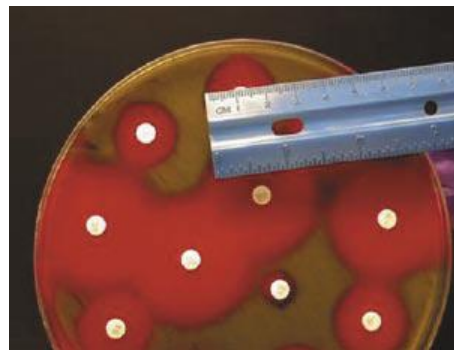


Figure 1.30

#### **I.5.2.6. Détermination de la CMI :**

Pour confirmer les résultats des tests antibactériens, nous avons procédé à une étude de détermination de leur concentration minimale inhibitrice (MIC ou CMI). La CMI est définie comme la concentration minimale à laquelle aucune poussée bactérienne n'est observée.



➤ **Préparation des solutions :**

Quelques composés ont été étudiés par cette technique. Les composés testés sont solubilisés dans l'acétone avec les concentrations suivantes : 2; 1; 0.5; 0.25 mg/mL.

➤ **Préparation des boîtes de petri :**

Un mélange de 9 mL de MHA et 1 mL de la dilution à tester, sont coulés dans des boîtes de pétri, puis mises à sécher pendant 30 minutes. La suspension bactérienne est diluée jusqu'à obtention d'une turbidité correspondant à une concentration en bactéries de l'ordre de  $10^6$  cell/mL approximativement. On trompe le bout fermé d'une pipette pasteur stérile dans la suspension bactérienne et on le fait glisser doucement sur la surface du MHA sous forme d'un trait. Les boîtes de pétri sont ensuite incubées à 37°C pendant 12 à 18h. L'épaisseur de la gélose doit être strictement de 4 mm répartie uniformément sur toute la surface.

Différentes concentrations seront utilisées (dilutions successives) jusqu'à apparition d'une poussée bactérienne. On notera la valeur de la concentration précédant la poussée : c'est la concentration minimale inhibitrice (CMI). Les valeurs des concentrations minimales inhibitrices (MICs) de chaque composé testé après une journée d'exposition, exprimés en µg/mL, sont réunies dans le **tableau 11**. Les composés testés ont été préparés à des concentrations différentes dans l'acétone.

### **I.5.3. Tests antibactériens : résultats et discussion**

Quelques dérivés de la 2-phénylquinoléine appartenant aux trois séries préparées : les amides **7**, les esters **8a-d**, les amines **9a-e**, et autres porteurs d'une fonction nitro ou amine en position 5 **13a-b**, **12a-b** et **15a-b**, ont été testés, et leur pouvoir antibactérien évalué envers cinq souches standards homologuées qui sont : *Escherichia coli* (ATTC-25922), *Staphylococcus aureus* (ATTC-25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC-700603) et *Salmonella thipymurium* (ATCC-07095) en utilisant la méthode des disques (disk-diffusion method),<sup>71</sup> et par la détermination de la concentration minimale inhibitrice. A titre indicatif et pour une meilleure lisibilité des résultats, les zones d'inhibition ainsi que la CMI de deux antibiotiques standards, la Gentamicine et le Chloramphénicol, ont été incluses.

**Tableau 11:** Résultats des tests *in vitro* de l'activité antibactérienne

Composés	R	CMI (µg/mL) / (Zones d'inhibition en mm)*				
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Salmonella thipymurium</i>
<b>7a</b>	Isopropyle	100 (10)	200 (18)	r	>200 (08)	r
<b>7b</b>	Butyle	>200 (12)	100 (22)	r	r	r
<b>7d</b>	Pentyle	200 (08)	200 (14)	200 (08)	200 (08)	200 (ND)
<b>7f</b>	Benzyle	100 (14)	50 (18)	>200 (12)	r	100 (18)
<b>8a</b>	Ethyle	r	200 (13)	r	>200 (12)	>200 (15)
<b>8b</b>	Cyclohexyle	r	200 (16)	r	>200 (08)	>200 (10)
<b>8c</b>	Cyclopentyle	r	100 (13)	r	100 (12)	>200 (08)
<b>8d</b>	Hexyle	r	100 (10)	r	>200 (08)	200 (ND)
<b>9a</b>	Isopropyle	200 (8)	50 (32)	>200 (10)	>200 (8)	r
<b>9b</b>	Tolyle	100 (16)	100 (15)	>200 (10)	>200 (10)	>200 (12)
<b>9c</b>	Pentyle	>200 (8)	>200 (17)	r	>200 (08)	r
<b>9d</b>	Cyclohexyle	100 (13)	50 (16)	200 (08)	200 (13)	>200 (10)
<b>9e</b>	Benzyle	r	>200 (12)	r	r	r
<b>13a</b>	Isopropyle	200 (08)	200 (16)	r	r	r
<b>13b</b>	Butyle	200 (08)	200 (16)	r	r	r
<b>15a</b>	Isopropyle	>200 (10)	100 (13)	>200 (08)	>200 (10)	r
<b>15b</b>	Butyle	200 (10)	100 (14)	r	r	r
<b>Gentamicine</b>		< 4 (25)	< 4 (21)	< 4 (25)	< 4 (15)	< 4 (20)
<b>Chloramphénicol</b>		< 8 (30)	< 8 (18)	ND	< 8 (20)	< 8 (25)

\*Charge du disque 50 µg

r = résistant (pas d'inhibition)

ND : non déterminé

L'analyse des résultats du pouvoir bactéricide (zones d'inhibition et CMI) montre que la plupart des composés testés présente une activité antibactérienne remarquable envers les souches *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. Cependant on notera, dans la plupart des cas, une activité modérée ou pas d'activité du tout envers les souches *Pseudomonas aeruginosa* et *Salmonella thipymurium*. Les dérivés de la 2-phénylquinoléine porteurs d'un groupement ester en position 3 (**8a-d**) esters ne présentent aucune activité inhibitrice envers les souches *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*. En revanche ces derniers possèdent un effet inhibiteur sur la croissance des bactéries tel que *Staphylococcus aureus*, *Salmonella thipymurium* et *Klebsiella pneumoniae*. Les meilleurs résultats obtenus pour les diverses séries de composés testés sont associés aux dérivés de la 2-phénylquinoléine porteurs de la fonction amide (composés **7**).

L'analyse des résultats obtenus montre également que l'introduction d'un groupement nitro (composés **13a-b**) ou amine (composés **15a-b**) sur le noyau quinolyle porteur de la fonction

amide, affecte négativement l'activité antimicrobienne. En effet la comparaison des résultats (zone d'inhibition et MIC) entre les composés **13** et **15** avec leurs correspondants non substitués **7a-b** montre une réduction de l'activité antibactérienne.

## **I.6. Conclusion :**

Dans ce chapitre nous avons donné un bref aperçu bibliographique sur les dérivés de quinoléine en général, et relevé en particulier l'importance des dérivés de la 2-phénylquinoléine dans le domaine thérapeutique que nous avons illustrés par quelques exemples choisis. Les diverses méthodes utilisées pour la préparation de dérivés de la 2-phénylquinoléine diversement fonctionnalisés portant en position 3 respectivement une fonction amide, ester et amine liés à des groupements divers (chaîne alkyle linéaire ou ramifiée et de longueur variée, cycle saturé à cinq et six chaînons et cycles aromatiques) ont été décrites et commentées. L'incorporation de groupement amine en position 5 du noyau quinoléine, et la bromation sélective par la NBS du méthyle aromatique en position 6 suivie d'une amination ainsi que la transformation du composé dibromé en fonction aldéhyde sont également exposés et discutés. Deux techniques différentes, la méthode de diffusion sur disque et la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) ont été utilisées dans l'évaluation de l'activité biologique de composés préparés appartenant aux trois séries (amide, ester et amine). Cinq souches bactériennes pathogènes homologuées (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et *Salmonella thipymurium*) ont été utilisées. L'analyse des résultats obtenus montre que certains des composés testés possèdent un pouvoir bactéricide intéressant (CMI  $\leq$  50  $\mu\text{g/mL}$ ).

Les rendements en produits isolés des dérivés de la 2-phénylquinoléine sont satisfaisants et l'identification des structures de tous les composés préparés a été établie par les méthodes spectroscopiques usuels (IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C) et sont conformes à celles attendues. La structure de quelques composés a été établie par diffraction des rayons X.

## I.7. Partie expérimentale

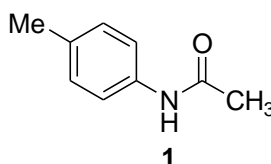
### I.7.1. Préparation des matériaux de base :

#### I.7.1.1. Préparation 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carbaldéhyde 2 :

##### Préparation du 4-méthylacétanilide 1.

Dans un ballon 500 mL, on introduit 250 mL d'eau distillée et 10.5 mL (109 mmol., 1.01 éq.) d'acide chlorhydrique concentré à 32%. On ajoute, sous agitation magnétique 108 mmol. (11,6 g, 1.0 éq.) de 4-méthylaniline puis le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 10 minutes. Une fois revenu à température ambiante, on ajoute au mélange réactionnel 10.2 mL (108 mmol., 1.0 éq.) d'anhydride acétique et 200 mmol. (16.4g) d'acétate de sodium, ensuite on abandonne le mélange une forte agitation durant 20 minutes. Le solide formé est alors filtré, séché à l'air libre, puis recristallisé dans un mélange eau /éthanol (80/20)

$C_9H_{11}NO$   
Masse moléculaire: 149,19 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 95%  
Solide blanc  
T.fus =149°C.

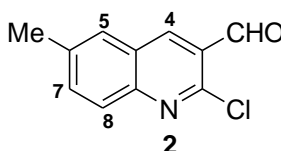


IR  $\nu_{max}$  (KBr): 1666 (CO); 3294 (NH).

##### Préparation du 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine 2.

Dans un bicol de 100 mL, on introduit 10 mL (135 mmol. 2.5 éq.) de N,N-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C et sous agitation magnétique, on ajoute lentement 374 mmol. (34.8 mL, 7.0 éq.) d'oxychlorure de phosphore (POCl<sub>3</sub>). Lorsque l'addition est terminée, on abandonne le mélange à la température ambiante durant 30 minutes. On ajoute, ensuite 54 mmol. (8.05 g, 1.0 éq.) de l'acétanilide correspondant et on chauffe le mélange à 75°C pendant une période de 4 à 7 heures. Une fois la réaction terminée, on verse le mélange réactionnel lentement sur un mélange glace/eau (200 mL), et on laisse sous agitation durant 30 minutes. Le précipité formé est filtré puis lavé plusieurs fois à l'eau. Le produit solide est ensuite recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

$C_{11}H_8ClNO$   
Masse moléculaire: 205,64 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 65%  
Solide jaune  
T.fus =124-126°C.



Litt. <sup>42</sup> T.fus = 124.5 °C, Rdt = 70 %.

**IR  $\nu_{\max}$  (KBr):** 1645 (CO).

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 10.57 (CHO, s, 1H), 8.58 (H-4, s, 1H), 7.97 (H-8, d,  $J=7.7$ , 1H), 7.75 (H-5, d,  $J=2.3$ , 1H), 7.74 (H-7, dd,  $J=7.7$  et 2.4, 1H), 2.57 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 189.3 (CO), 149.2 (C), 148.1 (C), 139.5 (CH), 138.4 (C), 135.9 (CH), 128.3 (C), 128.1 (CH), 126.5 (C), 126.2 (CH), 21.5 (CH<sub>3</sub>)

### **I.7.1.2. Préparation de l'acide 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylique 3.**

Dans un ballon de 250 mL, on introduit 1.0 g (4.82 mmol.) de 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine et 64 mL d'acétone (0.3 M). Sous agitation magnétique et à la température de 0°C, on ajoute 2 mL du réactif de Jones (13,36 g de CrO<sub>3</sub> + 11,5 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc puis. on complète avec de l'eau à 50 mL). La réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition du produit de départ. On laisse revenir le mélange réactionnel à la température ambiante, on ajoute 20 mL d'eau et on extrait l'acide quinoléique avec 2×50 ml d'acétate d'éthyle. On récupère la phase organique qui est séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre. Après filtration le solvant est évaporé. L'acide est obtenu sous forme d'un solide pratiquement pur.

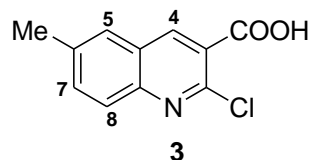
C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>

Masse moléculaire: 221,64 g.mole<sup>-1</sup>

Rendement 84%

Solide jaune

T.fus =220°C.



**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.75 (H-4, s, 1H), 7.88-7.85 (H-8, H-5, m, 2H), 7.71 (H-7, dd,  $J=7.7$  et 2.1, 1H), 2.51 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 166.2 (CO), 146.4-125.7 (C arom.), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

## **I.7.2. Les dérivés de la 2-chloro-6-méthylquinoléine substitués en position 3.**

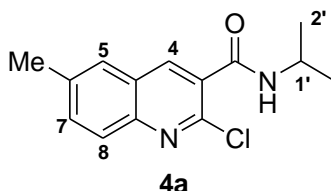
### **I.7.2.1. Préparation des dérivés de 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxamide 4.**

**Protocole général :** Dans un ballon de capacité adéquate, on introduit 1.0 éq. de l'acide quinoléique dissous dans le CHCl<sub>3</sub> 2.0 éq. de Et<sub>3</sub>N, puis on ajoute, goutte à goutte, 1.0 éq. de chloroformiate d'éthyle. Le mélange est maintenu sous agitation à une température comprise entre 5 et 10°C pendant 30 minutes puis on ajoute 1.0 éq. du dérivé aminé. Le mélange est abandonné sous agitation 3h à la température ambiante, puis on étend la solution avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On transvase le contenu dans une ampoule à décanter puis on lave la phase organique

avec quelques ml d'eau. On récupère la phase organique qui est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre. Après filtration le solvant est évaporé. Les amides sont obtenus sous forme solide.

***N-isopropyl-2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxamide 4a***

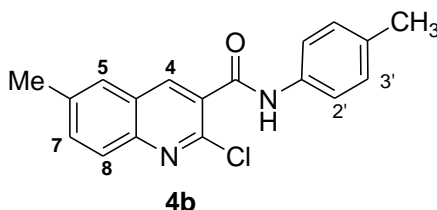
$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2$   
Masse moléculaire: 262,73 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 71%  
Solide jaune  
T.fus =149°C.



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 8.25 (H-4, s, 1H), 7.97 (H-8, d,  $J=8.6$ , 1H), 7.50-7.75 (H-7, dd,  $J=8.6$ , 1.8, 1H), 7.47 (H-5, s, 1H), 6.35 (NH, d,  $J=7.8$ , 1H), 4.28 (H-1', qd,  $J=7.8$  et 6.9, 1H), 2.45 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.25 (H-2', d,  $J=6.9$ , 6H).

***N-p.tolyl-2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxamide 4b***

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$   
Masse moléculaire: 310,78 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 80%  
Solide jaune  
T.fus =161°C.

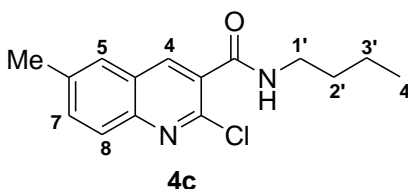


**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 8.48 (H-4, s, 1H), 8.34 (NH, s<sub>L</sub>, 1H), 7.92 (H-8, d,  $J=8.5$ , 1H), 7.75-7.55 (H-5, H-7, H-2', H-6', m, 4H), 7.25-7.05 (H-3', H-5', m, 2H), 2.56 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.38 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 167.5 (CO), 152.6-120.3 (Carom.), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>).

***N-butyl-2-chloro-6-méthylquinoline-3-carboxamide 4c***

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$   
Masse moléculaire: 276,76 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 82%  
Solide jaune  
T.fus =122°C.

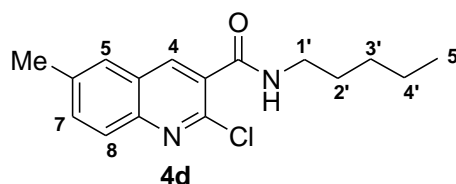


**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.34 (H-4, s, 1H), 7.83 (H-8, d, *J*=9.0, 1H), 7.56-7.53 (H-5, H-7, m, 2H), 6.53 (NH, s<sub>L</sub>, 1H), 3.44 (H-1', q, *J*=6.5, 2H), 2.47 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.63-1.56 (H-2', m, 2H), 1.45-1.33 (H-3', m, 2H), 0.93 (H-4', t, *J*=6.5, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 163.9 (CO), 145.3 (C), 143.7 (C), 138.3 (CH), 136.9 (C), 133.1 (CH), 127.9 (C), 126.8 (CH), 125.8 (CH), 125.4 (C), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>2</sub>), 12.8 (CH<sub>3</sub>).

#### *N*-pentyl-2-chloro-6-methylquinoléin-3-carboxamide **4d**

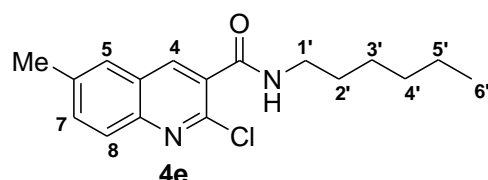
C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O  
 Mass<sub>7</sub> moléculaire: 290,79 g.mole<sup>-1</sup>  
 Rendement 77%  
 Solide jaune  
 T.fus = 147°C.



**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.43 (H-4, s, 1H), 7.85 (H-8, d, *J*=8.3, 1H), 7.56-7.55 (H-5, H-7, m, 2H), 6.63 (NH, s<sub>L</sub>, 1H), 3.46 (H-1', q, *J*=7.3, 1H), 2.49 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.62-1.58 (H-2', H-3', H-4', m, 6H), 0.92 (H-5', t, *J*=7.3, 3H).

#### *N*-hexyl-2-chloro-6-methylquinoline-3-carboxamide **4e**

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O  
 Mass<sub>7</sub> moléculaire: 304,81 g.mole<sup>-1</sup>  
 Rendement 89%  
 Solide jaune  
 T.fus = 152°C.



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.59 (H-4, s, 1H), 7.97 (H-8, d, *J*=8.7, 1H), 7.74-7.66 (H-5, H-7, m, 2H), 4.39 (H-1', q, *J*=6.7, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.86-1.77 (H-2', m, 2H), 1.52-1.46 (H-3', H-4'; H-5', m, 6H), 0.93 (H-6', d, *J*=6.7, 3H).

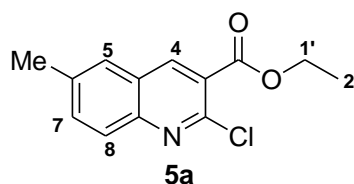
#### **I.7.2.2. Préparation des dérivés de 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylate 5.**

**Protocole général :** A 1.0 mmole d'acide 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylique **3**, on ajoute 2-3 mL de SOCl<sub>2</sub> puis on chauffe le mélange à 80°C pendant 12h. Après évaporation de l'excès de SOCl<sub>2</sub>, on ajoute, à 0°C, 2 éq. de l'alcool correspondant dissous dans le toluène anhydre puis on porte le mélange réactionnel à reflux pendant 24h. On évapore l'alcool résiduel

sous pression réduite et on ajoute 20 mL d'acétate d'éthyle puis 10 mL d'eau. La phase organique est ensuite séparée, lavée avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (2 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre puis filtrée. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, l'ester est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange éther/ éther de pétrole (1/1).

**2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle 5a.**

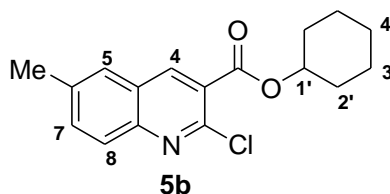
C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>  
Masse moléculaire: 249,59 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 85%  
Solide jaune  
T.fus = 97°C.



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.83 (H-4, s, 1H), 8.00 (H-8, d, *J*=9.2, 1H), 7.90-7.70 (H-5, H-7, m, 2H), 3.75 (H-1', q, *J*=7.0, 2H), 2.45 (CH<sub>3</sub>, s, 1H), 1.27 (H-2', t, *J*=7.0, 3H).

**2-chloro-6-méthyl-3-carboxylate de cyclohexyle 5b**

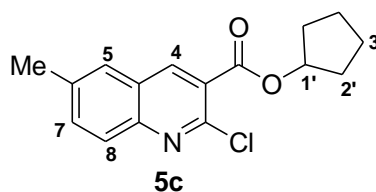
C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>  
Masse moléculaire: 303,78g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 79%  
Solide jaune  
T.fus = 88°C.



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.42 (H-4, s, 1H), 7.94 (H-8, d, *J*=8.6, 1H), 7.85-7.78 (H-5, H-7, m, 2H), 3.91-3.87 (H-1', m, 1H), 2.56 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.27-1.02 (H-2', H-3', H-4', m, 10H).

**2-chloro-6-méthyl-3-carboxylate de cyclopentyle 5c**

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>  
Masse moléculaire: 289,76g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 88%  
Solide jaune  
T.fus = 76°C.

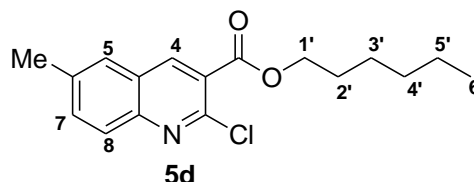


On obtient 88% de produit pur sous forme d'un solide blanc qui est directement utilisé dans la réaction de couplage avec l'acide phénylboronique .



## 2-chloro-6-methylquinoline-3-carboxylate d'héxyle 5d

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>  
Masse moléculaire: 305,8 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 82%  
Solide jaune  
T.fus = 85°C.



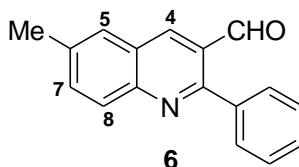
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.80 (H-4, s, 1H), 7.99 (H-8, d, *J*=8.8, 1H), 7.74-7.66 (H-5, H-7, m, 2H), 4.39 (H-1', q, *J*=6.7, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.86-1.77 (H-2', m, 2H), 1.52-1.46 (H-3', H-4', H-5', m, 6H), 0.93 (H-6', d, *J*=6.7, 3H).

### I.7.3. Préparation des dérivés de la 6-méthyl-2-phénylquinoléine 6, 7, 8 et 9

#### I.7.3.1. Préparation du 3-formyl-6-méthyl-2-phénylquinoléine 6.

**Procédure générale de la réaction de couplage:** Dans un ballon de 100 mL, on dissout 1.0 éq de 2-chloro-3-formylquinoléine **2** dans le DME anhydre (ex : 1.0 g dans 40 mL). Sous agitation magnétique, on ajoute 5% mole du Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> puis le mélange est agité pendant 10 minutes. On ajoute successivement 1.5 éq. d'acide phénylboronique et 4.0 éq. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4M dans l'eau). Le mélange est chauffé à reflux pendant 4h. A la fin de la réaction, le mélange est transvasé dans une ampoule à décanter, et le dérivé du 2-phénylquinoléine **6** est extrait à l'acétate d'éthyle (2×20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrée et le solvant évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange Et<sub>2</sub>O/éther de pétrole : 1/3.

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO  
Masse moléculaire: 247,29 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 83%  
Solide jaune  
T.fus =128°C.



**IR(KBr) :ν(cm<sup>-1</sup>) :** 1685 (CO)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 10.19 (CHO, s, 1H), 8.79 (H-4, s, 1H), 8.15 (H-8, d, *J*=8.6, 1H), 7.80-7.68 (H-5, H-7, H-Ph, m, 4H), 7.61-7.54 (H-Ph, m, 3H), 2.6 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

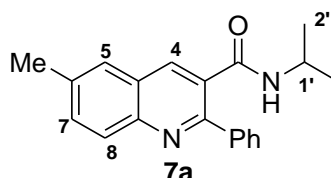
**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 203.3 (CO), 155.9 (C), 146.9 (C), 140.3 (C), 137.3 (C), 136.2 (CH), 134.7 (C), 133.7 (CH), 129.2 (2xCH), 129.15 (CH), 129.11 (CH), 128.8 (2xCH), 127.1 (CH), 126.1(C), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

### I.7.3.2. Préparation des dérivés de 6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxamide 7

L'insertion du groupement phényle en position 2 des amides **4** préparées précédemment a été réalisée selon le protocole général cité ci-dessus (3.1).

#### *N-isopropyl-6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxamide 7a*

$C_{20}H_{20}N_2O$   
Masse moléculaire: 304,39 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 84%  
Solide jaune  
T.fus =149°C.

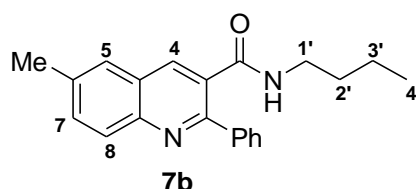


**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.37 (H-4, s, 1H), 7.97 (H-8, d, *J*=8.5, 1H), 7.66-7.62 (H-5, H-7, m, 2H), 7.58-7.54 (H-Ph, m, 2H), 7.52-7.39 (H-Ph, m, 3H), 5.11 (NH, d, *J*=7.4, 1H), 4.00 (H-1', dd, *J*=7.4 et 6.5, 1H), 2.48 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 0.85 (H-2', d, *J*=6.5, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 167.2 (CO), 155.2 (C), 146.7 (C), 139.7 (C), 137.2 (C), 137.1 (CH), 133.3 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (2xCH), 129.0 (2xCH), 128.7 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (C), 41.9 (CH), 22.1 (2xCH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

#### *N-butyl-6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxamide 7b*

$C_{21}H_{22}N_2O$   
Masse moléculaire: 318,41 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 83%  
Solide jaune  
T.fus =169°C.

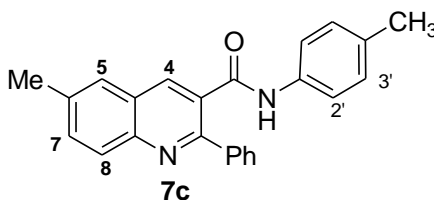


**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,49 (H<sub>4</sub>, s, 1H), 8.22 (H<sub>8</sub>, d, *J*=8.7, 1H), 7.75-7.42 (H-5, H-7, H-Ph, m, 4H), 7.38-7.29 (H-Ph, m, 3H), 4.02 (H-1', q, *J*=7.1, 2H), 2,57 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.64-1.57 (H-2', H-3', m, 4H), 0.94 (H-4', t, *J*=7.1, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 163.9 (CO), 145.3- 125.4 (C, CH<sub>arom.</sub>), 39.1(CH<sub>2</sub>), 30.3(CH<sub>2</sub>), 20.5(CH<sub>2</sub>), 19.1(CH<sub>3</sub>), 12.7(CH<sub>3</sub>).

### 6-méthyl-2-phényl-N-p.tolylquinoléin-3-carboxamide 7c

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O  
Masse moléculaire: 352,43 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 70%  
Solide jaune  
T.fus =187°C.

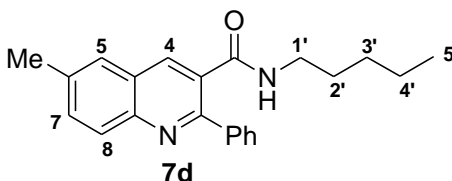


**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.56 (H-4, s, 1H), 8.07 (H-8, d, *J*=9.0, 1H), 7.89 (H-2', H-6', d, *J*=8.7, 2H), 7.78-7.08 (H-5, H-7, H-3', H-5', H-Ph, m, 9H), 2.58 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.31 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 167.2 (CO), 154.6-112.4 (Carom.), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>).

### 6-méthyl-N-pentyl-2-phénylquinoléin-3-carboxamide 7d

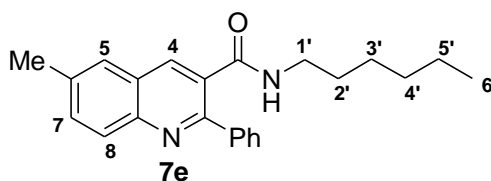
C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O  
Masse moléculaire: 332,44 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 79%  
Huile incolore



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8,54 (H<sub>4</sub>, s, 1H), 8,15 (H<sub>8</sub>, d, *J*=9,1, 1H), 7, 95 -7,90 (H-5, H-7, H-Ph, m, 4H), 7,65-7,43 (H-Ph, m, 3H), 3,88 (H-1', q, *J*=7,0, 2H), 2,58 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1,78-1,64 (H-2', H-3', H-4', m, 6H), 0,96 (H-5', t, *J*=7,3, 3H).

### N-héxyl-6-méthyl-2-phénylquinoline-3-carboxamide 7e

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O  
Masse moléculaire: 346,2 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 84%  
Huile incolore



**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.37 (H-4, s, 1H), 7.99 (H-8, d, *J*= 8.5, 1H), 7.74-7.70 (H-5, H-7, m, 2H), 7.59-7.54 (H-ph, m, 2H), 7.49-7.43 (H-ph, m, 3H), 4.75 (NH, s<sub>L</sub>, 1H), 4.07 (H-1', *J*=6.7, 2H), 2.53 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.52-1.38 (H-2', m, 2H), 1.37-0.94 (H-3', H-4' ; H-5', m, 6H), 0.85 (H-6', t, *J*=6.7, 3H).

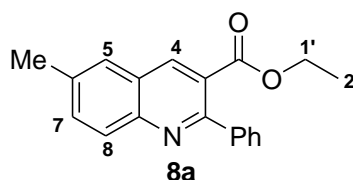
**RMN <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 167.3 (C=O), 154.1(C), 145.6 (C), 140.4 (C), 138.3 (C), 136.0 (CH), 132.3 (CH), 131.5 (C), 128.0 (2xCH), 127.9 (CH), 127.6 (2xCH), 126.9 (CH), 125.7 (CH), 125.4 (C), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 25.7(CH<sub>2</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 12.9 (CH<sub>3</sub>).

### I.7.3.3. Préparation des dérivés de 6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxylate 8

**Protocole général :** Dans un ballon de 100 mL, on place 1.0 éq de l'ester, 1.8 éq. de  $K_2CO_3$ , 0.2 éq. de  $Ph_3P$  et 1.5 éq. de  $PhB(OH)_2$  dans un mélange dioxane/ $H_2O$  (pour 200 mg d'ester on utilise 5 mL de dioxane et 1 mL d' $H_2O$ ). Le mélange est dégazé sous un courant d'azote pendant 30 minutes, puis on ajoute 0.1 éq. de  $Pd(OAc)_2$ . Le ballon est plongé rapidement dans un bain d'huile préchauffé à  $100^\circ C$  puis le mélange est maintenu à cette température pendant 2h (suivi par CCM). Revenu à la température ambiante, le mélange est filtré sur célite puis l'ester est extrait à l'acétate d'éthyle ( $2 \times 10$  mL). La phase organique est récupérée, séchée sur  $MgSO_4$  anhydre, filtrée et le solvant évaporé. Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (éluant  $Et_2O$ /éther de pétrole).

#### 6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle 8a

$C_{19}H_{17}NO_2$   
Masse moléculaire: 291,34 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 78%  
Huile incolore

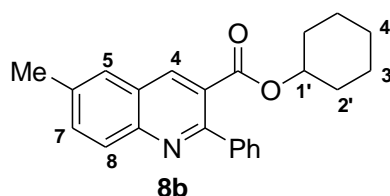


**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.37 (H-4, s, 1H), 7.97 (H-8, d,  $J=8.5$ , 1H), 7.66-7.62 (H-5, H-7, m, 2H), 7.58-7.54 (H-Ph, m, 2H), 7.52-7.39 (H-Ph, m, 3H), 5.11 (NH, d,  $J=7.4$ , 1H), 4.00 (H-1', dd,  $J=7.4, 6.5$ , 1H), 2.48 ( $CH_3$ , s, 3H), 0.85 (H-2', d,  $J=6.5$ , 6H).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 167.2 (CO), 155.2 (C), 146.7 (C), 139.7 (C), 137.2 (C), 137.1 (CH), 133.3 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (2xCH), 129.0 (2xCH), 128.7 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (C), 41.9 (CH), 22.1 (2x $CH_3$ ), 21.6 ( $CH_3$ ).

#### 6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxylate de cyclohexyle 8b

$C_{23}H_{23}NO_2$   
Masse moléculaire: 345,43 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 86%  
Solide blanc  
T.fus =  $109^\circ C$ .

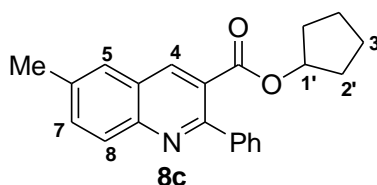


**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.56 (H-4, s, 1H), 8.1 (H-8, d,  $J=8.5$ , 1H), 7.69-7.63 (H-5, H-7, H-Ph, m, 4H), 7.52-7.41 (H-Ph, m, 3H), 4.94-4.85 (H-1', m, 1H), 2.58 ( $CH_3$ , s, 3H), 1.61-1.06 (H-2', H-3', H-4', m, 10H).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 167.6 (CO), 157.2 (C), 146.9 (C), 141.0 (C), 138.2 (CH), 137.1 (C), 133.3 (CH), 129.1(CH), 128.6 (2xCH), 128.4 (CH), 128.1 (2xCH), 126.9 (CH), 126.0 (C), 125.9 (C), 74.1 (CH), 31.1 (2xCH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (2x CH<sub>2</sub>) 21.6 (CH<sub>3</sub>).

***6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxylate de cyclopentyle 8c***

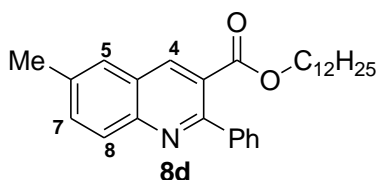
C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>  
Masse moléculaire: 331,41 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 68%  
Solide blanc  
T.fus = 97°C.



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.57 (H-4, s, 1H), 8.11 (H-8, d, *J*=8.5, 1H), 7.69-7.61 (H-5, H-7, H-Ph, m, 4H), 7.50-7.44 (H-Ph, m, 3H), 5.30-5.24 (H-1', m, 1H), 2.57 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.78-1.71 (H-2'-H-3', m, 8H).

***6-methyl-2-phenylquinoline-3-carboxylate de dodécyle 8e***

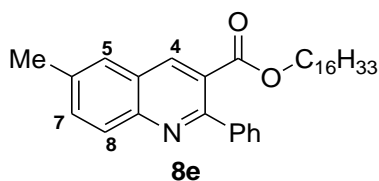
C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>2</sub>  
Masse moléculaire: 431.61 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 63%  
Huile



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.55 (H-4, s, 1H), 8.11 (H-8, d, *J*=8.4, 1H), 7.68-7.59 (H-5, H-7, H-Ph, m, 4H), 7.51-7.33 (H-Ph, m, 3H), 4.14 (H-1', t, *J*=6.5, 2H), 2.53 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.48-1.08 (H-Alkyl, m, 20 H), 0.90 (CH<sub>3</sub>, t, *J*=6.5, 3H).

***6-methyl-2-phenylquinoline-3-carboxylate d'héxadécyle 8f***

C<sub>33</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>2</sub>  
Masse moléculaire: 487.35 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 63%  
Huile



**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.54 (H-4, s, 1H), 8.07 (H-8, d, *J*=8.5, 1H), 7.67-7.62 (H-5, H-7, H-Ph, m, 4H), 7.54-7.42 (H-Ph, m, 3H), 4.12 (H-1', t, *J*=6.8, 2H), 2.56 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.51-1.09 (H-Alkyl, m, 28H), 0.88 (H-16', t, *J*=6.8, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 168.3 (CO), 157.2 (C), 147.0 (C), 140.9 (C), 138.3 (CH), 137.2 (C), 133.8 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (2xCH), 128.4 (CH), 128.1 (2xCH), 126.9 (CH), 125.9 (C), 125.5 (C), 65.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 (4x $\text{CH}_2$ ), 29.5 (2x $\text{CH}_2$ ), 29.4 (2x $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

#### I.7.3.4. Préparation des *N*-((6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)méthyl)-amines **9**.

**Procédure générale :** Dans un ballon de 50 mL, on dissout 1.0 éq. de 3-formyl-6-méthyl-2-phénylquinoléine dans le méthanol anhydre (ex : 200 mg dans 10 ml) puis on ajoute, goutte à goutte, 1.5 éq. de dérivé aminé. Le mélange réactionnel est abandonné à la température ambiante jusqu'à disparition du composé de départ (suivi par CCM). A l'imine intermédiaire formée, on ajoute à 0°C, 3.0 éq. de  $\text{NaBH}_4$  puis on laisse sous agitation pendant 3h. Une fois la réaction terminée, on extrait la phase organique au dichlorométhane, sèche, filtre puis évapore le solvant.

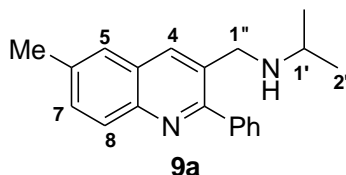
#### *N*-((6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)méthyl)isopropan-2-amine **9a**

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2$

Masse moléculaire: 290,4 g.mole $^{-1}$

Rendement 79%

Huile incolore



**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8.24 (H-4, s, 1H), 8.16 (H-8, d,  $J=8.5$ , 1H), 7.75-7.42 (H-5, H-7, H-Ph, m, 7H), 3.92 (H-1'', s, 2H), 2.56 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H), 2.50 (H-1', sept,  $J=6.2$ , 1H), 1.48 (N-H, s<sub>L</sub>, 1H), 1.00 (H-2', d,  $J=6.2$ , 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 159.1 (C), 145.5 (C), 140.5 (C), 136.3 (CH), 135.6 (CH), 131.7 (C), 131.5 (CH), 129.9 (C), 128.9 (CH), 128.7 (2xCH), 128.4 (2xCH), 138.3 (CH), 127.4 (C), 126.0 (CH), 48.9 ( $\text{CH}_2$ ), 48.1 (CH), 22.7 (2x  $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ).

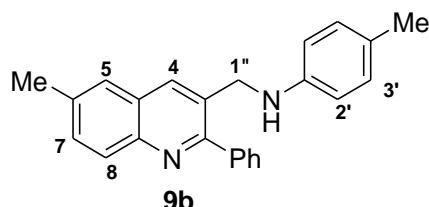
#### 4-méthyl-*N*-((6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)méthyl)benzèneamine **9b**.

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2$

Masse moléculaire: 338,44 g.mole $^{-1}$

Rendement 70%

Huile incolore



**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8.20 (H-4, s, 1H), 8.11 (H-8, d,  $J=9.1$ , 1H), 7.70-7.65 (H-5, H-7, m, 2H), 7.62-7.45 (m, 4H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.65 (H-3', H-5', dd,  $J=8.4$  et 2.6, 1H), 6.51 (H-

2', H-6', dd,  $J=8.4$  et  $2.0$ , 2H), 4.42 (H-1'', s, 2H), 3.65 (NH, s<sub>L</sub>, 1H), 2.56 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.27 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 158.6 (C), 145.6 (C), 145.5 (C), 140.2 (C), 136.4 (CH), 135.6 (CH), 131.7 (C), 130.5 (CH), 129.9 (2xCH), 128.9 (CH), 128.7 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.6 (CH), 128.5 (CH) 127.4 (C), 126.2 (CH), 126.0 (CH), 48.9 (CH<sub>2</sub>), 121.1 (CH), 115.3(C), 113.2(C), 46.5(CH<sub>2</sub>), 21.7(CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>).

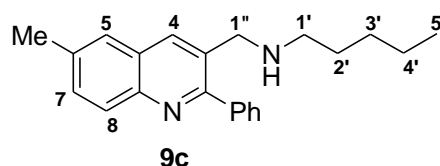
### *N-((6-méthyl-phénylquinoléin-3-yl)méthyl)pentan-1-amine 9c.*

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>

Masse moléculaire: 318,46 g.mole<sup>-1</sup>

Rendement 84%

Huile incolore



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.17 (H-4, s, 1H), 8.05 (H-8, d,  $J=8.5$ , 1H), 7.65-7.59 (H-7, H-5, H-Ph, m, 3H), 7.54-7.41 (H-Ph, m, 4H), 3.89 (H-1'', s, 2H), 2.53 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.51-2.48 (H-1', m, 2H), 1.81 (NH, s<sub>L</sub>, 1H), 1.44-1.36 (H-2', m, 2H), 1.35-1.15 (H-3', H-4', m, 4H), 0.88 (H-5', t,  $J=7.0$ , 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 158.9 (C), 145.4 (C), 140.4 (C), 136.3 (CH), 135.3 (CH), 131.5 (C), 131.7 (CH), 128.8 (C), 128.6 (2xCH), 128.3 (2xCH), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 126.0 (C), 51.3 (CH<sub>2</sub>), 49.3 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>) 21.6 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>).

## I.7.4. Introduction d'un groupement amino en position 5

### I.7.4.1. Incorporation du groupement nitro

#### *Préparation de l'acide 2-chloro-6-méthyl-5-nitroquinoléin-3-carboxylique 10*

A 500 mg (2.257 mmol.) d'acide 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylique **2** dissous dans 4 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc., on ajoute à 0°C goutte à goutte un mélange composé de 14 mL (1.2 éq.) de HNO<sub>3</sub> conc. et 14 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc., tout en maintenant le mélange réactionnel à une température inférieure à 5°C durant l'ajout. Après 3h d'agitation à la température ambiante, on verse le contenu du ballon dans de l'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau glacée puis séché.

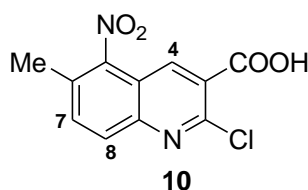
C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Masse moléculaire: 266,64 g.mole<sup>-1</sup>

Rendement quantitatif

Solide blanc

T.fus =201°C.



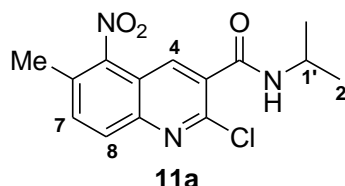
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO):** 8.63 (H-4, s, 1H), 8.08 (H-8, d, *J*=8.7, 1H), 7.70 (H-7, d, *J*=8.7 1H), 3.65 (OH, s<sub>L</sub>, 1H), 2.69 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

#### **1.7.4.1.1. Préparation des dérivés de la 2-chloro-6-méthyl-5-nitroquinoléin-3-carboxamide 11 et des 2-chloro-6-méthyl-5-nitroquinoléin-3-carboxylates 12**

**Protocole général :** Dans un ballon de 100 ml, on introduit 1.0 éq. du dérivé de la 6-méthyl-2-phénylquinoléine **4 (5)** et on ajoute 1.8 éq. de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. Le mélange est refroidi dans un bain de glace, puis 1.2 éq. d'un mélange de HNO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.4/1.8) est ajouté. Le mélange est abandonné à la température ambiante pendant 3h (suivi par CCM). A la fin de la réaction le mélange est versé sur 20 mL d'eau glacée puis le produit organique est extrait à l'acétate d'éthyle (2×20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrée puis le solvant est évaporé sous pression réduite.

##### ***N*-isopropyl-(2-chloro-6-méthyl-5-nitroquinoléin-3-yl)carboxamide 11a**

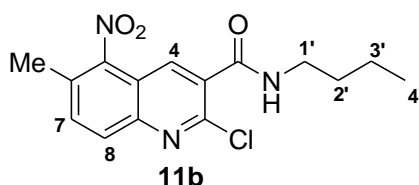
C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
Masse moléculaire: 307,73g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 92%  
Solide jaune  
T.fus = 82°C.



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.25 (H-4, s, 1H), 8.03 (H-8, d, *J*=8.7, 1H), 7.68 (H-7, d, *J*=8.7, 1H), 6.36 (NH, d, *J*=7.3, 1H), 4.32 (H-1', qd, *J*=7.3 et 6.5, 1H), 2.59 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.32 (H-2', d, *J*=6.5, 6H).

##### ***N*-butyl-(2-chloro-6-méthyl-5-nitroquinoléin-3-yl)carboxamide 11b**

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
Masse moléculaire: 321,09 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 97%  
Solide jaune  
T.fus = 110°C.

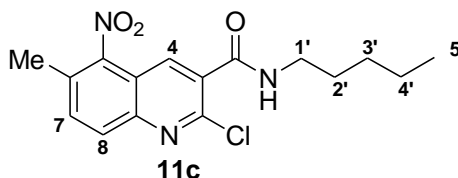


**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.19 (H-4, s, 1H), 7.82 (H-8, d, *J*=8.7, 1H), 7.65 (H-7, d, *J*=8.7, 1H), 5.94 (NH, d, *J*=6.9, 1H), 4.11 (H-1', qd, *J*=6.9 et 6.5, 1H), 2.53 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.35-1.29, (H-2', H-3', m, 4H), 1.09 (H-4', d, *J*=6.5, 3H).



### *N*-pentyl-(2-chloro-6-méthyl-5-nitroquinoléin-3-yl)carboxamide **11c**

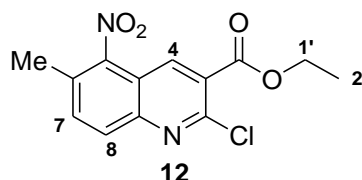
C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
Masse moléculaire: 335,79 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 94%  
Solide jaune  
T.fus = 122°C.



On obtient 94% de produit pur sous forme d'un solide jaune qui est directement utilisé dans la réaction de couplage avec l'acide phénylboronique.

### *2*-Chloro-6-méthyl-5-nitroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **12**

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
Masse moléculaire: 294,69 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 93%  
Solide jaune  
T.fus = 116°C.



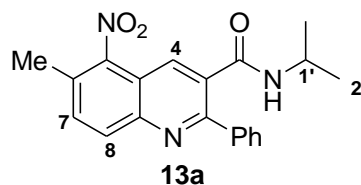
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.59 (H-4, s, 1H), 8.14 (H-8, d, *J*=8.7, 1H), 7.76 (H-7, d, *J*=8.7, 1H), 4.50 (H-1', q, *J*=7.1, 2H), 2.61 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.47 (H-2', t, *J*=7.1, 3H).

#### **1.7.4.1.2. Préparation des dérivés de la 6-méthyl-5-nitro-2-phénylquinoléin-3-carboxamide **13** et du 6-méthyl-5-nitro-2-phénylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **14****

Ces composés ont été préparés par un couplage avec l'acide phénylboronique selon les modes opératoires décrite précédemment en **3.2** et **3.3**.

### *N*-isopropyl-(6-méthyl-5-nitro-2-phénylquinoléin-3-yl)carboxamide **13a**

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
Masse moléculaire: 349,38 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 84%  
Solide blanc  
T.fus = 98°C.

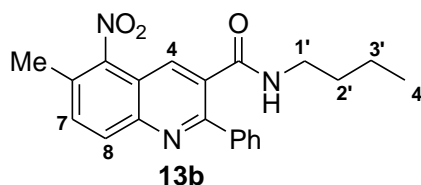


**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.20 (H-4, s, 1H), 8.14 (H-8, d, *J*=8.7, 1H), 7.70-7.68 (H-Ph, m, 2H), 7.60 (H-7, d, *J*=8.7, 1H), 7.44-7.19 (H-Ph, m, 3H), 5.18 (NH, d, *J*=7.3, 1H), 4.02 (H-1', qd, *J*=7.3 et 6.5, 1H), 2.51 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 0.92 (H-2', d, *J*=6.5, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 166.3 (CO), 156.9 (C), 146.7 (C), 146.2 (C), 138.6 (C), 133.1 (CH), 132.2 (CH), 132.0 (C), 131.5 (CH), 129.7 (C), 129.6 (CH), 128.9 (2xCH), 128.7 (2xCH), 118.5 (C), 42.2 (CH), 22.1 (2x $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ).

***N*-butyl-(6-méthyl-5-nitro-2-phénylquinoléin-3-yl)carboxamide 13b**

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$   
 Masse moléculaire: 363,16 g.mole $^{-1}$   
 Rendement 75%  
 Solide blanc  
 T.fus = 107°C.

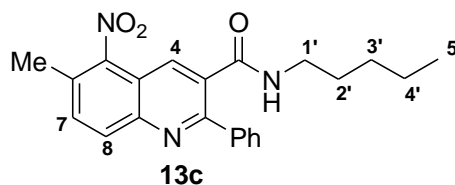


**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8.34 (H-4, s, 1H), 8.13 (H-8, d,  $J=8.7$ , 1H), 7.75-7.63 (H-7, H-Ph, m, 3H), 7.52-7.49 (H-Ph, m, 3H), 6.42 (NH, s $_1$ , 1H), 3.50 (H-1', q,  $J=7.0$ , 2H), 2.59 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H), 1.36-1.26 (H-2', m, 2H), 1.19-1.06 (H-3', m, 2H), 0.84 (H-4', t,  $J=7.0$ , 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 167.4 (CO), 156.9 (C), 146.4 (C), 138.4 (C), 133.0 (CH), 132.1 (CH), 131.9 (C), 131.1 (CH), 130.6 (C), 129.7 (C), 129.6 (CH), 128.8 (2xCH), 128.6 (2xCH), 118.2 (C), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 19.8 ( $\text{CH}_2$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ).

***N*-pentyl-(6-méthyl-5-nitro-2-phénylquinoléin-3-yl)carboxamide 13c**

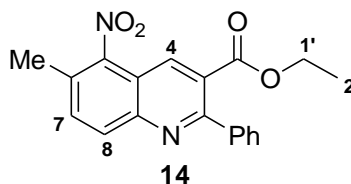
$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$   
 Masse moléculaire: 377,44 g.mole $^{-1}$   
 Rendement 69%  
 Solide blanc  
 T.fus = 120°C.



**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8.44 (H-4, s, 1H), 8.24 (H-8, d,  $J=8.7$ , 1H), 7.82-7.78 (H-Ph, m, 2H), 7.70 (H-7 d,  $J=8.7$ , 1H), 7.54-7.48 (H-Ph, m, 3H), 3.51 (H-1', q,  $J=7.1$ , 2H), 2.61 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H), 1.62 (NH, s $_1$ , 1H), 1.40-1.16 (H-2', H-3', H-4', m, 6H), 0.89 (H-5', t,  $J=7.1$ , 3H).

**6-méthyl-5-nitro-2-phénylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle 14**

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$   
 Masse moléculaire: 336,34 g.mole $^{-1}$   
 Rendement 65%  
 Huile



**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.42 (H-4, s, 1H), 8.13 (H-8, d, *J*=8.5, 1H), 7.95 (H-7, d, *J*=8.5, 1H), 7.65-7.63 (H-Ph, m, 2H), 7.60-7.57 (H-Ph, m, 3H), 4.20 (H-1', q, *J*=7.1, 1H), 2.54 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.45 (H-2', t, *J*=7.1, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 167.4 (CO), 156.9 (C), 146.4 (C), 138.4 (C), 133.0 (CH), 132.1 (CH), 131.9 (C), 131.1 (CH), 130.6 (C), 129.7 (C), 129.6 (CH), 128.8 (2xCH), 128.6 (2xCH), 118.2 (C), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>).

#### **I.7.4.2. Réduction du groupement nitro en amine : préparation des dérivés de 5-amino-6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxamide 15 et du 5-amino-6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle 16:**

**Protocole général :** Dans un ballon de 50 mL, on introduit sous courant d'azote, 5 mL de THF anhydre et 0.05 éq. (5% mole) de Pd(OAc)<sub>2</sub>. On ajoute à l'aide d'une seringue 2 éq. (1 mmol.) d'une solution aqueuse de KF préalablement dégazée et maintenu sous N<sub>2</sub> (58 mg / 1 mL de H<sub>2</sub>O) puis goutte à goutte, à l'aide d'une seringue d'Hamilton, 4.0 éq. (2 mmol., 242 μL) de PMHS et laisse sous agitation environ 1 minute (le temps pour former les nanoparticules Pd(OAc)<sub>2</sub>-PHMS). On ajoute, à l'aide d'une seringue, rapidement et en une seule portion 0.5 mmole (1.0 éq.) du dérivé nitré dissous dans 2 mL de THF anhydre. On abandonne le mélange réactionnel sous agitation durant 30 minutes. On filtre sur célite, puis on évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange EtOAc/ hexane 2/1.

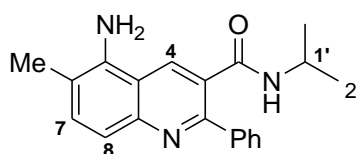
#### ***N*-isopropyl-(5-amino-6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)carboxamide 15a**

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O

Masse moléculaire: 319.17 g.mole<sup>-1</sup>

Rendement 85%

Huile.

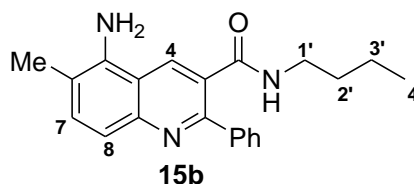


**15a**

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.51 (H-4, s, 1H), 7.55-7.49 (H-8, H-7, m, 2H), 7.38-7.28 (m, 5H), 5.42 (NH s<sub>L</sub>, 1H), 4.48 (NH<sub>2</sub> s<sub>I</sub>, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31-2.28 (H-1', m, 2H), 1.11 (H-2', d, *J*=6.7, 6H).

### *N*-butyl-(5-amino-6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)carboxamide **15b**

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O  
Masse moléculaire: 333,43 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 80%  
Solide blanc  
T.fus = 111°C.

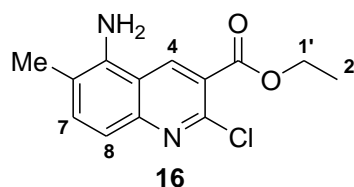


**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.55 (H-4, s, 1H), 7.65-7.63 (H-8, H-7, m, 2H), 7.42-7.19 (H-Ph, m, 5H), 5.38 (NH s<sub>L</sub>, 1H), 4.25 (NH<sub>2</sub> s<sub>I</sub>, 2H), 3.11 (N-CH<sub>2</sub>, m, 2H), 2.26 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.15-1.11 (CH<sub>2</sub>, m, 2H), 1.00-0.95 (CH<sub>2</sub>, m, 2H), 0.71 (CH<sub>3</sub>, t, *J*=7.2, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 167.2 (CO), 153.7 (C), 146.6 (C), 138.9 (C), 138.7 (C), 133.7 (CH), 130.8 (CH), 128.1 (2xCH), 128.0 (2xCH), 127.6 (CH), 126.2 (C), 117.7 (CH), 116,0 (C), 115.0 (C), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 18.8 (CH<sub>2</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>), 12.6 (CH<sub>3</sub>).

### *5*-amino-6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Masse moléculaire: 264.71 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 72%  
Huile



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.73 (H-4, s, 1H), 7.53 (H-8, d, *J*=8.4, 1H), 7.38 (H-7, d, *J*=8.4, 1H), 4.47 (H-1', q, *J*=7.1, 2H), 4.35 (NH<sub>2</sub>, s<sub>L</sub>, 2H), 2.33 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.46 (H-2', t, *J*=7.1, 3H).

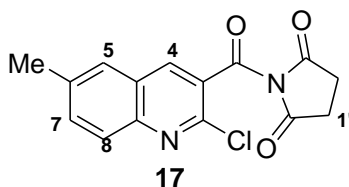
## I.7.5. Fonctionnalisation du méthyle aromatique

### I.7.5.1. Addition de la NBS

#### *Préparation du 1-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carbonyl)pyrrolidin-2,5-dione 17*

A 200 mg (0.937 mmol.) de 6-méthyl-2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde **2** dissous dans 24 mL de CCl<sub>4</sub>, on ajoute 173 mg (1.0 éq.) de la N-bromosuccinimide (NBS) et 18 mg (8% mole) de peroxyde de benzoyle (Bz<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Le mélange réactionnel est soumis à une irradiation photochimique (lampe 100W) jusqu'à consommation totale du produit de départ (suivi par CCM). On filtre à chaud puis en évapore le solvant. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne en utilisant comme éluant le dichlorométhane.

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
Masse moléculaire: 302.05 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 56%  
Solide jaune



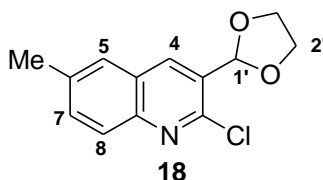
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.50 (H-4, s, 1H), 7.84 (H-8, d, *J*=8.5, 1H), 7.61-7.53 (H-5, H-7, m, 2H), 3.97 (H-1', s, 4H), 2.48 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 164.9 (2xCO), 164.6 (CO), 146.7 (C), 140.9 (C), 134.7 (CH), 127.9 (C), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 125.7 (C), 124.4 (CH), 52.9 (CH<sub>2</sub>), 52.8 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

### ***Préparation du 2-chloro-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-6-méthyl-2-chloroquinoléine 18***

Dans un ballon de 250 mL équipé d'un appareil de Dean Stark, on introduit 20 mL de toluène anhydre, 400 mg (1.94 mmol.) de 6-méthyl-2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde **2**, 1.1 éq. (2.14 mmol. 143 mg, 0.125 mL) de OHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (éthylène glycol) et quelques gouttes d'acide *para*.toluène sulfonique (APTS). On porte à reflux du toluène et élimine l'eau au fur et à mesure qu'elle se forme. Une fois la réaction terminée, on ajoute 2 mL d'eau, on sépare la phase organique qui est séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrée et le solvant éliminé.

C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>  
Masse moléculaire: 249,59 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 65%  
Solide jaune  
T.fus = 112°C.

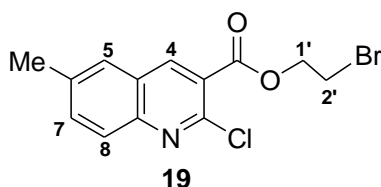


**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.44 (H-4, s, 1H), 8.06 (H-8, d, *J*=8.6, 1H), 7.74 (H-7, dd, *J*=8.6 et 1.8, 1H), 7.61 (H-5, d, *J*=1.8, 1H), 6.27 (H-1', s, 1H), 4.24-4.60 (H-2', m, 4H), 2.48 (s, 3H).

### ***Préparation du 6-méthyl-2-chloroquinoléin-3-carboxylate de bromoéthyle 19***

A 150 mg (0,6 mmol.) de 2-chloro-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-6-méthyl-2-chloroquinoléine **18** dissous dans 15 mL de CCl<sub>4</sub>, on ajoute sous atmosphère inerte, 1.0 éq. de la NBS (106 mg) en présence de 0.05 éq. (0.75% mole, 11 mg) de peroxyde de benzoyle (Bz<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Le mélange réactionnel est placé sous irradiation photochimique (lampe 100 W), durant 4h (aucune évolution de la réaction n'est observée par la suite). On filtre à chaud puis évapore le CCl<sub>4</sub>. On extrait au DCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et évapore le solvant. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrClNO<sub>2</sub>  
Masse moléculaire: 328,59 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 89%  
Cristaux blancs  
T.fus = 156°C.



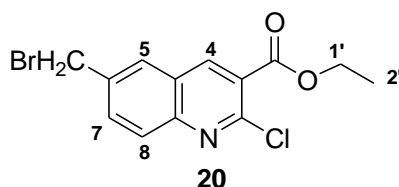
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.86 (H-4, s, 1H), 7.96 (H-8, d, *J*=9.1, 2H), 7.70-7.68 (H-5, H-7, m, 2H), 4.73 (H-2', t, *J*=6.0, 2H), 3.72 (H-1', t, *J*=6.0, 2H), 2.57 (s, 3H).

### I.7.5.2. Bromation du méthyle aromatique

**Mode opératoire général :** A 130 mg (0,489 mmol.) de 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **5a** dissous dans le CCl<sub>4</sub>, on ajoute, par portion de 0.5 éq. sur une période de 1 heure, 1.4 éq. de la NBS (122 mg) en présence de 5% mole (0.024 mmol., 6 mg) de peroxyde de benzoyle (Bz<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Le mélange réactionnel, placé sous irradiation photochimique (lampe 100 W), est porté au reflux du solvant durant 4h. On filtre à chaud puis on évapore le CCl<sub>4</sub>. On extrait au DCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et évapore le solvant. Les produits bromés sont isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/héxane 1/7).

#### **6-(bromométhyl)-2-chloroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle 20**

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrClNO<sub>2</sub>  
Masse moléculaire: 328,59 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 67%  
Solide blanc  
T.fus = 189°C.

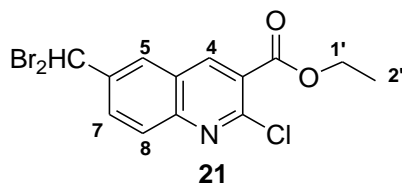


**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.62 (H-4, s, 1H), 8.05 (H-8, d, *J*=7.6, 1H), 7.99-7.81 (H-5, H-7, m, 2H), 4.64 (CH<sub>2</sub>, s, 2H), 4.47 (H-1', q, *J*=7.1, 2H), 1.45 (H-2', t, *J*=7.1, 3H).

#### **2-chloro-6-(dibromométhyl)quinoléin-3-carboxylate d'éthyle 21**

Même protocole que celui décrit ci-dessus (en 5.2) sauf qu'on utilise 3 éq. de la NBS.

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>ClNO<sub>2</sub>  
Masse moléculaire: 407,49 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 56%  
Solide blanc  
T.fus =210°C.



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.64 (H-4, s, 1H), 8.13-7.91 (H-8, H-5, H-7, m, 3H), 6.82 (CHBr<sub>2</sub>, s, 1H), 4.47 (H-1', q, *J*=7.1, 2H), 1.45 (H-2', t, *J*=7.1, 3H).

### I.7.5.3. Réaction d'échange : addition de la morpholine

#### Préparation du 2-morpholino-6-(morpholinométhyl)quinoléin-3-carboxylate d'éthyle **22**

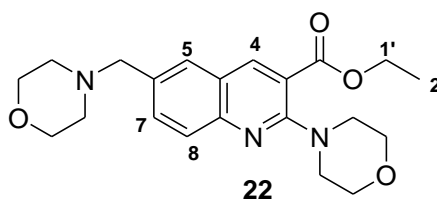
A 133 mg (0.404 mmol.) du 6-bromométhyl-2-chloroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **20** dissous dans 4 mL de THF anhydre, on ajoute successivement 1.1 éq. de morpholine (37  $\mu$ L) et 1.1 éq. de DIEA (73  $\mu$ L). On porte le mélange réactionnel à la température de 50°C (suivi par CCM). On évapore le solvant puis on extrait le résidu organique avec le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On sèche la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtre et évapore le solvant. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexane 2 :1.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$

Masse moléculaire: 385,46g.mole<sup>-1</sup>

Rendement 64%

Huile



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.44 (H-4, s, 1H), 7.74 (H-8, d,  $J=8.5$ , 1H), 7.68-7.63 (H-5, H-7, m, 2H), 4.45 (H-1', q,  $J=7.1$ , 2H), 3.88 (2xCH<sub>2</sub>, t,  $J=4.4$ , 4H), 3.71 (2xCH<sub>2</sub>, t,  $J=4.4$ , 4H), 3.61 (CH<sub>2</sub>, s, 2H), 3.48 (2xCH<sub>2</sub>, t,  $J=4.4$ , 4H), 2.47 (2xCH<sub>2</sub>, t,  $J=4.3$ , 4H), 1.45 (CH<sub>3</sub>, t,  $J=7.1$ , 3H).

#### Préparation du 6-(bromométhyl)-2-phénylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **23**

Même protocole que celui décrit en paragraphe 3.1.

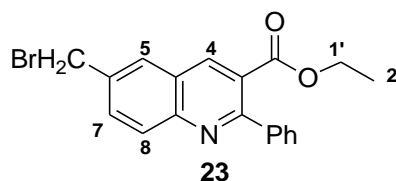
$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$

Masse moléculaire: 370,24 g.mole<sup>-1</sup>

Rendement 56%

Solide blanc

T.fus = 234°C.



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.56 (H-4, s, 1H), 8.09 (H-8, d,  $J=8.6$ , 1H), 7.78-7.75 (H-5, H-7, m, 2H), 7.68-7.63 (H-Ph, m, 5H), 4.15 (H-1', q,  $J=7.1$ , 2H), 3.75 (CH<sub>2</sub>Br, s, 2H), 1.04 (CH<sub>3</sub>, t,  $J=7.1$ , 3H).

#### Préparation du 6-(morpholinométhyl)-2-phénylquinoléin-3-carboxylate d'éthyle **24**

Même procédure que celle utilisée pour la préparation du composé **22**.





## II.1. Les systèmes hybrides : quelques éléments de bibliographie

Ce chapitre concerne la préparation de dérivés de la 2-phénylquinoléine associés à des hétérocycles de structures diverses tels que le pyrrole, le pyrazole, l'oxazole, l'azlactone, la quinoléine et la coumarine. Nous commencerons ce chapitre par un exposé non exhaustif sur l'intérêt, dans le domaine médicinal et/ou thérapeutique, de quelques systèmes tricycliques de type [2+1] associés à des hétérocycles aromatiques. La diversité structurale des hétérocycles préparés fait, que pour une meilleure cohérence des informations collectées, nous exposerons, à chaque fois que nous aborderons la préparation d'un dérivé de 3-hétérocycle-2-phénylquinoléine, l'essentiel de la bibliographie relative à l'intérêt biologique de molécules contenant le type d'hétérocycle introduit. Nous citerons également, les méthodes de synthèse les plus utilisés et les plus appropriées dans la préparation de chaque hétérocycle.

Les dérivés de la quinoléine tels les 3-substitués-2-chloroquinoléines, les aminoquinoléines,<sup>85</sup> alkoxyquinoléines ou autres quinoléin-2-(1*H*)-ones, ont montré des activités biologiques intéressantes aussi bien dans le domaine médicinal que thérapeutique.<sup>86,87,88</sup> Cette découverte s'est traduite par la synthèse d'un grand nombre de composés nouveaux.<sup>89</sup>

Le couplage du motif quinolyle avec des hétérocycles de structure diverses tel que le noyau pyridine, pyrazole, oxazole, coumarine et autre pyrrole a souvent été utilisé pour en améliorer le profil pharmacologique.<sup>90,91</sup>

Des pyrroloquinoléines, tels les dérivés de 2*H*-pyrrolo[3,4-*c*]quinoléine **1.31** sont utilisés principalement comme principes actifs (composés **A** et **B**) agissant au niveau du système

---

<sup>85</sup> Milcent, R. «*Chimie Organique Hétérocyclique*». EDP Sciences, Paris, **2003**, p.769.

<sup>86</sup> (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 476. (b) Egan, T. J. *Exp. Opin. Ther. Pat.* **2001**, *11*, 185. (c) Phillips, O. A. *Cur. Opin. Invest. Drugs*, **2005**, *6*, 768. (d) Kouznetsov, V. V.; Mendez, L. Y.; Vargas, G.; Carlos, M. M. *Cur. Org. Chem.* **2005**, *9*, 141.

<sup>87</sup> (a) Jackson, A.; Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1319. (b) B. P. Kansagra, B. P.; Bhatt, H. H.; Parikh, A. R. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *10*, 5. (c) Schroderet, M. *Pharmacology*, **1989**, *1*, 636.

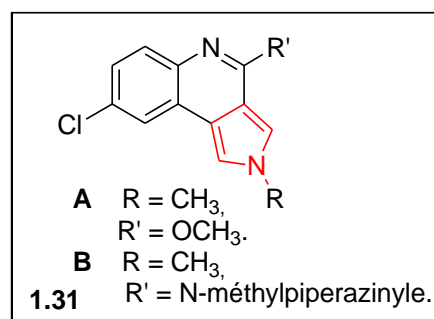
<sup>88</sup> (a) Joseph, B.; Darro, F.; Behard, A.; Lesur, B.; Collignon, F.; Decaestecker, C.; Frydman, A.; Guillaumet, G.; Kiss, R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2543. (b) Solomon, W. "The Chemistry of Alkaloids", Edited by S. W. Pelletie, New York: Van Nostrand Reinhold, **1970**, p. 301.

<sup>89</sup> Jia, C-S.; Zhang, Z.; Tu, S-J.; Wang, G-W. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 104.

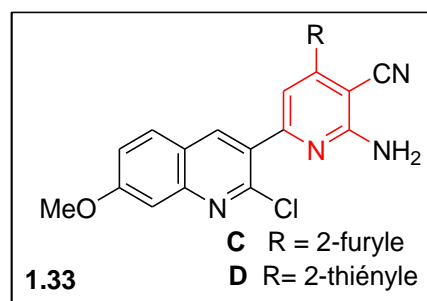
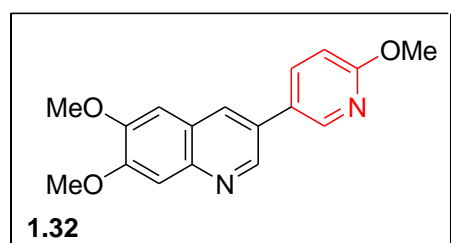
<sup>90</sup> (a) Dietrich, S. A.; Lindauer, R.; Stierlin, C.; Gertsch, J.; Matesanz, R.; Notararigo, S.; Diaz, J. F.; Altmann, K. H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10144. (b) Rodriguez Sarmiento, R. M.; Nettekoven, M. H.; Taylor, S.; Plancher, J. M.; Richter, H.; Roche, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4495. (c) Wei, L.; Zhang, Z.-W.; Wang, S.-X.; Ren, S.-M.; Jiang, T. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 80. (d) Kouznetsov, V. V.; Gomez-Barrio, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3091. (e) Sanchez, M.; Meunier, B. U.S. Patent Appl. Publ. **2006**, U.S. 2006025327; CA 144: 192032. (g) Ma, Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1193.

<sup>91</sup> (a) Denny, W. A.; Rewcastle, G. W.; Baguley, B. C. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 814. (b) Castagnolo, D.; Manetti, F.; Radi, M.; Bechi, B.; Pagano, M.; De Logu, A.; Meleddu, R.; Saddi, M.; Botta, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5716-5721. (c) Iwanowicz, E. J.; Watterson, S. H.; Guo, J.; Pitts, W. J.; Murali Dhar, T. G.; Shen, Z.; Chen, P.; Gu, H. H.; Fleener, C. A.; Rouleau, K. A.; Cheney, D. L.; Townsend, R. M.; Hollenbaugh D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2059.

nerveux central,<sup>92</sup> et aussi comme structure de base pour le développement d'agents thérapeutiques nouveaux.



Le 6,7-diméthoxy-3-(2-méthoxypyridin-5-yl)quinoléine **1.32** est un inhibiteur de la prolifération de cellules anormales et il est aussi utilisé pour le traitement du psoriasis,<sup>93</sup> alors que ses analogues et dérivés parents les 3-cyanopyridinylquinoléines (composés **C** et **D**), représentés ci-dessous (Fig. 1.33), possèdent une activité antimicrobienne.<sup>94</sup>



Il a été récemment démontré que les dérivés de pyrrolyl-3,4-bis-indoles chlorés, les *Lynamycines* (A-E) isolés d'organismes marins, les actinomycètes (bactéries qui forment des filaments rayonnants dans le sol), sont des antibiotiques à large spectre, actifs à la fois contre les bactéries pathogènes à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) et négatif (*Enterococcus faecium*).<sup>95</sup>

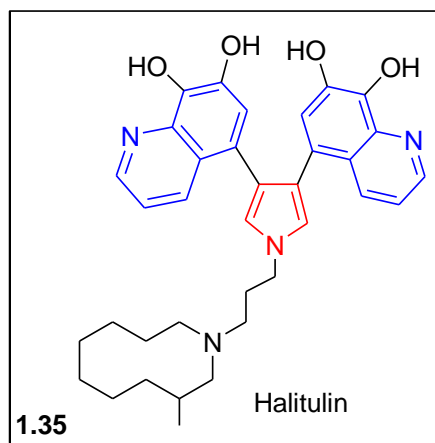
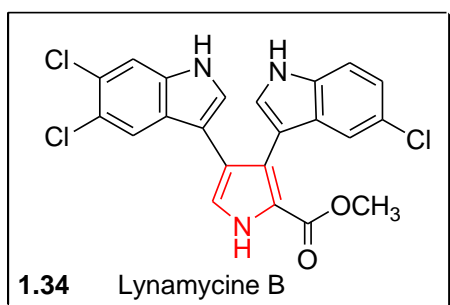
<sup>92</sup> (a) Di Santo, R.; Costi, R.; Forte, M.; Galeffi, C. *Arkivok*, **2004**, 5, 181. (b) Velker, J.; Roblin, J. P.; Neels, A.; Stoekli-Evans, H.; Klaerner, F. G.; Gehrke, J. S.; Neier, R. *Synlett*. **1999**, 925.

<sup>93</sup> Spada, A. P.; Maguire, M. P.; Persons, P. E.; M.; Myers, M. R. *PCT Int. Appl.* **1992**.

<sup>94</sup> Khunt, R. C.; Datta, N. J.; Bharmal, F. M.; Mankad, G. P.; Parikh, A. R. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 10, 97.

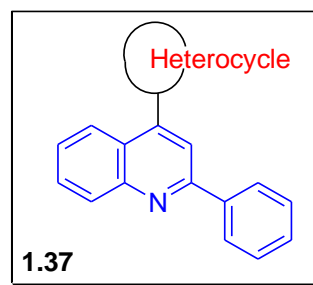
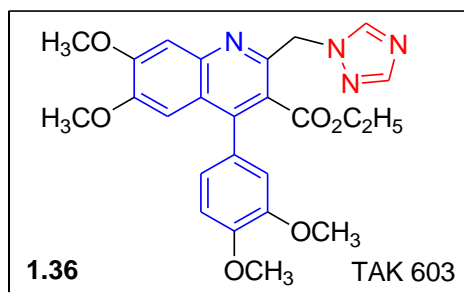
<sup>95</sup> McArthur, A. K.; Mitchell, S. S.; Tsueng, G.; Rheingold, A.; White, J. D.; Grodberg, J.; Lam, K. S.; Potts, B. C. *M. J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1734-1737.

Y. Kashman et Coll.<sup>96</sup> ont montré que l'*halituline* **1.35** (dérivé de pyrrolyl-3,4-bis-quinoléines hydroxylés), extraite de l'éponge marine *Haliclona tulearensis*, possède une cytotoxicité significative contre les cellules cancéreuses telles que le P-388 (leucémie), A-549 (poumon), HT-29 (colon) et le mélanome MEL-28.



Le composé **1.36** (TAK 603) qui possède un système tricyclique [2+1] associé à un hétérocycle triazole, a montré une activité avérée contre l'arthrite.<sup>97</sup> Il est actuellement en étude clinique au U.S.A et au Japon pour une éventuelle autorisation de mise sur marché. Les composés de type **1.37** sont des dérivés de la 2-phénylquinoléine substitué en 4 par un hétérocycle. Le 5-phénylimidazol-3-yl possède principalement une affinité envers la neurokinine 3 (NK-3), le 5-phénylpyrazol-3-yl montre une interaction préférentielle avec le récepteur NK-2.

98

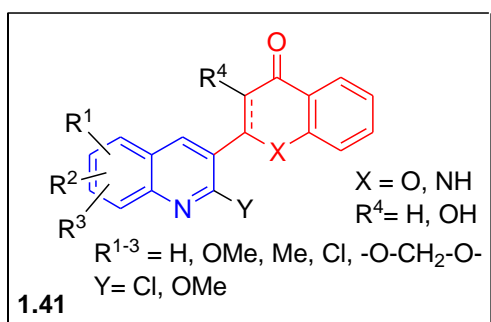
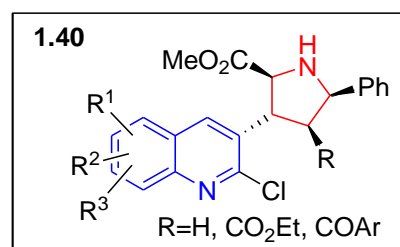
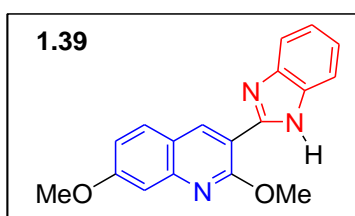
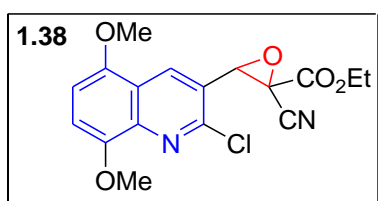


<sup>96</sup> (a) Kashman, Y.; Goldshlager, G.; Gravalos, M.; Schleyer, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 997. (b) Heinrich, M.; Steglich, W.; Banwell, M.; Kashman, Y. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9239.

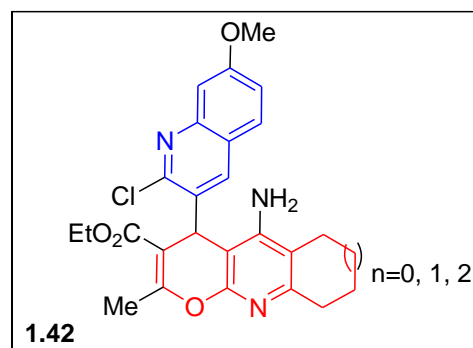
<sup>97</sup> Luo, Z-G.; Zeng, C-C.; Wang, F.; He, H-Q.; Wang, C-X.; Du H-G.; Hu, L-M. *Chem. Res. Chinese Universities*, **2009**, *25*(6), 841-845.

<sup>98</sup> Borioni, A.; Mustazza, C.; Sestilli, I.; Sbraccia, M.; Turchetto, L.; Del Giudice, M. R. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, *340*, 17-25.

Récemment, certains travaux développés par notre équipe de recherche concernant l'incorporation de systèmes hétérocycliques de structures diversifiées en position 3 de dérivés de la 2-chloroquinoléine se sont concrétisés par la synthèse de nouvelles séries comportant des hétérocycles tels que des oxiranes **1.38**,<sup>99</sup> le benzimidazole **1.39**,<sup>100</sup> des pyrrolidines NH de géométrie bien définie **1.40**<sup>101</sup> ou de dérivés analogues et aza-analogues de flavonoïdes **1.41**<sup>102</sup> par exemple, ainsi que la préparation d'analogues structuraux de la *tacrine* **1.42**.<sup>103</sup>



Dérivés hybrides de chromone- et chromanequinoléine analogues structaux de flavonoïdes



Analogue de la tacrine

## II.2. Les 3-hétéroaryl-2-phénylquinoléines

En continuation des travaux développés précédemment, le couplage d'entités hétérocycliques avec un système tricyclique de type [2+1], cas des dérivés de la 2-phénylquinoléine, est envisagé comme un challenge qui pourrait éventuellement contribuer à une amélioration du profil pharmacologique de ces entités. Dans ce contexte, seules quelques investigations limitées impliquant la présence d'hétérocycles au voisinage du noyau benzénique dans le système tricyclique [2+1] ont été rapportées.

<sup>99</sup> Alliouche, H.; Bouacida, S.; Roisnel T.; Belfaitah, A. *Acta Cryst.* **2011**, E67, o1754-1755.

<sup>100</sup> Alliouche, H.; Bouacida, S.; Roisnel T.; Belfaitah, A. *Acta Cryst.* **2012**, E68, o12492.

<sup>101</sup> (a) Bouraiou, A.; Debache, A.; Rhouati, S.; Benali-Cherif, N.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Op. Org. Chem. J.* **2010**, 4, 1-7.

<sup>102</sup> Bouraiou, A.; Berrée, F.; Bouacida, S.; Carboni, B.; Debache, A.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2011**, 8, 374-377

<sup>103</sup> Hayour, H.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Berrée, F.; Carboni, B.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4868-4871.

La stratégie développée, est basée sur la mise en œuvre de méthodologies de synthèse adaptées et adéquates pour la préparation d'hétérocycles de structures variées associés au système tricyclique [2+1] représenté par la 2-phénylquinoléine. L'incorporation des divers hétérocycles concernera la position 3, en utilisant comme intermédiaire-clé, le 6-méthyl-2-phénylquinolyl-3-carbaldéhyde **6**.

Le schéma synthétique général ci-dessous rassemble l'essentiel des travaux réalisés dans la préparation de 3-hétéroaryl-2-phénylquinoléines.

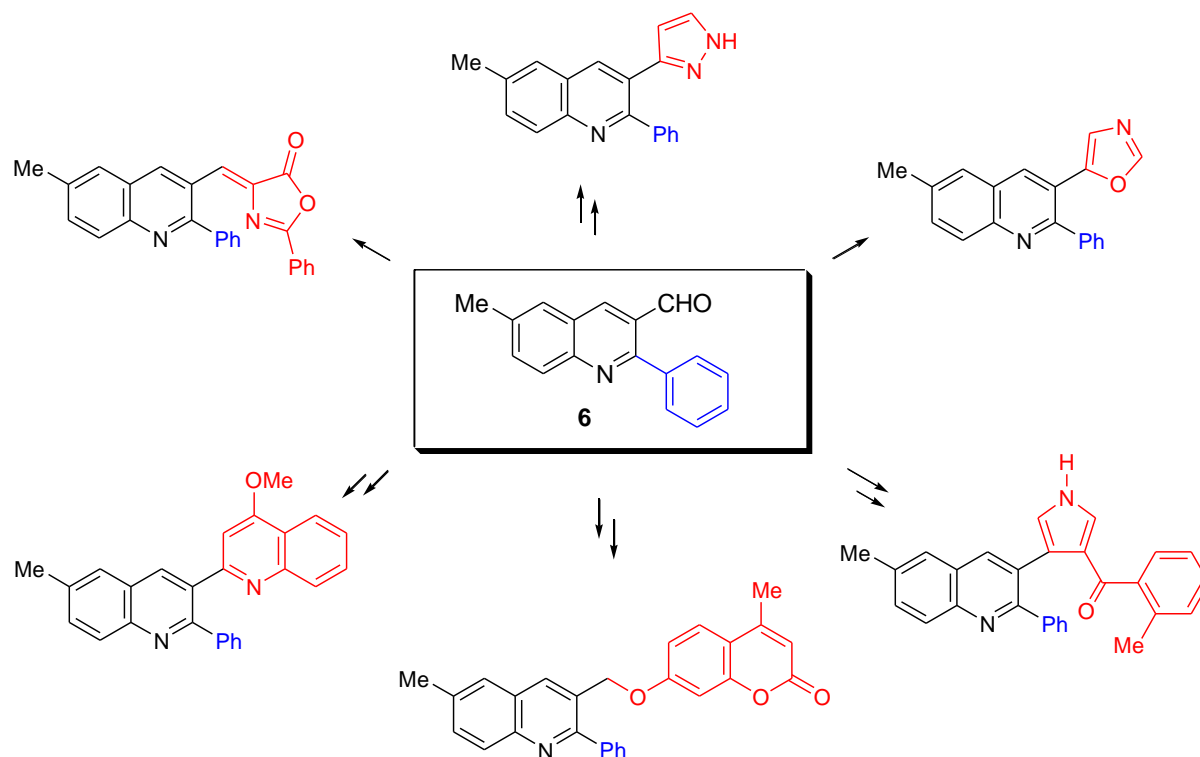


Schéma 32

Le 6-méthyl-2-phénylquinolyl-3-carbaldéhyde **6**, est obtenu en une seule étape par une réaction de couplage de type *Suzuki-Miyamura* de l'acide phénylboronique avec le 2-chloro-6-méthylquinolyl-3-carbaldéhyde **2** en présence de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  et de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dans le DME (voir chapitre 1).

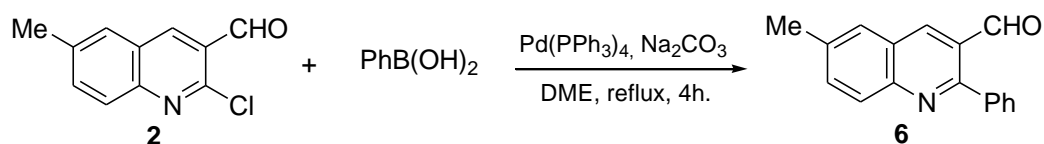


Schéma 33

## II.3. Résultats et discussions

Différentes voies de synthèse nécessitant des séquences réactionnelles appropriées et adaptées à l'objectif recherché (introduction de noyau pyrazole, pyrrole, coumarine, quinolyne, oxazole...) ont été utilisées pour l'incorporation d'hétérocycles en position 3 du noyau quinolyne. Deux types d'hétérocycles associés à la 6-méthyl-2-phénylquinolone ont été préparés, l'un contenant un seul hétéroatome et le second en contenant deux. Trois intermédiaires ont été utilisés pour l'accès aux dérivés recherchés, le 6-méthyl-2-phénylquinolyl-3-carbaldéhyde **6**, le 1-(6-méthyl-2-phénylquinolyl-3-yl)éthanone **27** et certains dérivés d'arylquinolylcétone  $\alpha,\beta$ -insaturés (chalcones) **28**, ces derniers étant préparés à partir de l'intermédiaire-clé **6**.

### II.3.1. Préparation des précurseurs :

Le 1-(6-méthyl-2-phénylquinolyl-3-yl)éthanone **27** est obtenu en trois étapes à partir du 2-chloro-6-méthylquinolyl-3-carbaldéhyde **2**. L'addition de l'iodure de méthylmagnésium au composé **2**, donne l'alcool secondaire correspondant qui, par la suite est oxydé, dans des conditions douces, en cétone à l'aide du chlorochromate de pyridinium (PCC).<sup>104</sup> Le produit obtenu est ensuite soumis à une réaction de couplage avec l'acide phénylboronique. La séquence réactionnelle est décrite dans le schéma ci-dessous :

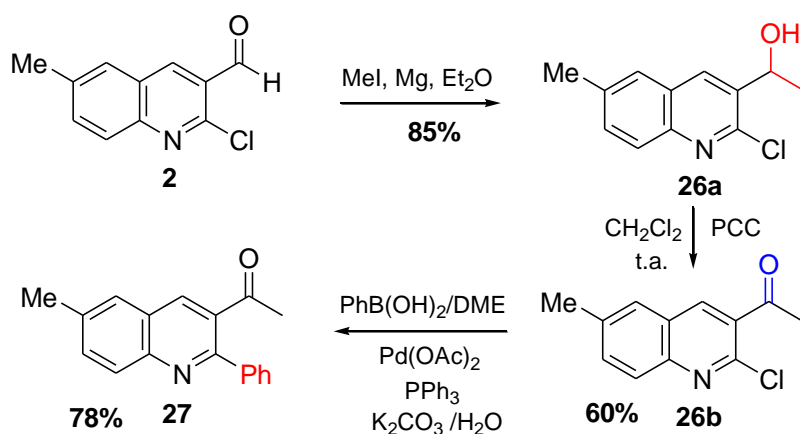


Schéma 34

Le rendement global de la réaction est de l'ordre de 40%

<sup>104</sup> (a) Bhat, B.; Bhaduri, P. A. *Synthesis*, **1984**, 673-676. (b) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 2647-2650.

Les 1,3-diarylcétone  $\alpha,\beta$ -insaturés ou chalcones présentent, pour la plupart, des propriétés anti-cancéreuses démontrées.<sup>105</sup> Leur mode d'action cytotoxique est similaire à celui des combretastatines. Ils se lient au site colchicine de la tubuline dont ils inhibent la polymérisation.<sup>106</sup> Les chalcones sont également des intermédiaires-clé dans la synthèse de larges variétés de produits appartenant à diverses classes de composés tel que : les flavonoïdes,<sup>107</sup> les pyrazoles,<sup>108</sup> les pyrazolines,<sup>109</sup> les pyrroles,<sup>110</sup> les aziridines,<sup>111</sup> les oxiranes,<sup>112</sup> les isoxazoles,<sup>113</sup> ...

Les chalcones **28a** or **28b** sont préparés par une réaction classique d'aldolisation croisée entre le 6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carbaldéhyde **6** et respectivement la 2-aminoacétophénone et la 2-méthylacétophénone, en présence de NaOH dans l'éthanol à la température ambiante (Schéma 35). Dans cette réaction la formation de l'isomère *trans* est nettement favorisée ( $J_{H-H} \approx 16$  Hz). On obtient des produits pratiquement purs avec des rendements satisfaisants (84 et 73%) qui sont engagés dans les étapes suivantes sans aucune autre forme de purification.

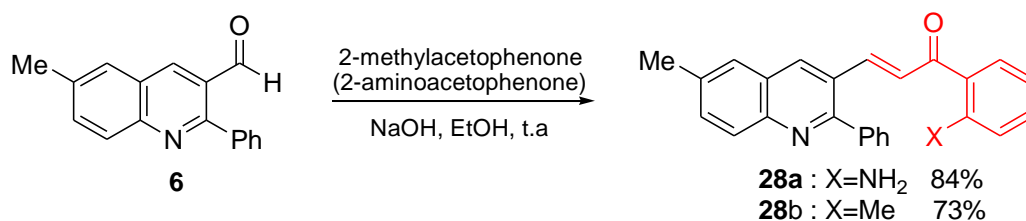


Schéma 35

<sup>105</sup> Lawrence, N. J.; Rennison, D.; McGown, A. T.; Ducki, S.; Gul, L. A.; Hadfield, J. A.; Khan, N. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 421.

<sup>106</sup> Lawrence, N. J.; McGown, A. T.; Ducki, S.; Hadfield, S. *Anti-Cancer Drug Des.* **2000**, *15*, 135.

<sup>107</sup> (a) Wollenweber, E. *The Flavonoids: Advances in Research since 1986*. Harbome, J. B., Ed.; Chapman and Hall, New York, **1994**, p. 259. (b) Sobottka A. M.; Werner, W.; Blaschke, G.; Kiefer, W.; Nowe, U.; Dannhardt, G.; Schapoval, E. E. S.; Schenkel, E. P.; Scriba, G. K. E. *Arch. Pharm.* **2000**, *333*, 205. (c) Bennett, C. J.; Caldwell, S. T.; McPhail, D. B.; Morrice, P. C.; Duthie, G. G.; Hartley, R. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2079.

<sup>108</sup> (a) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Elguero, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 747. (b) Bhat, B. A.; Puri, S. C.; Qurishi, M. A.; Dhar, K. L.; Quzi, G. N. *Synthetic Commun.* **2005**, *35*, 1135.

<sup>109</sup> (a) Jeong, T. S.; Kim, K. S.; Kim, J. R.; Cho, K. H.; Lee, S.; Lee, W. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2719. (b) Cox, C. D.; Breslin, M. J.; Mariano, B. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1489. (c) Breslin, M. J.; Coleman, P. J.; Cox, C. D.; Culbertson, J. C.; Hartman, G. D.; Mariano, B. J.; Torrent, M. *US Patent*, **2005**, 0119484A1. (d) Moustafa, O. S.; Ahmad, R. A. *Phosphorus Sulfur Silicon*, **2003**, *178*, 475.

<sup>110</sup> Flynn, B. L.; Hamel, E.; Jung, M. K. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2670

<sup>111</sup> Xu, J.; Ma, L.; Jiao, P. *Chem. Commun.* **2004**, 1616

<sup>112</sup> (a) Rosen, T. *Comprehensive Organic Synthesis*. Ed. Trost, B. M.; Fleming, I., eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 2, p. 409-439. (b) LeBlanc, R.; Dickson, J.; Brown, T.; Stewart, M.; Pati, H. N.; Van Derveer, D.; Arman, H.; Harris, J.; Pennington, W.; Holt, H. L. Jr.; Lee, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6025

<sup>113</sup> Simoni, D.; Grisoli, G.; Giannini, G.; Roberti, M.; Rondanin, R.; Piccagli, L.; Baruchello, R.; Rossi, M.; Romagnoli, R.; Invidiata, F.-P.; Grimaudo, S.; Jung, M. K.; Hamel, E.; Gebbia, N.; Crosta, L.; Abbadessa, V.; Di Cristina, A.; Dusonchet, L.; Meli, M.; Tolomeo, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 723

Les résultats spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone-13) des composés préparés **27** et **28** sont en bon accord avec les structures proposées.

L'essentiel des résultats de l'analyse spectrale de ces composés en RMN  $^1\text{H}$  montre, outre les signaux attendus correspondant aux protons du système tricyclique [2+1] ainsi que les protons aromatiques du noyau phényle substitué, l'apparition de nouveaux signaux attribués d'une part au méthyle nouvellement introduit (composé **27**) à 2.27 ppm et aux protons vicinaux oléfiniques H- $\beta$  dans l'intervalle 7.93-7.84 ppm (**28a**) et 7.70-7.70 ppm (**28b**) et pour H- $\alpha$  entre 7.36 et 7.29 pour le **28a** et pour le composé **28b** dans l'intervalle 7.58-7.48 ppm. La constante de couplage, de l'ordre de 16 Hz, qui relie les deux protons vicinaux, confirme la configuration *trans* (*E*) de la double liaison.

### **II.3.2. Etude cristallographique de quelques dérivés de la 2-phénylquinoléine.**

Deux dérivés précurseurs de 3-hétérocycle-6-méthyl-2-phénylquinoléines portant en position 3 un groupement acétyle (composé **27**), et une fonction cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée (composé **28b**) ont été soumis à une étude de détermination de structure par diffraction par rayons X.

#### **II.3.2.1. Etude cristallographique du 3-acétyl-6-méthyl-2-phénylquinoléine 27**

Les monocristaux de ce composé ont été obtenus par recristallisation dans un mélange dichlorométhane/*di*-isopropyléther (évaporation lente).

##### **a- Etude préliminaire :**

Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X de dimensions  $0.45 \times 0.28 \times 0.23 \text{ mm}^3$  a été choisi.

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

Les mesures des intensités diffractées ont été réalisées sur un diffractomètre APEX II à 150°K. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda \text{ K}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$ ). □ Le cristal, placé sur une tige en verre, est introduit dans le diffractomètre. La structure est résolue en utilisant les méthodes directes (SIR2002).<sup>62</sup> L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97.<sup>53</sup> Les figures ont été réalisées à l'aide des programmes ORTEP-3<sup>54</sup> et DIAMOND.<sup>55</sup> Les conditions d'enregistrement, ainsi que les résultats des affinements sont rassemblées dans le tableau **12**.

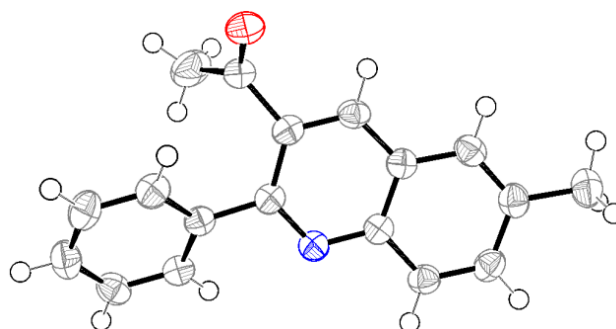


**Tableau 12:** Données cristallographiques de **27**

Paramètres structuraux	Conditions d'enregistrement	Conditions d'affinement
$C_{18}H_{15}NO$ $Mr = 261.31$ Système : monoclinique Groupe d'espace: $P 2_{1/n}$ Hall symbol: $-P 2_1/n$ $a = 5.9353 (2) \text{ \AA}$ $b = 12.2766 (7) \text{ \AA}$ $c = 19.0972 (8) \text{ \AA}$ $\beta = 91.926 (2)^\circ$ $V = 1390.74 (11) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$	Diffractomètre KappaCCD Radiation $K\alpha$ Mo, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ 10921 réflexions mesurées. 3171 réflexions indépendantes $\theta = 2.7\text{-}27.5^\circ$ $\mu = 0.08 \text{ mm}^{-1}$ $T = 150 \text{ K}$ $0.45 \times 0.28 \times 0.23 \text{ mm}^3$	183 paramètres $R = 4.2 \%$ $Rw = 13.2 \%$ $S = 1.24$ $\Delta/\rho_{\text{max}} = 0.42 \text{ e \AA}^{-3}$ $\Delta/\rho_{\text{min}} = -0.39 \text{ e \AA}^{-3}$ 4617 réflexions

**c- Description de la structure :**

L'analyse des résultats obtenus montre que l'unité asymétrique cristallographique du composé **27** contient un noyau quinolyle lié en position 2 à phényle et à un groupement acétyle en position 3. Le noyau quinolyle est quasiment plan montrant un angle dièdre de  $2.33 (4)^\circ$  entre les deux plans benzénique et pyridinique. Le noyau benzopyridine forme un angle dièdre de  $52.8(7)^\circ$  avec le plan portant le motif acétyle et un angle  $37.44(4)^\circ$  avec le phényle.

Figure 1.43 : ORTEP du composé **27**

L'analyse de l'empilement de la structure cristalline (Fig. 1.44) montre que les molécules se développent le long de l'axe  $a$  parallèlement au plan (001). L'empilement de la structure est stabilisé par des interactions courtes (fortes) intra et intermoléculaires de type hydrogène [CH- -

-O] et [CH- - N] entre l'atome d'azote et l'atome d'oxygène et les hydrogènes du groupement phényle formant ainsi un réseau tridimensionnel renforçant la cohésion de la structure.

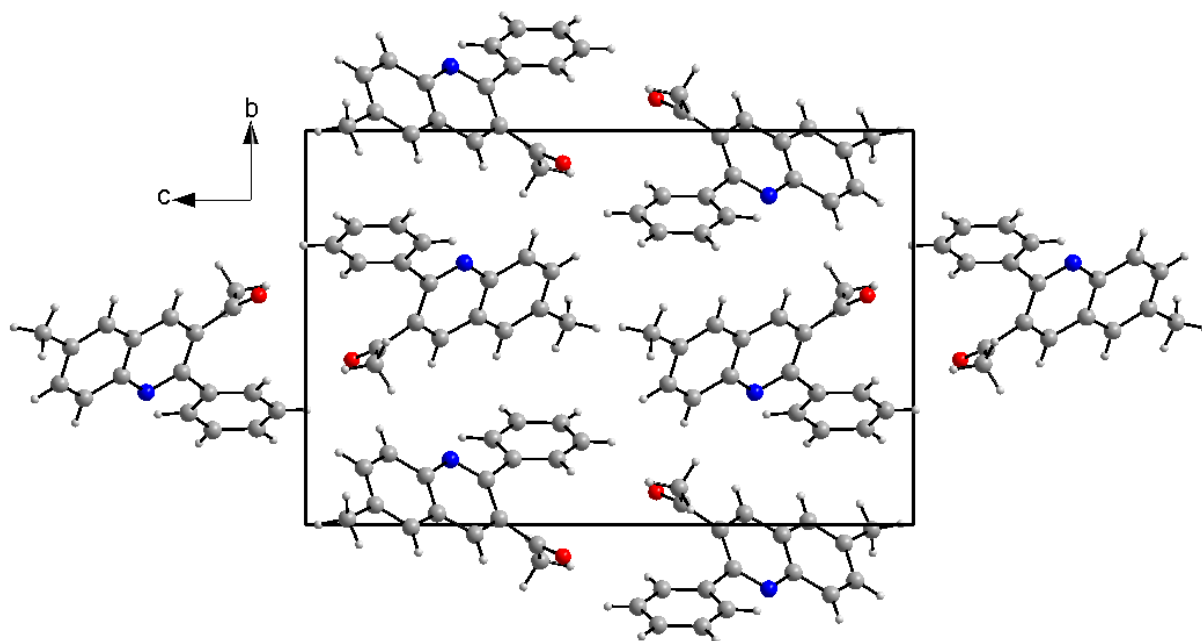


Figure 1.44

### II.3.2.2. Etude cristallographique de la chalcone 28b

Les monocristaux de ce composé ont été obtenus par recristallisation dans le dichlorométhane (évaporation lente).

#### a. Etude préliminaire :

Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X de dimensions  $0.29 \times 0.14 \times 0.12 \text{ mm}^3$  a été choisi.

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

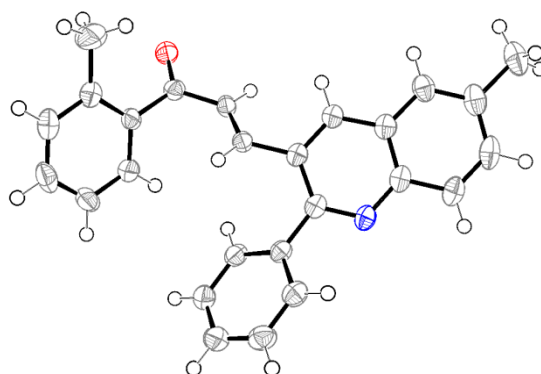
Les mesures des intensités diffractées ont été réalisées sur un diffractomètre APEX II à  $150^\circ\text{K}$ . La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda \text{ K}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Le cristal placé sur une tige en verre, est introduit dans le diffractomètre. La structure est résolue en utilisant les méthodes directes (SIR2002).<sup>62</sup> L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97.<sup>53</sup> Les figures ont été réalisées à l'aide des programmes ORTEP-3<sup>54</sup> et DIAMOND.<sup>55</sup> Les conditions d'enregistrement, ainsi que les résultats des affinements sont rassemblées dans le tableau 13

**Tableau 13:** Données cristallographiques de **28b**

Paramètres structuraux	Conditions d'enregistrement	Conditions d'affinement
$C_{26}H_{21}NO$ Mr = 261.31 Système : orthorhombique Groupe d'espace: P 2 <sub>1</sub> nb Hall symbol: P -2bc 2a a = 7.4462 (2) Å b = 14.6709 (5) Å c = 17.7923 (5) Å V = 1943.67 (10) Å <sup>3</sup> Z = 4	Diffractomètre KappaCCD Radiation Kα Mo, λ= 0.71073 Å 9955 réflexions mesurées. 2390 réflexions indépendantes θ = 2.8-26.1° μ = 0.08 mm <sup>-1</sup> T = 150 K 0.29 × 0.14 × 0.12 mm <sup>3</sup>	255 paramètres R = 3.8 % Rw = 9.4 % S = 1.04 Δ/ρ <sub>max</sub> = 0.16 e Å <sup>-3</sup> Δ/ρ <sub>min</sub> = -0.17 e Å <sup>-3</sup> 2570 réflexions

**b- Description de la structure :**

L'analyse des résultats obtenus montre que l'unité asymétrique cristallographique du composé **28b** contient un noyau quinolyne lié en position 2 à un phényle et à un groupement 1-*ortho*-tolyl-2-en-1-one en position 3. Le noyau quinolyne est quasiment plan montrant un angle dièdre de 3.14 (9)° entre les deux plans benzénique et pyridinique et un angle dièdre de 39.7(7)° entre le noyau pyridinique et le phényle en position 2.

Figure 1.45 : ORTEP du composé **28b**

La structure tridimensionnelle de composé *trans* **28b** est stabilisée via une multitude d'interactions de type Van Der Waals et de liaisons de type hydrogène tel que C-H...O, formant ainsi un réseau tridimensionnel renforçant la cohésion de la structure. La structure cristalline peut être décrite par un empilement du noyau quinolyne intercalé entre le groupement cyclohexyle et le groupement ester (Fig. 1.46).

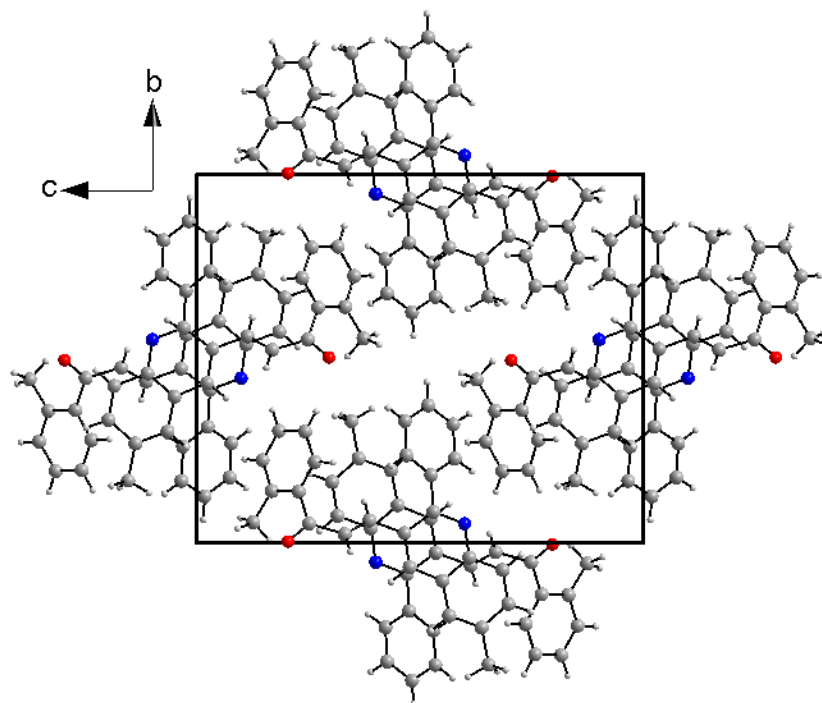


Figure 1.46

### II.3.3. Préparation de 3-hétéroaryl-6-méthyl-2-phénylquinoléines.

#### II.3.3.1. Introduction d'hétérocycles contenant un seul hétéroatome

Trois cycles de structures différentes contenant un hétéroatome (azote ou oxygène) ont été ciblés : un hétérocycle à cinq chaînons (pyrrole) et deux entités bicycliques (quinoléine et coumarine).

##### II.3.3.1a. Incorporation du pyrrole

Bon nombre de produits bioactifs contiennent le cycle pyrrole.<sup>114</sup> Parmi les dérivés les plus simples bio-synthétisés par des bactéries, la *Pyrrolnitrine 1.48* est un antifongique isolé de *Pseudomona pyrrocinia* et de *Pseudomona chlororaphis* O6),<sup>115</sup> la Pyrrolostatine, isolée de *Streptomycies chretomycéticus* est un inhibiteur de la peroxydation des lipides.<sup>116</sup> Les *Pyrrolomycines* (A-J), produites par les espèces *Actinosporangium* et *Streptomyces*, présentent une puissante activité antibiotique contre les bactéries à Gram positif, et sont également décrits comme des inhibiteurs de la *substance P*.<sup>117</sup> La substance P, commercialisée sous le nom

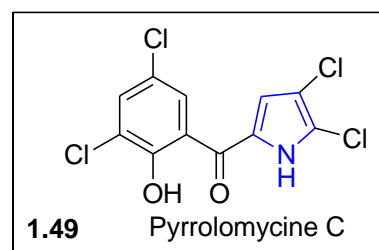
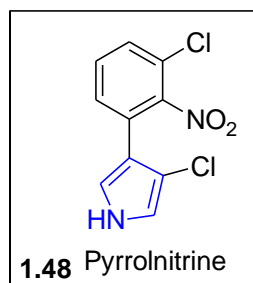
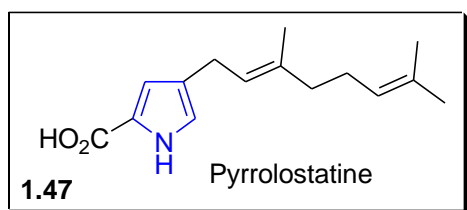
<sup>114</sup> Walsh, C. T.; Garneau-Tsodikova, S.; Howard-Jones, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 517-531.

<sup>115</sup> (a) Gordee, R. S.; Matthews, T. R. *Appl. Microbiol.* **1969**, *17*, 690-694. (b) Zhu, X.; Van Pee, K. H.; Naismith, J. H. *J. Bio. Chem.* **2010**, *285*, 21126-21133. (c) Park, J. Y.; Oh, S. A.; Anderson, A. J.; Neiswender, J.; Kim, J. -C.; Kim, Y. C. *Lett. Appl. Microbiol.* **2011**, *52*, 532-537.

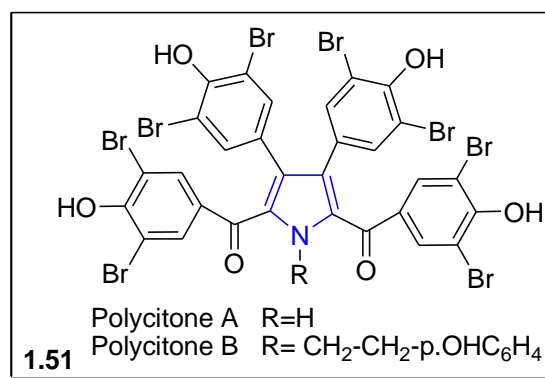
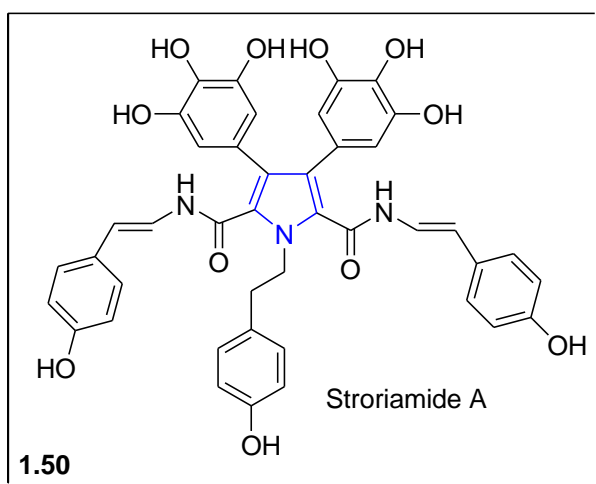
<sup>116</sup> Fumoto, Y.; Eguchi, T.; Uno, H.; Ono, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6518.

<sup>117</sup> Masuda, K.; Suzuki, K. K.; Ishida-Okawara, A.; Mizuno, S.; Hotta, K. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 533-540.

d'Aprépitant, est administrée aux patients dans la prévention des nausées et vomissements dus à le chimiothérapie.



Les *Storniamides*, produits naturels extraits d'éponge marine au large de la Patagonie (Argentine), représentent une famille de composés bioactifs qui diffèrent entre eux par la position de la fonction hydroxyle sur les noyaux phényles associés au motif de base, le pyrrole.<sup>118</sup> En plus de leurs propriétés antibiotiques, les composés de cette famille ont montré une activité biologique remarquable envers les cellules cancéreuses L 1210 (leucémie).<sup>119</sup> A. Furstner et Coll.<sup>120</sup> ont rapporté des résultats similaires et ont également observé que le *Storniamide A* **1.50** possède les propriétés de précurseur du clivage (rupture) de l'ADN. Isolés de plantes marines carnivores (ascidie) en 1994, les *Polycitones* **1.51** ont montré des propriétés biologiques remarquables.<sup>121</sup> Y. Kashman et Coll.<sup>122</sup> ont rapporté une vaste étude sur l'activité biologique du *Polycitone A*, où ils ont montré que ce dernier possède des propriétés inhibitrices de *transcriptases* (anti-rétroviral) et de *DNA polymérases* cellulaires.



<sup>118</sup> Palermo, J.; Rodriguez, B.; Florencia, M.; Seldes, A. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 2727.

<sup>119</sup> Boger, D.; Boyce, C.; Labroli, M.; Schon, C.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5.

<sup>120</sup> Furstner, A.; Krause, H.; Thiel, O. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 6373.

<sup>121</sup> Rudi, A.; Goldberg, I.; Stein, Z.; Frolow, F.; Benayahu, Y.; Schleyer, M.; Kashman, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 999. (b) Rudi, A.; Evan, Y.; Akin, M.; Kashman, Y. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 832.

<sup>122</sup> Loya, S.; Rudi, A.; Kashman, Y.; Hizi, A. *Biochem. J.* **1999**, 344, 85.

Plusieurs méthodes de synthèse du motif pyrrole sont rapportées par la littérature. Nous citerons dans ce qui suit, les réactions les plus importantes et les plus utilisées.<sup>123</sup>

La synthèse de *Pall-Knorr* (PK synthesis) représente une des méthodes les plus efficaces et des plus utilisées pour la construction du cycle pyrrole.<sup>124</sup> Cette réaction et ses différentes variantes, peut se résumer en une condensation intramoléculaire d'amines et de composés dicarbonylés.<sup>125</sup>

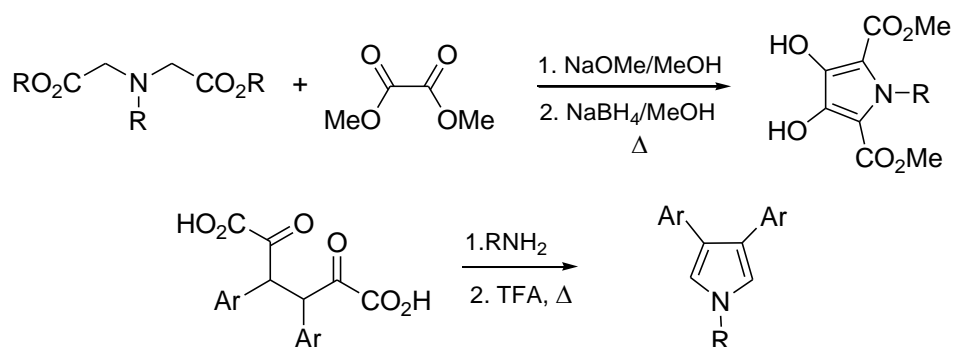


Schéma 36

La synthèse de *A. Hantzsch*,<sup>126</sup> qui consiste en une addition de dérivés carbonylés  $\alpha$ -halogénés à des  $\beta$ -cétocarbonyls en présence d'amines, conduit à un mélange de pyrroles.

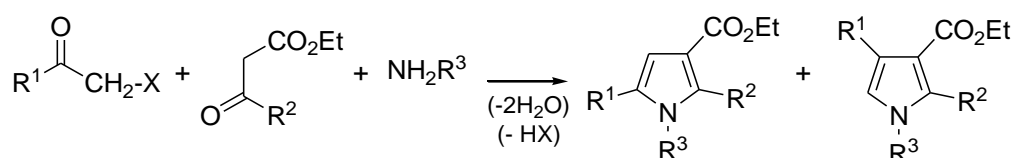


Schéma 37

Plusieurs variantes des synthèses de *Pall-Knorr* et de *A. Hantzsch* ont été réalisées depuis.

<sup>123</sup> (a) Jones, R. A.; Bean, G. P. *"The Chemistry of Pyrroles"*. Academic Press, London, **1977**, pp. 51-57, 74-79. (b) Patterson, J. M. *Synthesis*, **1976**, 281. (c) Sundberg, R. J. *"Comprehensive Heterocyclic Chemistry II"*, Ed. Bird, C. W. Eds. Pergamon, Oxford, **1996**, Vol. 2, Chap. 2.03.

<sup>124</sup> (a) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 1635. (b) Knorr, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1886**, 236, 290. (c) Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 367. (d) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 299.

<sup>125</sup> (a) Ruault, P.; Pilard, J.-F.; Touaux, B.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J. *Synlett.* **1994**, 935. (b) Fabiano, E.; Golding, B. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 3371. (c) Samajdar, S.; Becker, F. F.; Banik, B. K. *Heterocycles*, **2001**, 55, 1019. (d) Banik, B. K.; Samajdar, S.; Banik, I. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 213. (e) Ferreira, P. M. T.; Maia, H. L. S.; Monteiro, L. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4491. (f) Quiclet-Sire, B.; Quintero, L.; Sanchez-Jimenez, G.; Zard, S. *Synlett.* **2003**, 75. (g) Yuguchi, M.; Tokuda, M.; Orito, K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 908.

<sup>126</sup> (a) Hantzsch, A. *Ber.* **1890**, 23, 1474. (b) Feist, F. *Ber.* **1902**, 35, 1538.

Le couplage d'énones (énal) avec des alcynes, suivi d'un clivage oxydative d'oléfine et une cyclisation de type *Paal-Knorr*, constitue une approche efficace pour la formation de dérivés du pyrrole diversement substitués.<sup>127</sup>

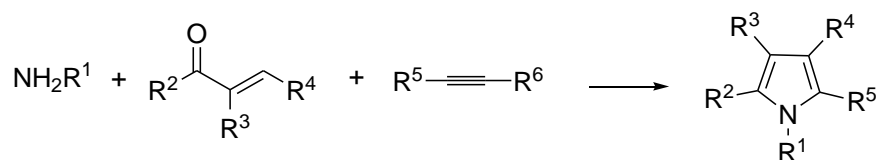


Schéma 38

Un certain nombre de dérivés pyrroliques polysubstitués ont été préparés par une réaction « one-pot » à trois composants entre des amines primaires aliphatiques, des composés à méthylène activé et des 1,2-diaza-1,3-diènes.<sup>128</sup> De même, l'utilisation de catalyseur tel que CuOTf dans la réaction à trois composants d' $\alpha$ -diazocétone, de nitroalcènes et d'amines, conduit à des pyrroles polysubstitués avec une grande régiospécificité.<sup>129</sup>

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine à des acétyléniques activés, représente également une des méthodes les plus utilisées pour accéder à des dérivés pyrroliques de structures diversifiés de manière convergente et stéréo-contrôlée.<sup>130</sup>

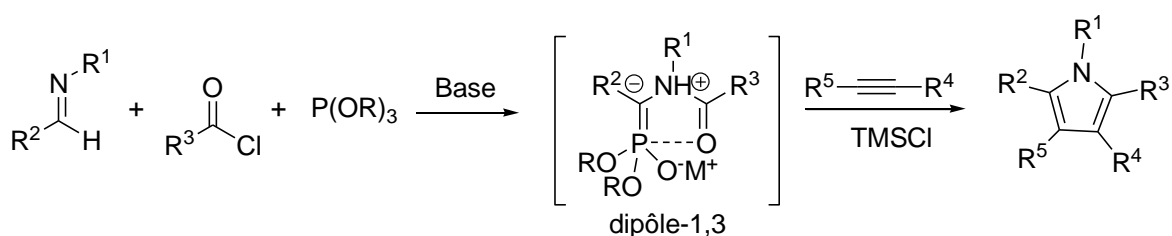


Schéma 39

La réaction de *Barton-Zard* (BZ synthesis) constitue une méthode empirique de synthèse des pyrroles.<sup>131</sup>

Cette réaction est une addition, en présence de base, d'isocyanures possédant un proton acide à des nitroalcènes. En général cette réaction est conduite dans des conditions douces, utilise des solvants usuels (alcool, THF) et donne de bons rendements.<sup>132</sup>

<sup>127</sup> Thompson, B. B.; Montgomery, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3289-3291.

<sup>128</sup> Attanasi, O. A.; Favi, G-F.; Mantellini, F.; Moscatelli, G.; Santeusano, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2860-2866

<sup>129</sup> Hong, D.; Zhu, Y-X.; Li, Y.; Lin, X-F.; Lu, P.; Wang, Y-G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4668-4671.

<sup>130</sup> Morin, M. S. T.; Cyr, D. J.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4916-4919.

<sup>131</sup> (a) Barton, D. H. R.; Zard, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1098. (b) Barton, D. H. R.; Kervagoret, J.; Zard, S. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7587.



Schéma 40

Cependant la nécessaire présence de groupement nitro représente un handicap pour cette réaction. Une des variantes de cette réaction consiste en une addition équimolaire de TosMic à des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées en présence de NaH dans un mélange éther/DMSO.<sup>133</sup>

L'application de ce protocole au 1-(2-méthylphényl)-3-(6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)prop-2-ène-1-one **28b**, n'a aboutit à aucun résultat. On récupère le produit de départ inchangé. Le remplacement dans la réaction du milieu NaH/éther/DMSO par *t*.BuOK/THF s'est avéré efficace.<sup>134</sup> Le dérivé pyrrolique **29** est obtenu, après un temps de réaction relativement court (30 minutes), avec un rendement de 72% en produit pur. La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous :

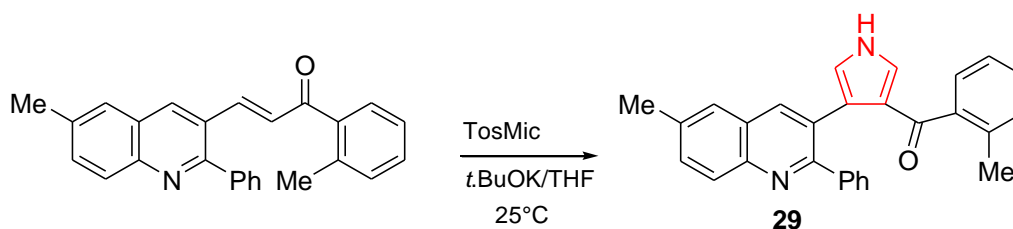


Schéma 41

L'analyse du spectre en RMN <sup>1</sup>H de ce composé, montre en particulier la présence de deux multiplets d'intégration 1H à champ moyen dans les intervalles [6.64-6.60] ppm et [6.53-6.51] ppm attribués aux deux protons du pyrrole, accompagnés d'un singulet large à 9.15 ppm assigné au proton porté par l'azote.

<sup>132</sup> (a) Lash, T. D.; Bellettini, J. R.; Bastian, I. A.; Couch, K. B. *Synthesis*, **1994**, 170. (b) Ono, N.; Katayama, H.; Nisuiyama, S.; Ogawa, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 707. (c) Lash, T. D.; Chandrasekar, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8767. (d) ten Have, R.; Leusink, F. R.; van Leusen, A. M. *Synthesis*, **1996**, 871. (e) Pavri, N. P.; Trudell, M. L. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 2649. (f) Spence, J. D.; Lash, T. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1530. (g) Lash, T. D.; Werner, T. M.; Thompson, M. L.; Manley, L. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3152. (h) Ito, S.; Ochi, N.; Murashima, T.; Uno, H.; Ono, N. *Heterocycles*, **2000**, *52*, 399. (i) Lash, T. D.; Gandhi, V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8020. (j) Fumoto, Y.; Uno, H.; Tanaka, K.; Tanaka, M.; Murashima, T.; Ono, N. *Synthesis*, **2001**, 399. (k) Krishna, P. R.; Reddy, V. V. R.; Sharma, G. V. M. *Synlett*. **2003**, 161.

<sup>133</sup> Ho, T. T. C.; Jones, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 8287-8294.

<sup>134</sup> Escolano, C.; Jones, K. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1453-1464.



### II.3.3.1b. Incorporation de composés bicycliques

La synthèse de dérivés de 4-alkoxy-2-arylquinoléine demeure une cible attractive en raison de leur activité biologique remarquable.<sup>135</sup> Seules quelques méthodes de synthèse de ces composés sont disponibles dans la littérature, et la plupart d'entre elles impliquent de multiples étapes et/ou l'utilisation d'agents corrosifs ou toxiques.<sup>136</sup>

Pour améliorer le profil pharmacocinétique de dérivés de 4-alkoxy-2-phénylquinoléine, Y. H. Chang et son équipe ont utilisé le motif quinolyle comme bioisostère de groupement phényle dans la synthèse de 4-alkoxy-2-arylquinoléine. Dans ce contexte, ils ont procédé à la synthèse de dérivés de 2-(quinoléin-3-yl)quinoléin-4(1*H*)-one, dont l'évaluation biologique a montré qu'ils inhibaient l'assemblage de la tubuline (agents anti-tumoraux).<sup>137</sup> Dans un passé récent notre équipe de recherche a procédé à un certain nombre d'investigations portant sur la synthèse de précurseurs de 4-alkoxy-2-arylquinoléines, les dérivés 2,3-dihydro-2-(quinoléin-3-yl)quinoléin-4(1*H*)-ones, à partir des 2'-aminochalcones correspondants.<sup>19a</sup>

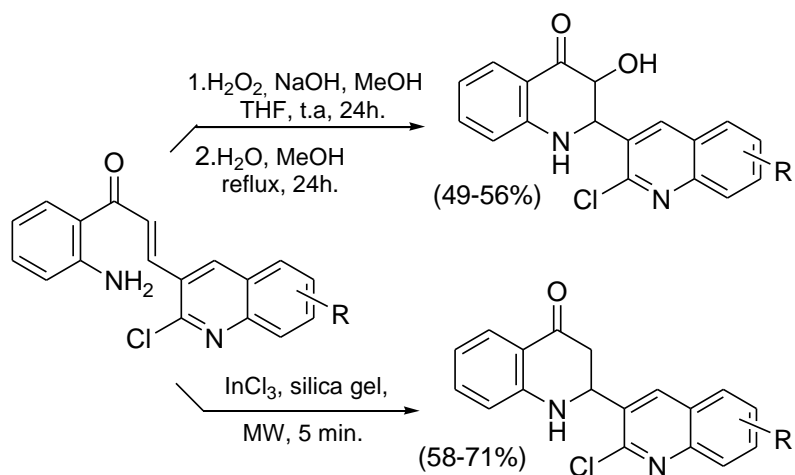


Schéma 42

En 2007, K. H. Kumar et P. T. Perumal<sup>138</sup> ont mis au point une méthode simple et peu coûteuse pour accéder aux dérivés de 4-alkoxy-2-phénylquinoléine. Cette méthode consiste en une réaction de cyclisation oxydative de 2-aminochalcones en présence de FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O au reflux du méthanol. Cette réaction « one-pot » est représentée dans le schéma qui suit :

<sup>135</sup> Fournet, A.; Vagneur, B.; Rilchomme, P.; Bruneton, J. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 2116.

<sup>136</sup> (a) Singh, O. V.; Kapil, R. S. *Synlett*, **1992**, 751. (b) Verma, R. S.; Kumar, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9113. (c) Mphahlele, M. J.; Mogamisi, F. K.; Tsanwani, M.; Hlatshwayo, M. S.; Mampa, M. R. *J. Chem. Res. Synop.* **1999**, 706. (d) Arcadi, A.; Marinelli, F.; Rossi, E. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 13233.

<sup>137</sup> Chang, Y. H.; Hsu, M. H.; Wang, S. H.; Huang, L. J.; Qian, K.; Morris-Natschke, S. L.; Hamel, E.; Kuo, S. C.; Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*(15), 4883-4891.

<sup>138</sup> Kumar, K. H.; Perumal, P. T. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9531-9535.

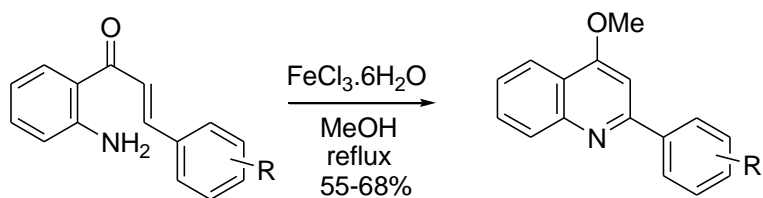


Schéma 43

Nous avons choisi cette procédure pour préparer le 4-alkoxyquinoléine associé en position 2 à un système tricyclique [2+1]. En effet, la cyclisation oxydative de la 2-aminochalcone **28a** en présence de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dans le méthanol conduit, selon la procédure décrite ci-dessous, au 4-méthoxy-2-(6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)quinoléine **30**. Cette méthode « one pot », de mise en œuvre facile, donne un très bon rendement (88%).

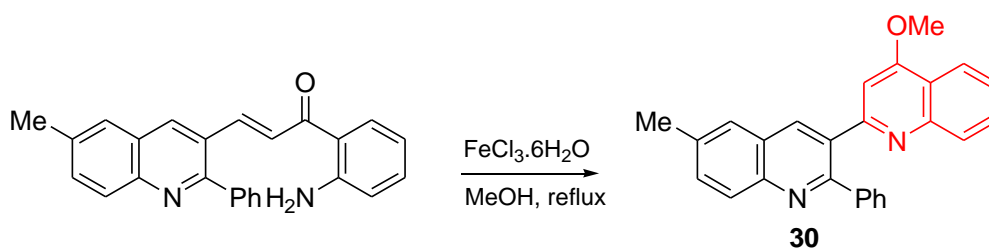


Schéma 44

Le second hétérocycle incorporé à la 6-méthyl-2-phénylquinoléine est une benzopyranone ou coumarine, cette structure étant présente dans de nombreux produits naturels.<sup>139</sup> Ces composés sont largement utilisés comme additifs dans les aliments, les parfums, les produits pharmaceutiques comme anthelminthiques (helminthes ou entozoaires sont des vers intestinaux), hypnotiques, antioxydant, anticoagulant... et agrochimiques (insecticides).<sup>140</sup> On les retrouve également dans des dispositifs optiques, (diodes électroluminescentes organiques)<sup>141</sup> et autres dispositifs moléculaires photoniques (Laser).<sup>142</sup>

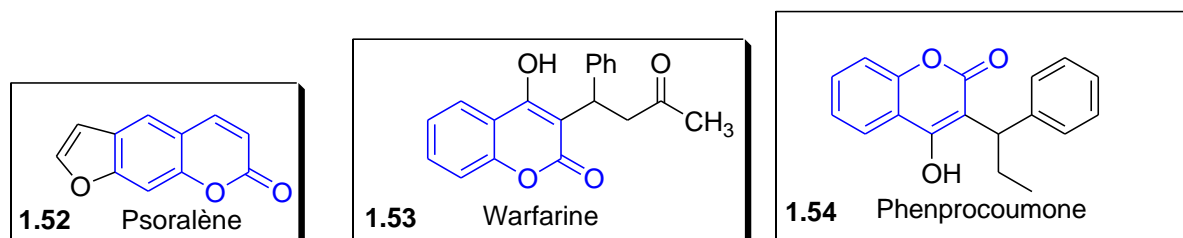
<sup>139</sup> (a) Murray, D. H.; Mendez, J.; Brown, S. A. *“The Natural Coumarins”*. Ed. Wiley, New York, **1982**. (b) Murray, D. H. *Nat. Prod. Rep.* **1989**, 591.

<sup>140</sup> O’Kennedy, R.; Thornes, R. D. *“Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action”*. Ed. Wiley & Sons, Chichester, **1997**.

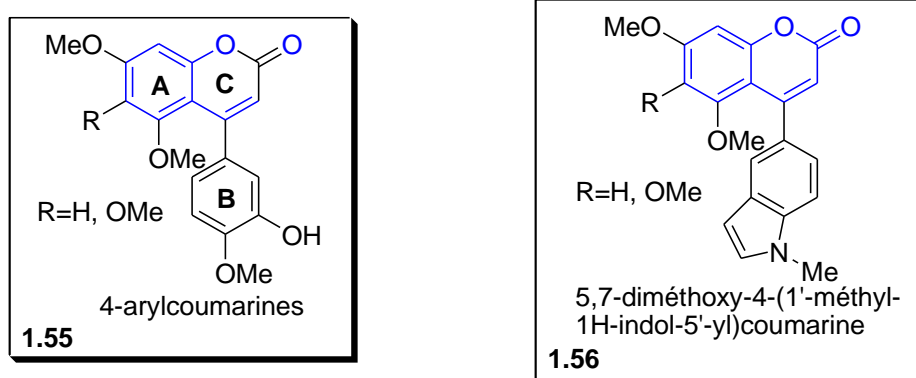
<sup>141</sup> (a) Mitsuya, M.; Suzuki, T.; Koyama, T. *Appl. Phys. Lett.* **2000**, 77, 3272. (b) Zabradnik, M. *“The Production and Application of Fluorescent Brightening Agents”*. Ed. John Wiley & Sons, New York, **1992**.

<sup>142</sup> (a) Adronov, A.; Gilat, S. L.; Frechet, J. M. J.; Ohta, K.; Neuwahl, F. V. R.; Fleming, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1175. (b) Spoor, N.; Smiers, F. J.; van der Meer, F. J.; Hutten, B. A.; Van Ommen. C. H. *Thromb. Haemost.* **2012**, 108(6), 26.

Le *Psoralène* **1.52**, extrait de la plante *Psoralea corylifolia*, est utilisé dans le traitement du psoriasis,<sup>143</sup> alors que la *Warfarine* **1.53**, préparée par voie de synthèse, et la *Phenprocoumone* (Marcumar®), **1.54** sont des anticoagulants utilisés dans le traitement de la thrombose.<sup>144</sup>



Les 4-arylcoumarines d'origine naturelle qui sont considérés comme des néoflavonoïdes, sont présentes dans de nombreuses espèces de plantes, certaines bactéries et champignons, et possèdent avec une faible toxicité pour l'homme.<sup>145</sup> Ces néoflavonoïdes porteurs de substituants au niveau des noyaux A et B similaires aux *Combretastatines A-4*, ont montré une activité contre la tubuline très prometteuse.<sup>146</sup> Des 4-indolylcoumarines par exemple, illustrés par les exemples ci-dessous **1.55** et **1.56**, présentent une puissante activité antiproliférative de cellules épithéliales mammaires HBL100 (IC 50 de 98 et 73 nM).<sup>147</sup>



On signalera également l'attention croissante accordée aux coumarines et autres aza-analogues (naphthydrines) associés à des hétérocycles en raison de leurs activités biologiques

<sup>143</sup> Momtaz, K.; Fitzpatrick T. B. *Dermatol Clin.* **1998**, *16*(2), 227-234.

<sup>144</sup> Hirsh, J.; Fuster, V.; Ansell, J.; Halperin, J. L. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2003**, *41*(9), 1633-1652.

<sup>145</sup> (a) Donnelly, D. M. X.; Boland, G. "The Flavonoids: Advances in Research since 1986". Harborne, J. B. Ed. Chapman and Hall: London, **1994**, pp. 239-258.

<sup>146</sup> Bailly, C.; Bal, C.; Barbier, P.; Combes, S.; Finet, J.-P.; Hildebrand, M.-P.; Peyrot, V.; Watez, N. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5437.

<sup>147</sup> Ganina, G.; Daras, E.; Bourgarel-Rey, V.; Peyrot, V.; Andresyuk, A. N.; Finet, J.-P.; Fedorov, A. Y.; Beletskaya, I. P.; Combes, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8806-8812.

potentielles.<sup>140, 148</sup> En effet, certains dérivés de coumarine couplés à un motif pyridinique par exemple, présentent des propriétés biologiques remarquables (antiallergique, antidiabétique, ou analgésique).<sup>149</sup> Quelques dérivés de 2*H*-chromén-2-one couplés à un motif quinolyne tels que les 2-(3-quinolinyl)chromones substituées ont été préparés par *S. S. Ibrahim et Coll.*<sup>150</sup> Pour notre part, nous avons ciblé la préparation de dérivé de 2*H*-chromén-2-one associé au système tricyclique.

Le (*Z*)-méthyl-7-((6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)méthoxy)-2*H*-chromén-2-one **33** est préparé en 3 étapes distinctes à partir du 6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carbaldéhyde **6**. La première consiste en une réaction de réduction de la fonction aldéhyde en alcool primaire correspondant par le borohydrure de sodium (NaBH<sub>4</sub>) en milieu méthanolique. L'alcool obtenu est transformé en dérivé bromé en présence de PBr<sub>3</sub>. L'addition du 7-hydroxy-4-méthylcoumarine au dérivé bromé en présence d'un excès de base (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) constitue la troisième et dernière étape (éthérfication). Le rendement global de la réaction est de 66%.

La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma qui suit :

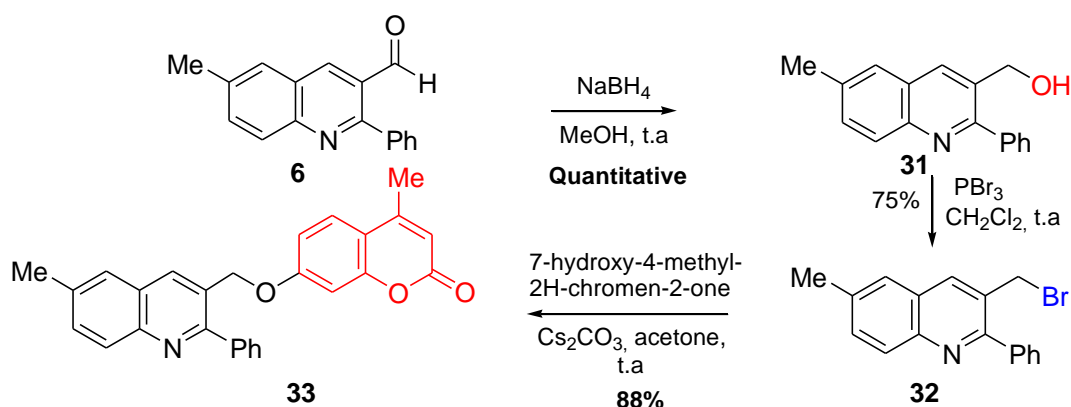


Schéma 45

Les résultats spectroscopiques (RMN du proton et du carbone-13) de tous les composés préparés (**30-33**) sont en bon accord avec les structures proposées.

<sup>148</sup> (a) Fylaktakidou, K. C.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Litinas, K. E.; Nicolaidis, D. N. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 3813. (b) Zhang, W.; Pugh, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5613.

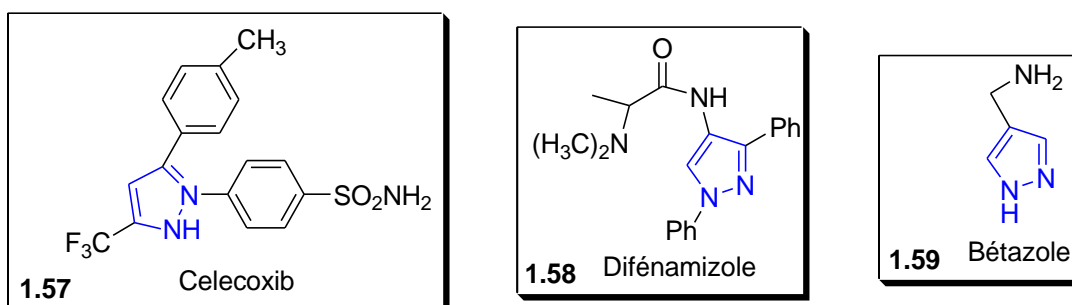
<sup>149</sup> (a) Ukawa, K.; Ishiguro, T.; Wada, Y.; Nohara, A. *Heterocycles*, **1986**, *24*, 1931. (b) Heber, D. *Arch. Pharm.* **1987**, *320*, 402. (c) Heber, D.; Berghaus, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1353.

<sup>150</sup> Ibrahim, S. S.; El-Shaer, H. M.; Hassan, A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*(1), 151-172.

## II.3.3.2. Introduction d'hétérocycles contenant deux hétéroatomes

### II.3.3.2a. Incorporation du noyau pyrazole

Rares sont les produits naturels contenant dans leur structure le noyau pyrazole. Cependant un certain nombre de dérivés de pyrazole élaborés par voie de synthèse, sont biologiquement actifs. Un certain nombre de médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) contiennent le cycle pyrazole. Par exemple: le *Célecoxib* (Célebrex®) **1.57** est un puissant inhibiteur sélectif de la COX-2 (enzyme responsable de l'inflammation et de la douleur). Il possède également des propriétés analgésiques et antiarthritiques.<sup>151</sup> Le *Difénamizole* **1.58** est un médicament qui possède de bonnes propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétique, alors que le *Bétazole*<sup>152</sup> **1.59** est bioisostérique avec l'histamine, il bloque sélectivement les récepteurs H2. Il est utilisé comme stimulant pour mesurer la production maximale de l'acidité gastrique et ne provoque pas d'effets secondaires (ne nécessite donc pas l'utilisation de composés antihistaminiques).



Plusieurs voies d'accès aux dérivés pyrazoliques sont données par la littérature.<sup>153</sup> Parmi celles-ci seulement deux sont décrites comme efficaces et de large utilisation.<sup>154</sup> La première est une addition de dérivés d'hydrazine à des 1,3-dicétones, des énamino-cétones, des  $\beta$ -cétovinyléthers...<sup>155</sup> ou à des cétones  $\alpha$ -acétylénique.<sup>156</sup>

<sup>151</sup> Yelland, M. J.; Nikles, C. J.; McNairn, N.; Del Mar, C. B.; Schluter, P. J.; Brown, R. M. *Rhumatol.* **2007**, *46*, 135-140.

<sup>152</sup> Bock, O. A. A.; Witts, L. J. *Br. Med. J.* **1961**, *2*, 665-667.

<sup>153</sup> Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Elguero, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 747.

<sup>154</sup> (a) Eicher, T.; Hauptman, A. "The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis and Applications". Eds. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2003**, p 182-184. (b) Makino, K.; Kim, H. S.; Kurasawa, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 489; *Ibid. J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 321.

<sup>155</sup> (a) Szczepankiewicz, B. G.; Liu, G.; Jae, H. S.; Tasker, A. S.; Gunawardana, I. W.; von Geldern, T. W.; Gwaltney, S. L.; Ruth Wu-Wong, J.; Gehrke, L.; Chiou, W. J.; Credo, R. B.; Adler, J. D.; Nukkala, M. A.; Zielinski, N. A.; Jarvis, K.; Mollison, K. W.; Frost, D. J.; Bauch, J. L.; Hui, Y. H.; Claiborne, A. K.; Li, Q.; Rosenberg, S. H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4416. (b) Nigam, S.; Joshi, Y. C.; Joshi, P. *Heterocycl. Commun.* **2003**, *9*(405), 88. (c) Olivera, R.; San Martin, R.; Domínguez, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7010. (d) Abdel-Fattah, A. A. *Synthesis*, **2005**, *2*, 245.

<sup>156</sup> Garia, H.; Iborra, S.; Miranda, M. A.; Morera, L. M.; Primo, J. *Heterocycles*, **1991**, *32*, 1745.

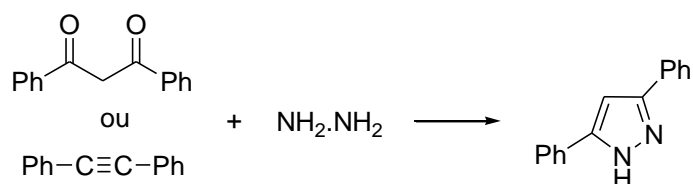


Schéma 46

Très récemment, une synthèse « one pot » de pyrazoles substitués à partir d'étones, d'hydrazides, ou d'halogénures a été développée par M. Tang et F. M. Zhang.<sup>157</sup> Une large gamme de pyrazoles substitués a été préparée avec de bons rendements (68-98%) et avec une régiosélectivité complète.

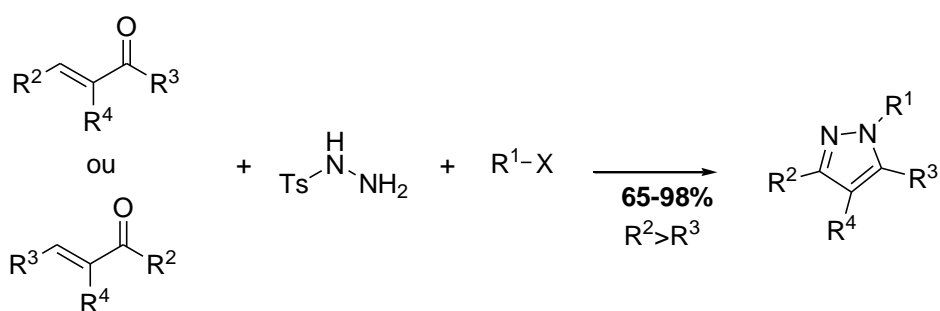


Schéma 47

La seconde consiste en une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de diazoalcanes à des acétyléniques.<sup>158</sup>

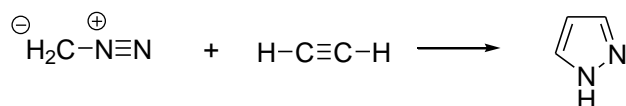


Schéma 48

La première de ces méthodes a été utilisée par A. Borioni et Coll.<sup>98</sup> pour préparer des hétérocycles associés au motif 2-phénylquinolyne. Le chauffage, en milieu éthanol-acide acétique, de la 1-(2-phénylquinoléin-4-yl)-3-phénylpropan-1,3-dione en présence d'hydrate d'hydrazine, conduit au composé pyrazolique correspondant avec un rendement de 59%.

<sup>157</sup> Tang, M.; Zhang, F. M. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 1427-1433

<sup>158</sup> (a) Oshumi, K.; Hatanaka, T.; Fujita, K.; Nakagawa, R.; Fukuda, Y.; Nihei, Y.; Suga, Y.; Morinaga, Y.; Akiyama, Y.; Tsuji, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3153. (b) Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; Bonnert, R V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5381

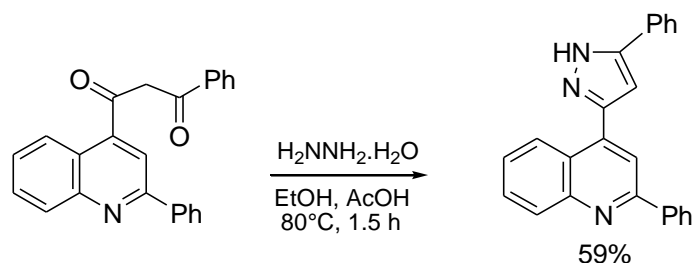


Schéma 49

Ces mêmes auteurs ont préparé le 2-phényl-4-(pyrazol-3-yl)quinoléine par une réaction de condensation avec un mélange DMF/DMA en léger excès. L'énamine résultante conduit, en présence d'hydrate d'hydrazine et en milieu acide acétique, au dérivé pyrazolique correspondant avec un bon rendement. La séquence réactionnelle est reproduite dans le schéma ci-dessous :

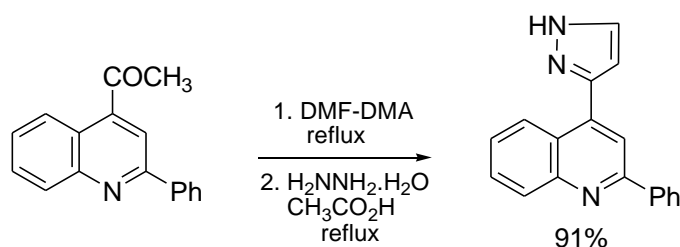


Schéma 50

L'application de cette séquence au 3-acétyl-6-méthyl-2-phénylquinoléine **27**, conduit au 6-méthyl-2-phényl-3-(1H-pyrazol-3-yl)quinoléine **34** avec un rendement en produit pur de 65%.

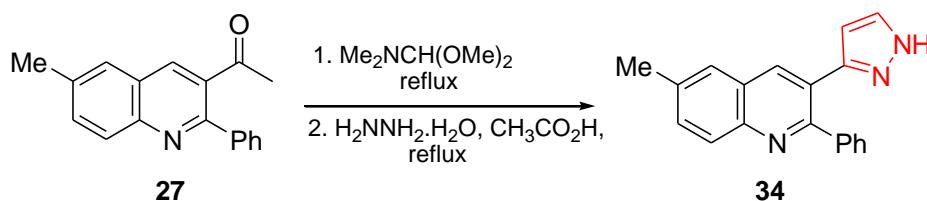
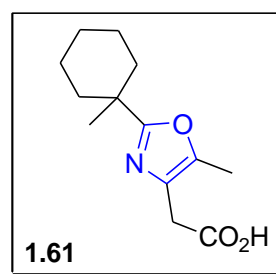
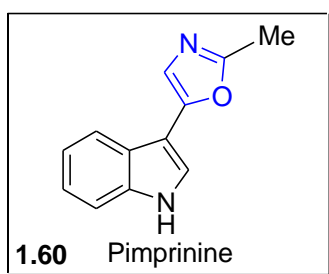


Schéma 51

### II.3.3.2b. Incorporation du noyau oxazole

Les dérivés d'oxazole sont également rarement présents dans les produits naturels. Un des rares exemples rapportés est la *Pimprinine* **1.60**, alcaloïde isolé de *Streptomyces pimprina* par D. S. Bhate et Coll. en 1960.<sup>159</sup> Les travaux engendrés (extraction et synthèse) ont montré que la *Pimprinine* et ses analogues sont, entre autres, de puissants fongicides.<sup>160</sup> Les dérivés de l'acide 4-oxaloacétique représentés par le composé **1.61**, sont connus pour leur activité hypoglycémique.<sup>161</sup>



En revanche, les oxazoles sont largement utilisés comme intermédiaires en synthèse organique dans des réactions de transformations aussi diverses que variées. La version asymétrique développée par A. Meyers et Coll.<sup>162</sup> constitua un succès indéniable de cette catégorie de composés. En effet, l'utilisation d'oxazolines chirales comme groupes activants et/ou comme auxiliaires chiraux dans les réactions d'addition et de substitution, conduit à la formation de liaison carbone-carbone nouvelle avec une haute énantiosélectivité et avec de très bons rendements.<sup>163</sup> Les oxazolines chirales ont également trouvé une large application comme ligands dans la catalyse asymétrique.<sup>164</sup>

Il existe de nombreuses méthodes de synthèse permettant d'accéder aux oxazoles. Nous exposerons dans ce qui suit, l'essentiel de notre recherche bibliographique.

<sup>159</sup> Bhate, D.S.; Hulyalkar, R. K.; Menon, S. K. *Experientia*, **1960**, *16*, 504-505.

<sup>160</sup> (a) Joshi, B. S.; Taylor, W. I.; Bhate, D. S.; Karmarkar, S. S. *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 1437-1439. (b) Naik, S. R.; Harindran, J.; Varde, A.B. *J. Biotechnol.* **2001**, *88*, 1-10. (c) Zhang, M-Z.; Chen, Q.; Mulholland, N.; Beattie, D.; Irwin, D.; Gu, Y-C.; Yang, G-F.; Clough, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 283-291.

<sup>161</sup> Meguro, K.; Tawada, H.; Sugiyama, Y.; Fujita T.; Kawamatsu, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2840.

<sup>162</sup> Meyers, A. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 991-1002.

<sup>163</sup> (a) Evans, D. A.; Takacs, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4233-4236. (b) Evans: D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739. (c) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6495-6511. (d) Enders, D.; Klatt, M. *Synthesis*, **1996**, 1403-1418. (e) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 225-227. (g) Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2253-2329.

<sup>164</sup> (a) Wu, X-Y.; Li, X-H.; Zhou, Q-L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 4143-4150. (b) Johnaon, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335. (c) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336-345. (c) Rechavi, D.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3467-3494.



La première synthèse de dérivés de l'oxazole a été réalisée par *E. Fisher* en 1896.<sup>165</sup> Cette réaction consiste en la préparation de 2,5-diphényloxazole par action de HCl gaz sur une solution de benzaldéhyde et de cyanhydrine du benzaldéhyde dans l'éther. Plusieurs combinaisons d'aldéhydes aromatiques et de cyanhydrines ont été réalisées depuis, avec une extension aux aldéhydes non aromatiques.<sup>166</sup> (Schéma 52)

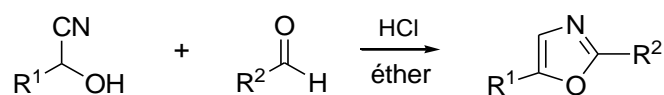


Schéma 52

Une des variantes de cette réaction (synthèse de *Robinson-Gabriel*) consiste en une addition d'un chlorure d'acide à une  $\alpha$ -acylamine en présence de base. La réaction de déshydratation qui s'en suit donne l'oxazole.

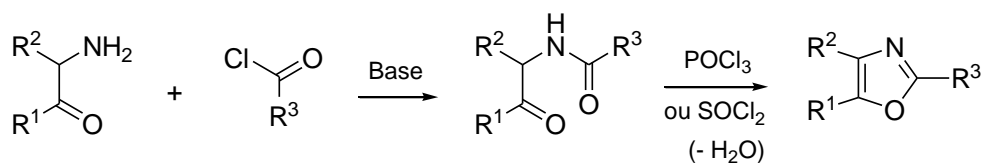


Schéma 53

On relèvera également une autre voie d'accès au dérivé de la 2-phénylquinoléine porteur d'un groupement oxazole.<sup>98</sup> C'est une réaction qui consiste en une addition d'acétate d'ammonium en milieu acide acétique au 2-phénylquinoléin-4-carboxylate de phénylacyle. Le rendement en dérivé oxazol-2-yle est très faible (6%).

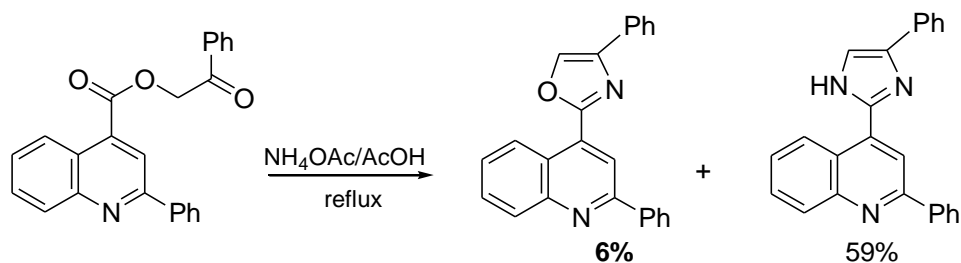


Schéma 54

<sup>165</sup> Fischer, E. *Ber.* **1896**, 29, 20.

<sup>166</sup> (a) Minovici, S.; Nenitzescu, C. D.; Angelescu, B. *Bull. Sic. Chem. Romania*, **1928**, 10, 149; *CA*, **1929**, 23, 2716. (b) Comforth, J. W.; Comforth, R. H. *J. Chem. Soc.* **1949**, 1028. (c) Brossi, A.; Wenis, E. *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, 2, 310.

En 1972, A. M. van Leusen, B. E. Hoogenboorn, et H. Sidérius,<sup>167</sup> introduisent pour la première fois, l'utilisation du *para*-tolylsulfonylméthylisocyanure (TosMic) dans la synthèse des oxazoles. Cette réaction présente la particularité d'introduire le groupement phényle en position 5 de l'oxazole.

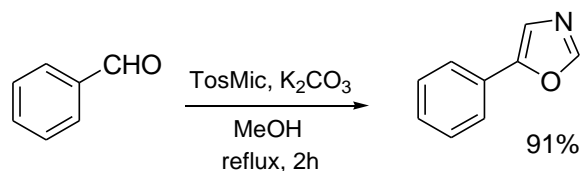


Schéma 55

L'addition de quantité équimolaire de TosMic à des aldéhydes hétéro-aromatiques en présence de carbonate de potassium au reflux du méthanol, conduit aux 5-hétéroaryloxazoles correspondants avec des rendements variables (47-88%).<sup>168</sup>

Tenant de ces diverses approches et compte tenu des possibilités existantes, notre choix s'est porté sur la procédure développée par A. M. van Leusen<sup>167</sup> dans la préparation du dérivé d'oxazole associé au motif 2-phénylquinoléine. Ainsi, le 6-méthyl-2-phénylquinoline-3-carbaldehyde **6** réagit avec le TosMic en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> au reflux du méthanol, pour conduire au 6-méthyl-3-(oxazol-5-yl)-2-phényl quinoléine **35** avec un rendement en produit pur de 82%.

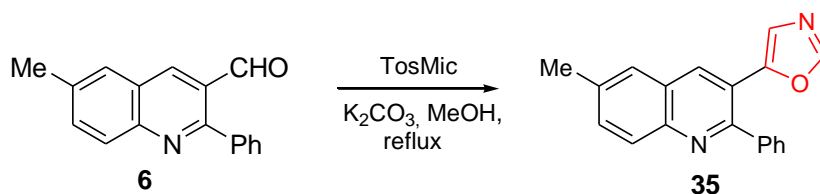


Schéma 56

L'analyse du spectre en RMN <sup>1</sup>H montre en particulier, la présence d'un singulet à 7.87 ppm d'intégration 1H assigné au proton H-2' du carbone adjacent de l'azote et le l'oxygène, et celle d'un second signal singulet attribué au deuxième proton du cycle pyrazole à 6.34 ppm. La disparition des signaux du carbone de la fonction cétone et celui du méthyle sur le spectre RMN du carbone -13 confirme la structure proposée.

Pour confirmer la structure du composé **35**, nous l'avons soumis à une analyse par diffraction des Rayons X.

<sup>167</sup> (a) van Leusen, A. M.; Hoogenboorn, B. E.; Siderius, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2369. (b) van Leusen, A. M.; van Leusen, D. "Encyclopedia of Reagents of Organic Synthesis". Ed. Paquette, L. A., eds. Wiley, New York, **1995**, Vol. 7, pp 4973-4979.

<sup>168</sup> Saikachi, H.; Kitagawa, T.; Sasaki, H.; van Leusen, A. M. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 793.

### Etude cristallographique du 6-méthyl-3-(oxazol-5-yl)-2-phényl quinoléine 35

Les monocristaux de ce composé ont été obtenus par recristallisation dans le dichlorométhane (évaporation lente).

#### a- Etude préliminaire :

Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X de dimensions  $0.57 \times 0.28 \times 0.07 \text{ mm}^3$  a été choisi.

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

Les mesures des intensités diffractées ont été réalisées sur un diffractomètre APEX II à  $150^\circ\text{K}$ . La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda \text{ K}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Le cristal placé sur une tige en verre, est introduit dans le diffractomètre. La structure est résolue en utilisant les méthodes directes (SIR2002).<sup>62</sup> L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97.<sup>53</sup> Les figures ont été réalisées à l'aide des programmes ORTEP-3<sup>54</sup> et DIAMOND.<sup>55</sup> Les conditions d'enregistrement, ainsi que les résultats des affinements sont rassemblées dans le tableau 14

Tableau 14: Données cristallographiques de 35

Paramètres structuraux	Conditions d'enregistrement	Conditions d'affinement
$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ Mr = 286.32 Système : Orthorhombique Groupe d'espace: P 2 <sub>1</sub> nb a = 5.656 (5) Å b = 14.110 (4) Å c = 18.390 (5) Å V = 1467.6 (14) Å <sup>3</sup> Z = 4	Diffractomètre KappaCCD Radiation Kα Mo, λ = 0.71073 Å 17172 réflexions mesurées. 1842 réflexions indépendantes θ = 2.2-24.7° μ = 0.08 mm <sup>-1</sup> T = 150 K 0.57 × 0.28 × 0.07 mm <sup>3</sup>	200 paramètres R = 3.5 % Rw = 8.1 % S = 1.05 Δ/ρ <sub>max</sub> = 0.15 e Å <sup>-3</sup> Δ/ρ <sub>min</sub> = -0.15 e Å <sup>-3</sup> 1645 réflexions

#### c- Description de la structure :

L'analyse des résultats obtenus montre que l'unité asymétrique cristallographique du composé 35 contient un noyau quinolyle lié en position 2 à un phényle et à un groupement isoxazolyle en position 3. Le noyau quinolyle est quasiment plan montrant un angle dièdre de  $2.05 (5)^\circ$  entre les deux plans benzénique et pyridinique le noyau quinolyle forme un angle dièdre de  $67.36 (6)^\circ$  avec le noyau phényle et de  $18.04 (7)^\circ$  avec le cycle oxazole .

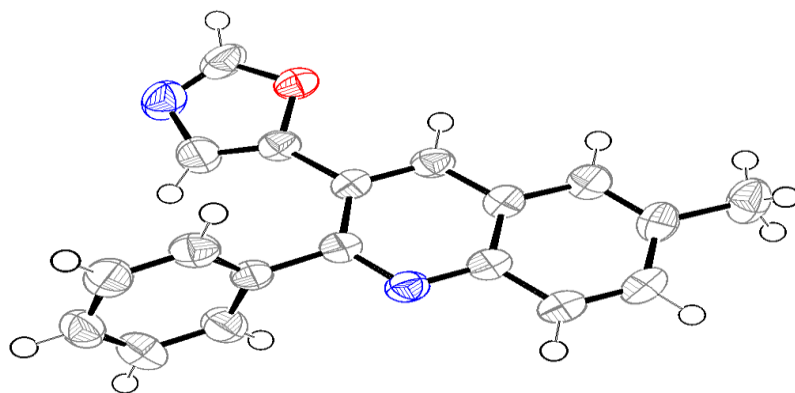


Figure 1.62 : ORTEP du composé **35**

L'analyse de l'empilement de la structure cristalline (Fig. 1.62) montre que les molécules se développent sous forme de couches parallèlement à la diagonale de la maille élémentaire. L'empilement de la structure est stabilisé par des liaisons intermoléculaires de type Van Der Waals. On notera également la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire de type [CH...O]. L'ensemble de ces liaisons forme un réseau tridimensionnel renforçant la cohésion de la structure.

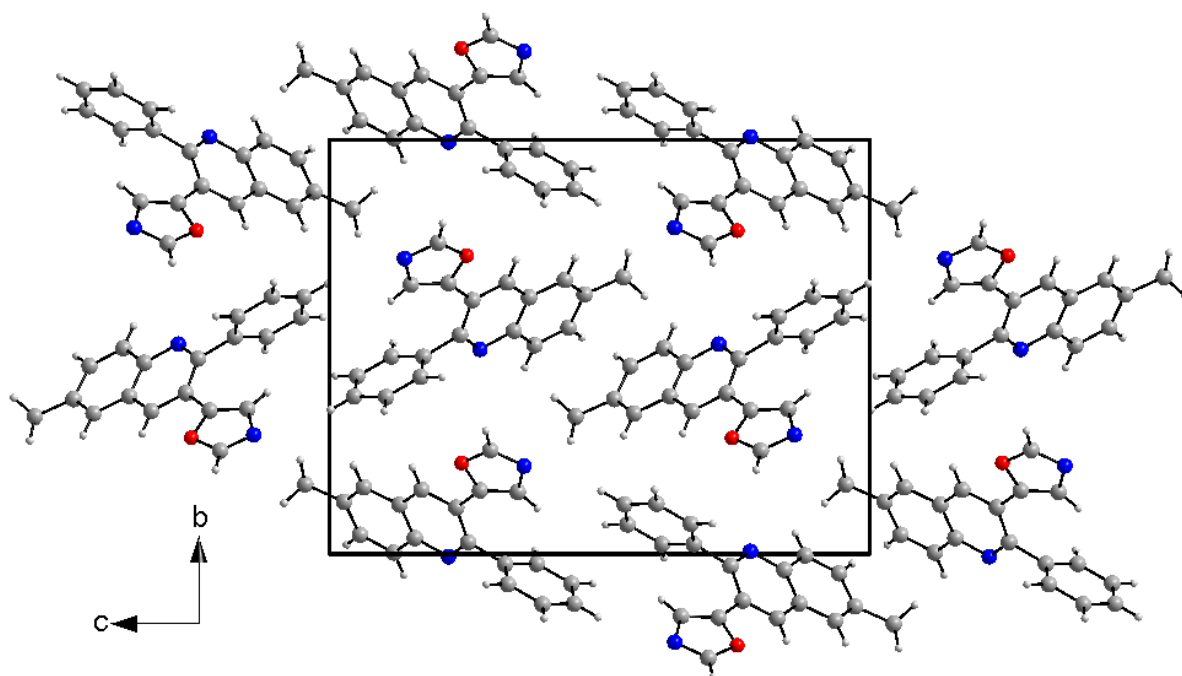


Figure 1.63

### II.3.3.1c. Incorporation de la structure azlactone (oxazolone)

Les 5-oxazolones sont d'importants intermédiaires dans la synthèse des  $\alpha$ -aminoacides, peptides et autres composés apparentés.<sup>169</sup> Ces azlactones sont préparées par une réaction de cyclisation intramoléculaire d'acylglycines en présence d'anhydride acétique. Cette réaction est connue sous le nom de synthèse des azlactones d'Erlenmeyer-Plöchl.<sup>170</sup> Les différentes utilisations des 5-oxazolones sont illustrées dans le schéma qui suit :

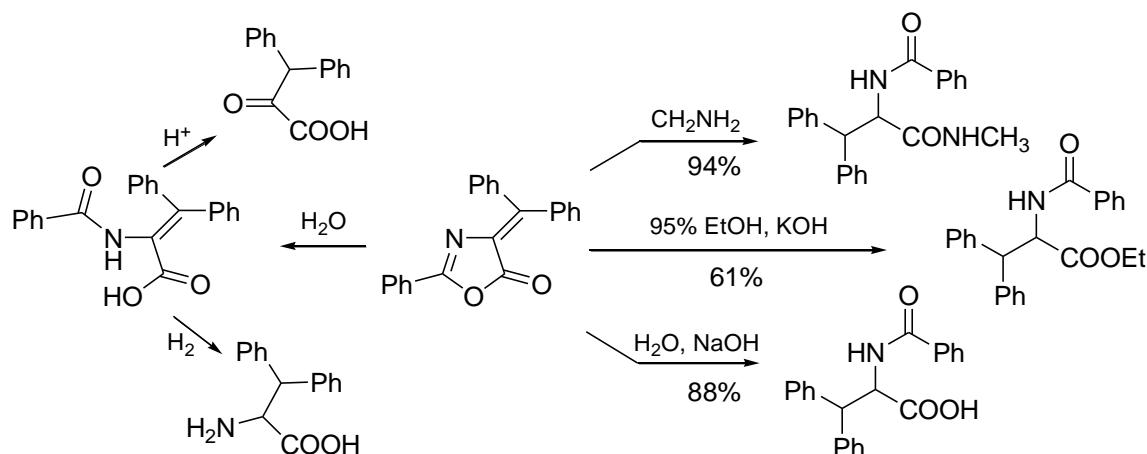


Schéma 57

Les 5-oxazolones de l'acide  $\alpha$ -benzoylaminocinnamique sont généralement préparés par action de l'acide hyppurique sur les aldéhydes aromatique en présence d'anhydride acétique et de quantité catalytique d'acétate de sodium.<sup>171</sup>

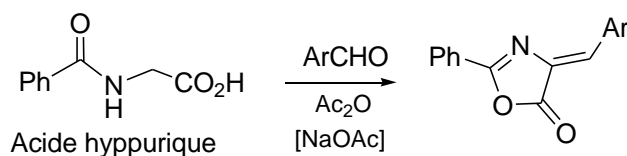


Schéma 58

<sup>169</sup> (a) Filler, R.; Rao, Y. S. "Advanced in Heterocyclic Chemistry". Ed. Katritzky, A. R. and Boulton, A. Y., eds; Academic Press, Inc: New York, **1977**, Vol. 21, pp. 175-206. (b) Kumar, P.; Mishra, H. D.; Mukerjee, A. K. *Synthesis*, **1980**, 10, 836. (c) Mukerjee, A. K. *Heterocycles*, **1987**, 26, 1077. (d) Cornforth, J.; Ming-hui, D. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1991**, 2183. (e) Combs, A. P.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6419.

<sup>170</sup> Erlenmeyer, E. *Ann.* **1893**, 275, 1. (b) Plöchl, J. *Ber.* **1883**, 16, 2815; *Ibid. Ber.* **1884**, 17, 1616. (c) Li, J. J. "Name reactions: Erlenmeyer-Plöchl azlactone synthesis". Springer Berlin, Heidelberg, **2006**, p.212-213.

<sup>171</sup> Li, J.-J.; Corey, E. J. "Name Reactions in Heterocyclic Chemistry". Eds. John Wiley & Sons Inc. Hoboken, New Jersey (USA), **2005**, p.229.

L'utilisation dans la réaction d'*Erlenmeyer-Plösch* de  $\text{Bi}(\text{OAc})_3$  comme catalyseur en remplacement de  $\text{NaOAc}$ , a permis à *K. A. Monk et Coll.* de préparer toute une variété d'azlactones avec des rendements variables mais un haut degré de pureté (>98%).<sup>172</sup>

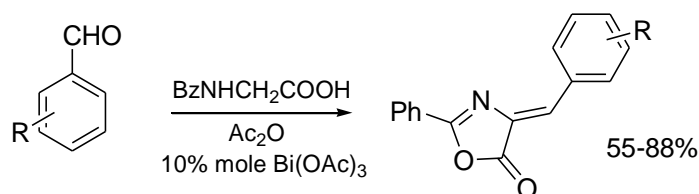


Schéma 59

On notera également l'utilisation de  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  comme catalyseur de cette réaction.<sup>173</sup>

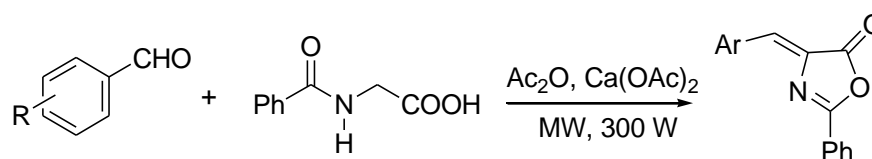


Schéma 60

L'utilisation de catalyseur chiral dans la réduction de l'azlactone, préparée à partir de la vanilline, suivi d'une hydrolyse conduit à la *L-DOPA* avec une très haute énantiosélectivité (95% *ee*).<sup>174</sup> La réaction d'hydrogénation catalytique énantiosélective a permis à *W. Knowles* d'obtenir le Prix Nobel de chimie en 2001. Cette synthèse est illustrée dans le schéma réactionnel ci-dessous :

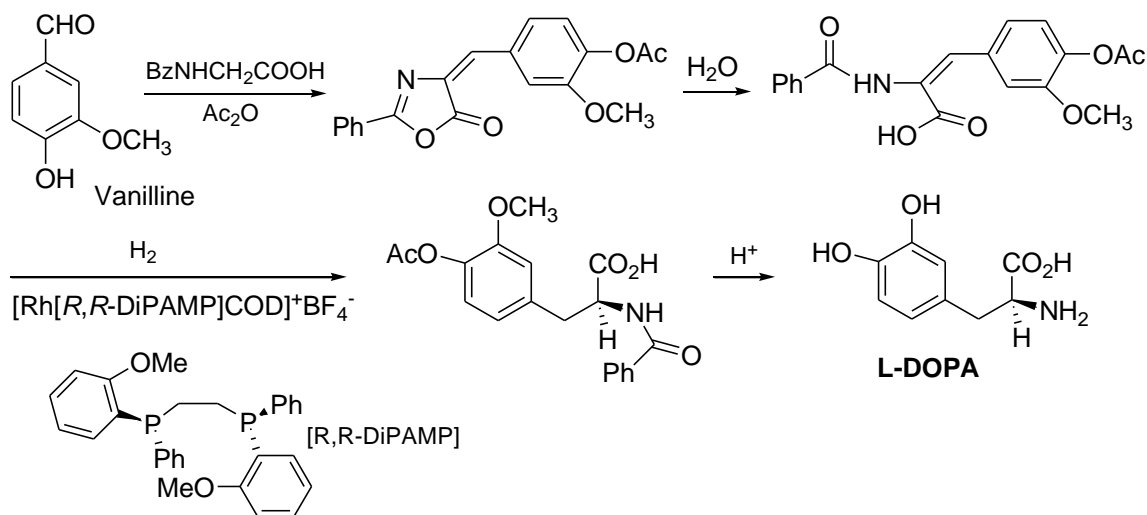


Schéma 61

<sup>172</sup> Monk, K. A.; Sarapa, D.; Mohan, R. S. *Synthetic Commun.* **2000**, *30*, 3167.

<sup>173</sup> Paul, S.; Nanda, P.; Gupta, R.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 425.

<sup>174</sup> Knowles, W. S. *Acc. Chem Res.* **1983**, *16*, 106. (b) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946.

Sur la base de ces données bibliographiques, nous avons engagé l'intermédiaire-clé **6**, dans la réaction d'*Erlenmeyer-Plösch* en introduisant une modification dans les conditions opératoires par l'utilisation de l'irradiation micro-onde (MW). Un mélange de 3-formyl-6-méthyl-2-phénylquinoléine **6**, de *N*-benzoylglycine, d'anhydride acétique et d'acétate de sodium anhydre adsorbé sur gel de silice, est soumis à une irradiation microonde (P=90 W) discontinue durant un temps relativement court (6 minutes). Après traitement de la réaction et purification, on obtient l'oxazolone **36** avec un bon rendement en produit pur (75%). Cette réaction est décrite dans le schéma ci-dessous :

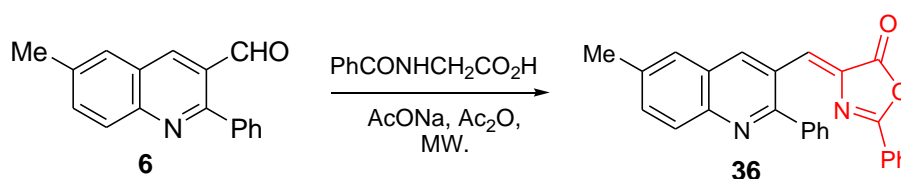


Schéma 62

Les résultats spectroscopiques en Résonance magnétique Nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone-13) des composés préparés **34-36** sont en bon accord avec les structures proposées.

Plusieurs études ont montré que la nature et la position des substituants sur le noyau quinolyle peuvent avoir un impact considérable sur l'activité pharmacologique.<sup>175</sup> Dans ce contexte, les systèmes tricycliques de type [2+1] associés à des hétérocycles de structures diverses préparés, les dérivés de 3-hétérocycle-6-méthyl-2-phénylquinoléine, ont été soumis à une évaluation de leur activité biologique comme agents antimicrobiens ainsi qu'à une étude de détermination de leur concentration minimale inhibitrice (CMI ou MIC). Nous avons utilisé les mêmes techniques et autres procédures décrites pour l'évaluation de l'activité antibactérienne des dérivés de la 6-méthyl-2-phénylquinoléine porteurs de fonctions amide, amine estér en position 3 (voir chapitre 1).

<sup>175</sup> Metwally, K. A.; Abdel-Aziz, L. M.; Lashine, E. M.; Hussein M. I.; Badawya, R. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*(24), 8675.

## II.4. Evaluation de l'activité antimicrobienne : résultats et discussion

Les essais de mesure du pouvoir antimicrobien des différents produits préparés ont été réalisés en milieu de culture *Müller-Hinton-Agar* (MHA) en utilisant la méthode de diffusion sur disque (Disk-diffusion method). Pour cette étude, cinq souches homologuées de bactéries différentes ont été sélectionnées : *Escherichia coli* (ATCC-25922) A, *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923) B, *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853) C, *Klebsiella pneumonia* (ATCC-700603) D and *Salmonella thipymurium* (ATCC-07095) E. Les disques en papier de diamètre 6 mm sont chargés avec 50µg du composé à tester. Après une nuit d'incubation à 37°C, les zones d'inhibition sont mesurées en mm. Une fois les résultats des tests antibactériens analysés et évalués, et pour confirmer le pouvoir antimicrobien des composés préparés, ils ont été soumis à une étude de détermination de leur concentration minimale inhibitrice (CMI ou MIC). La concentration minimale inhibitrice (MICs) est exprimée en (µg/mL). Les composés testés ont été préparés à des concentrations différentes dans l'acétone. Pour la comparaison deux antibiotiques standards ont été utilisées : la *Gentamicine* et le *Chloramphénicol*. L'ensemble des résultats obtenus (zones d'inhibition et CMI) sont réunis dans le tableau qui suit :

**Tableau 15** : Résultats des tests *in vitro* de l'activité antibactérienne

Composé	CMI (µg/mL) / (Zones d'inhibition en mm)*				
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Salmonella thipymurium</i>
<b>27</b>	100 (12)	25 (20)	>200 (08)	>200 (10)	>200 (08)
<b>28a</b>	25 (14)	50 (22)	>200 (10)	>200 (08)	>200 (8)
<b>28b</b>	50 (12)	50 (16)	200 (08)	200 (13)	>200 (10)
<b>29</b>	100 (08)	50 (12)	r	>200 (10)	>200 (08)
<b>30</b>	<25 (16)	<25 (32)	100 (12)	200 (ND)	r
<b>33</b>	50 (16)	<25 (20)	200 (08)	100 (08)	>200 (08)
<b>34</b>	50 (14)	<25 (18)	100 (10)	100 (10)	r
<b>35</b>	50 (10)	50 (15)	>200 (08)	>200 (10)	r
<b>36</b>	<25 (15)	50 (17)	200 (10)	200 (ND)	r
<b>Gentamicine</b>	< 4 (25)	< 4 (21)	< 4 (25)	< 4 (15)	< 4 (20)
<b>Chloramphénicol</b>	< 8 (30)	< 8 (18)	r	< 8 (20)	< 8 (25)

\*Charge du disque 50 µg ; r = résistant (pas d'inhibition) ; N. D = non déterminé

L'analyse des résultats obtenus montre que la plupart des composés testés possèdent un pouvoir antimicrobien remarquable particulièrement envers les bactéries *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* et une activité modérée envers *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella*



*pneumonia*. Les composés **30**, **34**, **35** et **36** ne montrent aucune activité inhibitrice envers *Salmonella typhimurium*. Les meilleurs résultats sont observés lors de l'utilisation de dérivés **30**, **33**, **34** et **36**, qui ont montré un effet inhibiteur significatif (CMI <25 mg /mL) sur la croissance des bactéries à Gram positif tel les *Staphylococcus aureus* (**30**, **33** et **34**) et sur l'*Escherichia coli* (bactérie à Gram négatif), composés **30** et **36**. Les dérivés de la 2- phénylquinoline associée à l'entité quinoléine ou à des hétérocycles à cinq chaînons contenant deux hétéroatomes tels que pyrazole, oxazole ou azlactone sont les agents antibactériens les plus actifs. Le composé **30** est l'agent le plus prometteur et pourrait éventuellement servir de modèle potentiel pour une étude plus approfondie dans la mise au point de médicaments nouveaux.

## II.5. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons donné un bref aperçu bibliographique sur les dérivés de la 2-phénylquinoléine associés à un hétérocycle en général, et relevé en particulier l'importance et l'impact de la présence des hétérocycles ciblés dans la structure de molécules diverses dans le domaine thérapeutique que nous avons illustrés par quelques exemples choisis. Les méthodes les plus utilisées pour la préparation des divers hétérocycles incorporés ont été décrites et les résultats auxquels nous sommes parvenus dans la préparation de chaque type d'hétérocycle couplé à la 2-phénylquinoléine, exposés. L'évaluation de l'activité biologique (tests antimicrobiens) de composés préparés, a montré que certains d'entre eux possèdent un pouvoir bactéricide remarquable (CMI  $\leq$  25  $\mu$ g/mL), et notamment les dérivés associés à l'entité quinoléine ou coumarine et à des hétérocycles à cinq chaînons contenant deux hétéroatomes (pyrazole et azlactone).

Les rendements en produits isolés des dérivés de 3-hétérocycle-6-méthyl-2-phénylquinoléine sont satisfaisants et l'identification des structures de tous les composés préparés a été établie par les méthodes spectroscopiques usuels (IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C) et sont conformes à celles attendues. La structure de quelques composés a été établie par diffraction des rayons X.

## II.6. Partie expérimentale

### II.6.1. Préparation des précurseurs :

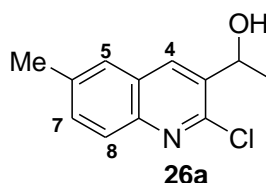
#### II.6.1.1. Préparation du 1-(6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)éthanone. 27

Le 1-(6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)éthanone **27** est obtenu en trois étapes à partir du 6-méthyl-2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde **3**.

##### Etape 1 : Préparation du 3-(2-hydroxyéthyl)-6-méthyl-2-chloroquinoléine **26a**

Dans un bicol de 100 ml surmonté d'un réfrigérant et équipé d'une garde à  $\text{CaCl}_2$  et d'une ampoule à addition, on introduit 15 mL d'éther anhydre et 2.0 éq. (1.4 g) de Magnésium en tournures. Sous forte agitation, on additionne goutte à 2.0 éq (179 mg) de MeI, puis on ajoute au mélange réactionnel une petite quantité (une pointe de spatule) d'iode moléculaire  $\text{I}_2$  (pour activer le Mg). Le mélange est chauffé légèrement ( $30\text{-}40^\circ\text{C}$ ) jusqu'à obtention d'une solution laiteuse. On additionne 1.0 éq. (200 mg, 0.972 mmol.) du 6-méthyl-2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde **3** dissous dans 5 mL THF anhydre, et on porte à reflux pendant 10 minutes. On évapore le solvant et on ajoute au résidu obtenu 20 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 %). On extrait la phase organique avec AcOEt (2x20 mL) qui est séchée sous  $\text{MgSO}_4$  anhydre puis filtrée. Le solvant est ensuite éliminé, et le résidu obtenu est engagé dans l'étape suivante (la réaction d'oxydation) sans autre forme de purification.

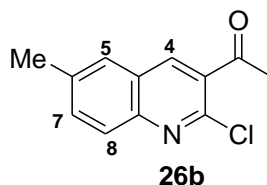
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}$   
Masse moléculaire: 221.5 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 85%  
Huile jaune



##### Etape 2 : Préparation du 1-(6-méthyl-2-chloroquinoléin-3-yl)éthanone **26b**

A 700 mg (3.16 mmol.) de l'alcool secondaire précédemment obtenu, dissous dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (20 mL), on ajoute 1,5 éq. (4.74 mmol. 1.02 g) de chlorochromate de pyridinium (PCC). Le mélange réactionnel est chauffé à  $30^\circ\text{C}$  pendant 2h (suivi par CCM). On étend la solution avec 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , récupère la phase organique puis on élimine le solvant à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange  $\text{Et}_2\text{O}$ /Ether de pétrole (1/1).

C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClNO  
Masse moléculaire: 219.5 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 60%  
Solide blanc  
T.fus = 107°C.

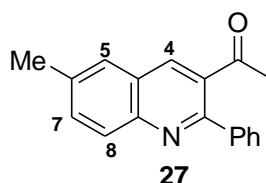


**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.25 (H-4, s, 1H), 7.99 (H-8, d, *J*=8.6, 1H), 7.75-7.68 (H-5, H-7, m, 2H), 2.54 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.25 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

### Etape 3 : Préparation du 1-(6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)éthanone 27

A 400 mg (1.82 mmol) du composé **26b** dissous dans 20 ml de DME, on ajoute 3.0 éq. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (750 mg/5 mL H<sub>2</sub>O), 0.04 éq. (19 mg, 0.072 mmol.) de Ph<sub>3</sub>P et 1.5 éq. (0.331 g, 2.73 mmol.) de PhB(OH)<sub>2</sub>. Le mélange est dégazé sous un courant d'azote pendant 30 minutes, puis on ajoute 0.01 éq. (4 mg) de Pd(OAc)<sub>2</sub>. Le mélange réactionnel est porté au reflux du solvant pendant 3h (suivi par CCM). Revenu à la température ambiante, le mélange est filtré sur célite puis l'ester est extrait à l'acétate d'éthyle (2×10 mL). La phase organique est récupérée, séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrée et le solvant évaporé. Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (éluant Et<sub>2</sub>O/éther de pétrole 1/3).

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO  
Masse moléculaire: 261,32 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 78%  
Rendement 40% à partir de **3**  
Solide blanc  
T.fus = 176°C.



**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.30 (H-4, s, 1H), 8.09 (H-8, d, *J*=8.5, 1H), 7.70-7.66 (H-5, H-7, H-Ph, m, 4H), 7.53-7.50 (H-Ph, m, 3H), 2.58 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.16 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 203.3 (CO), 155.9 (C), 146.9 (C), 140.3 (C), 137.3 (C), 136.2 (CH), 134.7 (C), 133.7 (CH), 129.2 (2x CH), 129.16 (CH), 129.12 (CH), 128.8 (2x CH), 127.1 (C), 126.1 (CH), 30.4 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

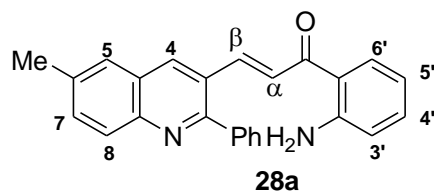
### **II.6.1.1. Préparation des dérivés de cétones quinoléiques α,β-insaturés 28**

**Protocole général :** Dans un ballon de 100 mL, on introduit 20 mL d'éthanol 95% et 2mL d'une solution de NaOH 10%. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C puis on ajoute successivement 2.61 mmoles (1.0 éq. 645 mg) du composé **6** et 1.0 éq. (2.61 mmol.) de dérivé de l'acétophénone. Le mélange est ensuite abandonné à la température ambiante pendant 24 h. Le

résidu obtenu est versé sur 100 mL d'eau glacée puis on ajoute lentement une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à pH=1. Le précipité formé est ensuite filtré puis séché à l'air libre.

***1-(2-aminophényl)-3-(6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)prop-2-ène-1-one 28a***

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O  
 Masse moléculaire: 364,44 g.mole<sup>-1</sup>  
 Rendement 84%  
 Solide jaune  
 T.fus = 197°C.

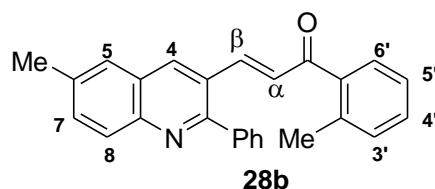


**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : 8.46 (H-4, s, 1H), 8.09 (H-8, d, *J*=8.6, 1H), 7.93-7.84 (H-β, H-7, m, 2H), 7.70-7.60 (H-5, H-Ph, m, 6H), 7.58-7.48 (H-4', H-5', H-6', m, 3H), 7.36-7.29 (H-3', H-α, m, 2H), 6.37 (NH<sub>2</sub>, s<sub>L</sub>, 2H), 2.60 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 191.1 (CO), 158.6 (C), 151.1 (C), 146.8 (C), 140.9 (C), 139.7 (C), 136.9 (C), 134.47 (CH), 134.40 (CH), 132.9 (CH), 131.0 (CH), 129.8 (2xCH), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (2xCH), 128.0 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 125.7 (C), 118.7 (C), 117.3 (CH), 115.8 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

***1-(2-méthylphényl)-3-(6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)prop-2-ène-1-one 28b***

C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>NO  
 Masse moléculaire: 363,45 g.mole<sup>-1</sup>  
 Rendement 73%  
 Solide blanc  
 T.fus = 185.°C.



**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 8.52 (H-4, s, 1H), 8.16 (H-8, d, *J*=8.6, 1H), 7.77-7.70 (H-β, H-5, H-7, H-Ph, m, 5H), 7.58-7.56 (H-Ph, H-6', m, 4H), 7.58-7.48 (H-3', H-4', H-5', H-α, m, 4H), 2.57 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.38 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 196.0 (CO), 158.5 (C), 147.0 (C), 144.1 (C), 139.3 (C), 138.4 (C), 136.9 (C), 134.47 (CH), 134.40 (CH), 132.9 (CH), 131.0 (CH), 129.8 (2xCH), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (2xCH), 128.0 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 125.7 (C), 118.7 (C), 125.5 (CH), 125.3 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>3</sub>).

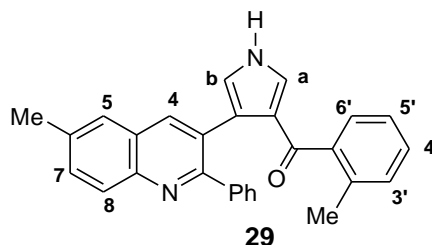
## II.6.2. Préparation de dérivés de 3-hétéroaryl-6-méthyl-2-phénylquinoléine

### II.6.2.1. Hétérocycle contenant un seul hétéroatome

#### Préparation du (4-(6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)-1H-pyrrol-3-yl)(o.tolyl)méthanone **29**

A un mélange de 114 mg (1.016 mmol.) de *t*-BuOK dans 5 mL de THF refroidit 0°C, on additionne 180 mg (0.5 éq., 0.508 mmol.) de la chalcone **28b** et 0.5 éq. (0.508 mmol., 100 mg) de tosylméthylisocyanure (TosMic), puis on abandonne le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante durant 30 minutes (suivi par CCM). On élimine le solvant, on verse le résidu dans un erlemeyer contenant de l'eau puis on extrait la phase organique au dichlorométhane (2x10 mL). On réunit les phases organiques, sèche sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtre et élimine le solvant. Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : Et<sub>2</sub>O/éther de pétrole 1/3).

C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O  
Masse moléculaire: 402,49g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 72%  
Solide blanc  
T.fus = 256°C.



**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 9.15 (N-H, s<sub>L</sub>, 1H), 7.99 (H-4, s, 1H), 7.95 (H-8, d, *J*=8.6, 1H), 7.50 (H-5, s, 1H), 7.45-7.38 (H-7, H-4', H-3', m, 3H), 7.15-7.10 (H-Ph, m, 5H), 7.01 (H-6', d, *J*=7.5, 1H), 6.93 (H-5', t, *J*=7.5, 1H), 6.64-6.60 (H-a, m, 1H), 6.53-6.51 (H-b, m, 1H), 2.46 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.98 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 192.3 (CO), 158.7 (C), 145.6 (C), 141.3 (C), 140.1 (C), 136.6 (CH), 136.1 (C), 135.9 (CH), 131.4 (C), 130.4 (C), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.0 (2x CH), 127.9 (C), 127.5 (C), 127.4 (2xCH), 127.2 (CH), 126.1 (CH), 124.5 (CH), 124.36 (CH), 124.33 (CH), 119.9 (CH), 117.9 (C), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>3</sub>).

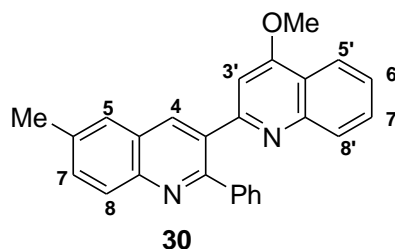
**Microanalyse :** C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O ; Calculé : C, 83.63, H, 5.25, N, 6.72; Trouvé: C, 83.56, H, 5.51, N, 6.96.

#### Préparation du 4-méthoxy-2-(6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)quinoléine **30**<sup>34</sup>

A 132 mg (0.362 mmol.) de la 2-aminochalcone **28a** dissoute dans 15 mL de MeOH, on additionne 244 mg (2.5 éq., 0.905 mmol.) de FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O. Le mélange réactionnel est porté au reflux du solvant. Une fois la réaction terminée (CCM), on ajoute, à la température ambiante, 50 mL d'eau glacée puis on extrait la phase organique à l'acétate d'éthyle (4x20 mL). On réunit les phases organiques, lave à l'eau (2x5 mL), sèche sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtre et élimine le solvant.

Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : Acétate d'éthyle/hexane 1/9).

$C_{26}H_{20}N_2O$   
Masse moléculaire: 376,45 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 88%  
Huile jaune.



**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.66 (H-4, s, 1H), 8.18-8.12 (H-8, H-7, H-5, m, 3H), 7.79-7.74 (H-Ph, m, 2H), 7.56-7.52 (H-Ph, H-8', m, 4H), 7.52-7.38 (H-5', H-6', H7', m, 3H), 6.35 (H-3', s, 1H), 3.56 (OCH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.60 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 160.1 (C), 158.2 (C), 156.1 (C), 148.1 (C), 145.4 (C), 139.7 (CH), 136.9 (CH), 135.7 (C), 133.0 (C), 131.6 (CH), 128.9 (2xCH), 128.03 (2xCH), 128.01 (CH), 127.2 (C), 127.1 (CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 124.7 (CH), 120.6 (CH), 119.0 (C), 101.9 (C), 54.3 (OCH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>).

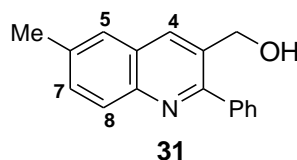
***Préparation du 4-méthyl-7-((6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)méthoxy)-2H-chromén-2-one***  
**33.**

Ce composé est préparé en 3 étapes :

**Etape 1 : Préparation du 3-(hydroxyméthyl)-6-méthyl-2-phénylquinoléine 31.**

A 200 mg (0.808 mmol.) du 6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-carbaldéhyde **6** dissous le méthanol anhydre (12 mL), on ajoute à 0°C et par petite portion 1.3 éq. (32 mg) de NaBH<sub>4</sub>. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à la température ambiante durant une période de 15 minutes (fin de la réaction). On ajoute 6 mL d'eau et on extrait la phase organique au DCM (3x10 mL). La phase organique est lavée avec 2x5 mL d'une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrée puis le solvant est évaporé sous pression. La réaction de réduction est quantitative et le produit obtenu est engagé directement dans l'étape suivante sans autre forme de purification.

$C_{17}H_{15}NO$   
Masse moléculaire: 249,31g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement quantitatif  
Huile transparente

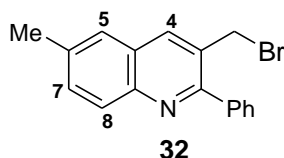


**RMN <sup>1</sup>H (250MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.27 (H-4, s, 1H), 8.06 (H-8, d, *J*=8.6, 1H), 7.63-7.55 (H-5, H-7, H-Ph, m, 4H), 7.53-7.42 (H-Ph, m, 3H), 4.78 (H-1' d, *J*=4.2, 2H), 2.58 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.26 (OH, s<sub>L</sub>, 1H).

**Etape 2 : Préparation du 3-(bromométhyl)-6-méthyl-2-phénylquinoléine 32.**

Au 3-(hydroxyméthyl)-6-méthyl-2-phénylquinoléine **31** dissous la CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (10 mL), on ajoute à 0°C et goutte à goutte 0,6 éq. de PBr<sub>3</sub>. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à cette température durant une période de 10 à 15 minutes puis on abandonne le mélange à la température ambiante une nuit. On ajoute 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis 20mL d'une solution saturée de NaCl. On sépare la phase organique, sèche sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtre puis évapore le solvant. Le 3-(bromométhyl)-6-méthyl-2-phénylquinoléine est obtenu pratiquement pur et il est engagé dans l'étape suivante sans autre forme de purification.

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrN  
Masse moléculaire: 312,2 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 75%  
Huile transparente

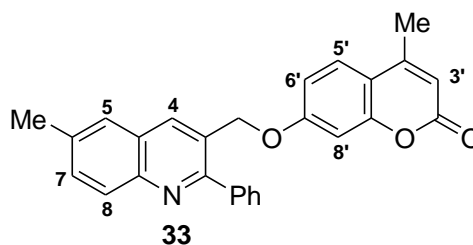


**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.32 (H-4, s, 1H), 8.20 (H-8, d, *J*=8.6, 1H), 7.93-86 (H-5, H-7, H-Ph, m, 4H), 7.65-7.60 (H-Ph, m, 3H), 4.73 (H-1', s, 2H), 2.57 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**Etape 3 : Synthèse du dérivé de la 4-méthylcoumarine 33**

A 56 mg (1.0 éq. 0.32 mmol.) du 7-hydroxy-4-méthylcoumarine dissous dans 5 mL d'acétone, on ajoute 1.7 éq. (178 mg) de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. On abaisse la température à 0°C puis on additionne, portion par portion, 100 mg (0.32 mmol.) du 3-(bromométhyl)-6-méthyl-2-phénylquinoléine. On abandonne le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante durant 3h (suivi par CCM). On obtient un précipité qui est filtré sur Büchner et séché.

C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>  
Masse moléculaire: 407,46 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 88%  
Solide blanc  
T.fus = 285°C.



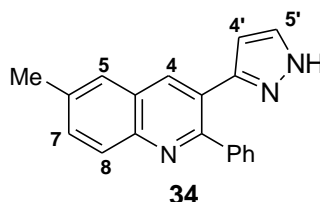
**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.26 (H-4, s, 1H), 8.02 (H-8, d, *J*=8.6, 1H), 7.60-7.57 (H-5, H-7, H-Ph, m, 4H), 7.44-7.42 (H-Ph, H-5' m, 4H), 6.80 (H-6', dd, *J*=8.7 et 2.4, 1H), 6.73 (H-8', d, *J*=2.4, 1H), 6.08 (H-3', s, 1H), 5.13 (CH<sub>2</sub>, s, 2H), 2.51 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.33 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 161.1 (CO), 159.2 (C), 155.1 (C), 152.3 (C), 146.2 (C), 139.8 (C), 136.8 (C), 135.9 (CH), 132.5 (CH), 129.1 (CH), 128.76 (CH), 128.74 (2xCH), 128.6, (2xCH), 128.5 (C), 127.4 (C), 127.1 (C), 126.3 (CH), 125.6 (CH), 114.0 (C), 112.6 (CH), 112.2 (CH), 102.0 (CH), 68.1 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>).

#### **Préparation du 6-méthyl-2-phényl-3-(1H-pyrazol-3-yl)quinoléine 34**

**Mode opératoire :** A 330 mg (1.26 mmol) du 3-Acétyl-6-méthyl-2-phénylquinoléine **27**, on additionne 2 mL de DMF-DMA. Le mélange réactionnel est porté à reflux jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). Le solvant résiduel est évaporé, et au résidu obtenu dissous dans 2 mL d'acide acétique (AcOH), on ajoute 1.1 éq (1.38 mmol., 70 mg, 43) d'hydrazine hydrate. Le mélange réactionnel est porté à reflux une nuit. Le solvant est alors évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange AcOEt/hexane 2/1.

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>  
Masse moléculaire: 285,34 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 75%  
Huile blanche



**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.38 (H-4, s, 1H), 8.08 (H-8, d, *J*=8.4, 1H), 7.74-7.34 (m, 9H), 3.82 (N-H, s<sub>L</sub>, 1H), 2.57 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

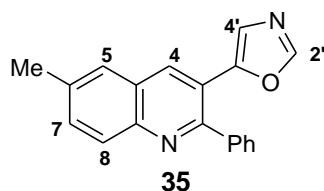
#### **II.6.2.2. Hétérocycle contenant deux hétéroatomes**

##### **Préparation du 6-méthyl-3-(oxazol-5-yl)-2-phénylquinoléine 35.**

Dans un ballon de 100 mL, on place 100 mg (0.404 mmol.) de 6-méthyl-2-phénylquinoline-3-carbaldehyde **6** dans 15 mL de MeOH. On ajoute 1.0 éq. (80 mg) de tosylméthylisocyanure (TosMic) et 1.0 éq. (55 mg) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> puis le mélange réactionnel est porté à reflux durant 2h. On évapore le solvant et le résidu obtenu est versé dans un mélange glace-eau. On extrait la phase organique avec 2x20 mL d'éther. La phase étherée est lavée avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (2x5 mL), séchée sous MgSO<sub>4</sub> anhydre puis filtrée. Le solvant est ensuite éliminé, et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange Et<sub>2</sub>O/Ether de pétrole 1/3. Recristallisation THF/*i*.Pr<sub>2</sub>O.



C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O  
Masse moléculaire: 286,33 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 82%  
Solide blanc  
T.fus = 134°C.



**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.41 (H-4, s, 1H), 8.04 (H-8, d, *J*= 8.6, 1H), 7.87 (H-2', s, 1H), 7.64 (H-5, s, 1H), 7.58 (H-7, dd, *J*=8.6 et 1.9, 1H), 7.50-7.45 (H-Ph, m, 5H), 6.34 (H-4', s, 1H), 2.56 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

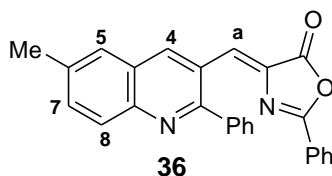
**RMN <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 156.2 (C), 150.5 (C), 149.1 (C), 145.7 (C), 140.5 (C), 137.3 (CH), 133.9 (CH), 132.8 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (2x CH), 128.5 (2xCH), 126.7 (C), 126.5 (CH), 125.4 (CH), 120.7 (C), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

**Microanalyse.** C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; Calculé: C, 79.70, H, 4.93, N, 9.78; Trouvé: C, 79.55, H, 4.91, N, 9.43.

### ***Préparation du (Z)-4-((6-méthyl-2-phénylquinoléin-3-yl)-méthylène)-2-phényloxazol-5(4H)-one 36.***

200 mg (0.808 mmol.) du 6-méthyl-2-phénylquinoléine-3-carbaldéhyde **6**, 100 mg (1.5 éq.) d'acétate de sodium (AcONa), 1.1. éq. (160 mg) d'acide hyppurique (*N*-benzoyl glycine) et 4 mL d'Ac<sub>2</sub>O, sont ajoutés à 2.0 g de gel de silice (préalablement activé par un chauffage à 150°C pendant 4h). Le mélange est homogénéisé par agitation pendant 5 min. Après évaporation, le mélange adsorbé est transvasé dans un tube à hémolyse de diamètre 0.5 cm. Ce dernier est ensuite introduit dans un bain (diamètre 8 cm) d'alumine (100 g, mesh 65-350) puis il est irradié par intermittence (arrêt toutes les 30 secondes, retour à la température ambiante puis irradiation) pendant 6 minutes à l'aide d'un micro-onde domestique (P=90 Watt). A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est filtré et lavé plusieurs fois avec EtOH glacé. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Masse moléculaire: 390,43 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 75%  
Solide jaune.  
T.fus =221°C.



**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 9.54 (H-a, s, 1H), 8.16-8.14 (H-4, H-Ph, m, 2H), 7.99 (H-8, d,  $J=8.6$ , 1H), 7.72 (H-5, s, 1H), 7.60-7.40 (H-7, H-Ph, m, 9H), 7.35 (H-Ph, s, 1H), 2.52 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 166.9 (CO), 164.4 (C), 159.7 (C), 146.9 (C), 146.7 (C), 140.5 (C), 138.4 (CH), 137.3 (CH), 134.0 (CH), 133.9 (CH), 133.6 (CH), 133.2 (CH), 130.1 (CH), 129.9 (CH), 129.1 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.6 (CH), 128.51 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (C), 126.4 (C), 125.4 (C), 125.2 (C), 123.9 (C), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

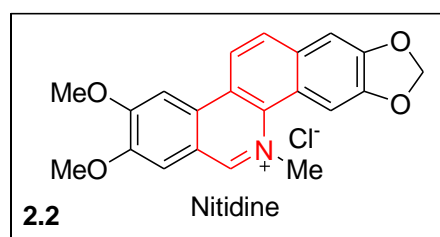
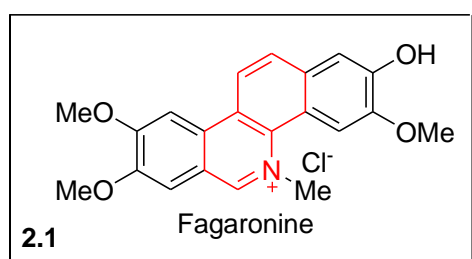
**Microanalyse :** C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; Calculé: C, 79.98, H, 4.65, N, 7.17; Trouvé: C, 79.11, H, 4.77, N, 7.10.

Les polycycles sont parmi les plus importants groupes de produits naturels, en raison de leur diversité structurale et surtout de leurs propriétés biologiques. Un nombre impressionnant de polycycles sont répertoriés dans les produits naturels ou produits par voie de synthèse. Hormis les HAP (hydrocarbures aromatiques polycycliques), la plupart de ces composés contiennent des hétérocycles à un ou plusieurs hétéroatomes (azote, oxygène, soufre...) et présentent des structures très diversifiées. De très nombreux composés de structure poly-hétérocyclique ont trouvé une large utilisation dans des domaines aussi divers que variés tel le domaine pharmaceutique et médicinal, agrochimique, cosmétique, et dans le domaine industriel (colorants, peinture, polymères, catalyse...)

La synthèse de ce type de composés constitue un des axes de recherche prioritaires de notre équipe de recherche orienté principalement vers la synthèse de composés à activité biologique potentielle. Nous exposerons dans ce qui suit, à l'aide d'exemples choisis, l'intérêt de quelques composés polycycliques, contenant un ou plusieurs hétérocycles et en particulier la structure quinoléine, d'importance biologique en usage dans le domaine pharmaceutique et/ou médicinal.

## I. Les Poly-hétérocycles : intérêt et utilisation

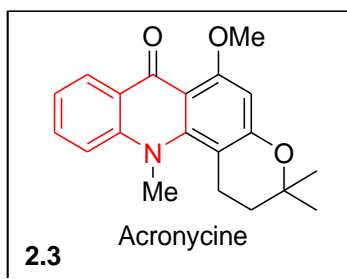
La *Fagaronine* **2.1** a été isolée pour la première fois en 1972 par extraction des racines de *Fagara Zanthoxyloides* (*Rutaceae*), un arbuste sarmenteux de 6 à 7 mètres de hauteur poussant dans l'ouest de l'Afrique. Cet alcaloïde, dont la synthèse totale a été effectuée par la suite, fait partie des benzo[*c*]phénanthridines, une famille forte d'au moins 80 composés et déjà connue par la *Nitidine* **2.2** qui possède des propriétés anti-tumorales confirmées.<sup>176</sup>



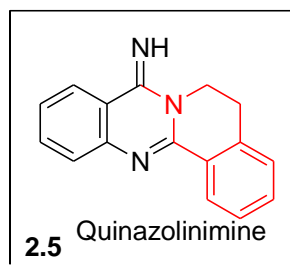
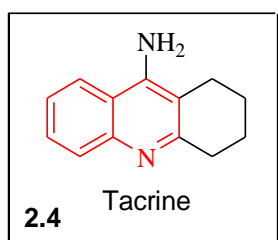
L'*Acronycine* **2.3**, isolée d'*Acronychiabaueri* présente une activité anti-tumorale remarquable sur différents cellules tumorales humaines du poumon, du colon et des ovaires.<sup>177</sup>

<sup>176</sup> Krane, B. R.; Fagbule, M. O.; Shamma, M. *J. Nat. Prod.* **1984**, 47, 1.

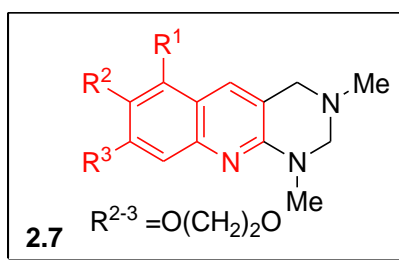
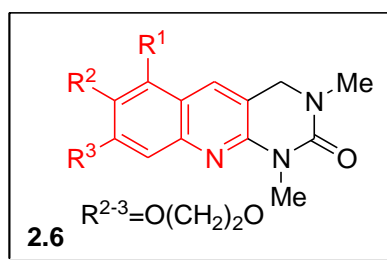
<sup>177</sup> (a) Katoh, M.; Matsune, R.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6221. (b) Guilbaud, N.; Kraus-Berthier, L.; Meyer-Losic, F.; Malivet, V.; Chacun, C.; Jan, M.; Tillequin, F.; Michel, S.; Koch, M.; Pfeiffer, B.; Atassi, G.; Hickman, J.; Pierre, A. *Clin. Cancer Res.* **2001**, 7, 2573.



La *Tacrine* **2.4**, première molécule à avoir été proposée pour ses propriétés cholinergiques dans les essais thérapeutiques de la MA, permet d'envisager un traitement symptomatique des démences de type Alzheimer. Elle agit principalement en inhibant l'activité enzymatique de l'*acétylcholinestérase* et en freinant la dégradation de l'acétylcholine dans l'espace synaptique du système cholinergique.<sup>178</sup> La *Quinazolinimine* **2.5** est un puissant inhibiteur de la *butyrylcholinestérase* (BChE).<sup>179</sup>



*M. D. Pujol et coll.* ont synthétisé une série de composés tricycliques comportant un motif diazole (composés **2.6** et **2.7**), lesquels ont montré une activité anti-tumorale avérée.<sup>180</sup>

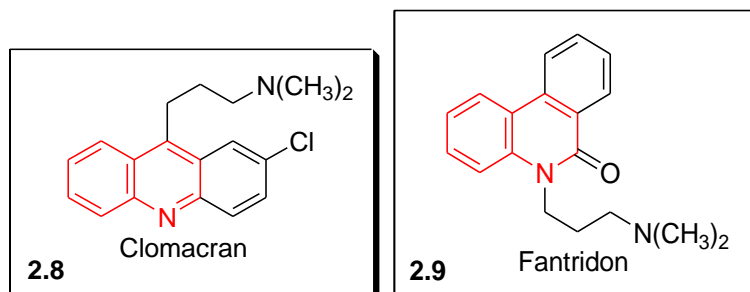


<sup>178</sup> Marco, J. L.; de los Ríos, C.; Garcí A.G.; Villarroya, M.; Carreiras, M. C.; Martins, C.; Eleuterio, A.; Morreale, A.; Orozco, M.; Luque, F. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 219.

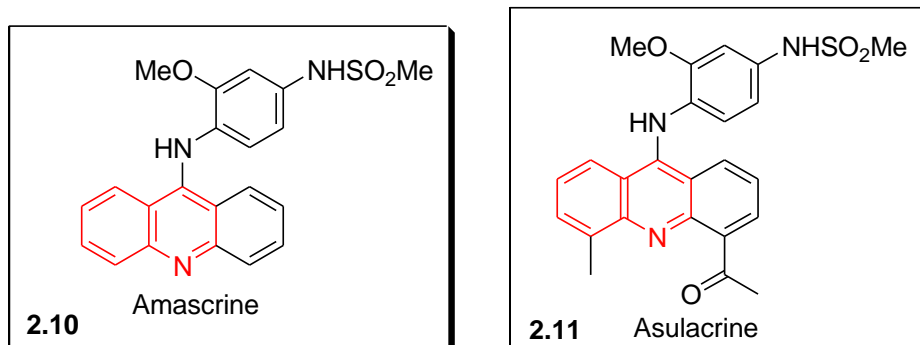
<sup>179</sup> Decker, M. J. *Med. Chem.* **2006**, *49*, 5411-5413.

<sup>180</sup> Vazquez, M. T.; Romero, M.; Pujol, M. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 949-956.

Depuis leur découverte en 1870, les acridines ont fait l'objet de nombreuses applications, notamment comme agents thérapeutiques. Certains composés dérivés d'acridine tel le *Clomacranou de phénanthridine* (Fantridon) ont trouvé une utilisation comme tranquillisant et antidépresseur.



L'*Amascrine* **2.10** possède également des propriétés anti-tumorales notables, notamment vis-à-vis des cellules cancéreuses P-388 et L-12104. Cette molécule agit en inhibant l'activité enzymatique des *topoisomérases* de type II, enzymes impliquées dans le processus de réplication de l'ADN.<sup>181</sup> Suite au succès de l'*Amascrine* (AMSA), d'autres dérivés comme l'*Asulacrine* **2.11** par exemple, ont été préparés et utilisés comme médicaments pour le traitement de leucémies.<sup>182</sup>

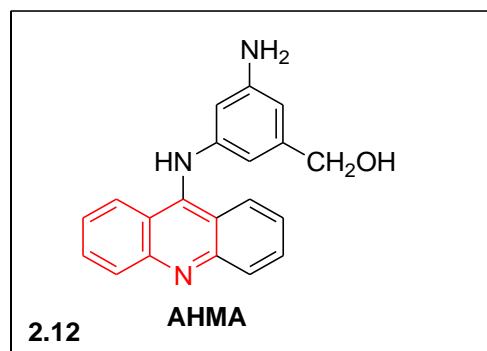


Afin d'améliorer l'efficacité et la stabilité de ces molécules, de nombreux composés dérivant de la structure de base de l'*Amascrine* ont été synthétisés par T. L. Su.<sup>183</sup> On citera à titre d'exemple, le composé *AHMA* **2.12** (en tests cliniques), dont le cycle aniline est substitué en *mé*ta par un groupement hydroxyméthyle, lequel est plus stable et moins toxique que l'*Amascrine*.

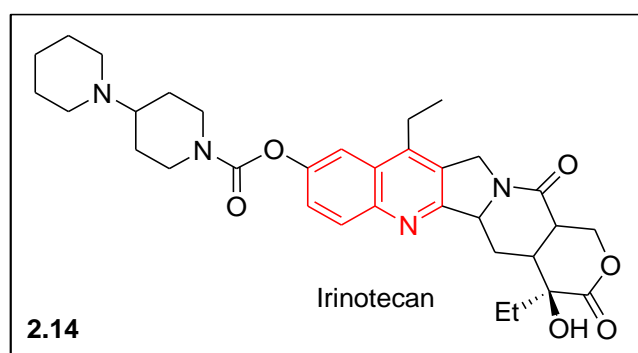
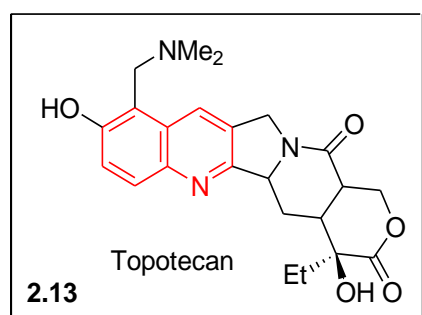
<sup>181</sup> Nelson, E. M.; Tewey, K. M.; Liu, L. F. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1984**, *81*, 1361-1365.

<sup>182</sup> Sklarin, N. T.; Wiermik, P. H.; Grove, W. R.; Benson, L.; Mittelman, A; *Invest. New Drugs*, **1992**, *10*, 309-312.

<sup>183</sup> Su, T. L. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1677-1688.



La *Camptothécine*, autre exemple de structure polycyclique contenant le noyau quinolyte, est un alcaloïde extrait de *Camptotocae acuminata* (*Nyssaceae*) connu pour son large spectre d'activité comme anticancéreux, et aussi pour sa haute toxicité et sa faible solubilité. Ses analogues synthétiques, le *Topotecan* **2.12** et l'*Irinotecan* (carbamate du 10-hydroxy-7-éthylcamptothécine) **2.13** ont montré une activité supérieure, et sont utilisés respectivement, dans le traitement de cancers de l'ovaire et colorectal.<sup>184</sup>



Le noyau coumarine constitue également le squelette d'un certain nombre de produits naturels présentant un large éventail d'activités biologiques. Récemment, des propriétés cytotoxiques<sup>185</sup> ainsi que l'activité chimio-préventive contre le cancer ont été observées, pour certains de ces dérivés.<sup>186</sup>

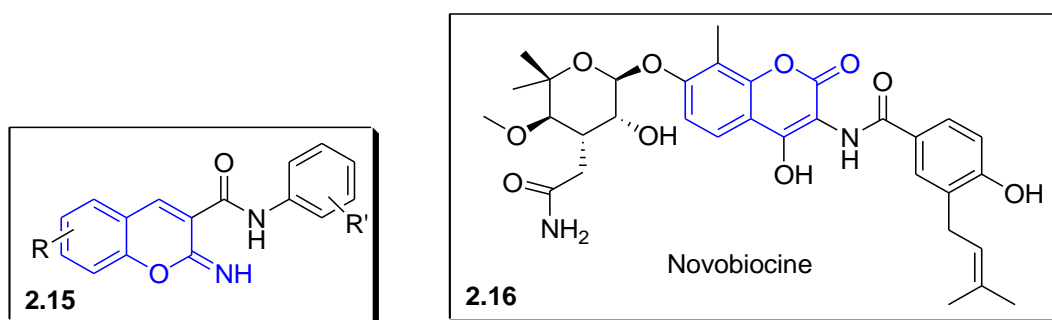
<sup>184</sup> (a) Kawato, Y.; Terasawa, H. *Prog. Med. Chem.* **1997**, *34*, 69-109. (b) Wall, M. E.; Wani, M. C. "The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology", ed. Cordell, G.A. Academic, San Diego, USA, **1998**, Vol. 50, pp 509-536.

<sup>185</sup> (a) Cao, S.-G.; Wu, X.-H.; Sim, K.-Y.; Tan, B. H. K.; Vittal, J. J.; Pereira, J. T.; Goh, S.-H. *Helv. Chim. Acta.* **1998**, *81*, 1404. (b) Ito, A.; Chai, H.-B.; Shin, Y. G.; García, R.; Mejía, M.; Gao, Q.; Fairchild, C. R.; Lane, K. E.; Menendez, A. T.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6401. (c) Guilet, D.; Seraphin, D.; Rondeau, D.; Richomme, P.; Bruneton, J. *Phytochem.* **2001**, *58*, 571. (d) Chaturvedula, V. S. P.; Schilling, J. K.; Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 965. (e) Jenett-Siems, K.; Kohler, I.; Kraft, C.; Beyer, G.; Melzig, M. F.; Eich, E. *Pharmazie*, **2002**, *57*, 351.

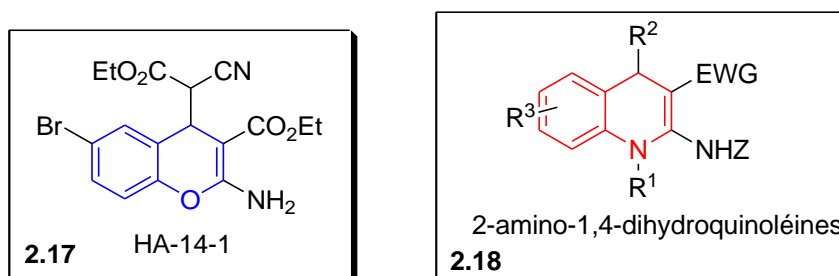
<sup>186</sup> Itoigawa, M.; Ito, C.; Tan, H. T.-W.; Kuchide, M.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Furukawa, H. *Cancer Lett.* **2001**, *169*, 15

Les dérivés 3-substitués-2-iminocoumarine par exemple, affichent des propriétés thérapeutiques intéressantes comme inhibiteurs de plusieurs enzymes et modulateurs de l'activité de nombreux récepteurs. Ainsi, le 2-imino-2*H*-chromèn-3-carboxamide (R=5,7-diOH, R'=2-OH) **2.14** est rapporté comme un inhibiteur efficace de *tyrosines kinases*. Ce composé est décrit comme un agent oncolytique potentiellement utile,<sup>187</sup> et aussi comme un anti-inflammatoire très prometteur.<sup>188</sup>

La *Novobiocine* **2.15**, macrolide extrait de cultures de bactéries (*Streptomyces niveus* et *spheroides*), est un antibiotique bactériostatique actif principalement sur les bactéries à Gram positif, et sur certains bacilles à Gram négatif (*proteus*). Il inhibe la réplication de l'ADN en empêchant la fixation d'ATP sur la sous-unité B de l'ADN-gyrase.<sup>189</sup>



Les dérivés de 2-amino-4*H*-chromène, représentés par le composé **2.17** ci-dessous, le HA-14-1 (en essai clinique pour ses propriétés anti-cancer), ont montré une puissante activité biologique dans divers domaines de la chimie médicinale.<sup>190</sup> De même, certains dérivés de 2-amino-1,4-dihydroquinoléine (fig. **2.18**) analogues de 2-amino-4*H*-chromène, sont décrits comme des inhibiteurs de l'*acétylcholine estérase*, et par conséquent sont particulièrement actifs contre certaines pathologies neuro-dégénératives.<sup>191</sup>



<sup>187</sup> Huang, C.-K.; US Patent 5648378, **1997**; *Chem. Abstr.* **1997**, 126, 131382U.

<sup>188</sup> Bylov, I. E.; Vasylyev, M. V.; Bilokin, Y. V. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, 34, 997.

<sup>189</sup> Voegt, D.; Voet, J. G. "Biochimie", 2<sup>nd</sup> Ed. eds. De Boeck Sup. **2004**, pp.1129-1132.

<sup>190</sup> (a) Doshi, J. M.; Tian, D.; Xing, C. *Mol. Pharm.* **2007**, 4, 919-928 et références incluses. (b) Kemnitzer, W.; Drewe, J.; Jiang, S.; Crogan-Grundy, C.; Tseng, B.; Kashibata, S.; Cai, S. X. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 417-423.

<sup>191</sup> Bohn, P.; Le Fur, N.; Hagues, C.; Costantin, J.; Torquet, N.; Papamichaël, C.; Marsais, F.; Levacher, V. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2612-2618.

De par les exemples choisis montrant la diversité de l'utilisation de dérivés polycycliques, la synthèse de polycycles condensés contenant des hétérocycles reste l'objet d'une attention considérable et renouvelée dans le domaine de la chimie organique et médicinale.

Nous décrirons, dans ce qui suit, les voies de synthèse les plus intéressantes et des utilisés dans la préparation de composés polycycliques contenant un hétérocycle tel les coumarines et aza-analogues, et autres naphthydrines.

## II. Quelques méthodes de synthèse de composés hétérocycliques et poly-hétérocycliques

Plusieurs voies d'accès aux hétérocycles coumarines et autres aza-analogues sont décrites dans la littérature dont la réaction de von Pechman,<sup>192</sup> Perkin,<sup>193</sup> Knoevenagel,<sup>194</sup> Reformatsky,<sup>195</sup> et la réaction de Wittig.<sup>196</sup> La voie d'accès aux structures de type coumarine la plus utilisée et la plus efficace est sans aucun doute celle de von Pechman. La réaction classique est une réaction « one pot » qui consiste en une condensation de  $\beta$ -cétoesters avec des phénols en présence d'un catalyseur acide en excès.

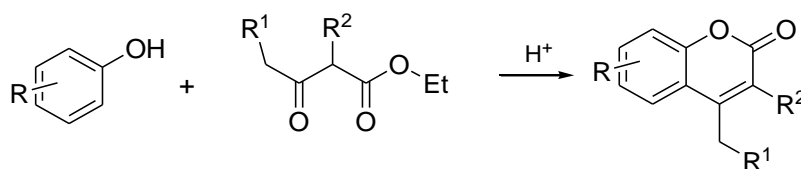


Schéma 61

La formation de cette entité hétérocyclique substituée, invoque un mécanisme qui fait appel à une séquence hydroxylation/*trans*-estérification suivie d'une élimination d'eau et d'alcool. Cette réaction est, en général, catalysée par acides forts tels H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, HCl, CF<sub>3</sub>COOH, HF...<sup>197</sup> Le mécanisme proposé est décrit dans le schéma qui suit :

<sup>192</sup> von Pechmann, H.; Duisberg, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2919-2928.

<sup>193</sup>(a) Crawford, M.; Shaw, J. A. M. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3435. (b) Johnson, J. R. *Org. React.* **1942**, *1*, 210.

<sup>194</sup> Jones, G. *Org. React.* **1967**, *15*, 204.

<sup>195</sup> Brafolo, G.; Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F. *Heterocycles*, **1996**, *43*, 1257.

<sup>196</sup> Harayama, T.; Nakatsuka, K.; Nishioka, H.; Murakami, K.; Hayashida, N.; Ishii, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2170.

<sup>197</sup> (a) Chakravarti, D.; Mukerjee, S. M. *J. Indian Chem. Soc.* **1937**, *14*, 725. (b) Chakravarti, D.; Bagchi, P. N. *J. Indian Chem. Soc.* **1936**, *13*, 649. (c) Sethna, S. M.; Shah, N. M. *Chem. Rev.* **1945**, *36*, 1-62. (d) Furuta, T.; Takeuchi, H.; Isozaki, M.; Takahashi, Y.; Kanehara, M.; Sugimoto, M.; Watanabe, T.; Noguchi, K.; Dore, T. M.; Kurahashi, T.; Iwamura, M.; Tsien, R. *Y Bio. Chem.* **2004**, *5*, 1119.



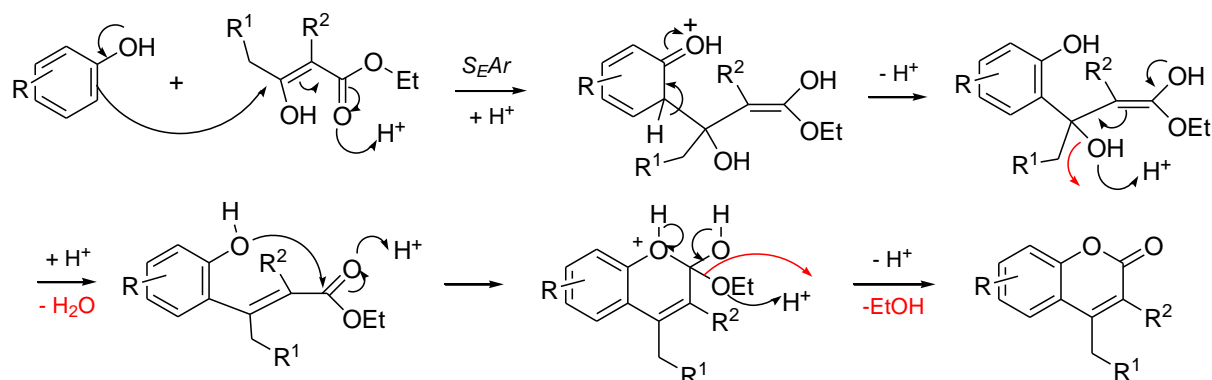


Schéma 62

La formation de coumarines est également favorisée lors de l'utilisation d'anhydrides organiques et de leurs sels correspondants sous forme de carboxylates de sodium tels que : l'anhydride propionique/propionate de sodium ou l'anhydride butyrique/butyrate de sodium. La déshydratation, qui s'en suit, donne la coumarine avec des rendements variables.<sup>198</sup>

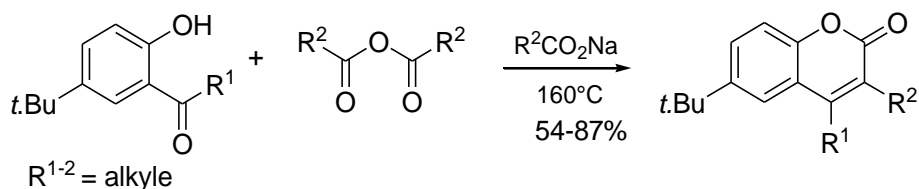


Schéma 63

Durant ces dernières années, de nombreux catalyseurs ont été utilisés avec succès dans la réaction de von Pechman : des acides de Lewis tel que :  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SiCl}_4$ ,  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{ZrCl}_4$ ,  $\text{GaI}_3$ ,  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3$  ...<sup>199</sup> ainsi que des liquides ioniques à caractère acide tels les chloroaluminates  $\text{AlCl}_3$ -*n*.BPC,<sup>200</sup> ou  $[\text{bmim}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$ ,<sup>201</sup> ou des résines échangeuses d'ions à caractère acide.<sup>202</sup>

<sup>198</sup> Sen, A. B.; Kakaji, T. N. *J. Indian Chem. Soc.* **1952**, *29*, 127.

<sup>199</sup> (a) Smitha, G.; Reddy, C. S. *Synthetic Commun.* **2004**, *34*, 3997-4003. (b) Wang, L.; Xia, J.; Tian, H.; Qian, S. C.; Ma, Y. *Indian J. Chem.* **2003**, *42B*, 2097-2099. (c) Bose, D. S.; Rudradas, A. P.; Babu, M. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9195-9197. (d) Kappe, T.; Mayer, C. *Synthesis*, **1981**, 524-526. (e) Holden, M. C.; Crouch, R. D. *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 1631. (f) Kappe, T.; Ziegler, E. *Org. Prep. Proc.* **1969**, *1*, 61-62.

<sup>200</sup> (a) Khandekar, A. C.; Khadilkar, B. M. *Synlett.* **2002**, 152. (b) Potdar, M. K.; Mohile, S. S.; Salunkhe, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9285.

<sup>201</sup> Gu, Y.-L.; Zhang, J.; Duan, Z.-Y.; Deng, Y.-Q. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 512-516.

<sup>202</sup> (a) Laufer, M. C.; Hausmann, H.; Hoderich, W. F. *J. Catal.* **2003**, *218*, 315-320. (b) Li, T. S.; Zhang, Z. -H.; Yang, F.; Fu, C. -G. *J. Chem. Resch. Synop.* **1998**, 38-39. (c) John, E. V. O.; Israelstam, S. S. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 240-242.

L'utilisation par *E. V. Stoyanov et J. Mezger* du dihydrate de trifluorure de Bore ( $\text{BF}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) comme catalyseur dans la réaction de von Pechman donne d'excellents rendements dans des conditions relativement douces.<sup>203</sup>

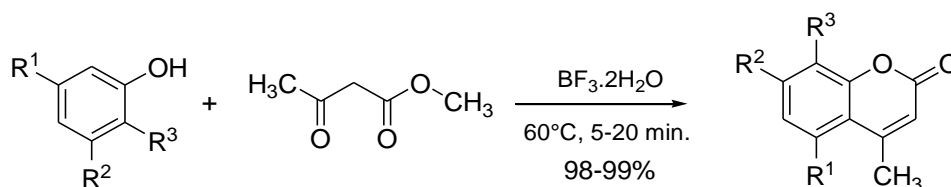


Schéma 64

Une réaction de condensation analogue a été réalisée en milieu neutre, en présence de quantité catalytique de  $\text{CuPy}_2\text{Cl}_2$ . La réaction s'effectue à reflux ou sous irradiation micro-ondes en absence de solvant et conduit aux dérivés de la coumarine avec de très bons rendements.<sup>204</sup>

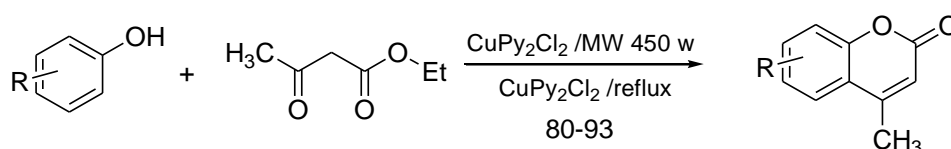


Schéma 65

*J. Shen et Coll.* utilisent la réaction de Wittig (condensation de 5-hydroxy-2-méthoxybenzaldéhyde avec les phosphoranes stabilisés) pour former le (*E*)-3-(5-hydroxy-2-méthoxyphényl)acrylate de méthyle, qui en présence de  $\text{BBr}_3$  dans le dichlorométhane conduit à la 6-hydroxycoumarine.<sup>205</sup>

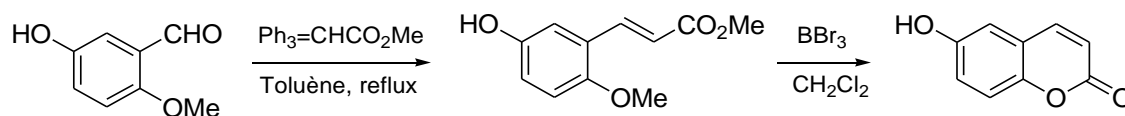


Schéma 66

*J. Posakony et Coll.*<sup>206</sup> ont préparé le benzo[7,8] coumarin-3-carboxylate d'éthyle à partir du 3-hydroxy-2-naphthaldéhyde, par addition du diéthylmalonate en présence d'un mélange pyridine/pipéridine.

<sup>203</sup> Stoyanov, E. V.; Mezger, J. *Molecules*, **2005**, *10*,762-776.

<sup>204</sup> Rajithaa, B.; Kumar, V. N.; Someshwar, P.; Madhav, J. V.; Reddy, P. N.; Reddy, Y. T. *Arkivoc*, **2006**, 23-27.

<sup>205</sup> Shen, J.; Shao, Q.; Peng, W.; Zhang, L.; Ma, A.; Chan, S. C.; Gu, L. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8252-8259.

<sup>206</sup> Posakony, J.; Hirao, M.; Stevens, S.; Simon, J. A.; Bedalov, A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2635-2644.

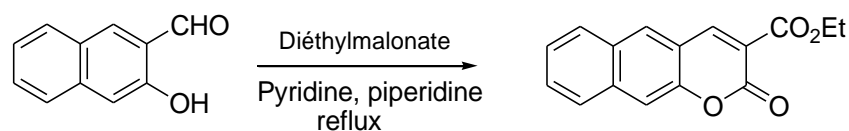


Schéma 67

Le benzo[8,9]-4-méthylcoumarine a été préparé selon la réaction de von Pechman, dans un mélange ionique  $([bmim]Cl)_x/(NbCl_5)_y$  60% mole, avec un rendement de 32%.<sup>207</sup>

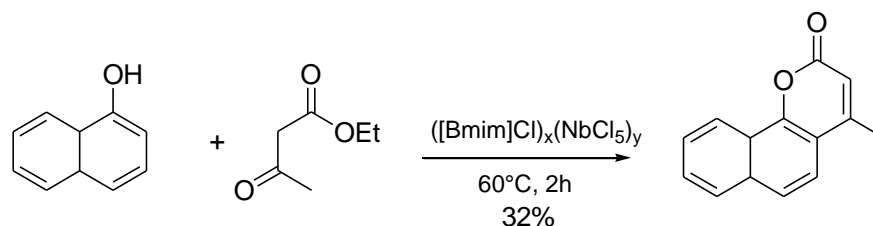


Schéma 68

*I. Yavari et coll.* ont préparé le 8-amino-4-méthoxycarbonyl-7-azacoumarine par une réaction de condensation de la 2-amino-3-hydroxypyridine avec l'acétylène dicarboxylate de diméthyle (DMAD) en présence de triphénylphosphine ( $PPh_3$ ). Le mécanisme invoque le passage par une réaction de substitution électrophile sur aromatique entre la base conjuguée du phénol et le sel de vinyltriphénylphosphonium formé.<sup>208</sup>

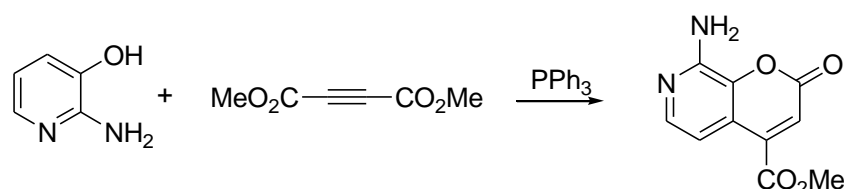


Schéma 69

Selon le même protocole (DMAD/ $PPh_3$ ), *K. E. Litinas* et *D. N. Nicolaidis* ont préparé des polycycles condensés de type benzo [7,8]-6-azacoumarine à partir de 4-quinolinol, mais à l'état de traces. Le chauffage à des températures élevées du produit majoritaire (composé vinylique) conduit au produit condensé mais avec un très faible rendement (de l'ordre de 10%), et ce dans conditions rudes et un temps de réaction relativement long.<sup>209</sup>

<sup>207</sup> Soares, V. C. D.; Alves, M. B.; Souza, E. R.; Pinto, I. O.; Rubim, J. C.; Andrade, C. K. Z.; Suarez, P. A. Z. *Int. J. Mol. Sci.* **2007**, 8, 392-398

<sup>208</sup> Yavari, I.; Adib, M.; Hojabri, L. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 6895.

<sup>209</sup> Litinas, K. E.; Nicolaidis, D. N. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 8298-8304.

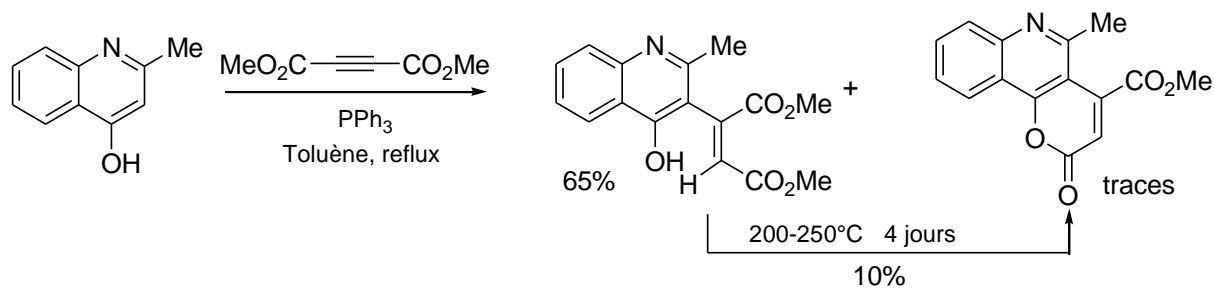


Schéma 70

L'utilisation, par ces mêmes auteurs, de la réaction de Wittig, addition de carboalkoxyalkylidène (triphényl) phosphoranes ( $\text{R}=\text{H}$ , Me) à des 3-formyl-4-quinolinol, montre une amélioration du rendement en produit tricyclique (37%), après chauffage du produit vinylique à  $230^\circ\text{C}$  durant 66 h.

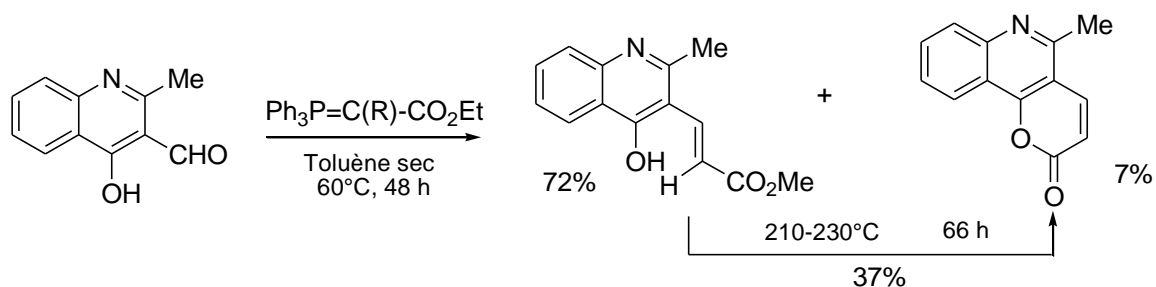


Schéma 71

L'inconvénient majeur des deux approches développées reste le rendement en produit cyclisé relativement faible (10-37%), associé aux conditions rudes de la réaction.

*M. T. Vazquez et Coll.* ont synthétisé une nouvelle série de 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-g]quinoléine (agents anticancéreux potentiels), selon le schéma réactionnel ci-dessous.<sup>178</sup>

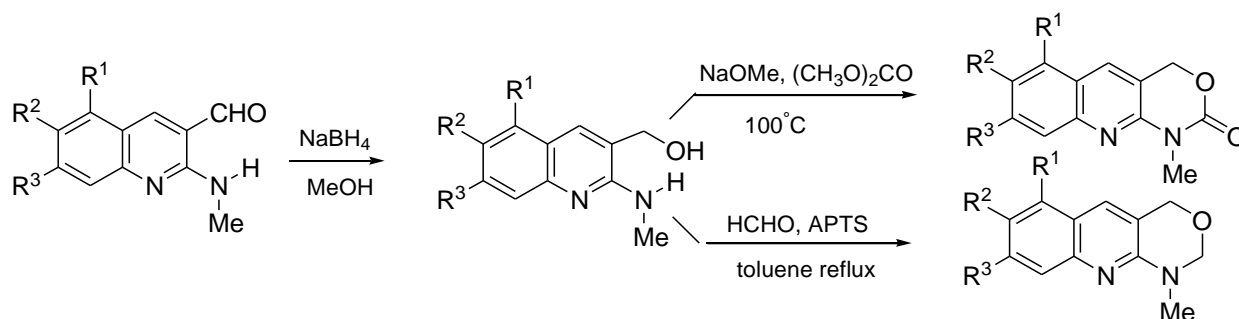


Schéma 72

Récemment, A. Chilin et Coll.<sup>210</sup> ont développé une voie de synthèse efficace permettant d'accéder à des polycycles condensés ayant l'entité quinoléique comme motif de base (aza-analogue de coumarines). L'utilisation de la réaction de *Wittig-Horner*, addition en milieu basique de phosphonate au dérivé de 4-chloro-2-oxoquinoléin-3-carbaldéhyde, donne l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé correspondant, lequel porté à 150°C en présence d'acide polyphosphorique, conduit au produit cyclisé.

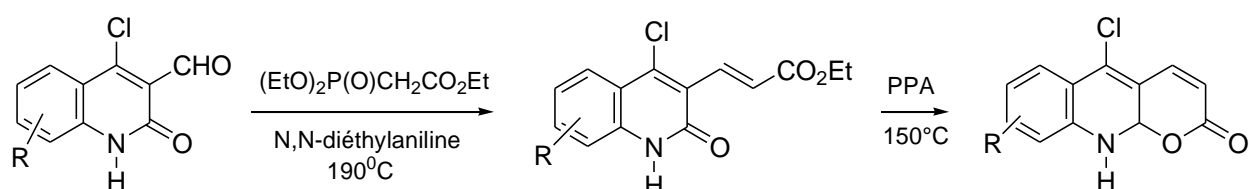


Schéma 73

Une méthode de synthèse récente de dérivés de pyrrolo[2,3-*b*]quinoline (polycycle condensé) a été développée par l'équipe de B. G. Moon et Coll.<sup>211</sup> Un nombre considérable de ces composés et autres analogues ont été préparés, dont certains ont montré une activité anti-convulsivante remarquable. La méthode développée consiste à faire réagir le 2-*N*-méthylamino-3-iodoquinoléine avec le triméthylsilylpropyne, en présence de Pd/LiCl/LiClO<sub>4</sub> dans le DMF (couplage de type *Stille*) comme le montre le schéma ci-dessous.

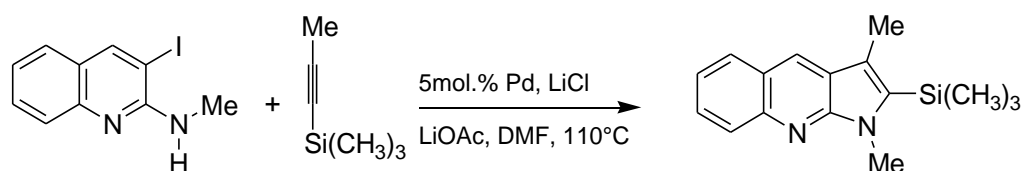


Schéma 74

Une approche similaire a été récemment développée dans la préparation de 3-phénylbenzo[*b*][1,6]naphthyridine. Le couplage, sous atmosphère inerte, de dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine avec le phénylacétylène, en présence de PdCl<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>-Et<sub>3</sub>N conduit, au reflux de l'acétonitrile aux 2-(phényléthynyl)quinoléin-3-carbaldéhydes correspondants. L'addition

<sup>210</sup> Chilin, A.; Marzaro, G.; Marzano, C.; Dalla Via, L.; Ferlin, M. G.; Pastorini, G.; Guiotto, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 523-529.

<sup>211</sup> Moon, B. G.; Lee, W. J.; Yum, E. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 1193-1196.

d'ammoniaque en présence de  $K_2CO_3$  qui s'en suit, donne le dérivé de la naphthydrine avec un très bon rendement (88%).<sup>212</sup>

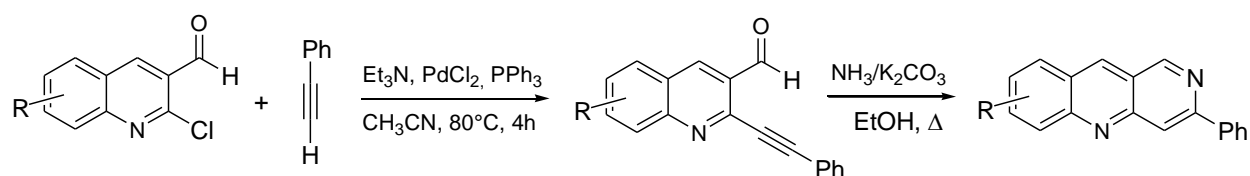


Schéma 75

R. Grée et Coll.<sup>213</sup> ont récemment développé une nouvelle stratégie de synthèse d'analogues du composé HA-14-1. L'intermédiaire-clé, le produit de *Knoevenagel* conduit, en présence d'Amberlist 15 dans le DCM et de tamis moléculaire 4Å, au produit cyclisé, le 6-bromo-2-imino- benzopyrane-3-carboxylate d'éthyle avec un très bon rendement. Ils ont également montré que l'hétéro-cyclisation se fait uniquement au niveau du groupement nitrile.

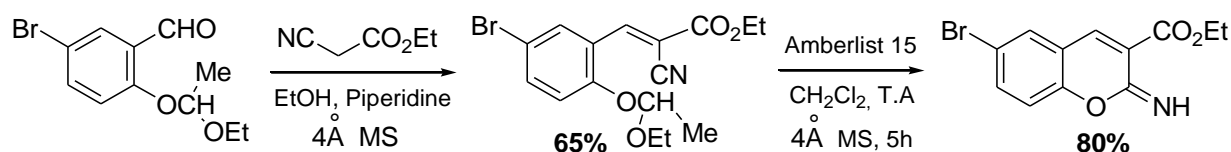


Schéma 76

Une étude approfondie en RMN à haut champ montre qu'en fait, les deux formes tautomères co-existent, la forme ouverte et la forme cyclisée. L'équilibre est fortement déplacé vers le 2*H*-benzopyrane-2-imine (forme cyclisée) dans le  $CDCl_3$  et inversement dans le  $DMSO-d_6$  (produit de *Knoevenagel*).

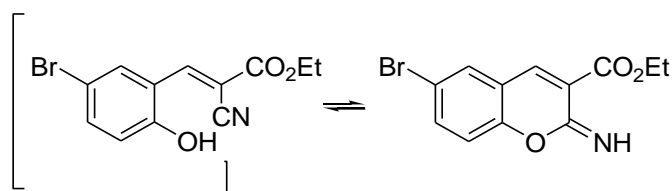


Schéma 77

<sup>212</sup> (a) Verma, A. K.; Rustagi, V.; Aggarwal, T.; Singh, A. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7691. (b) Verma, A. K.; Aggarwal, T.; Rustagi, V.; Larock, R. C. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4064. (c) Chandra, A.; Singh, B.; Upadhyay, S.; Singh, R. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11680

<sup>213</sup> Viault, G.; Grée, D.; Roisnel, T.; Chandrasekhar, S.; Grée, R. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10149-10154.

La même stratégie a été antécédemment utilisée par la même équipe, dans la préparation d'aza-analogues de 2-amino-4*H*-chromène. Une procédure identique à celle décrite précédemment a été utilisée pour la préparation de l'intermédiaire-clé, la 1-benzoyl-6-bromo-2-imino-1,4-dihydroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle, le rendement obtenu est très bon.<sup>214</sup> La réaction de type Michaël (addition de cyanoacétate d'éthyle au dérivé *N*-acétylé) qui s'en suit, conduit au dérivé de la 2-amino-1,4-dihydroquinoléine correspondante, analogue *N*-protégé du composé HA-14-1. La réaction est illustrée sans le schéma ci-dessous :

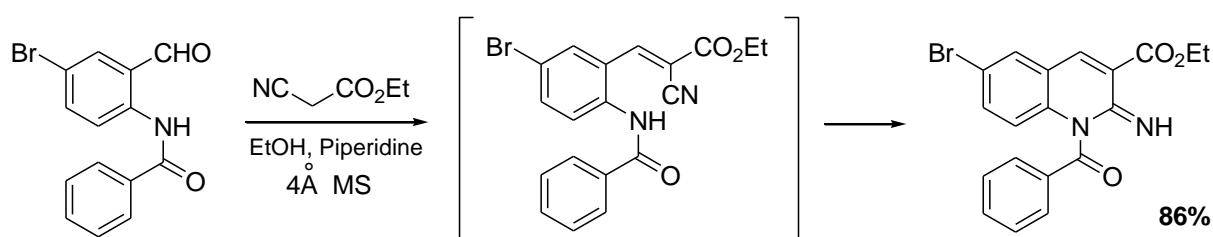


Schéma 78

### III. La stratégie de synthèse

Compte tenu des activités pharmacologiques importantes que représentent les dérivés polycycliques porteurs d'hétérocycles, et l'intérêt porté à ce type de molécules, nous avons pensé à utiliser le motif quinolyle comme bioisostère de groupement aryle dans la préparation de polycycles.

L'idée est de modifier certains des groupements fonctionnels présents dans notre matériau de départ, le 6-méthyl-2-chloro-3-formylquinoléine **2**, de manière à synthétiser des composés polycycliques condensés fonctionnalisés nouveaux, susceptibles de présenter des activités biologiques.

La stratégie globale adoptée est résumée dans le schéma synthétique général suivant :

<sup>214</sup> Grée, D.; Vorin, S.; Manhati, V. -L.; Caijo, F.; Viault, G.; Manerc, F.; Juin, P.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3276-3278.

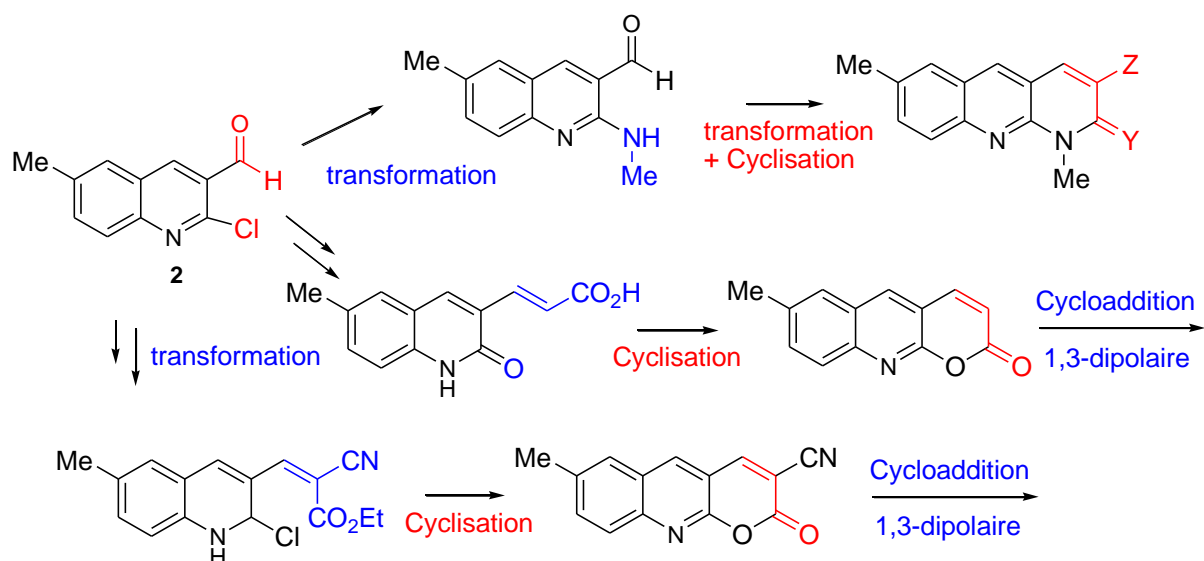


Schéma 79

## IV. Résultats et discussions

### IV.1. Préparation du 6-méthyl-2-(méthylamino)quinoléin-3-carbaldéhyde

Le dérivé 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine **2** est facilement converti en 6-méthyl-2-(méthylamino)quinoléin-3-carbaldéhyde correspondant, par action de la méthylamine dans le méthanol.<sup>215</sup> Le produit recherché est obtenu un excellent rendement (96%) et un haut degré de pureté. Il est engagé directement dans l'étape suivante sans autre forme de purification. (Schéma 80)

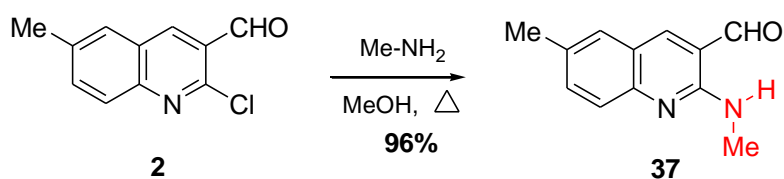


Schéma 80

L'analyse du spectre en RMN <sup>1</sup>H du composé **37** révèle en particulier, la présence d'un doublet à 3.17 ppm attribué aux protons du groupe méthyle porté par l'atome d'azote, le proton de l'azote donnant un signal singulet large à 7.91 ppm. Les signaux attribuables aux autres protons restent pratiquement inchangés.

### IV.2. Préparation de dérivés de la 1,8-naphthydrine.

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour la synthèse de 1,8-naphthydrines, nous avons choisi la voie développée par *R. Grée et Coll.*<sup>213</sup> La méthodologie suivie consiste en la réaction

<sup>215</sup> Gee, B. M.; Yum, E.; *Bull.KoreanChem.Soc.* **2003**, 24(8), 1193-1196.



de condensation du 6-méthyl-2-(méthylamino)quinoléin-3-carbaldehyde **37** avec des dérivés à méthylène activé, en présence de pipéridine comme base, dans l'éthanol à la température ambiante.

Ainsi, l'addition de malonitrile à l'aldéhyde, dans des conditions douces, conduit au dérivé tricyclique attendu avec un très bon rendement et un haut degré de pureté (le solide formé ne nécessite pas de purification). La réaction est illustrée dans le schéma ci-après.

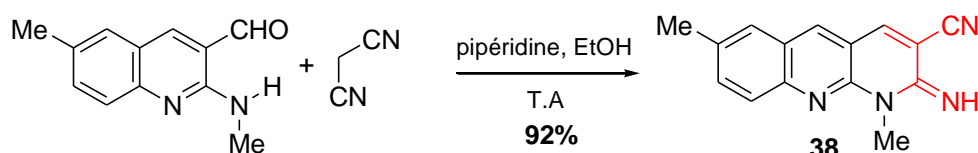


Schéma 81

On remarquera le haut rendement de la réaction (92%), et ce en absence de tamis moléculaire 4 Å, utilisé dans la procédure rapportée.<sup>213</sup>

Par contre lorsqu'on additionne le cyanoacétate d'éthyle au 6-méthyl-2-(méthylamino)-3-formylquinoléine, dans les mêmes conditions, on obtient un mélange de deux composés, le 2-imino-1,7-diméthyl-1,2-dihydrobenzo[*b*][1,8]naphthyridine-3-carboxylate d'éthyle **39**, et le 2-1,7-diméthyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[*b*][1,8]naphthyridine-3-carbonitrile **40** dans un rapport 80/20 respectivement, avec un rendement global de 92 %.

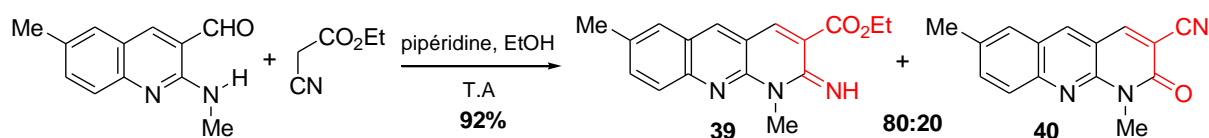


Schéma 82

Le produit majoritaire reste celui correspondant à la réaction d'hétéro-cyclisation mettant en jeu le groupement nitrile (composé **39**), la formation du second produit (20%) correspondant à la participation du groupement carboxylate dans la cyclisation intramoléculaire est pour le moins inattendue par rapport aux travaux rapportés, mais prévisible du point de vue mécanistique. La même réaction en présence de tamis moléculaire 4 Å reste à entreprendre.

Si en présence du malonitrile ou du cyanoacétate d'éthyle la réaction s'effectue correctement à la température ambiante, la réaction d'hétéro-cyclisation intramoléculaire du produit de *Knoevenagel*, formé par l'addition du malonate d'éthyle à l'aldéhyde, nécessite le

chauffage à reflux du mélange réactionnel pendant 1 heure. Le dérivé de la benzo[6,7]-1,8-naphthydrine **41** est obtenu, après traitement, avec un rendement en produit pur de 95%.

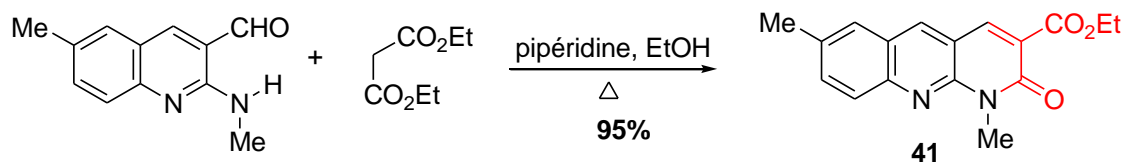


Schéma 83

Les structures des dérivés de la benzo[6,7]-1,8-naphthydrine obtenus ont été établies sur la base des données spectrales de la RMN du proton et du carbone-13, et sont conformes à celles attendues.

L'analyse des spectres de RMN<sup>1</sup>H de ces composés montre en particulier, outre les signaux des protons du noyau quinoléine, la présence d'un signal singulet dans l'intervalle [7.83-7.40] ppm d'intégration 1H attribué au proton H4', et un second singulet à champ relativement fort (~3.90 ppm) assigné au méthyle lié à l'atome d'azote. La disparition des signaux attribuables aux protons du groupe NH et de l'aldéhyde, atteste leur engagement dans la réaction.

En RMN du carbone 13, on ne constate pas de fait notable, hormis la présence d'un signal à champ fort (28-30 ppm) attribué au carbone du méthyle porté par l'azote. On signalera pour le composé **41** par exemple, deux autres signaux à 164.5 ppm attribué au carbone du groupe carbonyle de la fonction ester, le carbone de la fonction amide est mis en évidence par un signal à 160.0 ppm.

#### IV.3. Préparation de dérivé de la 8-azacoumarine :

Pour la préparation du dérivé de benzo[6,7]-8-azacoumarine nous avons choisi la procédure développée par A. *Chilin* et *Coll.*<sup>210</sup> (addition en milieu basique de phosphonate au dérivé de 4-chloro-2-oxoquinoléin-3-carbaldéhyde, suivi d'un chauffage à 150°C en présence d'acide polyphosphorique), mais en introduisant une légère modification. Notre précurseur sera, non pas le 2-oxo-6-méthylquinoléin-3-carbaldéhyde mais l'acide 2-oxo-6-méthylquinoléin-3-carboxylique. La réaction de cyclisation qui s'en suit, en présence d'acide polyphosphorique (PPA), conduit au produit cyclisé recherché. La séquence réactionnelle est décrite dans le schéma ci-dessous.

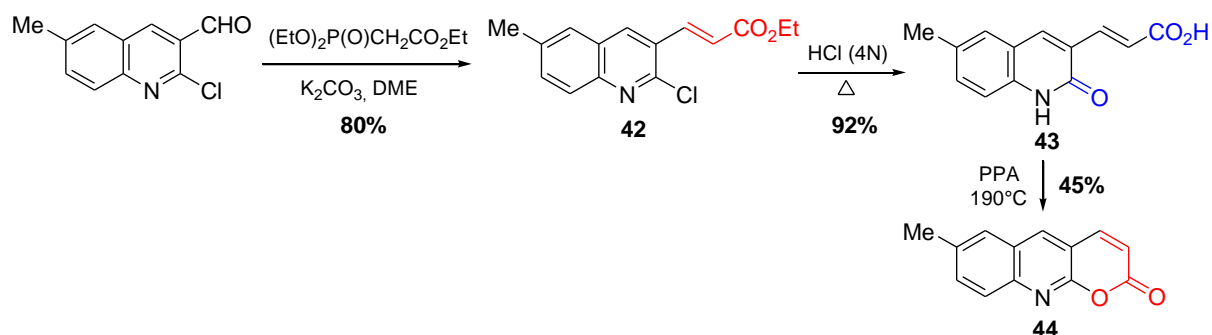


Schéma 84

L'inconvénient de la réaction de cyclisation reste le rendement moyen en produit pur obtenu (45%), lequel influe négativement sur le rendement global de la réaction (~ 32%). Pour améliorer ce dernier, nous avons substitué le PPA par un mélange ( $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{P}_2\text{O}_5$ ).

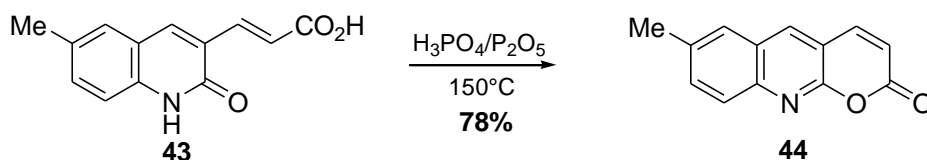


Schéma 85

Cette démarche s'est avérée fructueuse du fait que le chauffage à 150°C durant 3 heures conduit, après traitement, au produit recherché avec un rendement en produit pur nettement supérieur (78%) à celui obtenu en présence de PPA, et ce dans des conditions moins rudes (150°C au lieu de 190), le rendement global a augmenté de 25% (~57%).

## V. La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire : quelques rappels

Il est bien établi que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire représente l'une des méthodes des plus efficaces et des plus utilisées pour la construction d'hétérocycles à cinq chaînons de structure diversifiée de manière convergente et stéréocontrôlée. De nombreux travaux et études ont été consacrés à ce type de réaction depuis la découverte par *R. Huisgen* des dipôles de type-1,3, précurseurs indispensables de ces cycloadditions, et par la même de l'établissement des principes généraux de la cycloaddition 1,3-dipolaire.<sup>216</sup>

<sup>216</sup> Huisgen, R. "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry: Introduction, Survey, Mechanism". Ed. Padwa, A., eds. Wiley, New York, 1984, Vol. 1, p. 1.

Les dipôles-1,3 sont des entités qui contiennent principalement des éléments des groupes IV, V et VI et qui appartiennent à la deuxième ligne du tableau périodique. L'atome central est soit un atome d'azote ou un atome d'oxygène, ce qui limite le nombre de structures qu'on peut préparer. Le tableau ci-dessous regroupe l'ensemble des dipôles répertoriés et leurs dénominations respectives.

**Tableau 16:** Les dipôles de type-1,3 répertoriés

$:\overset{+}{\text{N}}=\overset{-}{\text{N}}-\overset{-}{\text{C}}\text{R}_2$	$\longleftrightarrow$	$:\overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\overset{-}{\text{N}}-\overset{-}{\text{C}}\text{R}_2$	Diazoalcane
$:\overset{+}{\text{N}}=\overset{-}{\text{N}}-\overset{-}{\text{N}}\text{R}$	$\longleftrightarrow$	$:\overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\overset{-}{\text{N}}-\overset{-}{\text{N}}\text{R}$	Azoture
$\text{RC}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{C}}\text{R}_2$	$\longleftrightarrow$	$\text{RC}=\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{C}}\text{R}_2$	Ylure de nitrile
$\text{RC}=\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{N}}\text{R}$	$\longleftrightarrow$	$\text{RC}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{N}}\text{R}$	Imine de nitrile
$\text{RC}=\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{O}}:$	$\longleftrightarrow$	$\text{RC}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{O}}:$	Oxyde de nitrile
$\text{R}_2\overset{+}{\text{C}}-\overset{-}{\text{N}}(\text{R})-\overset{-}{\text{O}}:$	$\longleftrightarrow$	$\text{R}_2\overset{+}{\text{C}}=\overset{-}{\text{N}}(\text{R})-\overset{-}{\text{O}}:$	Nitrone
$\text{R}_2\overset{+}{\text{C}}-\overset{-}{\text{N}}(\text{R})-\overset{-}{\text{C}}\text{R}_2$	$\longleftrightarrow$	$\text{R}_2\overset{+}{\text{C}}=\overset{-}{\text{N}}(\text{R})-\overset{-}{\text{C}}\text{R}_2$	Ylure d'azométhine
$\text{R}_2\overset{+}{\text{C}}-\overset{-}{\text{O}}-\overset{-}{\text{O}}:$	$\longleftrightarrow$	$\text{R}_2\overset{+}{\text{C}}=\overset{-}{\text{O}}-\overset{-}{\text{O}}:$	Oxyde de carbonyle

Ces molécules, appelées dipôles 1,3, sont iso-électroniques de l'anion allyle. Elles possèdent quatre électrons  $\pi$  et chacune d'entre elles présente au moins une structure de résonance où les charges de signes opposés sont dans une relation de type 1,3. C'est cette caractéristique structurale qui a conduit à l'appellation réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.<sup>217</sup> Ainsi l'addition de dipôle 1,3 tels les ylures d'azométhine, les azides, les oxydes de nitrile, les diazocomposés ou les nitrones,<sup>1-218</sup> à des systèmes à liaisons multiples appelés dipolarophiles (alcènes, alcynes), conduit à la formation de pyrrolidines, pyrrolines, triazolines, isoxazoles, pyrazolines, isoxazolines...

<sup>217</sup> (a) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565 et 633. (b) Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, 11, p.191.

<sup>218</sup> (a) Wamhoff, H. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry". Ed. Katrisky, A. R.; Rees, R. C. W. Eds. Pergmon Press, Oxford, **1984**, Vol. 5, p. 669. (b) Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 403. (c) Wallace, R. H.; Jinchu, L.; Zong, K. Eddings, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6791. (d) Bassel, Y.; Hassner, A. *Synthesis*, **1997**, 309 et références incluses. (e) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1823.

Parmi les dipôles 1,3, les ylures d'azométhine occupent une place particulière. En effet, la réaction de cycloaddition d'ylures d'azométhine à des alcènes ou des alcynes, est une méthode efficace et des plus utilisées pour accéder, par la création de deux liaisons carbone-carbone nouvelles, à des hétérocycles à cinq chaînons tels les pyrrolidines, et autres pyrrolines précurseurs de systèmes pyrroliques. L'ylure d'azométhine est, en général une entité instable, le plus souvent générée *in situ*, qui réagit en présence d'un dipolarophile pour donner les pyrrolidines et/ou les pyrrolines avec une grande simplicité.<sup>219</sup>

Cette réaction concertée reste le meilleur moyen pour la création de nouveaux centres chiraux dans les molécules organiques, souvent de manière stéréospécifique.<sup>220</sup>

L'ylure d'azométhine peut être décrit comme une entité chimique qui possède quatre électrons  $\pi$  répartis sur les trois atomes de l'unité C-N-C qu'on peut représenter sous la forme de zwitterions (quatre formes ont été proposées, voir schéma ci-dessous) ou de di-radical. La représentation la plus communément admise est celle qui localise la charge positive sur l'atome d'azote et la charge négative répartie sur les deux atomes de carbones.<sup>221</sup>

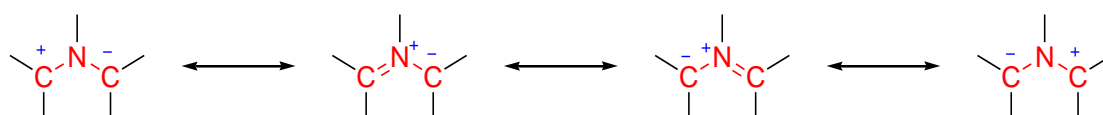


Schéma 86

Plusieurs méthodes de génération des ylures d'azométhine sont rapportées dans la littérature (ouverture thermique d'aziridine,<sup>222</sup> tautomérie thermique d' $\alpha$ -iminoester ou d' $\alpha$ -iminonitrile,<sup>223</sup> à partir d' $\alpha$ -aminoester<sup>224</sup> ou d'un oxyde d'amine<sup>225</sup> ...).

Une des variantes rapportée consiste à utiliser des  $\alpha$ -aminoacides comme précurseurs d'ylures, ce qui évite l'apparition d'une fonction acide apparentée dans la structure des pyrrolidines préparées. La condensation d' $\alpha$ -aminoacides *N*-substitué avec le *para*.formaldéhyde conduit à

<sup>219</sup> Padwa, A. "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry". Ed. Wiley-Intersciences, New York, **1984**. Vols. 1 & 2.

<sup>220</sup> (a) Gothelf, K. V. "Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis". Ed. Kobayashi, S.; Jorgensen, K. A. Eds. Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, Chap. 6. (b) Denmark, S. E. Gomez, L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8015.

<sup>221</sup> Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2765.

<sup>222</sup> Huisgen, R.; Scheer, W.; Mäder, H.; Brunn, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 604. (b) Caruthers, T. N. "Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis", Ed. Pergamon, Oxford, U. K. **1990**, p. 209-231. (c) Lown, J. W. "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry" Ed. Padwa A., eds John Wiley & Sons, New-York, **1984**, Vol. 1, p.653.

<sup>223</sup> Joucla, M.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 2885-2888. (b) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Yurisu, K. *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1986**, 59, 1809.

<sup>224</sup> Baldwin, J. E.; Mc Kenzie-Turner, S. C.; Maloney, M. G. *Synlett.* **1994**, 925. (b) Witland, C.; Arend, M.; Oishi, N. *Synthesis*, **1996**, 367 et références incluses.

<sup>225</sup> Chastanet, J.; Roussi, G. *Heterocycles*, **1985**, 23, 653.

des 5-oxazolidinones qui, par une réaction de décarboxylation thermique, donnent accès aux ylures d'azométhine non stabilisés correspondants.<sup>226</sup> Le dipôle réagit avec le dipolarophile pour conduire à la formation de la pyrrolidine non substituée en position 2 et 5. On notera que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire se fait toujours avec conservation de la stéréochimie de l'alcène de départ.

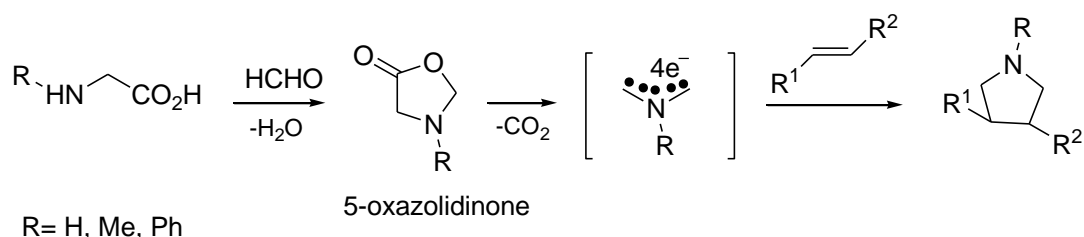


Schéma 87

Cette approche a été largement exploitée notamment par *R. Grigg et Coll.*<sup>227</sup> ainsi que par notre équipe de recherche dans la préparation de dérivés de la quinoléine associés à une pyrrolidine *N*-protégée.<sup>228</sup> En effet, le chauffage de cétones et d'esters quinoléiques  $\alpha,\beta$ -insaturés (dipolarophiles) avec la *N*-phénylglycine ou la *N*-méthylglycine (sarcosine), en présence de *para*-formaldéhyde dans le toluène, conduit aux cycloadduits attendus sous forme d'un seul isomère (la géométrie de l'alcène de départ est toujours conservée) et avec de bons rendements (Schéma 88).

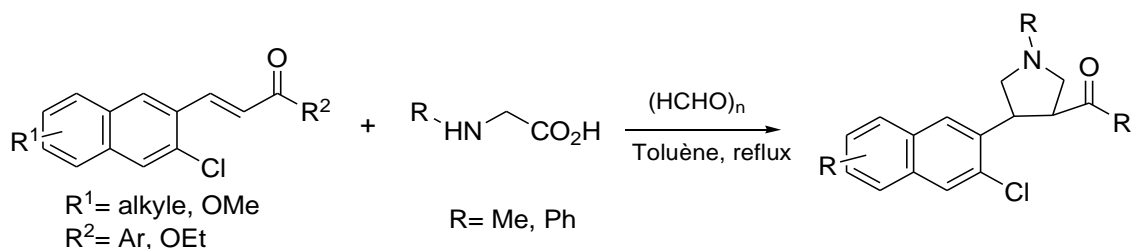


Schéma 88

En nous basant sur les résultats obtenus, nous avons exploré le comportement de composés dérivés de benzocoumarine vis à vis de la cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine non stabilisé. L'objectif recherché est la préparation de composé polycyclique condensé (molécule

<sup>226</sup> (a) Belfaitah, A.; Isly, M.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1969. (b) Joucla, M.; Mortier, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, *125*, 579. (c) Tsuge, O.; Mortier, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, *45*, 231.

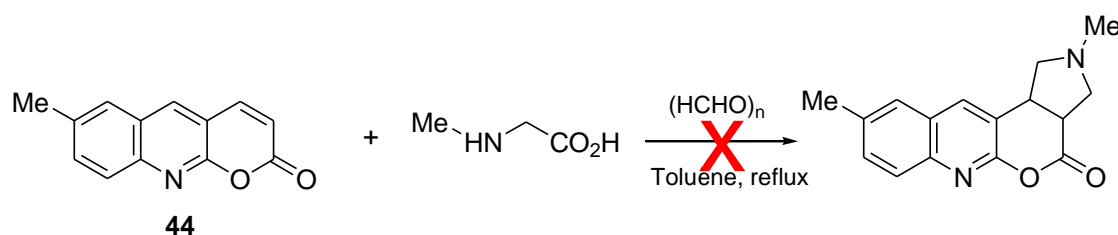
<sup>227</sup> (a) Grigg, R.; Thianpatanagul, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 180. (b) Grigg, R.; Aly, M. F.; Sridharan, V.; Thianpatanagul, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 182. (c) Ardill, H.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Surendrakumar, S. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4953.

<sup>228</sup> (a) Menasra, H.; Kedjadja, A.; Debache, A.; Rhouati, S.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2779. (b) S. Benzerka, A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chim.* **2008**, *18*(1), 71.

tétra-cyclique) possédant le motif benzo-aza-coumarine associé à un hétérocycle à cinq chaînons possédant l'azote comme hétéroatome (pyrrolidine).

### Préparation de composé tétra-cyclique condensé

Les divers essais de cycloaddition 1,3-dipolaire du dérivé de la benzo[6,7]-8-azacoumarine **44**, à l'ylure d'azométhine, généré à partir de la sarcosine (*N*-méthylglycine) et du *para*.formaldéhyde, effectués se sont avérés infructueux, on récupère le produit de départ inchangé.



Ce résultat est probablement dû à une activation insuffisante (ou non activation) de la double liaison impliquée dans le processus de la cycloaddition. En effet, il a été démontré que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine s'effectue convenablement entre des dipôles riches en électrons, et des dipolarophiles activés « pauvres en électrons ». Les groupes activants sont, en général, des groupements électro-attracteurs (CO<sub>2</sub>R, CN, COR...) positionnés en α du système insaturé.

Dans notre cas, le rôle activant dévolu à la fonction ester se trouve diminué (sinon annihilé) d'une part, par l'effet donneur du cycle aromatique en position α de la double liaison, et d'autre part, par la stabilité de la double liaison. La délocalisation des électrons sur toute la structure moléculaire confère à la molécule une plus grande stabilité, et par conséquent désactive la double liaison. Néanmoins, un apport complémentaire de la chimie théorique par la détermination des interactions HOMO-LUMO dipôle-dipolarophile, reste à entreprendre.

Nous avons poursuivi notre effort et testé un dipolarophile de structure similaire mais porteur d'un groupement activant (nitrile) en α de la double liaison. La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire du composé **40** à l'ylure d'azométhine, généré *in situ* par décarboxylation thermique de la *N*-méthyl-5-oxazolidinone, donne le dérivé tétracyclique attendu **45**, avec un rendement en produit isolé de 65%. La réaction est représentée dans le schéma ci-après :

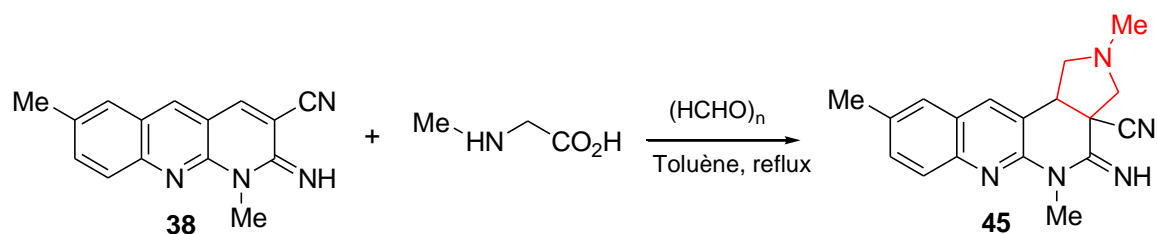


Schéma 90

La structure de ce composé a été confirmée par spectroscopie RMN à haut champ.

## VI. Conclusion

Dans cette deuxième partie, nous avons abordé la préparation de systèmes rigides (poly-hétérocycles condensés) contenant comme structure de base le motif quinoléine. Quelques polycycles fonctionnalisés ont été synthétisés à partir du même matériau de départ, le 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine **2** selon des procédures appropriées dont certaines ont été adaptées. Des dérivés analogues de 1,2-dihydro-1,8-naphthyridine, porteurs d'un groupement méthyle en 1, d'une fonction imine (oxo) en position 2 et d'un groupement carbonitrile (carboxylate) en 3 (composés **38-41**), ainsi qu'un aza-analogue de coumarine, le benzo[6,7]-12-méthyl-8-azacoumarine (composé **44**), ont été préparés. La réactivité de dérivés de benzo[6,7]-8-azacoumarine et de benzo[6,7]-2-imino-1,2-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carbonitrile vis-à-vis de la réaction 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine non stabilisé, a été également explorée. Ainsi l'addition d'ylure d'azométhine non stabilisé, généré *in situ* par décarboxylation thermique de la *N*-méthyl-5-oxazolidinone, au benzo[6,7]-12-méthyl-8-azacoumarine **44** n'a pas lieu (on récupère le dipolarophile intacte), par contre l'addition du benzo[6,7]-2-imino-1,12-diméthyl-1,2-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carbonitrile **40**, s'effectue correctement et conduit au cycloadduit attendu : le composé tétracyclique.

Les réactions entreprises s'effectuent correctement dans la plupart des cas, et donnent de bons rendements en produits purs. Les structures de tous les produits préparés ont été identifiées par spectroscopie RMN à haut champ et sont conformes à celles attendues.



## VII. Partie expérimentale

### VII.1. Préparation du 6-méthyl-2-(méthylamino)quinoléin-3-carbaldéhyde 37

Une solution de 50 mL (300 mmol.) de méthylamine 40% dans 20 mL de MeOH est ajoutée à 200 mg (1 mmol.) de 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine. Le mélange est porté à reflux jusqu'à disparition totale du produit de départ (CCM). On laisse revenir à la température ambiante, on ajoute 20 ml d'HCl (1N) puis le mélange est abandonné sous agitation à la température ambiante pendant 12 h. On neutralise lentement le mélange réactionnel avec une solution aqueuse de NaOH 5N puis on extrait le produit organique au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×40mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre et le solvant est ensuite éliminé à l'évaporateur rotatif. Le solide jaune est obtenu pratiquement pur.

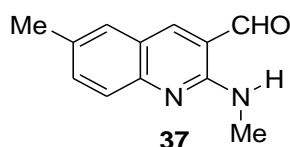
C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O

Masse moléculaire: 200.24 g.mole<sup>-1</sup>

Rendement 96%

Solide jaune

T.fus = 127°C.



**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 9.93 (CHO, s, 1H), 8.09 (H-4, s, 1H), 7.91 (N-H, s<sub>L</sub>, 1H), 7.61 (H-8, d, *J*=8.6, 1H), 7.50 (H-7, dd, *J*=8.6 et 1.9, 1H), 7.47 (H-5, s, 1H), 3.17 (CH<sub>3</sub>, d, *J*=3.0, 3H) 2.44 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

### VII.2. Préparation de polycycles condensés fonctionnalisés

*Dans un souci d'homogénéité et dans le but de faciliter la comparaison des déplacements chimiques des protons, nous avons opté pour la même numérotation que celle des produits de départ, les protons et autres carbones portés par le nouveau cycle introduit sont suivis d'une apostrophe (1',2',3' et 4').*

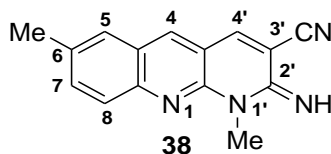
#### VII.2.1. Préparation des dérivés de la 1,8-naphthydrine

##### Mode opératoire général :

A une solution contenant 1.0eq. de 6-méthyl-2-(méthylamino)quinoléin-3-carbaldéhyde dissout dans 10 mL de EtOH, on ajoute 1.1eq. de dérivé à méthylène activée (malononitrile, cyanoacétate d'éthyle, malonate d'éthyle) et une quantité catalytique de pipéridine (2-3 gouttes), Le mélange est abandonné à la température ambiante durant 1 heure (la réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition de produit de départ). Il se forme un précipité qui est récupéré par filtration, le produit obtenu est pur.

**Préparation du 2-imino-1,7-diméthyl-1,2-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridine-3-carbonitrile 38**

$C_{15}H_{12}N_4$   
Masse moléculaire: 248.28 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 92%  
Solide jaune  
T.fus = 137°C.

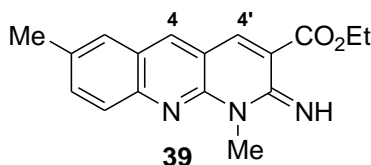


**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.17 (H-4, s, 1H), 7.85 (H-8, d, *J*=8.6, 1H), 7.83 (H-4', s, 1H), 7.62 (H-7, dd, *J*=8.6 et 1.9, 1H), 7.57 (H-5, s, 1H), 3.89 (N-CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.54 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.54 (NH, s<sub>L</sub>, 1H).

**RMN<sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 155.5 (C), 150.3 (C), 147.9 (C), 141.3 (C), 137.6 (CH), 135.3 (CH), 135.2 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 124.1 (C), 115.1 (C), 114.3 (C), 29.7 (N-CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>).

**Préparation du 2-imino-1,7-diméthyl-1,2-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridine-3-carboxylate d'éthyle 39**

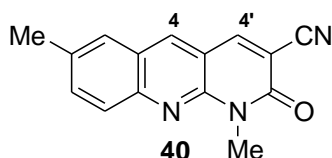
$C_{17}H_{17}N_3O_2$   
Masse moléculaire: 295.13 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement. 53 %  
Solide jaun  
T.fus = 101 °C.



**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.73 (H-4, s, 1H), 8.15 (H-4', s, 1H), 7.88 (H-8, d, *J*=9.1, 1H), 7.75-7.70 (H-7, H-5, m, 2H), 4.52 (OCH<sub>2</sub>, q, *J*=7.1, 2H), 3.94 (NCH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.52 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.62 (NH, s, 3H), 1.51 (CH<sub>3</sub>, t, *J*=7.1, 3H).

**Préparation du 1,7-diméthyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridine-3-carbonitrile 40**

$C_{15}H_{11}N_3O$   
Masse moléculaire: 249.09 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement. 23 %  
Huile

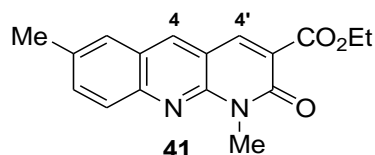


**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.58 (H-4, s, 1H), 8.28 (H-4', s, 1H), 7.76-7.72 (H-8, H-7, H-5, m, ), 3.88 (NCH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.45 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**Préparation du 1,7-diméthyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridine-3-carboxylate d'éthyle 41**

Même mode opératoire que le précédent, mais on porte le mélange réactionnel à reflux.

$C_{17}H_{16}N_2O_3$   
Masse moléculaire: 296.32 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement 95%  
Solide jaune  
T.fus = 129°C.



**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.48 (H-4, s, 1H), 7.40 (H-4', s, 1H), 7.93 (H-8, d, *J*=9.1, 1H), 7.66-7.62 (H-7, H-5, m, 2H), 4.46 (OCH<sub>2</sub>, q, *J*=7.1, 2H), 3.91 (N-CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.55 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.46 (CH<sub>3</sub>, t, *J*=7.1, 3H).

**RMN<sup>13</sup>C (62.5MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 164.5 (CO), 160.0 (CO), 148.4 (C), 147.3 (C), 141.5 (C), 138.3 (CH), 135.4 (CH), 135.0 (CH), 128.0 (CH), 126.8 (CH), 124.6 (C), 124.1 (C), 114.4 (C), 61.7 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (N-CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>).

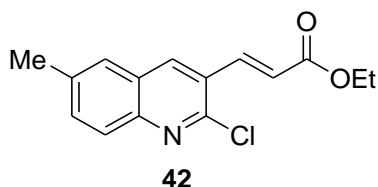
### VII.2.2. Préparation de dérivé d'aza-coumarine

La synthèse de ce composé nécessite la préparation du précurseur l'acide (2*E*)-3-(6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl) acrylique, lequel est obtenu en deux étapes :

Etape 1: Préparation du (2*E*)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle 42.

1.0 mmol. de dérivé de 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine est ajouté à un mélange contenant 1.1 mmol. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 20 mL de DME et 1.1 mmol. de diéthylphosphonoacétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est ensuite au reflux du DME pendant 1.5 h. Une fois revenu à la température ambiante, on ajoute une petite quantité d'eau et on extrait le produit recherché avec le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×40mL). On récupère la phase organique qui est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre, filtrée puis on élimine le solvant à l'évaporateur rotatif.

$C_{15}H_{14}ClNO_2$   
Masse moléculaire: 275.73 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement. 80%  
Solide jaune  
T.fus = 110 °C.



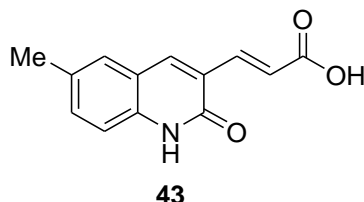
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.28 (H-4, s, 1H), 8.10 (Hβ, d, *J*=16.0, 1H), 7.89 (H-8, d, *J*=8.6, 1H), 7.60 (H-7, dd, *J*=8.6 et 1.4, 1H), 7.59 (H-5, d, *J*= 1.4, 1H), 7.54 (Hα, d, *J*=16.0, 1H), 4.32 (CH<sub>2</sub>, q, *J*=7.1, 2H), 2.54 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.38 (CH<sub>3</sub>, t, *J*=7.1, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 165.9 (CO), 149.0 (C), 140.6 (C), 139.6 (C), 138.9 (CH), 138.9.7 (CH), 136.2 (CH), 133.4 (CH), 126.7 (CH), 122.4 (CH) 60.9 (OCH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>).

**Etape 2: Préparation de l'acide (2E)-3-(6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl) acrylique 43**

Dans un ballon de 100mL, on introduit 1.0 eq. de l'ester quinoléique **42** et 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (4N), puis on porte à reflux le mélange réactionnel jusqu'à disparition totale du produit de départ (CCM). Ensuite on verse le contenu du ballon dans un erlen contenant 50 mL de H<sub>2</sub>O. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis séché à l'air libre. Le solide jaune obtenu est pratiquement pur et il est directement engagé dans l'étape suivante.

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>  
Masse moléculaire:229.07 g.mole<sup>-1</sup>  
Rendement. 92%  
Solide jaune



***Préparation du 7-méthyl-2H-pyrano[2,3-b]quinoléin-2-one 44***

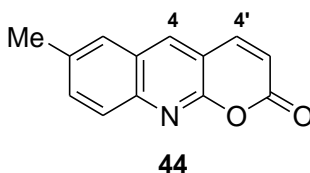
Dans la préparation du 7-méthyl-2H-pyrano[2,3-b]quinoléin-2-one **44**, deux modes opératoires ont été utilisés:

**Méthode A :** Dans un ballon de 100 mL, on introduit (220 mg,1.0 mmol) de l'acide quinoléique **39** précédemment préparé et 10 g de PPA, puis on porte le mélange réactionnel à 190°C pendant 3h. Après refroidissement, on ajoute 50 mL de H<sub>2</sub>O (pour diminuer la viscosité de mélange) puis on extrait le produit organique avec de l'acétate d'éthyle (30 mL). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre, filtrée puis le solvant est éliminé sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). (Rdt=45%)

**Méthode B :** A un mélange constitué de 6.2 g de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> et 4.0 mL de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, on ajoute (220 mg ,1.0 mmol) de l'acide quinoléique **39** précédemment préparé, puis on porte le mélange réactionnel à 150°C pendant 3h. Après refroidissement, on ajoute 50 mL de H<sub>2</sub>O (pour diminuer la viscosité de mélange) puis on extrait le produit organique avec de l'acétate d'éthyle (30 mL). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre, filtrée puis le solvant est

éliminé sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). (Rdt=78%)

C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>  
 Masse moléculaire: 211.22 g.mole<sup>-1</sup>  
 Rendement. 78 %  
 Solide blanc  
 T.fus = 215°C.

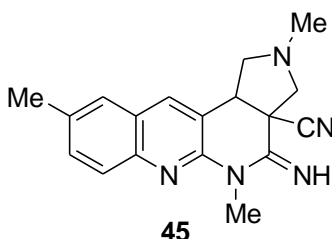


**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.29 (H-4, s, 1H), 7.98 (H-4', d, *J*=9.2, 1H), 7.82 (H-8, d, *J*=9.6, 1H), 7.69-7.67 (H-7, H-5, m, 2H), 6.54 (H-3', d, *J*=9.2, 1H), 2.58 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

### VII.3. Préparation de composé tétra-cyclique 45

**Mode opératoire général :** Dans un ballon bicol de 100 mL surmonté d'un réfrigérant et muni d'un séparateur de Dean-Stark, on place 1.0 mmol. (243 mg) du composé **40** dans le toluène anhydre (20 mL). On ajoute sous agitation magnétique, 2eq. de *N*-méthylglycine (180 mg) puis, par petites portions, 5eq. de *para*.formaldehyde (150 mg). Le mélange est maintenu au reflux du solvant jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). Le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié sur une colonne de gel de silice en utilisant le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> comme éluant.

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>  
 Masse moléculaire: 305,16 g.mole<sup>-1</sup>  
 Rendement 65%  
 Huile jaune



**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.88-7.86 (H-4, H-8, m, 2H), 7.55-7.53 (H-7, H-5, m, 2H), 4.15-4.09 (H, m, 1H), 3.73 (N-CH<sub>3</sub>, s, 3H), 3.72-3.69 (H, m, 1H), 3.40-3.38 (H-, m, 1H), 3.22-3.19 (H-, m, 1H), 2.73-2.70 (H-, m, 1H), 2.54 (CH<sub>3</sub>, s, 3H), 2.42 (N-CH<sub>3</sub>, s, 3H), 1.62 (NH, s<sub>L</sub>, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 160.9 (C), 156.1 (C), 147.3 (C), 145.7 (C), 136.0 (C), 135.5 (CH), 134.4 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 124.3 (C), 115.6 (C), 113.8 (C), 91.1 (CH), 70.6 (CH<sub>2</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 38.1 (N-CH<sub>3</sub>), 30.2 (N-CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>).

Les différents thèmes abordés au cours de ce travail concernent la chimie des hétérocycles et particulièrement celui de la synthèse de molécules polycycliques à objectif thérapeutique, et s'articulent autour de la même structure de base, le noyau quinolyle

Chacune des parties est illustrée, par des exemples choisis portant sur l'intérêt des dérivés de la quinoléine en rapport avec le thème abordé ainsi que les diverses méthodes de préparation utilisées pour la préparation des différentes séries de composés. Tous les composés préparés au cours de cette thèse utilisent le 2-chloro-6-méthylquinolyl-3-carbaldéhyde comme seul et unique matériau de base.

La première partie, qui est composé de deux chapitres, est consacrée principalement à la synthèse et l'évaluation de l'activité antimicrobienne de dérivés de la 2-phénylquinoléine diversement fonctionnalisés et porteurs principalement d'une fonction amine, amide ou ester, ou d'un hétérocycle en position 3.

Le premier chapitre intitulé : « *Les dérivés de la 2-phénylquinoléine : synthèse et réactivité* ». Trois séries de dérivés de la 2-phénylquinoléine portant en position 3 respectivement une fonction amide, ester et amine liés à des groupements divers (chaîne alkyle linéaire ou ramifiée et de longueur variée, cycle saturé à cinq et six chaînons et cycles aromatiques) ont été préparés. De même l'incorporation de groupement amine dans la partie benzénique du noyau quinolyle en position 5 a été réalisée. La fonctionnalisation du méthyle aromatique en position 6 a été également explorée. Ainsi la réaction d'halogénéation (bromation) par la NBS peut être orientée sélectivement vers la formation du produit mono ou dibromé. L'addition de la morpholine au dérivé monobromé donne le dérivé aminé alors que l'oxydation par  $\text{AgNO}_3$  du 6-(dibrométhyl)-2-chloroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle génère la fonction aldéhyde.

Dans le deuxième chapitre intitulé : « *Préparation de 3-hétérocycle-2-phénylquinoléines* », de par la diversité des composés préparés, plusieurs approches ont été développées. Diverses grandes réactions de la chimie organique tel que la réaction de substitution, la réaction d'addition-élimination (aldolisation), la cycloaddition, l'oxydation, la réduction et autres méthodes de synthèse apparentées ont été utilisées pour la préparation des différents composés. Ainsi quelques dérivés de la 2-phénylquinoléine porteurs d'hétérocycles divers en position 3 tels le cycle pyrazole, pyrrole, oxazole, oxazolone, coumarine et autre quinolyle, ont été préparés et caractérisés.

L'évaluation de l'activité antimicrobienne aussi bien des composés préparés dans le premier chapitre que celle des dérivés de 3-hétéroaryl-2-phénylquinoléine (2<sup>ème</sup> chapitre) a été également

réalisée. Les produits préparés ont été testés sur cinq souches bactériennes homologuées (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et *Salmonella thipymurium*) en utilisant deux méthodes différentes : la méthode de diffusion (Disk-diffusion method) et la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI). L'analyse des résultats obtenus montre que la plupart des composés testés possèdent une activité inhibitrice envers les souches sélectionnées et certains d'entre eux possèdent un pouvoir bactéricide remarquable (CMI  $\leq$  50  $\mu\text{g/mL}$ ).

La deuxième partie de cette thèse intitulée : « *Préparation de dérivés polycycliques condensés* », porte sur la préparation de polycycles condensés fonctionnalisés à partir du même matériau de départ, 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine. Des dérivés analogues de 1,2-dihydro-1,8-naphthydrine porteurs d'un groupement méthyle en 1, d'une fonction imine (oxo) en position 2 et d'un groupement carbonitrile (carboxylate) en 3 (composés **38-41**), ainsi qu'un aza-analogue de coumarine, le benzo[6,7]-12-méthyl-8-azacoumarine (composé **44**) ont été préparés. La réactivité de dérivés de benzo[6,7]-8-azacoumarine et de benzo[6,7]-2-imino-1,2-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carbonitrile vis-à-vis de la réaction 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine non stabilisé, a été également explorée. Ainsi l'addition d'ylure d'azométhine non stabilisé, généré *in situ* par décarboxylation thermique de la *N*-méthyl-5-oxazolidinone, au benzo[6,7]-12-méthyl-8-azacoumarine **44** n'a pas lieu (on récupère le dipolarophile intacte), par contre l'addition du benzo[6,7]-2-imino-1,12-diméthyl-1,2-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carbonitrile **38**, s'effectue correctement et conduit au cycloadduit attendu : le composé tétracyclique **45**, avec un bon rendement.

Les rendements sont satisfaisants et les structures de tous les composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN  $^1\text{H}$  et C-13, et diffraction des rayons X).

En résumé, ce travail nous permis de préparer plusieurs séries de composés originaux, dérivés de la 2-phénylquinoléine porteurs de fonctionnalités diverses, et d'évaluer leur activité biologique envers des souches microbiennes homologuées. Un certain nombre de polycycles condensés nouveaux ont été préparés et le comportement de certains d'entre eux vis-à-vis de la cycloaddition 1,3-dipolaire a également été exploré.

1. Eicher, T.; Hauptmann, S. in *“The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Syntheses and Applications”*. 2nd Ed., eds Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Germany, **2003**.
2. (a) Ali, M. M.; Ismail, M. F.; El-Gaby, M. S. A.; Zahran, M. A.; Ammar, Y. A. *Molecules*, **2000**, *5*, 864-873. (b) Nasser, A. H. *Molecules*, **2000**, *5*, 826-834. (c) Rao, G. W.; Hu, W. X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3174–3176. (d) Pandey, S. K.; Singh, A.; Nizamuddin, A. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1188-1197. (e) Nasveld, P.; Kitchener, S. *Trans. R.Soc. Trop. Med. Hyg.* **2005**, *99*(1), 2-5. (f) Kournetsov, V. V.; Mendez, L. Y. V.; Gomez, C. M. M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 141. (g) Leatham, P.A.; Bird, H. A.; Wright, V.; Seymour, D.; Gordon, A. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* **1983**, *6*(2), 209-211. (h) Denny, W. A.; Wilson, W. R.; Ware, D. C.; Atwell, G. J.; Milbank, J. B.; Stevenson, R. J. *U. S. Patent.* **2006**, 7064117. (i) Mahamoud, A.; Chevalier, J.; Davin-Regli, A.; Barbe, J.; Pages, J. M. *Curr. Drug Targ.* **2006**, *7*(7), 843-847. (j) Muruganantham, N.; Sivakumar, R.; Anbalagan, N.; Gunasekaran, V.; Leonard, J. T. *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, *27*(10), 1683-1687 (k) Wilson, W. D.; Zhao, M.; Patterson, S.E.; Wydra, R. L.; Janda, L.; Strekowski, L.; Schinazi, R. F. *Med. Chem. Res.* **1992**, *2*, 102-110.
3. (a) Rezig, R.; Chebah, M.; Rhouati, S.; Ducki, S.; Lawrence, N.; *J. Soc. Alger. Chim.* **2000**, *10*, 111. (b) Moussaoui, F.; Belfaitah, A.; Debache, A.; Rhouati, S. *J. Soc. Alger. Chim.* **2002**, *12*, 71. (c) Kedjadja, A.; Moussaoui, F.; Debache, A.; Rhouati, S.; Belfaitah, A. *J. Soc. Alger. Chim.* **2004**, *14*, 225. (d) Menasra, H.; Debache, A.; Rhouati, S.; Belfaitah, A. *J. Alger. Med.* **2004**, *13*, 73. (e) Bouraiou, A.; Debache, A.; Rhouati, S.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 329.
4. (a) Atwell, G. J.; Bos, C. D.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1048-1052. (b) Atwell, G. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 396-401.
5. (a) Krishnamurthy, M.; Gooch, B. D.; Beal, P. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 63-66. (b) Bennacef, I.; Perrio, C.; Lasne, M.; Barre, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2161-2165.
6. (a) Nilsson, J.; Nielsen, E.; Liljefors, T.; Nielsen, M.; Sterner, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5713-5716. (b) Jason, M. E.; Robert, W. C.; Mark, C.; Gary, G. C.; Peter, H. H.; Brian, A. J.; MacLeod, A.; Rose, M.; Georgina, M. L.; Elena, M.; Fraser, M.; Michael, R.; Inmaculada, R.; Michael, G. N. R.; Bindi, S.; Kwei, L.T.; Brian, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5748-5751.
7. (a) Simeon, M.; John, N.; Georgia, L.; Eleni, Vasiliki, K. G.; Dimitrios T.; Pavlos, N. Nikolaos, C.; Georgios, T. *.Int. J. Antimicrob. Agents*, **2007**, *29*, 742-744. (b) Kaila, N.; Janz, K.;



- DeBernardo, S.; Bedard, P.W.; Camphausen, R.T.; Tam, S.; Tsao, D. H. H.; Keith J. C.; Nutter, C. N.; Shilling, A.; Sciame, R. Y.; Wang, Q. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 21-39.
8. (a) Castagnolo, D.; Manetti, F.; Radi, M.; Bechi, B.; Pagano, M.; De Logu, A.; Meleddu, R.; Saddi, M.; Botta, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5716-5721. (b) Iwanowicz, E. J.; Watterson, S. H.; Guo, J.; Pitts, W. J.; Murali Dhar, T. G.; Shen, Z.; Chen, P.; Gu, H. H.; Fleener, C. A.; Rouleau, K. A.; Cheney, D. L.; Townsend, R. M.; Hollenbaugh D. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2059-2063. (c) Kargaokar, S. S.; Patil, P. H.; Shah, M. T.; Parekh, H. H. *Indian J. Pharm. Sci.* **1996**, *58*, 222-225.
9. Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 223.
10. (a) Korolhovas, A.; Burckhalthre, J. H. "Essentials of Medicinal Chemistry". Ed. Wiley Interscience Pub. New York, **1983**, p. 404. (b) Budavan, S. M.; Rahway, N. J. "The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, Biologicals", 11th Ed. **1989**. (c) Dorvault, F. "L'Officine", XXIe Ed., eds. Vigot, Paris, **1982**, pp.316, 346, 1017. (d) Pocidalò, J. J. "Les nouvelles quinolones", Ed. Arnette, Paris. **1985**. (e) Allain, P. "Les médicaments", 3ème Ed., CdM Editions, **2000**. (f) Wright, C. W.; Jaddac-Kyereme, J.; Breen, A. G.; Brown, J. E.; Cox, M. F.; Croft, S. L.; Gokcek, Y.; Kendrick, H.; Phillips, R. M.; Pollet, P. L. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3187. (g) Sahu, N. S.; Pal, C.; Mandal, N. B.; Banerjee, S.; Raha, M.; Kundu, A. P.; Basu, A.; Ghosh, M.; Roy, K.; Bandyopadhyay, S. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1687. (h) Gaudernak, E.; Seipelt, J.; Triendl, A.; Grassauer, A.; Kuechler, E. *J. Viro*, **2002**, *76*, 6004. (i) Inda, A.; Nishino, H.; Kuchide, M.; Takayasu, J.; Mukainaka, T.; Nobukuni, Y.; Okuda, M.; Tokuda, H. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 1282.
11. (a) Solomon, W. "The Chemistry of Alkaloids", Van Nostrand Reinhold. Ed. S. W. Pelletie, New York, **1970**, p. 301. (b) Wade, J. J. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 941. (c) Dorvault, F. «L'officine», XXIe Ed., eds. Vigot, **1982**, p. 1331.
12. Allinger, N. L.; Cava, M. P.; De Jong, D. C.; Johnson, C. R.; Lebel, N. A.; Stevens, C. A. «Chimie Organique ». Edscience/ Mc Graw- Hill, **1975**, p. 774.
13. (a) Su, X. Z.; Kirkman, L. A.; Fujioka, H.; TWellems, T. E. *Cell.* **1997**, *91*, 593. (b) Dorvault, F. « L'Officine », XXIe Ed., eds. Vigot, Paris, **1982**, p. 1725.
14. Dorvault, F. « L'Officine », XXIe Ed., eds. Vigot, Paris, **1982**, p. 1065.
15. Dorvault, F. « L'Officine », XXIe Ed., eds. Vigot, Paris, **1982**, p. 346.
16. Milne, G. W. A. "Gardener's commercially Important Chemicals synonyms, Trade Names, and properties". John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, **2005**, pp 339.
17. Krishnamurthy, M.; Barry D. Gooch, B. D.; Beal, P. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 63-66

18. (a) Laalaoui, K.; Bendjeddou, D.; Menasra, H.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Satta, D. *J. Egypt. Ger. Soc. Zool*, **2003**, 41A, 255. (b). Laalaoui, K. «*Thèse de doctorat d'état*», Université Mentouri-Constantine, **2003**.
19. (a) Bouraiou, A. «*Mémoire de magistère*». **2004**, Université Mentouri-Constantine. (b) Daoud, F.; Bahi, D. «*Mémoire d'ingénieur d'état*». **2005**. Université Mohamed Boudiaf. M'sila.
20. (a) Ladraa, S.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Acta Cryst.* **2009**, C65, o475-o478. (b) Belfaitah, A.; Ladraa, S.; Bouraiou, A.; Benali Cherif, N.; Debache, A.; Rhouati, S. *Acta Cryst.* **2006**, E62, o1355.
21. Dawson, L. A.; Cato, K. J.; Scott, C.; Watson, J. M.; Wood, M. D.; Foxton, R.; de la Flor, R.; Jones, G.A.; Kew, J. N.; Cluderay, J. E.; Southam, E.; Murkitt, G. S.; Gartlon, J.; Pemberton, D. J.; Jones, D. N.; Davies, C. H.; Hagan, J. *Neuropsychopharmacology*. **2008**, 33(7), 1642-1652.
22. Bennacef, I.; Tymciu, S.; Dhilly, M.; Lasne, M. C.; Debruyne, D.; Perrio C.; Barré, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 4533-4541
23. Zhao, Y. L.; Chen, Y. L.; Shuo, F.; Cherng, C.; Tzeng, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 792-797.
24. Krishnamurthy, M.; Gooch, B. D.; Beal, P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 639-645.
25. Dorvault, F. «*L'Officine*», XXIIe Ed., eds. Vigot, Paris, **1982**, p. 35.
26. Boa, A. N.; Clark, S.; Hirst, P. R.; Westwood, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9299-9302.
27. Toshima, K.; Takano, R.; Maeda, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3733-3735.
28. Heck, R. F. «*Palladium Reagents in Organic Synthesis*». Ed. Academic-Press, London, **1985**.
29. (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470. (b) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46-49. (c) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084-121.
30. Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508-524.
31. Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5905-5911.
32. (a) Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics*, **1998**, 17, 954-959. (b) Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8978-8985.
33. Salomon, C. J.; Davelon, G. O.; Mascaretti, O. A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9220-9222
34. Roshchin, A. I.; Bumagin, N. A.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 125-128.

35. Maleczka, R. E.; Terstiege, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9622-9623.
36. (a) Suzuki, A. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178-184. (b) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419-422. (c) Miyamura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *97*, 2457-2483. (d) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.
37. Alacid, E.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2321-2327.
38. Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034-5037.
39. Liu, L.; Zhang, Y.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6122-6125.
40. Zhang, G. *Synthesis* **2005**, *4*, 537-542.
41. Yanmei, W.; Azhong, W.; Huanfeng, J.; Shifa Z.; Liangbin H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5736-5739.
42. (a) Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowsky, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1981**, 1520. (b) Meth-Cohn, O.; Taylor, D. N.; *Tetrahedron*, **1995**, *47*, 12870-12882. (c) Meth-Cohn, O.; Rhouati, S.; Tarnowsky, B.; Robinson, A. *J. Chem. Soc. Perkins Trans. I*, **1981**, 1957. (d) Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowsky, B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *33*, 3211.
43. Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. «*Traité de chimie organique*», 4e Ed., eds. De Boeck, Bruxelles, **2004**, pp. 637- 641.
44. Silverstein, R. M.; Basler, C. G.; Morill, C. T. «*Identification spectrométrique de composés organique*», 1ere Ed., eds. De Boeck université, Bruxelles, **2004**.
45. Delaby, R.; Tsatsas, G.; Lusinchi, X.; Jendrot, M.C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1956**, 1294-1297.
46. Saudi, M. N. S.; Rostom, S. A. F.; Fahmy, H. T. Y.; El Ashmawy, I. M. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2003**, *336*, 165.
47. Chandrakantha, B.; Shetty, P.; Nambiya, V.; Isloor, N.; Isloor, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1206-1210.
48. Otera, J. «*Esterification: Methods, Reactions, Applications*». Ed. Wiley-VCH GmbH and KGoA, **2003**, p. 22.
49. Pucci, D.; Bloise, R.; Bellusci, A.; Bernardini, S.; Ghedini, M.; S. Pirillo, S.; Valentini, A.; Crispini, A. *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101*, 1013-1022.
50. Fryatt, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1667-1687.
51. A. Bourderieux, «*Synthèse d'hybrides d'indolocarbazoles et de la caulersine, composés à visée antitumorale*». Thèse de doctorat, Université d'Orléans (France), **2007**.
52. Soerens, D.; Sandrin, J.; Ungemach, F.; Mokry, P.; Wu, G. S.; Yamanaka, E.; Hutchins, L.; Di-Pierro, M.; Cook, J. M.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 535-545.

53. Burla, M. C.; Caliandro, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; De Caro, L.; Giacobazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R., *J. Appl. Cryst.* **2005**, *38*, 381.
54. Sheldick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112-122.
55. Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565.
56. Brandenburg, K.; Berndt, M. “*Diamond, Crystal Impact*”. Bonn, Germany, **2001**.
57. (a) Massi, B. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 2719-2730. (b) Priestley, I. J. G.; Muxworthy, J. P.; Atherton, J. H.; Lennon, M.; Brown, S. M. *US Patent 5,952,531*, *Sept. 14*, **1999**.
58. Couch, G. D.; Philip, C.; Burke, J.; Knox, R. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2816-2823.
59. Ghlap, A. R.; Toti, K. S.; Shirazi, F.; Kumari, R.; Bhat, M. K.; Deshpande, M. V.; Srinivasane, K. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6705-6715.
60. Kihel, A. E.; Benchidmi, M.; Essassi, E. M.; Bauchat, P.; Danion-Bougot, R. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2435-2445.
61. Warner, P.; Barker, A. J.; Jackman, A. L.; Burrows, K. D.; Roberts, N.; Bishop, J. A. M.; O'Connor, B. M.; Hughes, L. R. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2761– 2768.
- 62.
63. Burla, M. C.; Caliandro, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; De Caro, L.; Giacobazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Cryst.* **2003**, *38*, 381-388.
64. Goker, H.; Boykina, D. W.; Yıldız, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13* 1707-1714.
65. Blaney, F. E.; Raveglia, L. F.; Artico, M.; Cavagnera, S.; Datrois, C.; Farina, C. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1689.
66. Couch, G. D.; Burke, P. J.; Knox, R. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron*, **2008**, *28*, 16-28.
67. Neu, H. C. *Med. Clin. N. Am.* **1988**, *72*, 555.
68. Ghannoun, M.; Rice, B. L. *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 501.
69. Lorian, V. “*Antibiotics in laboratory medicine*”, 5th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia USA. 2005.
70. (a) Di Santo, R.; Costi, R.; Forte, M.; Galeffi, C. *Arkivok*, **2004**, *5*, 181. (b) Velker, J.; Roblin, J. P.; Neels, A.; Stoeckli-Evans, H.; Klaerner, F. G.; Gehrke, J. S.; Neier, R. *Synlett.* **1999**, 925.
71. Zaika, L. L. *J. Food Safety*, **1988**, *9*, 97.
72. Smith, M. D.; Navilliat, P. L. *J. Microbiol. Meth.*, **1997**, *28*, 21.
73. Mann, C. M.; Markham, J. L. *J. Appl. Microbiol.* **1998**, *84*, 538.
74. Lahlou, M. *Phytotherap. Res.* **2004**, *18*, 435.

75. Beylier-Maurel, F. M. F. *Rivista Italia EPPOS*, **1976**, 58, 283-286.
76. (a) Cruickshank, R.; Duguid, J. P.; Marion, B. P.; Swain, R.H. A. "Medicinal Microbiology". 12th ed. Eds. Churchill- Livingstone: London, **1975**, Vol. II, pp. 196-202. (b) Collins, A. H. "Microbiological Methods". 2nd Ed., eds. Butterworth, London, **1976**.
77. Fauchère, J. L.; Avril, J. L. « *Bactériologie générale et médicale* » Ed. Ellipses, **2002**.
78. Tharib, S. M.; Gnan, S. O.; Veitch, G. B. A. *J. Food. Prot.* **1988**, 48, 681.
79. Deans, S. G.; Ritchie, G. *Int. J. Food Microbiol.* **1987**, 5, 162.
80. M. Lis-Balchin, M.; Hart, S. L. *Phytotherap. Res.* **2000**, 14, 623.
81. Burt, S. A.; Reinders, R. D. *Lett. Appl. Microbiol.* **2003**, 36, 162.
82. Faleiro, M. L.; Miguel, M. G. *Lett. Appl. Microbiol.* **2003**, 36, 35.
83. Kunle, O.; Okogun, J. *Phytomed.* **2003**, 10, 59.
84. Ben Jannet, H.; Harzallah, F.; Mighri, Z.; Simmonds, M. S. J.; Blaney, W. M. *Fittoterapia*, **1999**, 71, 105.
85. Milcent, R. « *Chimie Organique Hétérocyclique* ». EDP Sciences, Paris, **2003**, p.769.
86. (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 476. (b) Egan, T. J. *Exp. Opin. Ther. Pat.* **2001**, 11, 185. (c) Phillips, O. A. *Cur. Opin. Invest. Drugs*, **2005**, 6, 768. (d) Kouznetsov, V. V.; Mendez, L. Y.; Vargas, G.; Carlos, M. M. *Cur. Org. Chem.* **2005**, 9, 141.
87. (a) Jackson, A.; Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1319. (b) B. P. Kansagra, B. P.; Bhatt, H. H.; Parikh, A. R. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 10, 5. (c) Schroderet, M. *Pharmacology*, **1989**, 1, 636.
88. (a) Joseph, B.; Darro, F.; Behard, A.; Lesur, B., Collignon, F., Decaestecker, C.; Frydman, A.; Guillaumet, G.; Kiss, R. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2543. (b) Solomon, W. "The Chemistry of Alkaloids", Edited by S. W. Pelletier, New York: Van Nostrand Reinhold, **1970**, p. 301.
89. Jia, C-S., Zhang, Z.; Tu, S-J.; Wang, G-W. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 104.
90. (a) Dietrich, S. A.; Lindauer, R.; Stierlin, C.; Gertsch, J.; Matesanz, R.; Notararigo, S.; Diaz, J. F.; Altmann, K. H. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 10144. (b) Rodriguez Sarmiento, R. M.; Nettekoven, M. H.; Taylor, S.; Plancher, J. M.; Richter, H.; Roche, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4495. (c) Wei, L.; Zhang, Z.-W.; Wang, S.-X.; Ren, S.-M.; Jiang, T. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, 74, 80. (d) Kouznetsov, V. V.; Gomez-Barrio, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3091. (e) Sanchez, M.; Meunier, B. U.S. Patent Appl. Publ. **2006**, U.S. 2006025327 CA 144: 192032; (g) Ma, Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1193.
91. (a) Denny, W. A.; Rewcastle, G. W.; Baguley, B. C. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 814. (b) Castagnolo, D.; Manetti, F.; Radi, M.; Bechi, B.; Pagano, M.; De Logu, A.; Meleddu, R.; Saggi,

- M.; Botta, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5716-5721; (c) Iwanowicz, E. J.; Watterson, S. H.; Guo, J.; Pitts, W. J.; Murali Dhar, T. G.; Shen, Z.; Chen, P.; Gu, H. H.; Fleener, C. A.; Rouleau, K. A.; Cheney, D. L.; Townsend, R. M.; Hollenbaugh, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2059.
92. (a) Di Santo, R.; Costi, R.; Forte, M.; Galeffi, C. *Arkivok*, **2004**, *5*, 181. (b) Velker, J.; Roblin, J. P.; Neels, A.; Stoeckli-Evans, H.; Klaerner, F. G.; Gehrke, J. S.; Neier, R. *Synlett*, **1999**, 925.
93. Spada, A. P.; Maguire, M. P.; Persons, P. E.; M.; Myers, M. R. *PCT Int. Appl.* **1992**.
94. Khunt, R. C.; Datta, N. J.; Bharmal, F. M.; Mankad, G. P.; Parikh, A. R. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *10*, 97.
95. McArthur, A. K.; Mitchell, S. S.; Tsueng, G.; Rheingold, A.; White, J. D.; Grodberg, J.; Lam, K. S.; Potts, B. C. M. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1734-1737.
96. (a) Kashman, Y.; Goldshlager, G.; Gravalos, M.; Schleyer, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 997. (b) Heinrich, M.; Steglich, W.; Banwell, M.; Kashman, Y. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9239.
97. Luo, Z-G.; Zeng, C-C.; Wang, F.; He, H-Q.; Wang, C-X.; Du H-G.; Hu, L-M. *Chem. Res. Chinese Universities*, **2009**, *25*(6), 841-845.
98. Borioni, A.; Mustazza, C.; Sestilli, I.; Sbraccia, M.; Turchetto, L.; Del Giudice, M. R. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, *340*, 17-25.
99. Alliouche, H.; Bouacida, S.; Roisnel T.; Belfaitah, A. *Acta Cryst.* **2011**, E67, o1754-1755.
100. Alliouche, H.; Bouacida, S.; Roisnel T.; Belfaitah, A. *Acta Cryst.* **2012**, E68, o12492.
101. (a) Bouraiou, A.; Debache, A.; Rhouati, S.; Benali-Cherif, N.; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Op. Org. Chem. J.* **2010**, *4*, 1-7.
102. Bouraiou, A.; Berrée, F.; Bouacida, S.; Carboni, B.; Debache, A.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 374-377
103. Hayour, H.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Berrée, F.; Carboni, B.; Roisnel, T.; Belfaitah, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4868-4871.
104. (a) Bhat, B.; Bhaduri, P. A. *Synthesis*, **1984**, 673-676. (b) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647-2650.
105. Lawrence, N. J.; Rennison, D.; McGown, A. T.; Ducki, S.; Gul, L. A.; Hadfield, J. A.; Khan, N. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 421.
106. Lawrence, N. J.; McGown, A. T.; Ducki, S.; Hadfield, S. *Anti-Cancer Drug Des.* **2000**, *15*, 135.

107. (a) Wollenweber, E. “*The Flavonoids: Advances in Research since 1986*”. Harbome, J. B. Ed.; Chapman and Hall, New York, **1994**, p 259. (b) Sobottka A. M.; Werner, W.; Blaschke, G.; Kiefer, W.; Nowe, U.; Dannhardt, G.; Schapoval, E. E. S.; Schenkel, E. P.; Scriba, G. K. E. *Arch. Pharm.* **2000**, 333,205. (c) Bennett, C. J.; Caldwell, S. T.; McPhail, D. B.; Morrice, P. C.; Duthie, G. G.; Hartley, R. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2079.
108. (a) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Elguero, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 747. (b) Bhat, B. A.; Puri, S. C.; Qurishi, M. A.; Dhar, K. L.; Quzi, G. N. *Synthetic Commun.* **2005**, 35, 1135.
109. (a) Jeong, T. S.; Kim, K. S.; Kim, J. R.; Cho, K. H.; Lee, S.; Lee, W. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2719. (b) Cox, C. D.; Breslin, M. J.; Mariano, B. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1489. (c) Breslin, M. J.; Coleman, P. J.; Cox, C. D.; Culberson, J. C.; Hartman, G. D.; Mariano, B. J.; Torrent, M. *US Patent*, **2005**, 0119484A1. (d) Moustafa, O. S.; Ahmad, R. A. *Phosphorus Sulfur Silicon*, **2003**, 178, 475.
110. Flynn, B. L.; Hamel, E.; Jung, M. K. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2670
111. Xu, J.; Ma, L.; Jiao, P. *Chem. Commun.* **2004**, 1616
112. (a) Rosen, T. “*Comprehensive Organic Synthesis*”. Trost, B. M.; Fleming, I., Ed.; Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 2, p. 409-439. (b) LeBlanc, R.; Dickson, J.; Brown, T.; Stewart, M.; Pati, H. N.; Van Derveer, D.; Arman, H.; Harris, J.; Pennington, W.; Holt, H. L Jr.; Lee, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 6025
113. Simoni, D.; Grisoli, G.; Giannini, G.; Roberti, M.; Rondanin, R.; Piccagli, L.; Baruchello, R.; Rossi, M.; Romagnoli, R.; Invidiata, F-P.; Grimaudo, S.; Jung, M. K.; Hamel, E.; Gebbia, N.; Crosta, L.; Abbadessa, V.; Di Cristina, A.; Dusonchet, L.; Meli, M.; Tolomeo, M. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 723
114. Walsh, C. T.; Garneau-Tsodikova, S.; Howard-Jones, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 517-531.
115. (a) Gordee, R. S.; Matthews, T. R. *Appl. Microbiol.* **1969**, 17, 690-694. (b) Zhu, X.; Van Pee, K. H.; Naismith, J. H. *J. Bio. Chem.* **2010**, 285, 21126-21133. (c) Park, J. Y.; Oh, S. A.; Anderson, A. J.; Neiswender, J.; Kim, J. -C.; Kim, Y. C. *Lett. Appl. Microbiol.* **2011**, 52, 532-537.
116. Fumoto, Y.; Eguchi, T.; Uno, H.; Ono, N. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6518.
117. Masuda, K.; Suzuki, K. K.; Ishida-Okawara, A.; Mizuno, S.; Hotta, K. *J. Antibiot.* **1991**, 44, 533-540.
118. Palermo, J.; Rodriguez, B.; Florencia, M.; Seldes, A. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 2727.

119. Boger, D.; Boyce, C.; Labroli, M.; Sehon, C.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5.
120. Furstner, A.; Krause, H.; Thiel, O. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 6373.
121. Rudi, A.; Goldberg, I.; Stein, Z.; Frolow, F.; Benayahu, Y.; Schleyer, M.; Kashman, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 999. (b) Rudi, A.; Evan, Y.; Aknin, M.; Kashman, Y. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 832.
122. Loya, S.; Rudi, A.; Kashman, Y.; Hizi, A. *Biochem. J.* **1999**, *344*, 85.
123. (a) Jones, R. A.; Bean, G. P. *"The Chemistry of Pyrroles"*. Academic Press, London, **1977**, pp 51-57, 74-79. (b) Patterson, J. M. *Synthesis*, **1976**, 281. (c) Sundberg, R. J. *"Comprehensive Heterocyclic Chemistry II"*, Ed. Bird, C. W. Eds. Pergamon, Oxford, **1996**, Vol. 2, Chap. 2.03.
124. (a) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1635. (b) L. Knorr, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1886**, *236*, 290. (c) Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367. (d) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 299.
125. (a) Ruault, P.; Pilard, J.-F.; Touaux, B.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J. *Synlett*, **1994**, 935. (b) Fabiano, E.; Golding, B. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 3371. (c) Samajdar, S.; Becker, F. F.; Banik, B. K. *Heterocycles*, **2001**, *55*, 1019. (d) Banik, B. K.; Samajdar, S.; Banik, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 213. (e) Ferreira, P. M. T.; Maia, H. L. S.; Monteiro, L. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4491. (f) Quiclet-Sire, B.; Quintero, L.; Sanchez-Jimenez, G.; Zard, S. *Synlett*, **2003**, 75. (g) Yuguchi, M.; Tokuda, M.; Orito, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 908.
126. (a) Hantzsch, A. *Ber.* **1890**, *23*, 1474. (b) Feist, F. *Ber.* **1902**, *35*, 1538.
127. Thompson, B. B.; Montgomery, J. *Org. Lett.* 2011, *13*, 3289-3291.
128. Attanasi, O. A.; Favi, G-F.; Mantellini, F.; Moscatelli, G.; Santeusano, S. *J. Org. Chem.* 2011, *76*, 2860-2866
129. Hong, D.; Zhu, Y-X.; Li, Y.; Lin, X-F.; Lu, P.; Wang, Y-G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4668-4671.
130. Morin, M. S. T.; St Cyr, D. J.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4916-4919.
131. (a) Barton, D. H. R.; Zard, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1098. (b) Barton, D. H. R.; Kervagoret, J.; Zard, S. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7587.
132. (a) Lash, T. D.; Bellettini, J. R.; Bastian, I. A.; Couch, K. B. *Synthesis*, **1994**, 170. (b) Ono, N.; Katayama, H.; Nisuiyama, S.; Ogawa, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 707. (c) Lash, T. D.; Chandrasekar, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8767. (d) ten Have, R.; Leusink, F. R.; van Leusen, A. M. *Synthesis*, **1996**, 871. (e) Pavri, N. P.; M. L. Trudell, M. L. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 2649. (f) Spence, J. D.; Lash, T. D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1530. (g) Lash, T. D.; Werner, T. M.; Thompson, M. L.; Manley, L. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3152. (h) Ito, S.; Ochi, N.; Murashima, T.; Uno, H.; Ono, N. *Heterocycles*, **2000**, *52*, 399. (i) Lash, T. D.; Gandhi, V. *J.*



- Org. Chem.* **2000**, *65*, 8020. (j) Fumoto, Y.; Uno, H.; Tanaka, K.; Tanaka, M.; Murashima, T.; Ono, N. *Synthesis*, **2001**, 399. (k) Krishna, P. R.; Reddy, V. V. R.; Sharma, G. V. M. *Synlett.* **2003**, 161.
133. Ho, T. T. C.; Jones, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 8287-8294.
134. Escolano, C.; Jones, K. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1453-1464.
135. Fournet, A.; Vagneur, B.; Rilchomme, P.; Bruneton, J. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 2116.
136. (a) Singh, O. V.; Kapil, R. S. *Synlett.* **1992**, 751. (b) Verma, R. S.; Kumar, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9113. (c) Mphahlele, M. J.; Mogamisi, F. K.; Tsanwani, M.; Hlatshwayo, M. S.; Mampa, M. R. *J. Chem. Res. Synop.* **1999**, 706. (d) Arcadi, A.; Marinelli, F.; Rossi, E. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 13233.
137. Chang, Y. H.; Hsu, M. H.; Wang, S. H.; Huang, L. J.; Qian, K.; Morris-Natschke, S. L.; Hamel, E.; Kuo, S. C.; Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*(15), 4883-4891.
138. Kumar, K. H.; Perumal, P. T. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9531-9535.
139. (a) Murray, D. H.; Mendez, J.; Brown, S. A. "The Natural Coumarins". Ed. Wiley, New York, **1982**. (b) Murray, D. H. *Nat. Prod. Rep.* **1989**, 591.
140. O'Kennedy, R.; Thornes, R. D. "Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action". Ed. Wiley & Sons, Chichester, **1997**.
141. (a) Mitsuya, M.; Suzuki, T.; Koyama, T. *Appl. Phys. Lett.* **2000**, *77*, 3272. (b) Zabradnik, M. "The Production and Application of Fluorescent Brightening Agents". Ed. John Wiley & Sons, New York, 1992.
142. (a) Adronov, A.; Gilat, S. L.; Frechet, J. M. J.; Ohta, K.; Neuwahl, F. V. R.; Fleming, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1175. (b) Spoor, N.; Smiers, F. J.; van der Meer, F. J.; Hutten, B. A.; Van Ommen, C. H. *Thromb. Haemost.* **2012**, *108*(6), 26.
143. Momtaz, K.; Fitzpatrick T. B. *Dermatol. Clin.* **1998**, *16*(2), 227-234.
144. Hirsh, J.; Fuster, V.; Ansell, J.; Halperin, J. L. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2003**, *41*(9), 1633-1652.
145. (a) Donnelly, D. M. X.; Boland, G. "The Flavonoids: Advances in Research since 1986"; Harborne, J. B. Ed. Chapman and Hall: London, 1994, pp. 239-258.
146. Bailly, C.; Bal, C.; Barbier, P.; Combes, S.; Finet, J.-P.; Hildebrand, M.-P.; Peyrot, V.; Wattez, N. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5437.
147. Ganina, G.; Daras, E.; Bourgarel-Rey, V.; Peyrot, V.; Andresyuk, A. N.; Finet, J.-P.; Fedorov, A. Y.; Beletskaya, I. P.; Combes, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8806-8812

148. (a) Fylaktakidou, K. C.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Litinas, K. E.; Nicolaides, D. N. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 3813. (b) Zhang, W.; Pugh, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5613.
149. (a) Ukawa, K.; Ishiguro, T.; Wada, Y.; Nohara, A. *Heterocycles*, **1986**, *24*, 1931. (b) Heber, D. *Arch. Pharm.* **1987**, *320*, 402. (c) Heber, D.; Berghaus, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1353.
150. Ibrahim, S. S.; El-Shaer, H. M.; Hassan, A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*(1), 151-172.
151. Yelland, M. J.; Nikles, C. J.; McNairn, N.; Del Mar, C. B.; Schluter, P. J.; Brown, R. M. *Rheumatol.* **2007**, *46*, 135-140.
52. Bock, O. A.; Witts, L. J. *Br. Med. J.* **1961**, *2*, 665-667.
153. Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Elguero, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 747.
154. (a) Eicher, T.; Hauptman, A. "The Chemistry of heterocycles : Structure, Reactions, Synthesis and Applications". Eds. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2003**, p. 182-184. (b) Makino, K.; Kim, H. S.; Kurasawa, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 489; *Ibid. J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 321.
155. (a) Szczepankiewicz, B. G.; Liu, G.; Jae, H. S.; Tasker, A. S.; Gunawardana, I. W.; von Geldern, T. W.; Gwaltney, S. L.; Ruth Wu-Wong, J.; Gehrke, L.; Chiou, W. J.; Credo, R. B.; Adler, J. D.; Nukkala, M. A.; Zielinski, N. A.; Jarvis, K.; Mollison, K. W.; Frost, D. J.; Bauch, J. L.; Hui, Y. H.; Claiborne, A. K.; Li, Q.; Rosenberg, S. H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4416. (b) Nigam, S.; Joshi, Y. C.; Joshi, P. *Heterocycl. Commun.* **2003**, *9*(405), 88. (c) Olivera, R.; San Martin, R.; Domínguez, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7010. (d) Abdel-Fattah, A. A. A. *Synthesis*, **2005**, *2*, 245.
156. Garia, H.; Iborra, S.; Miranda, M. A.; Morera, L. M.; Primo, J. *Heterocycles*, **1991**, *32*, 1745.
157. (a) Oshumi, K.; Hatanaka, T.; Fujita, K.; Nakagawa, R.; Fukuda, Y.; Nihei, Y.; Suga, Y.; Morinaga, Y.; Akiyama, Y.; Tsuji, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3153. (b) Aggarwal, V. K.; de Vincente, J.; Bonnert, R. V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5381
158. Bhate, D.S.; Hulyalkar, R. K.; Menon, S. K. *Experientia*, **1960**, *16*, 504-505.
159. (a) Joshi, B. S.; Taylor, W. I.; Bhate, D. S.; Karmarkar, S. S. *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 1437-1439. (b) Naik, S. R.; Harindran, J.; Varde, A.B. *J. Biotechnol.* **2001**, *88*, 1-10. (c) Zhang, M-Z.; Chen, Q.; Mulholland, N.; Beattie, D.; Irwin, D.; Gu, Y-C.; Yang, G-F.; Clough, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 283-291.

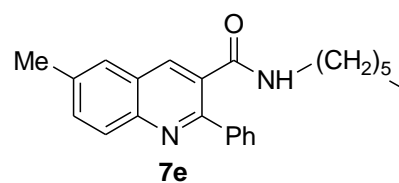
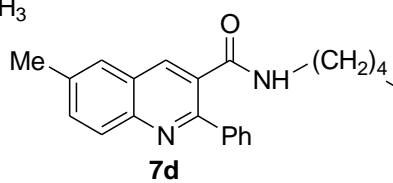
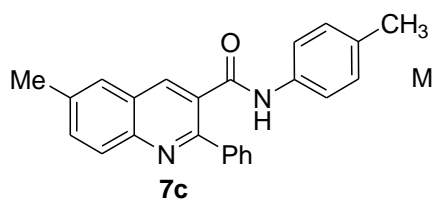
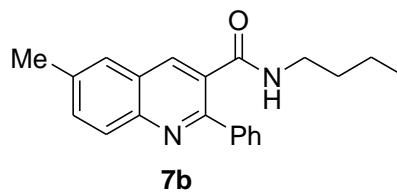
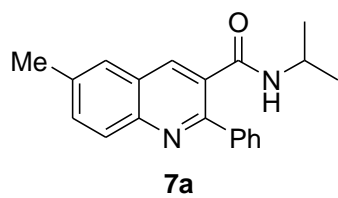
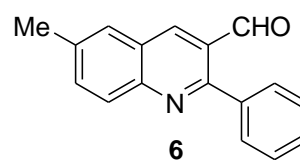
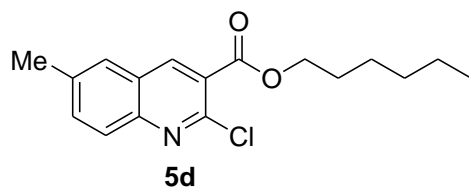
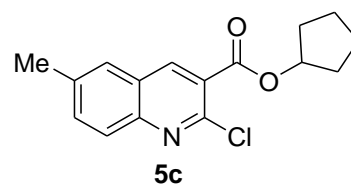
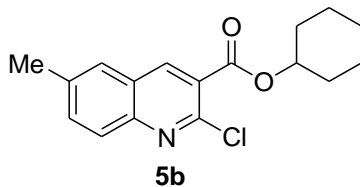
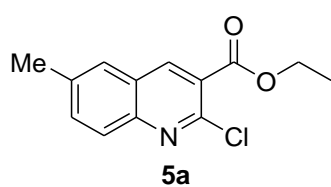
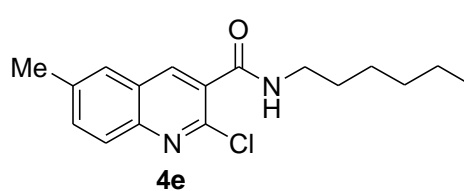
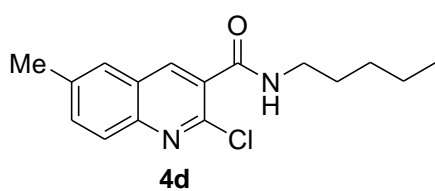
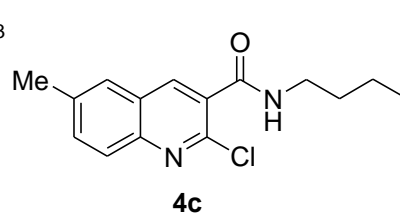
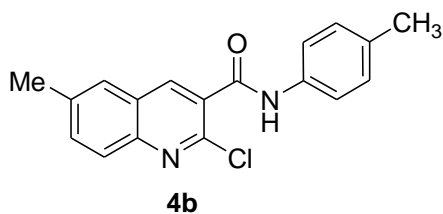
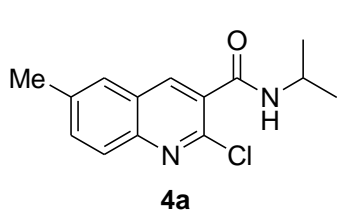
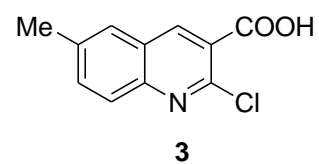
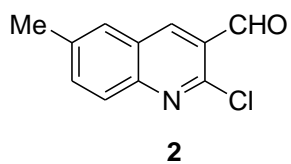
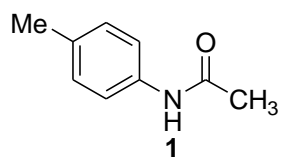
160. Meguro, K.; Tawada, H.; Sugiyama, Y.; Fujita T.; Kawamatsu, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2840.
161. Meyers, A. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 991-1002.
162. (a) Evans, D. A.; Takacs, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4233-4236. (b) Evans: D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739. (c) Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinsty, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6495-6511. (d) Enders, D.; Klatt, M. *Synthesis*, **1996**, 1403-1418. (e) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 225-227. (g) Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W. Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2253-2329.
163. (a) Wu, X-Y ; Li, X-H.; Zhou Q-L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 4143-4150. (b) Johnaon, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325-335. (c) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336-345. (c) Rechavi, D.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3467-3494.
165. Fischer, E. *Ber.* **1896**, *29*, 20.
166. (a) Minovici, S.; Nenitzescu, C. D.; Angelescu, B. *Bull. Sic. Chem. Romania*, **1928**, *10*, 149; *CA*, **1929**, *23*, 2716. (b) Comforth, J. W.; Comforth, R. H. *J. Chem. Soc.* **1949**, 1028. (c) Brossi, A.; Wenis, E. *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, *2*, 310.
167. (a) van Leusen, A. M.; Hoogenboorn, B. E.; Siderius, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2369. (b) van Leusen, A. M.; van Leusen, D. "Encyclopedia of Reagents of Organic Synthesis". Ed. Paquette, L. A., eds., Wiley: New York, **1995**, Vol. 7, pp. 4973-4979.
168. Saikachi, H.; Kitagawa, T.; Sasaki, H.; van Leusen, A. M. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 793.
169. (a) Filler, R.; Rao, Y. S. "Advanced in Heterocyclic Chemistry". Ed. Katritzky, A. R. and Boulton, A. Y. eds. Academic Press, Inc. New York, **1977**, Vol. 21, pp. 175-206. (b) Kumar, P.; Mishra, H. D.; Mukerjee, A. K. *Synthesis*, **1980**, *10*, 836. (c) Mukerjee, A. K. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1077. (d) Cornforth, J.; Ming-hui, D. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1991**, 2183. (e) Combs, A. P.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6419.
170. Erlenmeyer, E. *Ann.* **1893**, *275*, 1. (b) Plöchl, J. *Ber.* **1883**, *16*, 2815; *Ibid. Ber.* **1884**, *17*, 1616.
171. Li, J-J.; Corey, E. J. "Name Reactions in Heterocyclic Chemistry". Eds. John Wiley & Sons Inc. Hoboken, New Jersey (USA), **2005**, p.229.
172. Monk, K. A.; Sarapa, D.; Mohan, R. S. *Synthetic Commun.* **2000**, *30*, 3167.
173. Paul, S.; Nanda, P.; Gupta, R.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 425.

174. Knowles, W. S. *Acc. Chem Res.* **1983**, *16*, 106. (b) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946.
175. Metwally, K. A.; Abdel-Aziz, L. M.; Lashine, E. M.; Hussein, M. I.; Badawya, R. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*(24), 8675.
176. (176) Krane, B. R.; Fagbule, M. O.; Shamma, M. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 1.
177. (a) Katoh, M.; Matsune, R.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6221. (b) Guilbaud, N.; Kraus-Berthier, L.; Meyer-Losic, F.; Malivet, V.; Chacun, C.; Jan, M.; Tillequin, F.; Michel, S.; Koch, M.; Pfeiffer, B.; Atassi, G.; Hickman, J.; Pierre, A. *Clin. Cancer Res.* **2001**, *7*, 2573.
178. Marco, J. L.; de los Rios, C.; Garcí A.G.; Villarroja, M.; Carreiras, M. C.; Martins, C.; Eleuterio, A.; Morreale, A.; Orozco, M.; Luque, F. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 219.
179. Decker, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5411-5413.
180. Vázquez, M. T.; Romero, M.; Pujol, M. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 949-956.
181. Nelson, E. M.; Tewey, K. M.; Liu, L. F. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1984**, *81*, 1361-1365.
182. Sklarin, N. T.; Wiermik, P. H.; Grove, W. R.; Benson, L.; Mittelman, A. *Invest. New Drugs*, **1992**, *10*, 309-312.
183. Su, T. L. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1677-1688.
184. (a) Kawato, Y.; Terasawa, H. *Prog. Med. Chem.* **1997**, *34*, 69-109. (b) Wall, M. E.; Wani, M. C. "The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology". Ed. Cordell, G. A Academic, San Diego, USA, **1998**, Vol. 50. pp. 509-536.
185. (a) Cao, S.-G.; Wu, X.-H.; Sim, K.-Y.; Tan, B. H. K.; Vittal, J. J.; Pereira, J. T.; Goh, S.-H. *Helv. Chim. Acta.* **1998**, *81*, 1404. (b) Ito, A.; Chai, H.-B.; Shin, Y. G.; García, R.; Mejía, M.; Gao, Q.; Fairchild, C. R.; Lane, K. E.; Menendez, A. T.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6401. (c) Guilet, D.; Seraphin, D.; Rondeau, D.; Richomme, P.; Bruneton, J. *Phytochem.* **2001**, *58*, 571. (d) Chaturvedula, V. S. P.; Schilling, J. K.; Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 965. (e) Jenett-Siems, K.; Kohler, I.; Kraft, C.; Beyer, G.; Melzig, M. F.; Eich, E. *Pharmazie*, **2002**, *57*, 351.
186. Itoigawa, M.; Ito, C.; Tan, H. T.-W.; Kuchide, M.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Furukawa, H. *Cancer Lett.* **2001**, *169*, 15
187. Huang, C.-K.; US Patent 5648378, **1997**; *CA.* **1997**, *126*, 131382U.
188. Bylov, I. E.; Vasylyev, M. V.; Bilokin, Y. V. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 997.
189. Voegt, D.; Voet, J. G. "Biochimie", 2 nd Ed. eds., De Boeck Sup. **2004**, pp.1129-1132.

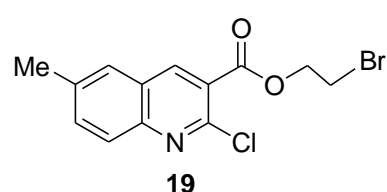
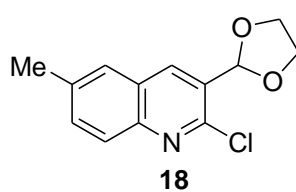
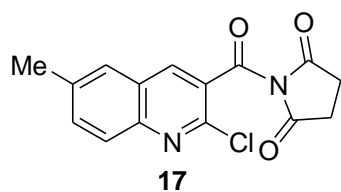
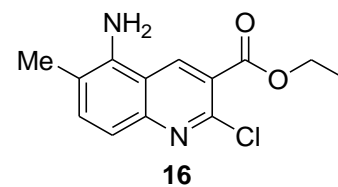
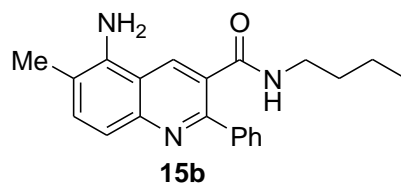
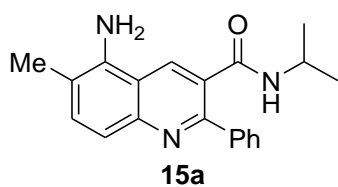
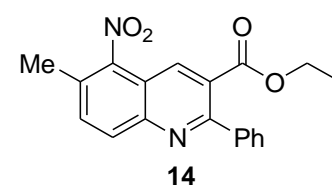
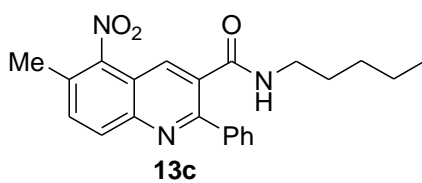
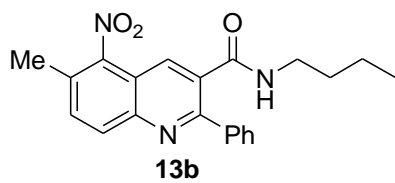
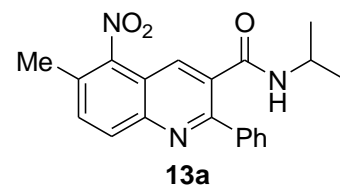
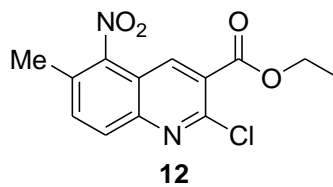
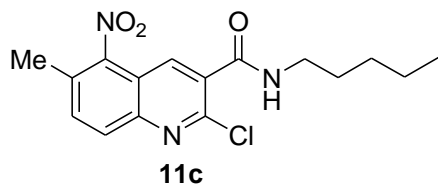
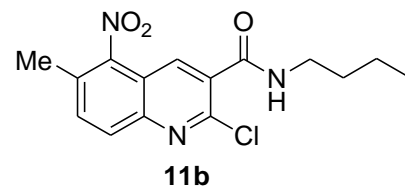
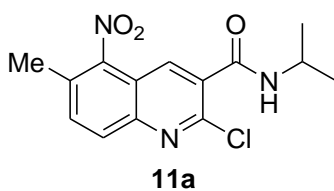
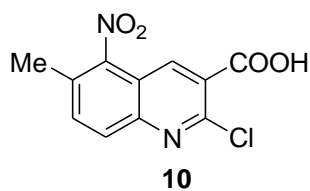
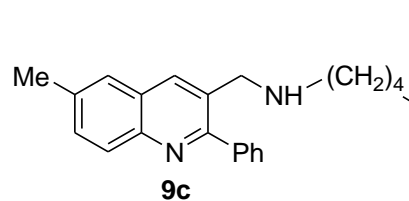
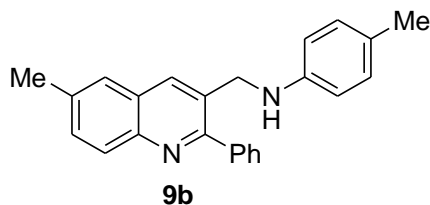
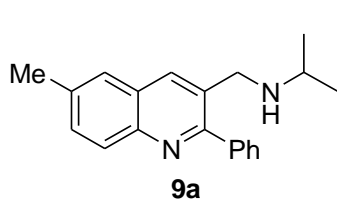
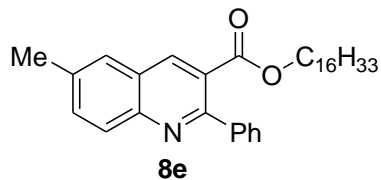
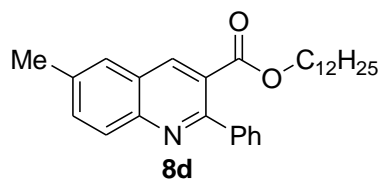
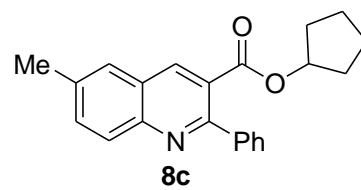
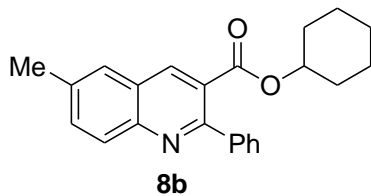
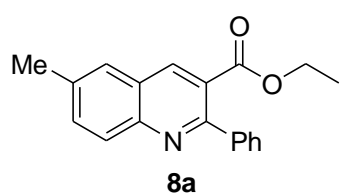
190. (a) Doshi, J. M. ; Tian, D. ; Xing, C. *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 919-928 et références incluses. (b) Kemnitzer, W.; Drewe, J.; Jiang, S.; Crogan-Grundy, C.; Tseng, B.; Kashibata, S.; Cai, S. X. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 417-423.
191. Bohn, P.; Le Fur, N.; Hagues, C.; Costantin, J.; Torquet, N.; Papamichaël, C.; Marsais, F.; Levacher, V. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2612-2618.
192. von Pechmann, H.; Duisberg, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2919-2928.
193. (a) Crawford, M.; Shaw, J. A. M. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3435. (b) Johnson, J. R. *Org. React.* **1942**, *1*, 210.
194. Jones, G. *Org. React.* **1967**, *15*, 204
195. Brafola, G.; Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F. *Heterocycles*, **1996**, *43*, 1257
196. Harayama, T.; Nakatsuka, K.; Nishioka, H.; Murakami, K.; Hayashida, N.; Ishii, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2170.
197. (a) Chakravarti, D.; Mukerjee, S. M. *J. Indian Chem. Soc.* **1937**, *14*, 725. (b) Chakravarti, D.; Bagchi, P. N. *J. Indian Chem. Soc.* **1936**, *13*, 649. (c) Sethna, S. M.; Shah, N. M. *Chem. Rev.* **1945**, *36*, 1-62. (d) Furuta, T.; Takeuchi, H.; Isozaki, M.; Takahashi, Y.; Kanehara, M.; Sugimoto, M.; Watanabe, T.; Noguchi, K.; Dore, T. M.; Kurahashi, T.; Iwamura, M.; Tsien, R. *Y Bio. Chem.* **2004**, *5*, 1119.
198. Sen, A. B.; Kakaji, T. N. *J. Indian Chem. Soc.* **1952**, *29*, 127.
199. (a) Smitha, G.; Reddy, C. S. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3997-4003. (b) Wang, L.; Xia, J.; Tian, H.; Qian, S. C.; Ma, Y. *Indian J. Chem.* **2003**, *42B*, 2097-2099. (c) Bose, D. S.; Rudradas, A. P.; Babu, M. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9195-9197. (d) Kappe, T.; Mayer, C. *Synthesis*, **1981**, 524-526. (e) Holden, M. C.; Crouch, R. D. *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 1631. (f) Kappe, T.; Ziegler, E. *Org. Prep. Proc.* **1969**, *1*, 61-62.
200. (a) Khandekar, A. C.; Khadilkar, B. M. *Synlett.* **2002**, 152. (b) Potdar, M. K.; Mohile, S. S.; Salunkhe, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9285.
201. Gu, Y.-L.; Zhang, J.; Duan, Z.-Y.; Deng, Y.-Q. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 512-516.
202. (a) Laufer, M. C.; Hausmann, H.; Hoderich, W. F. *J. Catal.* **2003**, *218*, 315-320. (b) Li, T. S.; Zhang, Z. -H.; Yang, F.; Fu, C. -G. *J. Chem. Resch. Synop.* **1998**, 38-39. (c) John, E. V. O.; Israelstam, S. S. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 240-242.
203. Stoyanov, E. V.; Mezger, J. *Molecules*, **2005**, *10*, 762-776.
204. Rajithaa, B.; Kumar, V. N.; Someshwar, P.; Madhav, J. V.; Reddy, P. N.; Reddy, Y. T. *Arkivoc*, **2006** (*xii*), 23-27.

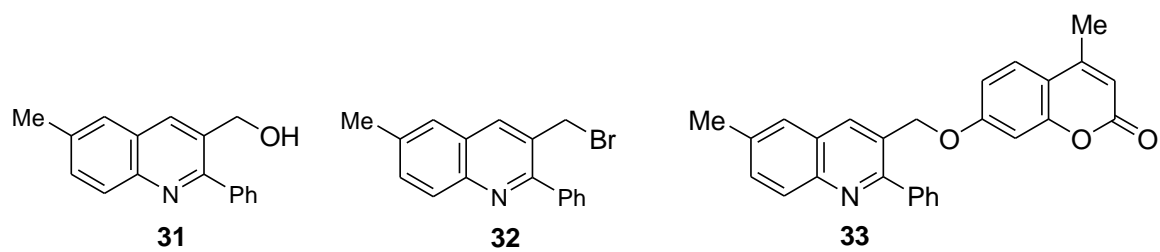
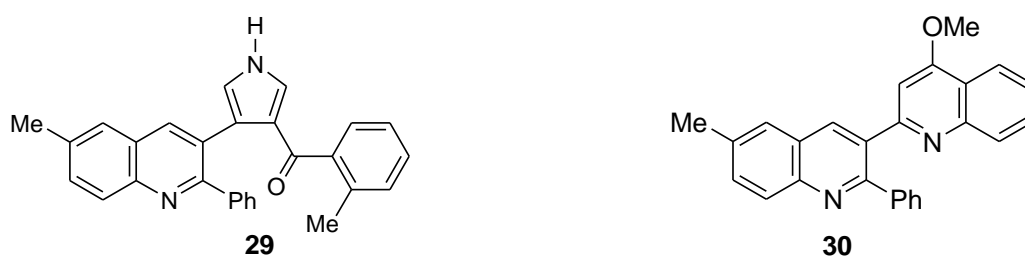
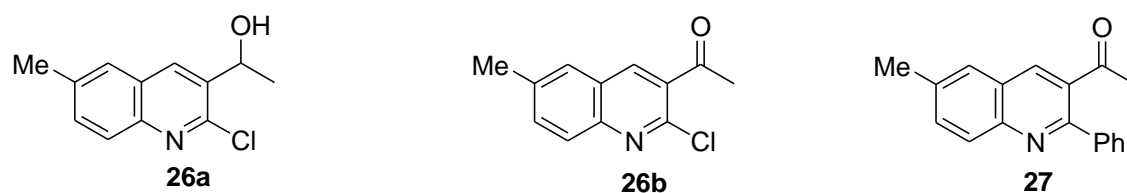
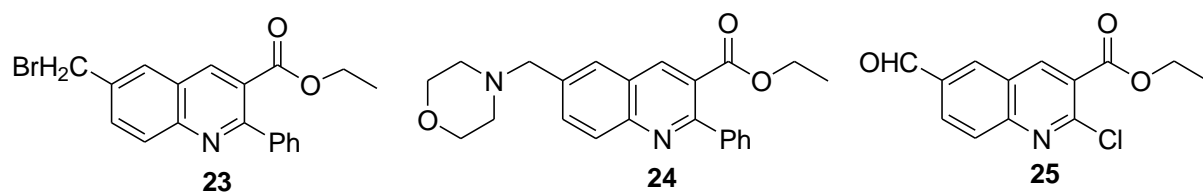
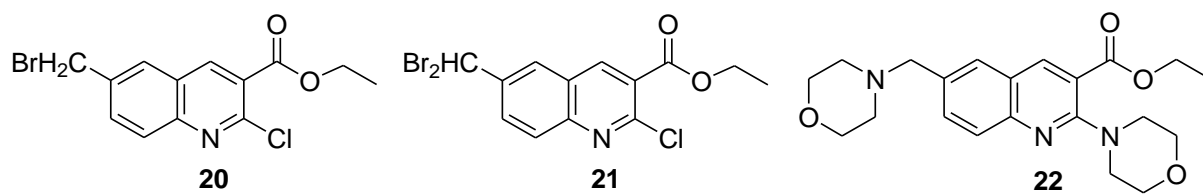
205. Shen, J.; Shao, Q.; Peng, W.; Zhang, L.; Ma, Al.; Chan, S. C.; Gu, L. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8252-8259.
206. Posakony, J.; Hirao, M.; Stevens, S.; Simon, J.A.; Bedalov, A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2635-2644.
207. (207)Soares, V. C. D.; Alves, M. B.; Souza, E.R.; Pinto, I. O.; Rubim, J. C.; Andrade, C. K. Z.; Suarez, P. A. Z. *Int. J. Mol. Sci.* **2007**, *8*, 392-398
208. Yavari, I.; Adib, M.; Hojabri, L. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 6895.
209. Litinas, K. E.; Nicolaidis, D. N. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8298–8304
210. Chilin, A.; Marzaro, G.; Marzano, C.; Dalla Via, L.; Ferlin, M. G.; Pastorini, G.; Guiotto, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 523-529.
211. Moon, B. G.; Lee, W. J.; Yum, E. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 1193-1196.
212. (a) Verma, A. K.; Rustagi, V.; Aggarwal, T.; Singh, A. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7691. (b) Verma, A. K.; Aggarwal, T.; Rustagi, V.; Larock, R. C. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4064. (c) Chandra, A.; Singh, B.; Upadhyay, S.; Singh, R. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11680
213. Viault, G.; Grée, D.; Roisnel, T.; Chandrasekhar, S.; Grée, R. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10149-10154.
214. Grée, D.; Vorin, S.; Manhati, V. -L.; Caijo, F.; Viault, G.; Manerc, F.; Juin, P.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3276-3278.
215. Gee, B. M.; Yum, E.; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*(8), 1193-1196.
216. Huisgen, R. “*1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry: Introduction, Survey, Mechanism* “. Ed. Padwa, A., eds. Wiley, New York, **1984**, Vol. 1, p. 1.
217. (a) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565 and 633. (b) Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, *11*, 191.
218. (a) Wamhoff, H. “*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*”. Ed. Katrisky, A. R.; Rees, R. C. W. Eds. Pergmon Press, Oxford, **1984**, Vol. 5, p. 669. (b) Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403. (c) Wallace, R. H.; Jinchu, L.; Zong, K. Eddings, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6791. (d) Bassel, Y.; Hassner, A. *Synthesis*, **1997**, 309 et références incluses. (e) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1823.
219. Padwa, A. “*1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* “. Ed. Wiley-Intersciences, New York, **1984**. Vols. 1 & 2.
220. (a) Gothelf, K. V. “*Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*”. Ed. Kobayashi, S., Jorgensen, K. A., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**, Chap. 6. (b) Denmark, S. E. Gomez, L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8015.

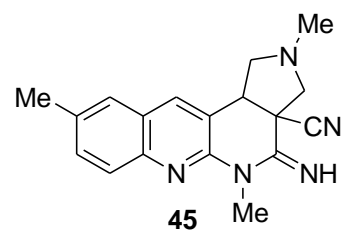
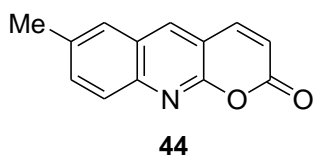
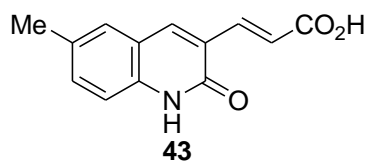
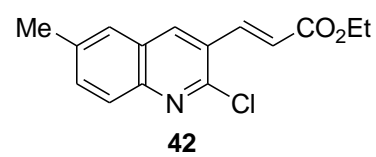
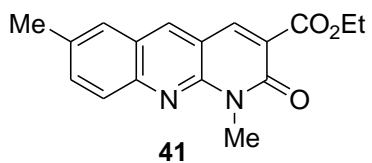
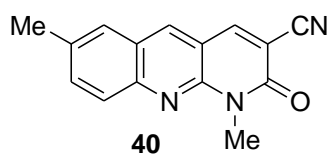
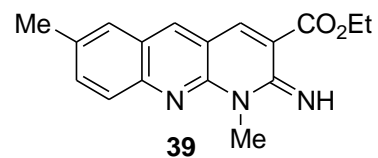
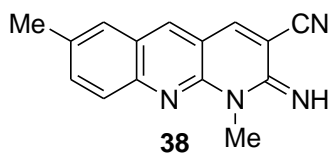
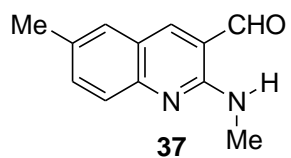
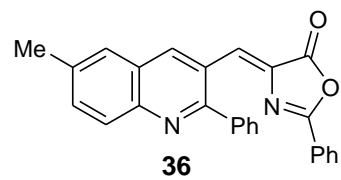
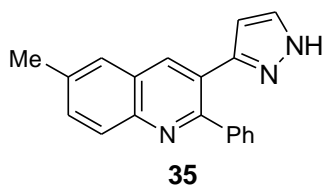
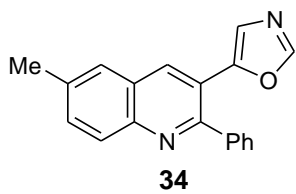
221. Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765.
222. Huisgen, R.; Scheer, W.; Mäder, H.; Brunn, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 604.  
(b) Caruthers, T. N. "Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis". Ed. Pergamon, Oxford, U. K. **1990**, p. 209-231. (c) Lown, J. W. "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry" Ed. Padwa A., eds John Wiley & Sons, New-York, **1984**, Vol. 1, p.653.
223. Joucla, M.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2885-2888. (b) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Yurisu, K. *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1986**, *59*, 1809.
224. Baldwin, J. E.; Mc Kenzie-Turner, S. C.; Maloney, M. G. *Synlett.* **1994**, 925. (b) Witland, C.; Arend, M.; Oish, N. *Synthesis*, **1996**, 367 et références incluses.
225. Chastanet, J.; Roussi, G. *Heterocycles*, **1985**, *23*, 653.
226. (a) Belfaitah, A.; Isly, M.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1969. (b) Joucla, M.; Mortier, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, *125*, 579. (c) Tsuge, O.; Mortier, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, *45*, 231.
227. (a) Grigg, R.; Thianpatanagul, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 180. (b) Grigg, R.; Aly, M. F.; Sridharan, V.; Thianpatanagul, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 182. (c) Ardill, H.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Surendrakumar, S. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4953.
228. (a) Menasra, H.; Kedjadja, A.; Debache, A.; Rhouati, S; Carboni, B.; Belfaitah, A. *Synthetic Commun.* **2005**, *35*, 2779. (b) S. Benzerka, A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chim.* **2008**, *18*(1), 71.











## Résumé :

Un certain nombre de composés polycycliques contenant comme structure de base le noyau quinolyle ont été préparé selon des méthodes de synthèse appropriées. Un seul et unique matériau de base a été utilisé : le 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine.

Trois séries de dérivés de la 2-phénylquinoléine portant en position 3 respectivement une fonction amide, ester et amine liés à des groupements divers (chaîne alkyle linéaire ou ramifiée de longueur variée, cycle saturé à cinq et six chaînons et cycles aromatiques) ont été préparés. L'incorporation de groupement amine en position 5 du noyau quinolyle ainsi que la fonctionnalisation du méthyle aromatique en position 6 ont été également explorées. La bromation du méthyle par la NBS conduit sélectivement à la formation du produit mono ou dibromé. L'addition de la morpholine au dérivé monobromé donne le dérivé aminé alors que l'oxydation par  $\text{AgNO}_3$  du 6-(dibrométhyl)-2-chloroquinoléin-3-carboxylate d'éthyle génère la fonction aldéhyde.

Plusieurs approches utilisant diverses réactions tel que la réaction de substitution, l'addition-élimination (aldolisation), la cycloaddition, l'oxydation, la réduction et autres méthodes de synthèse apparentées ont été développées dans la synthèse de 3-hétéroaryl-2-phénylquinoléines. Des dérivés de la 2-phénylquinoléine porteurs en position 3 de cycle pyrazole, pyrrole, oxazole, oxazolone, coumarine ou quinoléine, ont été préparés.

L'évaluation de l'activité antimicrobienne des produits préparés appartenant à chacun de deux thèmes ont été réalisés sur cinq souches bactériennes homologuées (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et *Salmonella thipymurium*) en utilisant deux techniques différentes : la méthode de diffusion (Disk-diffusion method) et la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI). L'analyse des résultats obtenus montre que la plupart des composés testés sont actifs envers les souches sélectionnées et certains d'entre eux possèdent un pouvoir bactéricide remarquable ( $\text{CMI} \leq 50 \mu\text{g/mL}$ ).

La synthèse de polycycles condensés a été entreprise et s'est traduite par la préparation de quelques composés dérivés de la coumarine et autres aza-analogues (benzo[6,7]-8-azacoumarines), et de la naphthydrine (benzo[6,7]-1,8-naphthydrines). La réactivité du benzo[6,7]-12-méthyl-1,8-naphthydrine-3-carbonitrile vis-à-vis de la réaction 1,3-dipolaire d'ylure d'azométhine non stabilisé généré *in situ* par décarboxylation thermique de la *N*-méthyl-5-oxazolidinone, a été également explorée. L'addition du benzo[6,7]-1,12-diméthyl-1,2-dihydro-1,8-naphthydrine-3-carbonitrile conduit au composé tétracyclique attendu.

Les rendements obtenus sont en général bons, et les structures de tous les composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN  $^1\text{H}$  et C-13, et diffraction des rayons X).

**Mots-clé:** 2-phénylquinoléine, fonctionnalisation, activité biologique, aza-coumarine, naphthydrine, ylure d'azométhine, polycycles.

## Abstract:

A number of polycyclic compounds containing a quinoline entity as a basic structural core were prepared using appropriate synthetic routes. In this work, a single base material was used: the 2-chloro-3-formyl-6-methylquinoline.

Three series of compound derived from 2-phenylquinoline bearing at the position 3 respectively an amide function, ester and amine, linked to various groups such as a straight or branched chain alkyl having varying lengths, a five or six membered saturated cycle, and other aromatics, have been synthesized. The incorporation of an amine group in position 5 of the quinoline nucleus, and the functionalization of the aromatic methyl in position 6, has also been explored. The bromination reaction of the aromatic methyl with NBS provides selectively the mono or dibrominated derivative. The addition of morpholine to the monobrominated compound affords the corresponding amine, while the oxidation of ethyl 6-(dibromomethyl)-2-chloroquinolin-3-carboxylate by AgNO<sub>3</sub> generates the aldehyde function.

Several approaches using various reactions such as substitution reaction, addition-elimination (aldolization), cycloaddition, oxidation, reduction and other related synthesis methods have been developed for the preparation of 3-heteroaryl-2-phenylquinolines. Some 2-phenylquinoline derivatives bearing at position 3, a pyrazole, pyrrole, oxazole, oxazolone, coumarin or quinoline, were prepared in good yields.

The antimicrobial activity evaluation of prepared compounds, belonging to each of two themes, was carried out on five approved bacterial strains (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Salmonella thipymurium*) using two different methods: the disk-diffusion, and the determination of minimum inhibitory concentration (MIC). The analysis of the results shows that most of the tested compounds are active against selected strains and some of them possess a remarkable bactericidal power (MIC ≤ 50 µg / mL).

The synthesis of condensed poly-heterocycles was undertaken and resulted in the preparation of few compounds derived from aza-coumarin analogs (benzo[6,7]-8-azacoumarins), and naphthydrin (benzo[6,7]-1,8-naphthydrins). The reactivity of 12-methyl-benzo[6,7]-8-azacoumarin and benzo[6,7]-1,12-dimethyl-1,2-dihydro-1,8-naphthydrin-3-carbonitrile through the 1,3-dipolar cycloaddition reaction of non-stabilized azomethine ylide, which is generated *in situ* by thermal decarboxylation of *N*-methyl-5-oxazolidinone, has also been explored. No reaction took place for the first one, but the second dipolarophile reacts correctly giving the condensed tetracyclic adduct, as expected.

Yields are good, and structures of all prepared compounds were elucidated by usual spectroscopic methods (IR, NMR<sup>1</sup>H and C-13, and single-crystal-X-Ray diffraction).

**Key-words:** 2-phenylquinoline, functionalization, biological activity, aza-coumarin, naphthydrin, azomethine ylide, polycyclic compounds.

## الملخص:

تم تحضير عدد كبير من المركبات الحلقية التي تحتوي على نواة الكينولين حسب طرق مختلفة . لقد تم تحضير و استعمال المشتق 2-كلورو-3-فورميل-6-ميثيل كينولين في كل المركبات المصنعة خلال هذا العمل.

تم اصطناع ثلاث سلاسل للمشتق 2-فنيل كينولين تحمل في الموضع 3 وظيفه اميد،استر، امين مرتبطة بمجموعات مختلفة(سلسلة الكيل خطية،متفرعة،حلقة مشبعة بخمسة اوستة، حلقة عطرية).

ادخال مجموعة امينية في الموضع 5 لنواة الكينولين و ايضا اخضع الميثيل العطري الى عملية بروماتة باستعمال NBS تحصلنا على المشتق الأحادي و ثنائي البروم، بحيث اخضع المشتق الأحادي الى عملية استبدال نيكليوفيلي بزيادة المورفولين و المشتق الثنائي الى عملية اكسدة عن طريق  $AgNO_3$  للحصول على وظيفه الدهيد.

عدة تفاعلات استعملت في تفاعلات الاستبدال، الضم،النزع،الأكسدة واخرى في اصطناع مشتقات 3-heterocycle-2-phenylquinoline و قد تم الحصول على pyrrazole, oxazole,oxazolone,coumarine,...

تم خضع كل المركبات المصنعة لتجارب الفعالية البيولوجية المضادة للبكتريا و قد اعطت نتائج جد ايجابية.

تم تحضير عدة مركبات حلقية من مشتقات الكومارين.

مردود كل المركبات المحضرة حسنة على العموم و قد تم التأكد من البنية التركيبية لكل المركبات عن طريق  $RMN^1H, RMN^{13}C, RX, AE$ .

**مفاتيح اللفظ :** 2-فنيل كينولين،الفعالية البيولوجية،مركبات حلقية.