

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE CONSTANTINE 1
FACULTE DES SCIENCES EXACTES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre.....

Série.....

THESE PRESENTEE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES DE
L'UNIVERSITE CONSTANTINE 1

OPTION
Chimie Organique

THEME

SYNTHESE ET REACTIVITE DE DERIVES HYBRIDES
QUINOLEINE-OXIRANE HAUTEMENT FONCTIONNALISES
ET ETUDE DE LA REACTION DE TRANSPOSITION DU
GROUPEMENT NITRO EN SERIE IMIDAZOLIQUE

PAR

ALLIOUCHE Hayette épouse BOUDINE

Soutenue le 27/11/2014 devant :

Président	F. BENAYACHE	Pr. U. Constantine 1 (Algérie)
Directeur de Thèse	A. BELFAITAH	Pr. U. Constantine 1 (Algérie)
Examineur	M. FODILI	Pr. U. Ziane Achour-Djelfa (Algérie)
Examineur	F. DJAZI	Pr. U. Skikda (Algérie)
Examineur	A. BOUCHEMMA	Pr. U. Larbi Ben M'hidi-O.E.B. (Algérie)
Examineur	D. A. ROUAG	Pr. U. Constantine 1 (Algérie)

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique (PHYSYNOR) au sein de l'équipe de recherche « synthèse de molécules à objectif thérapeutique » (SMOTH) de l'Université Constantine I.

Mes plus vifs remerciements s'adressent au Professeur Ali BELFAITAH qui a initié, suivi et dirigé ce travail durant ces années. Je le remercie tout particulièrement pour l'intérêt qu'il a porté à ce sujet, pour la confiance qu'il m'a accordé, pour les conseils avisés qu'il a su me prodiguer tout au long de ce travail ainsi que pour sa patience et sa compréhension.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au Docteur Bertrand CARBONI DR-CNRS, pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire, le Laboratoire Ingénierie Chimique et Molécules pour le Vivant (ICMV) de l'université de Rennes 1, dans le cadre d'un stage de formation de courte durée au cours de l'année 2008. Je tiens à lui exprimer mes plus sincères remerciements pour l'intérêt manifesté, la chaleur de son accueil, la confiance témoignée et le soutien constant accordé durant mon séjour à Rennes, ce qui m'a permis de réaliser une partie de ce travail dans d'excellentes conditions. Je tiens également à remercier l'ensemble du personnel de son laboratoire (étudiants, enseignants et chercheurs) que j'ai pu côtoyer durant mon passage à Rennes, pour leur gentillesse, leur bonne humeur et leur disponibilité.

Mes remerciements les plus sincères s'adressent au Dr Abdelmalek BOURAIOU et au professeur Mebarek BAHNOUS, membres de notre équipe pour leur aide et leur soutien, ainsi qu'au Dr Sofiane BOUACIDA de l'Unité de recherche CHEMS, Université Constantine I, 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 remerciements s'adressent également aux professeurs F. BENAYACHE de l'université Constantine I pour avoir accepté de présider ce jury, M. FODILI de l'université Ziane Achour-Djelfa, F. DJAZI de l'université de Skikda, A. BOUCHEMMA de l'université Larbi Ben M'hidi-Oum El Bouaghi et D. A. ROUAG de l'université Constantine I, membres de ce jury, pour avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et ma gratitude à l'ensemble des membres de l'équipe « synthèse des molécules à objectif thérapeutique » SMOTH », Mmes Ladraa Souheila, Benzerka Saida, Chelghoum Meryem et Hayour Hasna, Melle Zama Sana et Mr Boulebd Housseem, 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.

Mes remerciements s'adressent également aux responsables de la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire et de la spectroscopie infra-rouge, du département de chimie de l'université Constantine I pour leur disponibilité et leur sollicitude.

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A la mémoire des mes chères anges : Alaa et Doaa

A mes parents

A mon mari

A mon fils Mohammed Abd-Errahmène

*A mes frères Zoheir, Salim et Ismail,
et mes sœurs Samira et Naïma*

A ma belle mère, mes beaux frères et mes belles sœurs

A mes neveux Zakaria, Hichem et Mondhir

et mes nièces Asma, Meriem, Hadil, Nour et Nahil

Abréviations utilisées

Ac : Acétyle (MeCO)

Ac₂O : Anhydride acétique

AcONa : Acétate de sodium

ADN : Acide désoxyribonucléique

Ar : Aryle

arom. : Aromatique

ATR : Réflexion totale atténuée (Attenuated Total Reflection)

Bn : benzyle

Bu : Butyle

Boc : *Tert*-butoxycarbonyle

BOP : Benzotriazole-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate

CAN: Cérium Ammonium Nitrate (Ce(NH₄)₄(NO₃)₆)

CCM : Chromatographie sur couche mince

CDI : 1,1'-carbonyldiimidazole

Conc. : Concentré

CMI (MIC) : Concentration minimale inhibitrice

***m*-CPBA** : Acide *mé*ta-chloroperbenzoïque

δ : Déplacement chimique

Δ : Chauffage

D : Debye

DABCO : 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane

DBU : 1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ène

DCC (DCCI) : *N,N'*-Dicyclohexylcarbodi-imide

DCM : Dichlorométhane

de : Excès diastéréomérique

DET : Tartrate de diéthyle

DMDO : Diméthyl-dioxirane

DME : 1,2-diméthoxyéthane (glyme)

DMF : *N,N*-diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DNDi : Drug for Neglected Diseases initiative

ee : Excès énantiomérique

éq. : Équivalent

Et: Ethyle

eV: Électron volt

EWG (GEA): Groupement électroattracteur (electron-withdrawing group)

FT IR : Infra-rouge à transformée de Fourier

HBV : Hépatite B

HMRS : Spectrométrie de masse à haute résolution

HWE : Horner-Wadsworth-Emmons

Hz : Hertz

IR : Infra-rouge

KHz : Kilohertz

Litt. : Littérature

LI : Liquide ionique

Me: Méthyle

MW : Micro-wave (micro onde)

(NCCl)₃: Chlorure cyanurique

NBS : *N*-bromosuccinimide

NCS : *N*-chlorosuccinimide

Nu : Nucléophile

OLEDs : Diodes organiques luminescentes (Organic light emitting diodes)

PBI : Polybenzimidazole

PEG : Polyéthylèneglycol

Ph : Phényle

pH : Poids en hydrogène (mesure de l'acidité)

PDL : Poly-D-Leucine

PEG : Polyéthylèneglycol

PLL : Poly-L-leucine

PPA : Acide polyphosphorique

PTSA : Acide *paratoluène* sulfonique

ppm : Partie par million

Rdt : Rendement

R_f : Rapport frontal

RMN : Résonance magnétique nucléaire

RTILs : liquide ionique à température ambiante (Room temperature ionic liquids)

RX : Rayons X
SE_{Ar} : Substitution électrophile aromatique
SEM : Triméthylsilyléthoxyméthyle
SM : Spectrométrie de masse
S_N1 : Substitution nucléophile d'ordre 1
S_N2 : Substitution nucléophile d'ordre 2
T.A ou T.amb : Température ambiante
TBHB : Hydroperoxyde de *tert*-butyle
TBS : *Tert*-butylsilyle
TEA (Et₃N) : Triéthylamine
THF : Tétrahydrofurane
TFA : Acide trifluoroacétique
TFAA : Anhydride trifluoroacétique
T.fus. : Température de fusion
TMS : Tétraméthylsilane (Me₄Si)
TMSCN : Cyanotriméthylsilane
TMSN₃ : Triméthylsilylazide
TosMIC : Tosylméthylisocyanure
TPP : Triphénylphosphine (phosphane)
Triton B : Benzyltriméthylammonium hydroxide
UHP : Hydroperoxyde d'urée
V.I.H : Virus de l'immunodéficience humaine
WEC : Wadsworth-Emmons cyclopropanation

Généralités expérimentales

Résonance magnétique nucléaire:

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

- Brüker avance DPX 250 (**250 MHz** pour le ^1H , **62.9** pour le ^{13}C) du département de Chimie de l'université Constantine 1.
- Brüker Avance AC 200 (**200 MHz** pour le proton et **50.3** MHz pour le ^{13}C), de l'institut des sciences chimiques de Rennes1, UMR 6226.
- Brüker Avance AC 300 (**300 MHz** pour le proton et **75.4** MHz pour le ^{13}C), du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO), 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 δ 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 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_L**: 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, ainsi que sur un spectrophotomètre JASCO FTIR 6300 équipé du dispositif ATR (universal sampling accessory) du laboratoire de cristallographie, département de physique de l'université Constantine 1. Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr ou déposés sur un cristal (ZnSe). Les nombres d'onde d'absorption sont donnés en cm^{-1} .

Spectrométrie de masse et analyse élémentaire :

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre à haute résolution IonSpec (Agilent), 9.4 T hybride en mode ESI q-Q-q du laboratoire de spectrométrie de masse et de chimie laser (LSMCL) de l'université Paul Verlaine de Metz (France), et les analyses élémentaires sur un appareil: Vario MICRO Cube CHNOS elemental analyser, du

département de chimie de l'université Taras Shevshenko de Kiev (Ukraine) ou sur un appareil BALANZA METTLER TOLEDO ULTRA MICRO UMX2 de l'institut de chimie organique général de Madrid (Espagne).

Diffraction des rayons X :

Les mesures des intensités diffractées ont été enregistrées sur un diffractomètre APEX II équipé d'un détecteur bidimensionnel KappaCCD du centre Centre de Difractométrie X, UMR 6226 CNRS, Unité Sciences Chimiques de Rennes, Université de Rennes I, France, ou sur un diffractomètre APEX II équipé d'un détecteur bidimensionnel KappaCCD de l'unité de recherche ECHEMS de l'université Constantine 1. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ($\lambda_{K\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$).

Points de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et/ou 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 Constantine 1, 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 des plaques en verre recouvertes de gel de silice 60 F₂₅₄. Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (Merck 60 F₂₅₄, 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 CaCl₂ puis distillé et conservé sur tamis moléculaire (4 Å).
- Les amines (Et₃N, *m*-anisidine, ...) sont, en général, distillées sur hydruure de calcium (CaH₂).
- L'oxychlorure de phosphore (POCl₃), le dichlorométhane (CH₂Cl₂) et l'acétonitrile (CH₃CN) ont été distillés sur P₂O₅ (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.

Table des matières

Introduction générale	2
Partie I : Synthèse et réactivité de dérivés hybrides quinoléine-oxirane hautement fonctionnalisés	
Chapitre I.1. : Les dérivés hybrides quinoléine-oxirane	
I.1.1. Introduction	7
I.1.2. La quinoléine et ses dérivés : intérêt et applications	8
I.1.3. Les composés hybrides de la quinoléine : quelques exemples	14
I.1.4. Méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine : rappel	18
I.1.5. Les dérivés hybrides quinoléine-époxyde	23
I.1.5.1. Généralités sur les époxydes	23
I.1.5.2. Quelques méthodes de synthèse des époxydes	24
I.1.5.2.1. Synthèse à partir des composés carbonylés	25
I.1.5.2.2. Synthèse à partir des oléfines	27
I.1.6. Résultats et discussion	35
I.1.6.1. Préparation des dérivés de 2-chloro 3-formylquinoléine	35
I.1.6.2. Substitution du chlore par le groupement méthoxyle	36
I.1.6.3. Préparation des esters quinoléiques α,β -insaturés	38
I.1.6.4. Oxydation des esters quinoléiques α,β -insaturés	41
I.1.6.5. Réduction des esters quinoléiques α,β -insaturés	42
I.1.6.6. Epoxydation des alcools allyliques	45
I.1.6.7. Etude cristallographique du composé 6b	46
I.1.6.8. Préparation des dérivés de (2-chloroquinoléin-3-yl) acrylonitrile	48
I.1.6.9. Synthèse des 2,2-dicyanooxiranes et 2-cyano-2-éthoxycarbonyloxiranes	51
I.1.6.10. Etude cristallographique des dérivés 8a , 8b et 8L	53
I.1.6.10.1. Etude cristallographique des composés 8a et 8b	53
I.1.6.10.2. Etude cristallographique du composé 8L	55
I.1.7. Conclusion	57
I.1.8. Partie expérimentale	58

Table des matières

CHAPITRE I.2. : Réactivité de dérivés hybrides quinoleine-oxirane

hautement fonctionnalisés

I.2.1. Introduction	91
I.2.2. Réactivité des époxydes	92
I.2.2.1. Ouverture du cycle oxirane à l'aide de nucléophiles	94
I.2.2.2. Réactions d'oxydation et de réduction	97
I.2.2.3. Réaction avec les organométalliques	99
I.2.2.4. Réaction de cycloaddition	100
I.2.2.5. Réaction d'alkylation de Friedel et Crafts	101
I.2.2.6. Réaction de cyclopropanation de <i>Wadsworth-Emmons (WEC)</i>	102
I.2.2.7. Réaction avec les azotures, les cyanures et les halogènes	102
I.2.2.8. Réactions d'hydrolyse	104
I.2.2.9. Réactions d'alcoolyse et de thiolyse	104
I.2.2.10. Ouverture par les amines, la réaction d'aminolyse	107
I.2.3. Réactivité de 2,2-dicyanooxiranes et 2-cyano-2alkoxycarbonyloxiranes	111
I.2.4. Résultats et discussion	125
I.2.4.1. Ouverture des époxydes-2-chloroquinoléiques par des nucléophiles	125
I.2.4.1.1. L'ouverture en présence de dérivés aminés	125
I.2.4.1.2. Autres essais d'ouverture	126
I.2.4.2. Ouverture directe de (2-méthoxyquinoléin-3-yl) époxydes par des nucléophiles	128
I.2.4.2.1. Par l'isopropylamine	128
I.2.4.2.1.1. Etude cristallographique du composé 10	129
I.2.4.2.2. Par le 1,2-phénylènediamine	131
I.2.4.2.2.1. Etude cristallographique des composés 11b et 12a	132
I.2.4.3. Ouverture en milieu acide	136
I.2.4.3.1. L'ouverture par PhCH ₂ NH ₂ .HBr	136
I.2.4.3.2. L'ouverture par HBr/ROH	137
I.2.4.4. Déplacement nucléophile de l'atome de brome	138
I.2.4.4.1. Etude cristallographique du composé 16e	139
I.2.5. Conclusion	144

Table des matières

I.2.6. Partie expérimentale	145
PARTIE II : Synthèse et étude de la transposition du groupement nitro de dérivés de 1-méthyle-5-nitroimidazoles-2-substitués	
II.1. Introduction	160
II.2. Les dérivés de l'imidazole : intérêt et application	161
II.2.1. Les dérivés de l'imidazole	161
II.2.2. Les nitroimidazoles	165
II.2.2.1. Les 2-nitroimidazoles	165
II.2.2.2. Les 5-nitroimidazoles	166
II.2.2.3. Les 4-nitroimidazoles	167
II.3. Synthèse, propriétés et réactivité des imidazoles:	168
II.3.1. Propriétés physico-chimiques	168
II.3.2. Méthodes de synthèse des dérivés de l'imidazole	171
II.3.2.1. Méthodes de synthèse communes aux 1,3-azoles	171
II.3.2.1.1. Addition de dérivé α -halo ou α -diazocarbonylé à des composés portant un groupement amide, amidine ou thioamide	171
II.3.2.1.2. Addition d'isocyanures à des imines ou des aldéhydes	173
II.3.2.2. Méthodes spécifiques à l'imidazole et dérivés	174
II.3.2.2.1. A partir d' α -hydroxycétones	174
II.3.2.2.2. A partir d' α -dicétones	174
II.3.2.2.3. A partir d' α -aminocétone et de cyanamide	175
II.3.2.2.4. A partir de 2-isocyano-3-bromoacrylates	176
II.3.2.2.5. A partir d'iminoéthers	176
II.3.3. Réactivité de l'imidazole	177
II.3.3.1. Réactions acido-basiques	177
II.3.3.2. Réactions électrophiles sur l'atome d'azote	178
II.3.3.3. Réactions électrophiles sur les carbones du cycle	180
II.3.3.3.1. La réaction d'acylation	180
II.3.3.3.2. L'halogénéation	181
II.3.3.3.3. Réactions avec les aldéhydes et cétones	183
II.3.3.3.4. Réactions de couplage	183
II.3.3.3.5. La nitration et la sulfonation	185
II.3.3.4. Réactions avec les réactifs nucléophiles	187

Table des matières

II.3.3.5. Le noyau imidazole et la catalyse	188
II.3.3.6. Autres réactions (quaternisation, réduction, oxydation)	189
II.4. Résultats et discussion	191
II.4.1. Préparation de 1,2-diméthyl-5-nitroimidazole	191
II.4.2. Etude cristallographique du composé 19	193
II.4.3. Réaction de condensation	195
II.4.3.1. Préparation des 1-méthyl-2-styryl(phényléthanol)-5 nitroimidazoles	196
II.4.3.1.1. Préparation de 2-(1-méthyl-5-nitroimidazol-2-yl)-1- phényléthanol	197
II.4.3.1.1.1. Etude cristallographique des composés 20a et 20d	198
II.4.3.1.2. Préparation de 1-méthyl-2-styryl-5 nitroimidazoles	199
II.4.3.1.2.1. Etude cristallographique du composé 21a	201
II.4.4. La réaction de transposition	202
II.4.4.1. Préparation de 1-méthyl-4-nitro-2- phényléthanol(styryl)imidazoles	203
II.4.4.2. Etude cristallographique de quelques composés 22 et 23	205
II.4.5. Etude de l'influence de la présence du groupement nitro et de sa position sur les caractéristiques atomiques (longueur de liaison et angles de valence) du cycle imidazole	209
II.5. Conclusion	212
II.6. Partie expérimentale	212
Conclusion Générale	220
Références Bibliographiques	224

INTRODUCTION GENERALE

Née dans les premières années du dix-neuvième siècle pour essayer de comprendre la chimie du vivant, la chimie organique est devenue un outil indispensable de notre vie quotidienne. Les produits chimiques essentiellement organiques sont à la base de notre nourriture, notre habillement, notre transport.... donc de notre confort et bien être, ainsi que de notre santé.

La synthèse organique a connu un grand essor ces dernières années grâce à la modification des méthodologies de synthèse classiques et l'utilisation de nouveaux milieux réactionnels, de nouveaux catalyseurs et autres solvants, et surtout ces réactions sont devenues plus performantes et moins coûteuses. Dans ce contexte, le développement de procédés simples, efficaces, et de mise en œuvre facile pour la préparation des composés hétérocycliques représente le grand challenge de la chimie moderne. La synthèse d'hétérocycles fonctionnalisés a été depuis plusieurs années l'une des préoccupations des chimistes organiciens dans la recherche de molécules susceptibles de trouver des applications dans des domaines divers tels que le domaine pharmaceutique, biologique et/ou industriel. 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, imidazole..., ont montré une activité pharmacologique remarquable.¹

Parmi les différentes classes qui composent la famille des hétérocycles, la quinoléine et ses dérivés représentent une classe importante de composés qu'on retrouve dans une grande variété de composés bioactifs naturels, et aussi dans les produits synthétiques à utilité démontrée tel que les produits pharmaceutiques et autres agrochimiques...² Dans ce cadre notre

¹ (a) D. Castagnolo, F. Manetti, M. Radi, B. Bechi, M. Pagano, A. De Logu, R. Meleddu, M. Saddi, M. Botta, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5716-5721; (b) E. J. Iwanowicz, S. H. Watterson, J. Guo, W. J. Pitts, T. G. Murali Dhar, Z. Shen, P. Chen, H. H. Gu, C. A. Fleener, K. A. Rouleau, D. L. Cheney, R. M. Townsend. D. L. Hollenbaugh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2059-2063; (c) S. S. Kargaokar, P. H. Patil, M. T. Shah, H. H. Parekh, *Indian J. Pharm. Sci.* **1996**, *58*, 222-225.

² (a) A. Marella, O. P. Tanwar, R. Saha, M. R. Ali, S. Srivastava, M. Akhter, M. Shaquizzaman, M. M. Alam, *Saudi Pharm. J.* **2013**, *21*, 1-12; (b) B. F. Abdel-Wahab, R. E. Khidre, A. A. Farahat, A. S. El-Ahl, *ARKIVOC (i)*, **2012**, 211-276; (c) X. -J. Wang, D. -L. Gong, J. D. Wang, J. Zhang, C. -X. Liu, W. -S. Xiang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2313-2315; (d) S. K. Pandey, A. Singh, A. S. Nizamuddin, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1188-1197; (e) Y. Murti, S. K. Gupta, D. Pathak, *Pharma Chemica*, **2010**, *2*, 271-277; (f) L. Wei, Z. -W. Zhang, S. -X. Wang, S.-M. Ren, T. Jiang, *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 80-86; (g) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 223-246; (h) A. M. Aguinaldo, V. M. Dalangin-Mallari, A. P. G. Macabeo, L. T. Byrne, F. Abe, T. Yamauchi, S. G. Franzblau, *Antimicrob. Agents*, **2007**, *29*, 744-746; (i) M. N. Zemstova, A. V. Zimichev, P. L. Trakhtenberg, Y. N. Klimochkin, M. V. Leonova, S. M. Balakhnin, N. I. Bormotov, O. A. Serova, E. F. Belanov, *Pharma. Chem. J.* **2010**, *45*, 267-269; (j) N. Murugantham, R. Sivakumar, N. Anbalagan, V. Gunasekaran, J. T. Leonard, *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, *27*, 1683-1687; (k) W. A. Denny, W. R. Wilson, D. C. Ware, G. J. Atwell, J. B. Milbank, R. J. Stevenson, *U. S. Patent.* **2006**, 7064117; (l) I. Bennacef, S. Tymciu, M. Dhilly, M. C. Lasne, D. Debruyne, C. Perrio, L. Barré, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4533-4541.

laboratoire, le « laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique» (*PHYSYNOR*), a développé depuis quelques années un axe de recherche consacré principalement à la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux composés de cette famille. D'un autre côté, les époxydes représentent des intermédiaires polyvalents très utiles et largement utilisés en synthèse organique en raison de leur haute réactivité vis-à-vis d'une grande variété d'espèces nucléophiles, et qui entrent dans la fabrication de larges gammes de composés commerciaux importants.³ L'association d'un noyau quinolyne avec un cycle époxyde peut constituer, à notre avis, une voie d'accès à de nouveaux composés poly-hétérocycliques à activité potentielle.

D'autre part, l'imidazole et ses dérivés présentent des propriétés biologiques et pharmaceutiques intéressantes, et ils sont à la base de nombreux principes actifs utilisés en pharmacie, médecine, cosmétique et autres parfumerie. Un grand nombre de dérivés imidazoliques ont montré des activités thérapeutiques avérées aussi diverses que variées (fongicides,⁴ bactéricides,⁵ anti-inflammatoire et analgésique,⁶ antihypertenseurs,⁷ et autres anticancéreux⁸...). Les composés à noyau imidazole ont trouvé également des applications dans le domaine, outre celui de la synthèse organique (intermédiaire-clé, solvants verts...), de la catalyse et dans le secteur industriel et technologique (inhibiteurs de corrosion, retardateur de flammes, photographie, électronique...)⁹. On notera également que certains nitroimidazoles représentent des substances biologiquement actives dont le spectre d'action est, en général, lié à la position du groupement nitro sur le noyau imidazole. Dans ce contexte, notre équipe «Synthèse de Molécules à Objectif Thérapeutique» a récemment développé un second axe de recherche consacré à la synthèse et l'évaluation de l'activité biologique d'hétérocycles à base d'imidazole (benzimidazole).

L'objectif du travail réalisé au cours de cette thèse, qui s'articule autour de deux thèmes, est la synthèse de molécules originales comportant comme structure de base un noyau quinolyne ou imidazolyle. La stratégie envisagée pour atteindre le premier objectif, qui

³ (a) O. Lepage, E. Kattinig, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15970-15971; (b) K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, «*Common Fragrances and Flavor Materials*»; Ed.; Wiley-VCH: New-York/Wenheim, **1997**.

⁴ D. Olender, J. Zwawiak, V. Lukianchuk, R. Lesyk, A. Kropacz, A. Fojutowski, L. Zaprutko, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 645-652.

⁵ R. V. Shingalapur, K. M. Hosamani, R.S. Keri, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4244-4248.

⁶ K. C. S. Achar, K. M. Hosamani, H. R. Seetharamareddy, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2048-2054.

⁷ K. Faber, «*Bio-transformations in Organic Chemistry*»; Ed. Springer Verlag: Berlin, **1992**.

⁸ Y. Özkay, I. Iskar, Z. Incesu, G. E. Akalin, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1-9.

⁹ (a) F. Bentiss, M. Traisnel, M. Lagrenée, *J. Appl. Electrochem.* **2001**, *31*, 31-41; (b) S. Muralidharane, S. Lyervenkatakrisna. *Met. & Mat.* **1997**, *44*, 100-106; (c) K. R. Seddon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 351-356; (d) S. H. Lee, D. T. Dang, S. H. HA, W. J. Chang, Y. M. Koo, *Biotechnol. Bioeng.* **2007**, *99*, 1-8; (e) R. Marcilla, M. De Geus, D. Mecerreyes, C. J. Duxbury, C. E. Koning, A. Heise. *Eur. Polym. J.* **2006**, *42*, 1215-1221; (f) B. Xin, Y. Zhang, L. Liu, Y. Wang. *Synlett.* **2005**, *20*, 3083-3086.

constitue la première partie de la thèse, est basée sur la préparation de composés hybrides quinoléine-oxirane hautement fonctionnalisés et l'étude de leur réactivité vis-à-vis d'espèces nucléophiles de structure diversifiée.

L'objectif du second thème (deuxième partie) est la préparation de dérivés nouveaux de 1-méthyl-4-nitroimidazole porteur en position 2 d'un groupement phényléthanol (styryle) à partir de leurs dérivés correspondants les 5-nitro et l'étude de la réaction de transposition.

Le travail réalisé se compose de deux parties :

➤ La première, qui est consacrée à la synthèse et à l'étude de la réactivité des époxydes quinoléiques, est subdivisée en deux chapitres :

- Le premier chapitre à trait à la préparation de dérivés hybrides quinoléine-oxirane hautement fonctionnalisés à partir de dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde par l'utilisation de réactions adéquates et appropriées.

- Le deuxième chapitre porte sur une étude de réactivité de 2,2-dicyanooxiranes et 2-cyano-2-alkoxycarbonyloxiranes associés à un noyau quinolyle (ouverture de cycle).

➤ La deuxième partie concerne la synthèse et l'étude de la réaction de transposition du groupement nitro de dérivés de 1-méthyl-5-nitroimidazoles-2-substitués, et qui est suivie d'une étude spectroscopique et structurale comparative complète.

Pour chacun de ces deux thèmes on exposera, outre les données bibliographiques les plus intéressantes, les différentes méthodes de synthèse utilisées pour accéder aux différents types de composés recherchés. Les résultats auxquels nous sommes parvenus, seront également exposés et commentés.

Certains travaux réalisés au cours de cette thèse ont fait l'objet de publications parues dans la revue *Letter in Organic Chemistry* (LOC) (**01**) et *Acta cryst E* (**04**) dont les copies figurent en annexe, et de communications orales et affichées au cours de manifestations nationales et/ou internationales.

PARTIE I :

SYNTHESE ET REACTIVITE DE

DERIVES HYBRIDES QUINOLEINE-

OXIRANE HAUTEMENT

FONCTIONNALISES

CHAPITRE I.1 :
LES DERIVES HYBRIDES
QUINOLEINE-OXIRANE

I.1.1. Introduction

En raison de leur abondance et leur extraordinaire diversité, et surtout de leur vaste gamme d'activités aussi bien dans le domaine médicinal et/ou thérapeutique (vitamines, hormones, antibiotiques, anti-tumoraux...), que technique et technologique (inhibiteurs de corrosion, colorants, agents stabilisants...),¹⁰ le rôle des composés hétérocycliques est devenu de plus en plus important ces dernières années particulièrement dans la conception de nouvelles classes de composés.

Le motif aza-naphthalène ou quinolyne se retrouve dans un grand nombre de biomolécules de structures aussi diverses que variées à activité biologique démontrée.^{11,12} En raison de leur haute réactivité vis-à-vis d'une grande variété d'espèces nucléophiles et qui a donné naissance à des classes importantes de composés aussi bien en chimie organique qu'en chimie médicinale, les époxydes ont fait l'objet d'études approfondies.¹³ Les époxydes d'origine naturelle sont également associés à diverses activités industrielles et biologiques.¹⁴ Par ailleurs, l'importance des α -cyanooxiranes et autres α -alcoyloxiranes comme intermédiaires dans la synthèse organique a été largement étudiée.¹⁵ Leur structure multifonctionnelle fait de ces composés des précurseurs polyvalents dans la synthèse d'une grande variété de dérivés carboxyliques, hétérocycliques ou acycliques par des réactions régiosélectives avec des nucléophiles appropriés. En effet, ces derniers peuvent attaquer le

¹⁰ (a) A. G. Montalban, «*Heterocycles in Natural Product Synthesis*»; Ed.; Wiley-VCH: New York, **2011**, pp. 299-339; (b) D. Lednicer, «*The Organic Chemistry of Drug Synthesis*»; Vol.7. Ed. John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**, pp. 84-216; (c) T. Eicher, S. Hauptmann, «*The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications*»; 2nd ed. Ed.; Wiley-VCH Verlag: Germany, **2003**; (d) V. Lee, S. Hecker, *J. Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 521-542.

¹¹ J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 223-246.

¹² (a) A. Korolhovas, J. H. Burckhaltre, «*Essentials of Medicinal Chemistry*»; Ed. Wiley Interscience Pub.: New York, **1983**, p. 404; (b) F. Dorvault, «*L'Officine*»; XXI^e ed. Eds. Vigot: Paris, **1982**, p. 316, 346, 1017; (c) C. W. Wright, J. Jaddac-Kyereme, A. G. Breen, J. E. Brown, M. F. Cox, S. L. Croft, Y. Gokcek, H. Kendrick, R. M. Phillips, P. L. Pollet, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3187-3194; (d) N. S. Sahu, C. Pal, N. B. Mandal, S. Banerjee, M. Raha, A. P. Kundu, A. Basu, M. Ghosh, K. Roy, S. A. Bandyopadhyay, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1687-1693; (e) E. Gaudernak, J. Seipelt, A. Triendl, A. Grassauer, E. Kuechler, *J. Viro*, **2002**, *76*, 6004-6015; (f) A. Inda, H. Nishino, M. Kuchide, J. Takayasu, T. Mukainaka, Y. Nobukuni, M. Okuda, H. Tokuda, *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 1282-1285.

¹³ (a) Y. Q. Zhou, N. X. Wang, S. B. Zhou, Z. Huang, L. Cao, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 669-672; (b) O. Henze, W. J. Feast, F. Gardebien, P. Jonkheijm, R. Lazzaroni, P. Leclère, E. W. Meijer, A. P. H. Schenning, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5923-5929.

¹⁴ (a) J. L. Marco-Contelles, M. T. Molina, S. Anjum, *Chem. Rev.* **2004**, *6*, 2857-2899; (b) A. J. Pearson, C. W. Ong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6686-6690; (c) J. Rebek, *Heterocycles*, **1981**, *15*, 517-545; (d) Lewars, E. G. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry"; A. R. Katritzky, Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1984**, Vol. 7, p. 95.

¹⁵ (a) S. N. Karad, S. Bhunia, R.-S. Liu, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8852-8856; (b) M. Rida, N. H. Hahabchane, B. Garrigues, N. Es-Safi, E. M. Es-Sassi, *Open Org. Chem. J.* **2008**, *2*, 83-87; (c) N. Iranpoor, H. Firouzabadi, M. Shekarize, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 724-727; (d) S. Boukhris, A. Souizi, A. Robert, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6281-6282; (e) A. Robert, M. Baudy-Floch, P. Le Grel, *Trends in Org. Chem.* **1995**, *5*, 37; (f) S. Carret, M. Baudy-Floch, A. Robert, P. Le Grel, *Chem. Commun.* **1997**, 1441-1442.

cycle oxirane, le groupement nitrile ou alcoxycarbone pour donner soit des produits d'ouverture du cycle, de nouvelles oxiranes fonctionnalisés ou différents hétérocycles. En outre la nature bielectrophilique des α -cyanoépoxydes par exemple, permet la formation de composés d'intérêt pharmaceutique tel que les thiazoles, les dithiols, les imidazoles, les 1,3-oxathioles, les 1,3-oxaselenoles, et autres 1,4-benzodiazépines.¹⁶

Le couplage de l'entité oxirane fonctionnalisé avec le motif quinoléine peut s'avérer utile dans la préparation de composés hybrides qui pourraient posséder certaines activités biologiques, ou être utilisés comme intermédiaires-clés dans la synthèse de nouveaux composés d'importance médicinale. Dans ce contexte, seules quelques investigations limitées qui impliquent la combinaison de l'unité quinolyne et le cycle époxyde, ont été réalisées à notre connaissance.¹⁷

I.1.2. La quinoléine et ses dérivés : intérêt et applications

La quinoléine ou benzo[*b*]pyridine est un motif structural hétérocyclique rencontré dans une large variété de produits naturels,¹⁸ et il est aussi présent dans de nombreux composés à activité biologique confirmée.¹⁹ La quinoléine fut obtenue, pour la première fois, par F. Runge en 1834 à partir du goudron de houille, sa structure chimique a été connue en 1908 et sa synthèse totale réalisée en 1944. Depuis, de nombreuses molécules contenant la sous structure quinoléine ont été découvertes ou synthétisées, et dont certaines présentent des activités biologiques et thérapeutiques remarquables et très diverses. Ces molécules peuvent être issues du règne végétal (A), microbien (B), animal (C)²⁰ ou d'origine synthétique (D).²¹

La *glycocitridine* (1) est un anticancéreux, les *benzastadines* (2) possèdent un effet antioxydant comparable à celui de la vitamine E,²² alors que le composé (+)-*N* α -quinaldyl-L-

¹⁶ (a) M. Seifi, H. Sheibani, *ARKIVOC*, **2013**, (iv), 191-199; (b) G. Bentabed, A. Derdour, J. Hamelin, *J. Soc. Alger. Chim.* **2006**, *16*, 219-225; (c) S. Boukhris, A. Souizi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2559-2562; (d) F. Ammadi, S. Boukhris, A. Souizi, G. Coudert, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6517-6518; (e) M. Guillemet, A. Robert, M. Baudy-Flösch, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 547-549; (f) A. Robert, S. Jaguelin, J. L. Guinamant, *French C.N.R.S patent*, EP0166652 B1, 25/04/1990.

¹⁷ (a) A. Bouraiou, F. Berrée, S. Bouacida, B. Carboni, A. Debache, T. Roisnel, A. Belfaitah, *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 374-377; (b) R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, A. Debache, *J. Soc. Alger. Chim.* **2008**, *18*, 61-70; (c) R. Boulcina, S. Bouacida, T. Roisnel, A. Debache, *Acta Cryst.* **2007**, *E63*, o3795.

¹⁸ (a) R. G. Sundberg: «*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*»; A. R. Katritzky, C. W. Rees, Ed.; Pergamon: Oxford, **1984**, *Vol.4*, p. 313; (b) M. Ito, H. Shimura, N. Watanabe, M. Tamai, A. Takahashi, Y. Tanaka, I. Arai, K. Hanada, *Agri. Biol. Chem.* **1991**, *55*, 2117-2121.

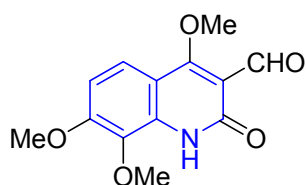
¹⁹ (a) D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435-446; (b) M. Croisy-Delcey, A. Croisy, D. Carrez, C. Huel, A. Chiaroni, P. Ducrot, E. Bisagni, L. Jin, G. Leclercq, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2629-2641.

²⁰ J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 21-41.

²¹ R. -H. Guo, Q. Zhang, Y. -B. Ma, X. -Y. Huang, J. Luo, L. -J. Wang, C. -A. Geng, X. -M. Zhang, J. Zhou, Z. -Y. Jiang, J. -J. Chen, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1400-1408.

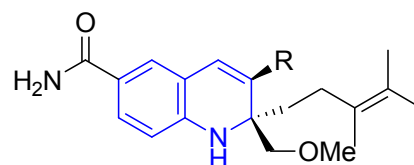
²² W. -G. Kim, J. -P. Kim, C. -J. Kim, K. -H. Lee, I. -D. Yoo, *J. Antibio.* **1996**, *49*, 20-25.

arginine est utilisé comme nourriture répulsive et dissuasive contre les fourmis.¹⁹ Très récemment, un groupe de chercheurs chinois a procédé à la synthèse et l'évaluation de l'activité anti hépatique B d'une série de neuf dérivés de 4-aryl-6-chloroquinoléine.²¹ Quelques exemples sont représentée dans la figure 1.1.



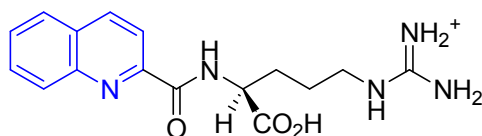
(A) **Glycocitridine**

Extrait des feuilles de *Glycosmis citrifolia*



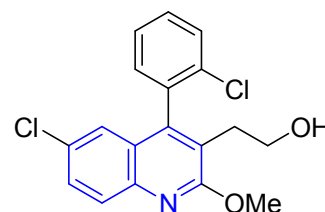
(B) **Benzastatine C**: R=Cl
Benzastatine D: R=OH

Extrait de *treptomycetes nitrosporeux* 30643



(C) **(+)-N α -quinaldyl-L-arginine**

Obtenu de la coccinelle *subcoccinella* 24-punctata



(D) **2-[6-chloro-4-(2-chlorophenyl)-2-méthoxyquinoléin-3-yl]éthanol**

Figure 1.1

Dés lors, toute une bibliothèque de dérivés de la quinoléine qu'ils soient d'origine naturelle, semi-synthétique ou synthétique a vu le jour et ne cesse de s'enrichir chaque année. Les composés que nous représenterons dans ce qui suit ne constituent qu'une infime partie des dérivés actifs dans le domaine biologique et/ou thérapeutique.

En effet, certains de ces composés sont utilisés comme antipaludéens,²³ antibactériens,²⁴ antifongiques,²⁵ anti-tumoraux,²⁶ anti-inflammatoires,²⁷ antibiotiques²⁸ et herbicides.²⁹

²³ W. Cunico, C. Cechinel, H. Bonacorso, M. Martins, N. Zannata, N. de Souza, I. Freitas, R. Soares, A. Krettli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 649-653.

²⁴ (a) M. Kidwai, K. Bhushan, P. Sapra, R. Saxena, R. Gupta, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 69-72; (b) A. Lilienkampff, J. Mao, B. Wan, Y. Wang, S. G. Franzblau, A. P. Kozikowski, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2109-2118; (c) X. Ma, W. Zhou, R. Brun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 986-989.

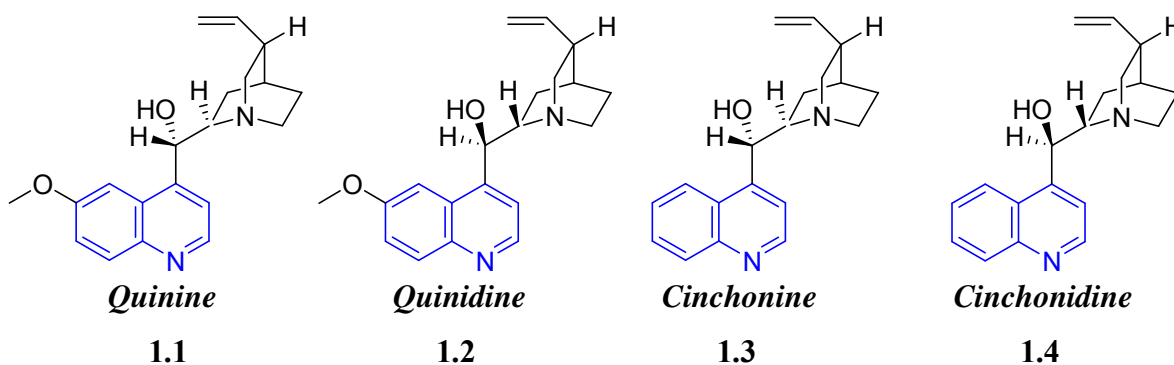
²⁵ (a) R. Musiol, J. Jampilek, V. Buchta, L. Silva, H. Niedbala, B. Podeszwa, A. Palka, K. Majerz-Maniecka, B. Oleksyn, J. Polanski, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3592-3598; (b) S. Kumar, S. Bawa, S. Drabu, B. P. Panda, *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1340-1348.

²⁶ (a) P. Rodriguez-Loaiza, A. Quintero, R. Rodriguez-Sotres, J. -D. Solano, A. Lira-Rocha, *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, *39*, 5-10; (b) Y. Chen, C. Huang, Z. Tseng, F. Chang, S. -Z. Yang, S. Lin, C. Tzeng, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 3098-3105.

²⁷ M. Hong, C. Cai, W. B. Yi, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 111-114.

²⁸ A. Mahamoud, J. Chevalier, A. Davin-Regli, J. Baebe, J. M. Pages, *Curr. Drug Targets*, **2006**, *7*, 843-847.

La quinine **1.1** est le premier des alcaloïdes extraits de l'écorce du quinquina (*Cinchona succiruba*, *Rubiaceae*), un arbre de la famille des *rubiaceés* originaire d'Amérique du Sud. La quinine, premier antipaludéen naturel, demeure le médicament de référence de cette maladie endémique des régions tropicales ou subtropicales, et qui reste la première cause de mortalité en Afrique. Elle est aussi utilisée comme régulateur de la pression sanguine coronarienne ainsi que dans le traitement de certaines atrophies du muscle cardiaque. Depuis, une trentaine d'alcaloïdes ont été décrits à partir de cette écorce, dont plusieurs sont actifs *in vitro* sur les souches de *Plasmodium falciparum*, un des quatre espèces du parasite *Plasmodium* responsable de la malaria. Les quatre alcaloïdes les plus connus sont la quinine, la quinidine **1.2** et leurs dérivés non méthoxyles, la cinchonine **1.3** et la cinchonidine **1.4**.³⁰ La quinidine, énantiomère de la quinine, est un régulateur du rythme cardiaque.³¹ Le sulfate de la quinidine est employé dans le traitement des tachycardies et de l'arythmie.



Les aminoquinoléines sont particulièrement actives contre le parasite de la malaria tel les 8-amino-quinoléines (*tafénoquine* et *primaquine*) et les amino-alcools quinoléiques (*méfloquine*, *halofantrine*, *luméfantrine*). Les 4-aminoquinoléines, dont un des représentant est l'*amodiaquine* **1.5** découverte en 1944,³² est utilisée également dans le traitement du paludisme. De structure proche de la *chloroquine* **1.6** (Nivaquine®), mais de faible coût, elle est utilisée dans le traitement des accès palustres et conserve une activité sur de nombreuses souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la *chloroquine*.³³ Ce produit est commercialisé sous le nom de *Camoquine*® ou *Flavoquine*®.

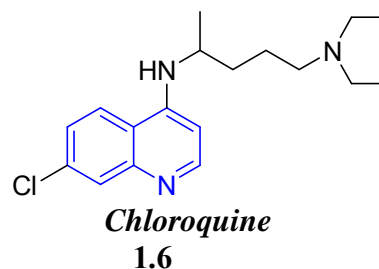
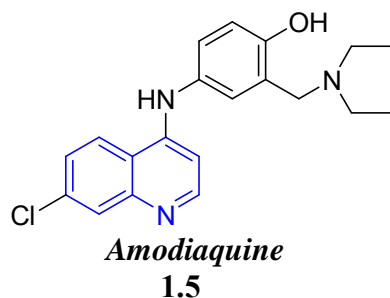
²⁹ (a) Z. O. Liu, A. Fer, F. M. Lecoco, *Weed Research*, **1991**, *31*, 33-40; (b) B. P. Bandgar, P. E. More, V. T. Kamble, J. V. Totrey, *ARKIVOK*, **2008**, (xv), 1-8.

³⁰ M. L. Willcox, G. Bodeker, *Brit. Med. J.* **2004**, *329*, 1156-1159.

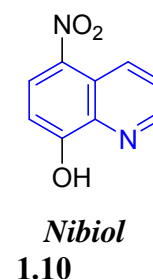
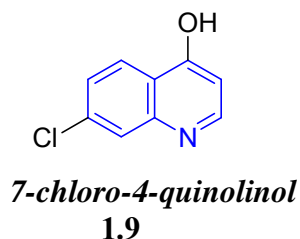
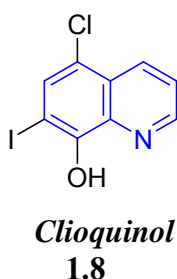
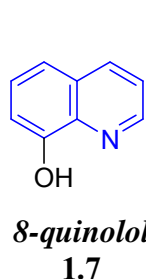
³¹ N. L. Allinger, M. P. Cava, D. C. De Jong, C. R. Johnson, N. A. Lebel, C. A. Stevens, «*Chimie organique*»; Ed.; science, Mc Graw- Hill, **1975**, pp. 774.

³² D. Camus, C. Slomianny, J. Savel, «*Biologie de plasmodium. Encyclopédie Médico-chirurgicale*»; Ed.; Elsevier: Paris, **1997**, *A-10*, pp. 802-807.

³³ (a) W. M. Watkins, M. Percy, J. M. Crampton, S. Ward, D. K. Koech, R. E. Howells, *Trans. R. Soc. Trop.*



Les hydroxyquinoléines et leurs dérivés sont des composés qui ont montré une activité anti-oxydante et des propriétés chélatrices du fer avérées.³⁴ Les plus connus sont le 8-quinolinol utilisé dans le traitement du cancer du sein,³⁵ et le *clioquinol* dans le traitement de pathologies telle la maladie d'Alzheimer, de Parkinson ou d'Huntington.³⁶ Le 7-chloro(fluoro)-4-quinolinol est utilisé en Chine comme anticancéreux (en phase clinique),³⁷ alors que 5-nitro-8-quinolinol, commercialisé sous le nom de *Nibiol*, possède des propriétés antibactériennes démontrées, et il est largement utilisé pour traiter les infections urinaires.³⁸



La famille des quinolones forment une large classe de composés quinoléiques de synthèse dont quelques dérivés ont prouvés des activités thérapeutiques diverses.³⁹ L'acide nalidixique (*Negram*) **1.11** qui constitue le chef de file historique des quinolones, est un antiseptique, désinfectant et antibiotique, découvert en 1962. En 1985, l'insertion de l'atome de fluor a permis d'augmenter fortement la diffusion cellulaire des quinolones (jusqu'à 200

Med. Hyg. **1988**, 82(1), 21-26; (b) C. G. Nevill, F. H. Verhoeff, C. G. Munafu, W. R. Ten Hove, H. J. Van Der Kaay, J. B. O. Were, *Méd. Afr. Noire*, **1992**, 39 (10), 697-701.

³⁴ G. -X. Li, Z. -Q. Liu, X. -Y. Luo, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1821-1827.

³⁵ P. Jia, R. Sheng, J. Zhang, L. Fang, Q. He, B. Yang, Y. Hu, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 772-784.

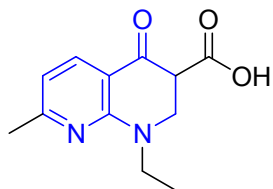
³⁶ S. Bolognin, D. Drago, L. Messori, P. Zatta, *Med. Res. Rev.* **2009**, 29, 547-570.

³⁷ F. Gao, K. R. Bales, R. C. Dodel, J. Liu, X. Chen, H. Hample, M. R. Farlow, S. M. Paul, Y. Du, *Mol. Brain Res.* **2002**, 105, 108-114.

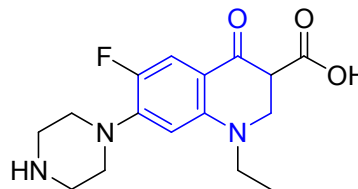
³⁸ F. Dorvault, « L'officine », XXIème édition, Ed. ; Vigot: Paris, **1982**, p. 346.

³⁹ (a) P. Cheng, Q. Zhang, Y. B. Ma, Z. Y. Jiang, X. M. Zhang, F. X. Zhang, J. J. Chen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 3787-3789; (b) B. Batanero, F. Barba, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3706-3709; (c) L. Xie, X. Qian, J. Cui, Y. Xiao, K. Wang, P. Wu, L. Cong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 16, 8713-8718; (d) J. J. Pocidalo, « Les nouvelles quinolones », Ed.; Arnette: Paris, **1985**.

fois plus), ce fut la naissance des fluoroquinolones qui sont de puissants antibiotiques capables de lutter contre une grande variété de germes chez l'homme et l'animal tels que les salmonelles, les colibacilles et autres streptocoques,⁴⁰ la *norfloxacin* **1.12** en est un exemple.

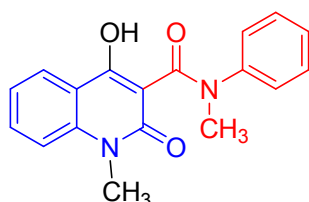


Acide Nalidixique
1.11

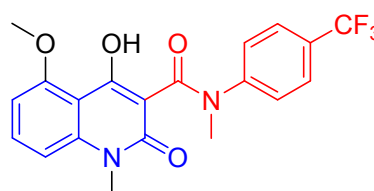


Norfloxacin
1.12

D'un autre côté, certaines fonctionnalités telles les carboxamides associées à un noyau quinoléique ont montré diverses activités biologiques. Les complexes quinoléine-carboxamide de cuivre II, ont montré une cytotoxicité remarquable envers les cellules leucémiques P-388 et HL-60.⁴¹ Le *Linomide* **1.13** ou LS-2616 possède une action inhibitrice contre l'angiogenèse, les métastases, et l'infiltration des macrophages dans les cancers de la prostate de rat.⁴² Le *Tasquinimod* (ABR-215050, 54682876 CID) **1.14**,⁴³ un nouveau médicament administré par voie orale, est actuellement en études cliniques (phase III) pour le traitement de tumeurs solides.



Linomide
1.13



Tasquinimod
1.14

Intéressés par les propriétés pharmacologiques de ce type de composés, Shivaraj *et al.* ont synthétisé et évalué l'activité antibactérienne *in vitro* contre *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* d'une série de 2-chloroquinolin-4-carboxamides et -6-carboxamide

⁴⁰ P. R. Mc Guirk, M. R. Jefson, D. D. Mann, N. C. Eliot, P. Chang, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 611-620.

⁴¹ J. Zhang, X. Ke, C. Tu, J. Lin, J. Ding, L. Lin, H. K. Fun, X. You, Z. Guo, *Biometals*, **2003**, *16*, 485-496.

⁴² J. Vukanovic, J. T. Isaacs, *Cancer Res.* **1995**, *55*(7), 1499-1504.

⁴³ (a) P. Bjork, A. Bjork, T. Vogl, M. Stenstrom, D. Liberg, A. Olsson, J. Roth, F. Ivars, T. Leanderson, *PLoS biology*, **2009**, *7*, 97; (b) J. T. Isaacs, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2010**, *19*, 1235-1243; (c) A. Olsson, A. Björk, J. Vallon-Christersson, J. T. Isaacs, T. Leanderson, *Mol. Cancer*, **2010**, *9*, 107.

(schéma 1.1).⁴⁴ Les résultats obtenus indiquent que la majorité des composés préparés sont actifs, à l'échelle du milligramme, contre les microorganismes testés.

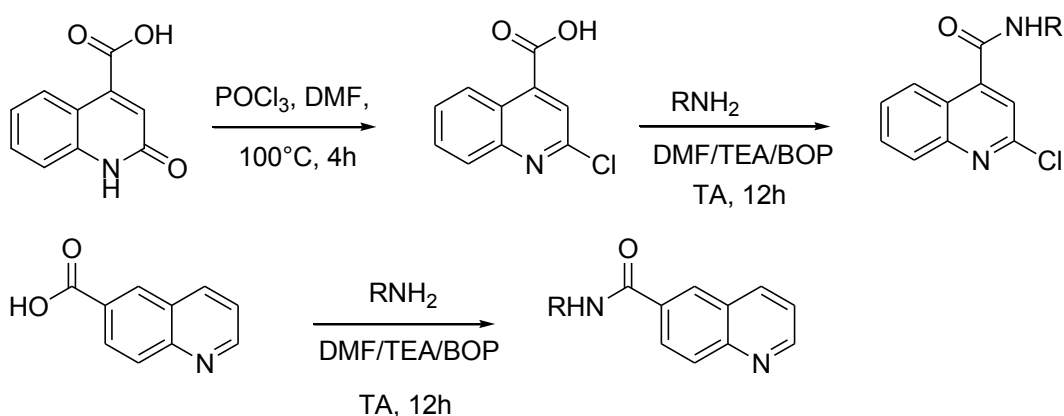
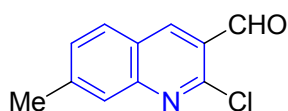
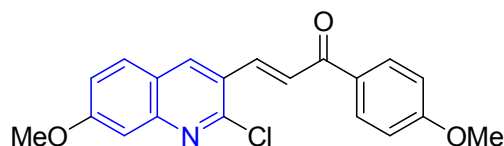


Schéma 1.1

Récemment, une évaluation biologique a été entreprise sur quelques dérivés quinoléiniques synthétisés dans notre laboratoire et représentés ci-dessous. Les résultats préliminaires ont montré que ces molécules possèdent certaines potentialités immunomodulatrices *in vivo* et qu'ils stimulent les macrophages de la muqueuse ainsi que d'autres cellules telles les lymphocytes.⁴⁵ Une corrélation entre la structure de ces composés et leur activité immunostimulante a été mise en évidence avec un effet optimal pour le 2-chloro-3-formyl-7-méthylquinoléine **1.15**. Il a été démontré également que ce dernier possède de bonnes propriétés antioxydantes (effet scavenger $> 85\%$ à une concentration de 80 mM)⁴⁶ alors que son analogue α,β -insaturé, le 1-phényl [3-(2-chloro-7-méthylquinolyl)]-2-propèn-1-one n'en possède pas. Le 3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-1-(4-méthoxyphényl)-propèn-2-one **1.16**, préparé dans notre laboratoire, a montré une activité anticancéreuse (cytotoxicité) envers les cellules humaines K 562 ($\text{ID} < 7.5 \mu\text{g/mL}$).⁴⁷



1.15



1.16

⁴⁴ Y. Shivaraj, M. H. Naveen, G. R. Vijayakumar, D. B. Aruna Kumar, *J. Korean Chem. Soc.* **2013**, 57 (2), 241-245.

⁴⁵ K. Laalaoui, Thèse de Doctorat d'état, Université Mentouri-Constantine, **2003**.

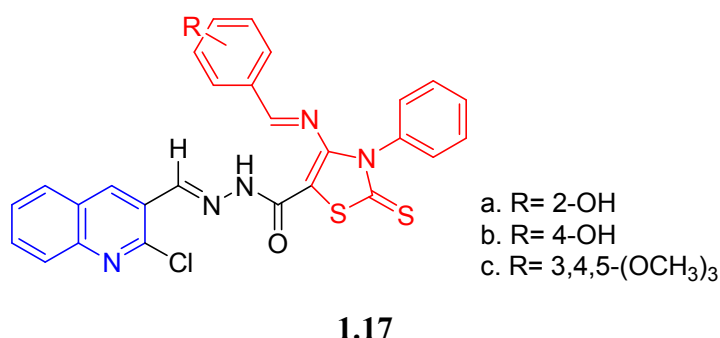
⁴⁶ K. Laalaoui, D. Bendjeddou, H. Menasra, A. Belfaitah, S. Rhouati, D. Satta, *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.* **41A**, **2003**, 255.

⁴⁷ R. Rezig, M. Chebah, S. Rhouati, S. Ducki, N. Lawrence, *J. Soc. Alger. Chim.* **2000**, 10, 111-120.

I.1.3. Les composés hybrides de la quinoléine : quelques exemples

Ces dernières années, plusieurs laboratoires de recherche se sont intéressés à la synthèse de nouvelles molécules possédant des activités biologiques potentielles par combinaison de deux pharmacophores. Ce procédé représente une nouvelle approche qui pourra permettre la conception de médicaments plus puissants avec une double activité.⁴⁸ En outre sur le plan thérapeutique, l'administration d'un médicament composé d'une seule molécule agissant sur plusieurs cibles est nettement plus attractive du point de vue efficacité et économie que la combinaison de plusieurs médicaments.⁴⁹

Dans ce cadre, Desai *et al.* ont rapporté la synthèse d'une série de nouveaux composés hybrides quinoléine-thiazole à partir de la 2-chloro-3-formylquinoléine.⁵⁰ L'évaluation de l'activité antimicrobienne et antifongique a été réalisée sur plusieurs souches en prenant respectivement la *Gentamycine* et le *Nystatin* comme médicament standard. Les résultats obtenus ont montré que les composés **1.17a** et **1.17b** sont actifs contre *E. coli* et *P. aeruginosa* respectivement, tandis que le composé **1.17c** possède une haute activité contre *P. aeruginosa*.



Encouragés par les activités anticancéreuses et anti-inflammatoires expérimentalement prouvées des noyaux quinolones et thiazolidinones,⁵¹ Kumar Suthar *et al.* ont introduit une substitution supplémentaire sur ces squelettes pour en améliorer l'activité.⁵² Dans ce but, ils

⁴⁸ (a) M. Koufaki, E. Theodorou, D. Galaris, L. Nouis, E. S. Katsanou, M. N. Alexis, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 300-306; (b) A. Antonello, A. Tarozzi, F. Morroni, A. Cavalli, M. Rosini, P. Hrelia, M.L. Bolognesi, C. Melchiorre, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6642-6645; (c) S. R. Venkatachalam, A. Salaskar, A. Chattopadhyay, A. Barik, B. Mishra, R. Gangabhairathi, K. I. Priyadarsini, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6414- 6419.

⁴⁹ (a) V. Weber, C. Rubat, E. Duroux, C. Lartigue, M. Madesclaire, P. Coudert, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4552-4564; (b) J. M. Contreras, J. J. Bourguignon, «*The Practice of Medicinal Chemistry*»; C. G. Wermouth, Ed.; Academic Press: London, **2003**, pp. 251-273.

⁵⁰ C. Desai, N. Shihory, K. Rajpara, A. Dodiya, *Indian J. Chem.* **2012**, *51B*, 508-513.

⁵¹ (a) A. Verma, S.K. Saraf, *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 897-905; (b) V. Gududuru, E. Hurh, J. T. Dalton, D. D. Miller, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2584-2588; (c) F. M. Ruiz, R. Gil-Redondo, A. Morreale, A. R. Ortiz, C. Fabrega, J. Bravo, *J. Chem. Inf. Model.* **2008**, *48*, 844-854.

⁵² S. Kumar Suthar, V. Jaiswal, S. Lohan, S. Bansal, A. Chaudhary, A. Tiwari, A. Treasa Alex, A. Joesph, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 589-602.

ont synthétisé et évalué l'activité anti-inflammatoire et anticancéreuse d'une bibliothèque de trente et un composés hybrides quinolone-thiazolidinones **1.18**. La séquence réactionnelle est composée de deux étapes : la première fournit, par cyclocondensation du *m*-phénylènediamine avec l'acétoacétate d'éthyle, le 7-amino-4-méthylquinoléin-2(1*H*)-one. La réaction one-pot qui s'en suit : addition de différents aldéhydes et de l'acide thioglycolique en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCC), conduit aux composés hybrides (schéma 1.2).

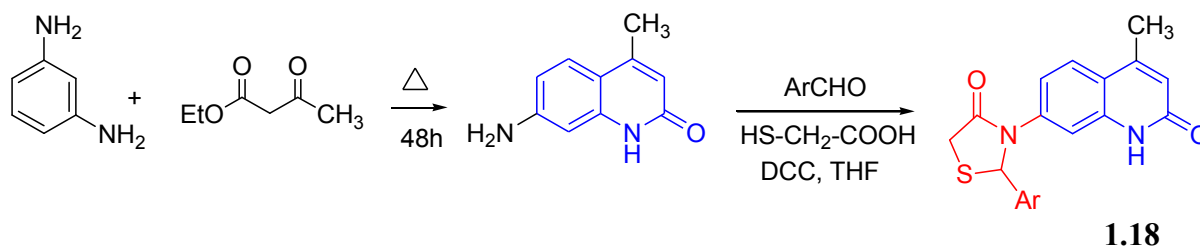
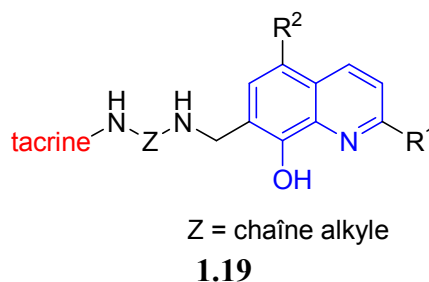


Schéma 1.2

Bachiller *et al.* ont mis au point de nouveaux hybrides tacrine-8-hydroxyquinoléine **1.19** qui ont montré une activité contre la maladie d'*Alzheimer*.⁵³ La tacrine a une action inhibitrice de l'*acétylcholinestérase*, tandis que les 8-hydroxyquinoléines possèdent des propriétés chélatrices du fer, neuroprotectrices et anti-oxydantes.

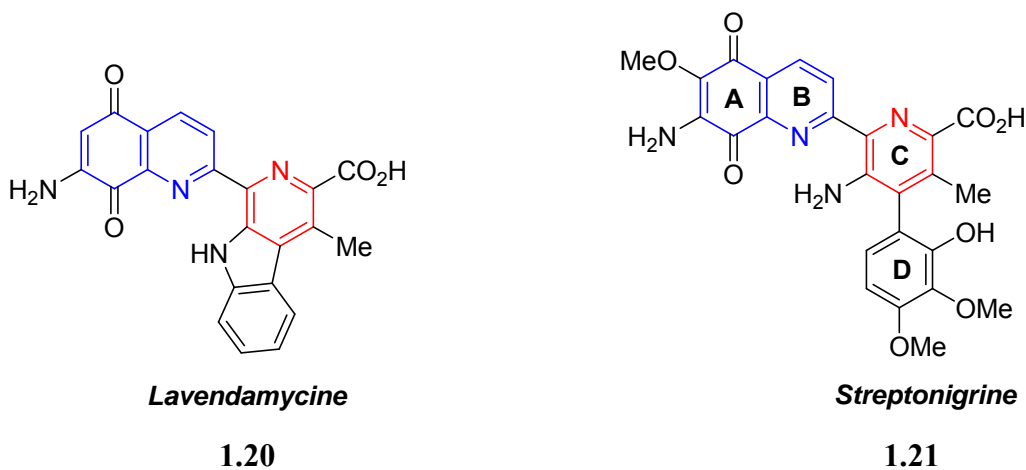


Des dérivés hybrides relevant d'une association de noyau quinoléique avec le motif pyridinique est également rapportée dans la littérature. Les exemples décrits tels les deux composés cités ci-dessous révèlent l'importance considérable engendrée par cette association dans le domaine thérapeutique. La *Lavendamycine* **1.20**, isolée pour la première fois en 1981 à partir de *Streptomyces lavendulae*,⁵⁴ est un puissant antibiotique qui dispose de propriétés

⁵³ M. I. F. Bachiller, C. Perez, G. C. G. Munoz, S. Conde, M. G. Lopez, M. Villarroya, A. G. Garcia, M. I. R. Franco, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4927-4937.

⁵⁴ T. W. Doyle, D. M. Balitz, R. E. Grulich, D. E. Nettleton, S. J. Gould, C. Tann, Moews, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*(46), 4595-4598.

antiprolifératives importantes contre plusieurs lignées cellulaires cancéreuses.⁵⁵ La *Streptonigrine* **1.21**, extraite de cultures de *Streptomyces flocculus*, possède une activité anti-tumorale envers les lymphomases, les leucémies et autres mélanomes.^{56,57}



Dans ce contexte, toute une série de composés hybrides quinoléine-3-cyanopyridine hautement fonctionnalisés ont été préparés par une réaction one-pot à multi-composants. L'addition de dérivés de l'acétophénone, de composé à méthylène activé (malononitrile ou cyanocétate d'éthyle), d'acétate d'ammonium en excès au dérivé de 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde en présence de quantité catalytique de PPh₃ (20% mole) conduit, en une seule étape, aux 2-pyridones ou à leurs iminoisostères correspondants **1.22**. La réaction, conduite dans l'éthanol à la température ambiante, donne de bons rendements (59-85%).⁵⁸

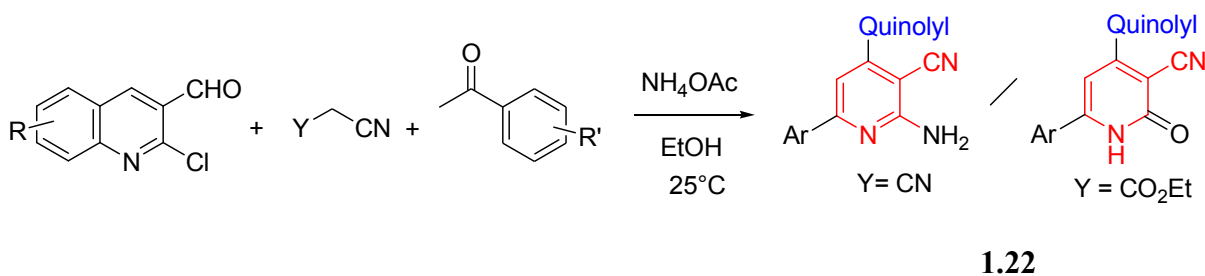


Schéma 1.3

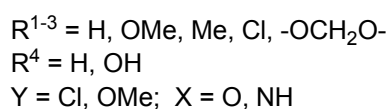
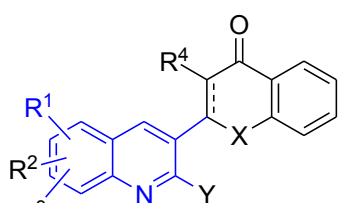
⁵⁵ (a) D. M. Balitz, L. J. Bush, W. T. Bradner, T. W. Doyle, F. A. O'Herron, D. E. Nettleton, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 259-265; (b) J. F. Riou, P. Helissey, L. Grondard, S. Giorgi-Renault, *Mol. Pharmacol.* **1991**, *40*, 699-706.

⁵⁶ R. F. Pittillo, C. Woolley, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1974**, *5*, 82-85

⁵⁷ M. Rooseboom, J. N. M. Commandeur, N. P. E. Vermeulen, *Pharmacol. Rev.* **2004**, *56*, 53-102.

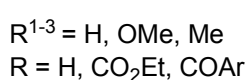
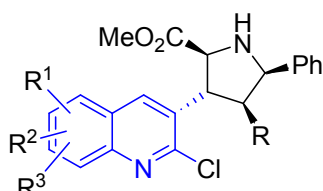
⁵⁸ S. Ladra, Thèse de doctorat, université Constantine1, **2014**.

Récemment, certains travaux développés par notre équipe de recherche se sont concrétisés par la synthèse de nouvelles séries de composés quinoléiques couplés à des hétérocycles de structures diversifiées tels que des analogues et aza-analogues de flavonoïdes **1.23**,⁵⁹ des pyrrolidines NH de géométrie contrôlée **1.24**,⁶⁰ et autres analogues structuraux de la tacrine **1.25**.⁶¹

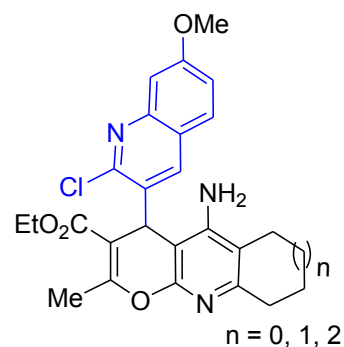


Analogues structuraux de flavonoïdes

1.23



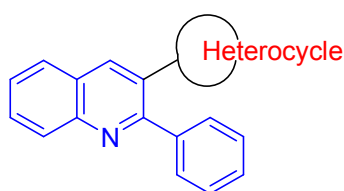
1.24



Analogue de la tacrine

1.25

Des tests d'activité antibactériens récemment effectués sur des composés hybrides nouveaux préparés dans notre laboratoire, les 2-phénylquinoléine-hétérocycle **1.26**, représentant des systèmes aromatiques [2+1] couplés à des entités hétérocycliques de structures diverses, ont donné des résultats encourageants pour la plupart, et notamment une activité inhibitrice envers les souches *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* remarquable (CMI ≤ 25 µg/mL) pour certains d'entre eux.⁶²



1.26

⁵⁹ A. Bouraiou, F. Berrée, S. Bouacida, B. Carboni, A. Debache, T. Roisnel, A. Belfaitah, *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 374-377

⁶⁰ A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, N. Benali-Cherif, B. Carboni, A. Belfaitah, *Op. Org. Chem. J.* **2010**, *4*, 1-7.

⁶¹ H. Hayour, A. Bouraiou, S. Bouacida, F. Berrée, B. Carboni, T. Roisnel, A. Belfaitah, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4868-4871.

⁶² S. Benzerka, A. Bouraiou, S. Bouacida, T. Roisnel, C. Bentchouala, F. Smati, A. Belfaitah, *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10* (2), 94-99.

On terminera cet aperçu par une synthèse one-pot de composés hybrides correspondants à des systèmes aromatiques de type [2+2] réalisée par Abonia *et al.* Ces derniers ont préparé, en une seule étape, une série de 3-(1*H*-benzimidazol-2-yl) quinoléine-2(1*H*)-ones **1.27** par addition d'*o*-phénylènediamines différemment substitués au 2-chloro-3-formylquinoléine.⁶³ La réaction est menée dans l'acide acétique aqueux à 70% en présence d'Amberlyst-15 (20% p/p). Les composés hybrides résultants ont montré un potentiel antitumoral envers un nombre considérable de cellules cancéreuses différentes (schéma 1.4).

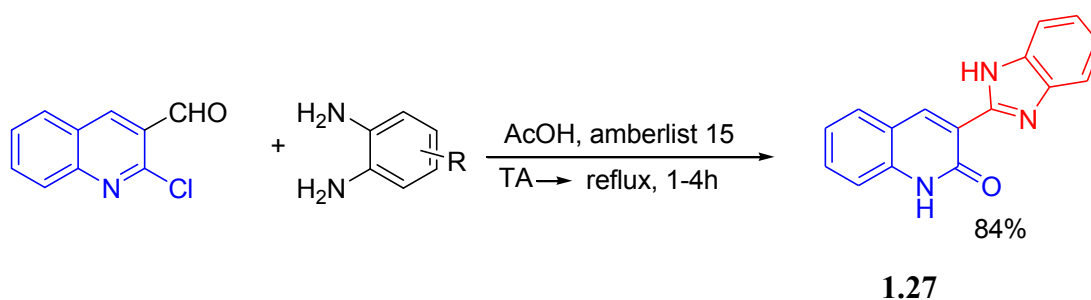


Schéma 1.4

Notre objectif étant la synthèse de composés hybrides quinoléine-oxirane hautement fonctionnalisés, nous donnerons dans ce qui suit un exposé non exhaustif des méthodes de synthèse les plus utilisées de dérivés de la quinoléine et des époxydes rapportées dans la littérature.

I.1.4. Méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine : rappel

Les méthodes d'accès à la quinoléine et ses dérivés sont diverses et nombreuses. On distingue principalement la synthèse impliquant la condensation de dérivés de l'aniline avec des dérivés carbonylés. La première synthèse fut décrite par Skraup en 1880. Elle consiste en un chauffage à 130°C de l'aniline et de glycérol en milieu acide, suivie d'une réaction d'oxydation (PhNO₂, FeSO₄,...),⁶⁴ et depuis diverses variantes ont été utilisées. Doebner et Von Miller ont remplacé le glycérol par une cétone α,β-insaturée,⁶⁵ Conrad et Limpach ont utilisé des β-cétoesters,⁶⁶ Goulds et Jacobs sa variante (β-diester),⁶⁷ et Combes des β-

⁶³ R. Abonia, J. Castillo, P. Cuervo, B. Insuasty, J. Quiroga, A. Ortiz, M. Nogueras, J. Cobo, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2, 317-325.

⁶⁴ Z. H. Skraup, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, 13, 2086-2087.

⁶⁵ O. Doebner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 2812-2817.

⁶⁶ M. Conrad, L. Limpach, *Ber.* **1887**, 20, 944; *Ibid.* **1891**, 24, 2990.

⁶⁷ R. G. Gould, W. A. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 2890.

dicétones.⁶⁸ On notera que cette réaction a été utilisée comme étape-clé dans la synthèse totale de pyranoquinoléines.⁶⁹ Diverses modifications ont été apportés à la réaction originelle de Skraup afin d'en améliorer le rendement, la reproductibilité et minimiser le temps de la réaction par l'utilisation de différents catalyseurs (modérateurs) tels que l'acide borique ou l'oxyde de vanadium,⁷⁰ l'utilisation d'éther couronne....⁷¹

On signalera également la synthèse d'alkylquinoléines de Friedländer. La réaction d'*o*-aminobenzaldéhyde (ou les *o*-acylanilines) avec des aldéhydes (ou cétones) possédant un groupe méthylène en α , conduisent selon les conditions expérimentales et le milieu utilisé (basique ou acide), à des alkylquinoléines différemment substituées.⁷²

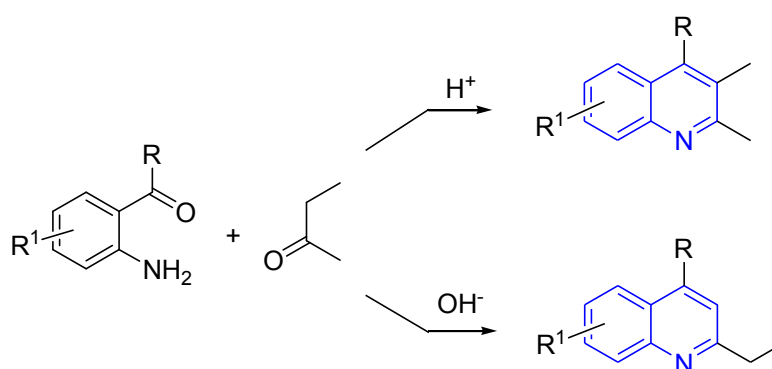


Schéma 1.5

Cette réaction constitue actuellement la méthode la plus largement utilisée dans la préparation de dérivés quinoléiques différemment substitués.⁷³

Le remplacement de l'*o*-aminobenzaldéhyde par la 2-aminobenzophénone a permis de préparer toute une variété de dérivés de la quinoléine porteurs d'un groupement phényle.⁷⁴ Les isatogénates ou *o*-aminoarylglyoxylates sont des composés facilement accessibles à partir de l'isatine (2,3-dioxindole), et remplacent avantageusement l'*o*-aminobenzaldéhyde qui reste d'accès difficile. Ces composés réagissent avec les cétones pour conduire aux quinoléines disubstitués en position 2 et 3, c'est la synthèse de Pfitzinger.⁷⁵

⁶⁸ A. Combes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 49, 89.

⁶⁹ Q. Zhang, Z. Zhang, Z. Yan, Q. Liu, T. Wang, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3651-3653

⁷⁰ S. E. Denmark, S. Vankatraman, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1668-1676.

⁷¹ O. De Paolis, L. Teixeira, B. Tôrök, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2939-2942.

⁷² P. Friedländer, *Ber.* **1882**, 15, 2572.

⁷³ J. Marco-Contelles, E. P. Mayoral, A. Samadi, M. Correiras, E. Soriano, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2652-2671.

⁷⁴ (a) M. Yao, H. Shibuy, T. Kato, H. Inoue, N. Yoshioka, *Polyhedron*, **2005**, 24, 2828-2834; (b) X. Chen, D. Qiu, L. Ma, Y. Cheng, Y. Geng, Z. Xie, L. Wang, *Transition Met. Chem.* **2006**, 31, 639-644; (c) G. W. Wang, C. S. Jia, Y. W. Dong, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1059-1063; (d) D. Yang, K. Jiang, J. Li, F. Xu, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7654-7658.

⁷⁵ W. Pfitzinger, *J. Prakt. Chem.* **1886**, 33, 100.

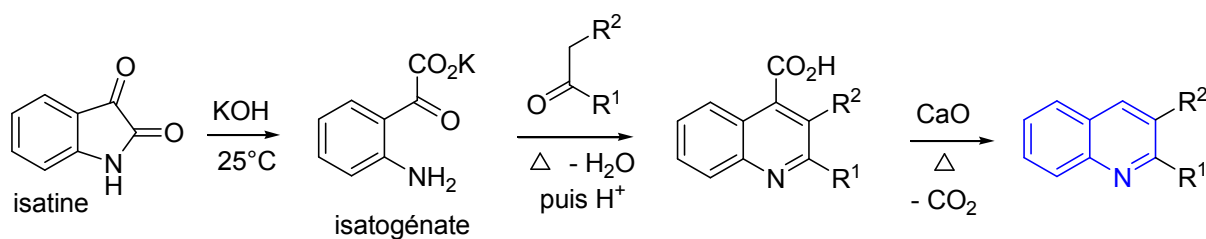


Schéma 1.6

Très récemment, Kowsari et Mallakmohammadi ont synthétisé des dérivés de la quinoléine par traitement de l'isatine avec des méthylcétone aromatiques en utilisant des liquides ioniques en milieu aqueux à des fréquences ultrasonores de 20 à 50 kHz.⁷⁶

La présence de fonctionnalités sur le noyau quinoléine est attractive du fait des différentes transformations dont elles peuvent faire l'objet. La réaction de Niementowsky,⁷⁷ une variante de la réaction de Friedländer, permet d'accéder à des quinoléines porteuses de fonction hydroxyle ou ester comme le montre le schéma ci-dessous :

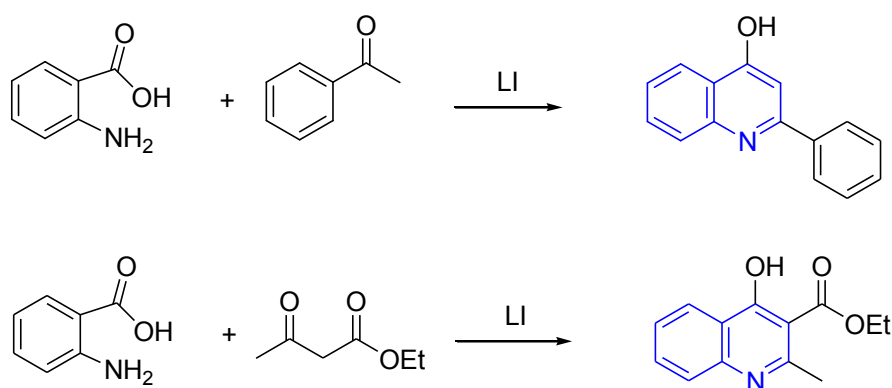


Schéma 1.7

L'utilisation d'un amide permet la synthèse du noyau quinazoline.⁷⁸ Cette réaction continue d'être utilisée dans le développement de procédures de synthèse modernes,⁷⁹ et comme étape-clé dans diverses synthèses.⁸⁰

⁷⁶ E. Kowsari, M. Mallakmohammadi, *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 447-454.

⁷⁷ S. Niementowsky, *Ber.* **1894**, *27*, 1394.

⁷⁸ S. Niementowsky, *J. Prakt. Chem.* **1895**, *51*, 564-572.

⁷⁹ (a) F. R. Alexandre, A. Berecibar, R. Wrigglesworth, T. Besson, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 1413-1419; (b) A. T. Vu, A. N. Campbell, H. A. Harris, R. J. Unwalla, E. S. Manas, R. E. Mewshaw, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4053-4056.

⁸⁰ G. L. Beutner, J. T. Kuethe, N. Yasuda, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7058-7061.

Les quinoléines-3-carbaldéhyde représentant notre matériau de base, l'analyse des données de littérature montre que l'utilisation du réactif de Vilsmeier (POCl_3/DMF) permet l'introduction directe du groupement formyle sur le motif pyridinique de la quinoléine, et que seulement trois voies sont rapportées. Amaresh⁸¹ utilise l'action du réactif de *Vilsmeier* sur le 2-azidoacétophénone pour préparer la 2-diméthylamino-4-chloro-3-formylquinoléine mais avec un faible rendement (35%), Ashok *et al.*⁸² accèdent aux dérivés de quinoléine-3-carbaldéhyde porteurs d'atomes de chlore en position 2 et 4, à partir de dérivés d'isoxazole tel le 5-hydroxy-3-aryloxazole difficilement accessibles, et la réaction d'Otto Meth-Cohn⁸³ qui reste, sans aucun doute, la méthode de synthèse la plus utilisée et la plus adaptée pour la préparation de cette catégorie de composés. Cette méthode consiste à préparer des quinoléines possédant un atome de chlore en position 2 et un groupement formyle, alkyle ou nitrile en position 3, par action du réactif de Vilsmeier (POCl_3/DMF) sur les anilides correspondants. Le rapport POCl_3/DMF et le solvant utilisés déterminent la nature de la quinoléine formée, comme le montre le schéma ci-après (schéma 1.8).

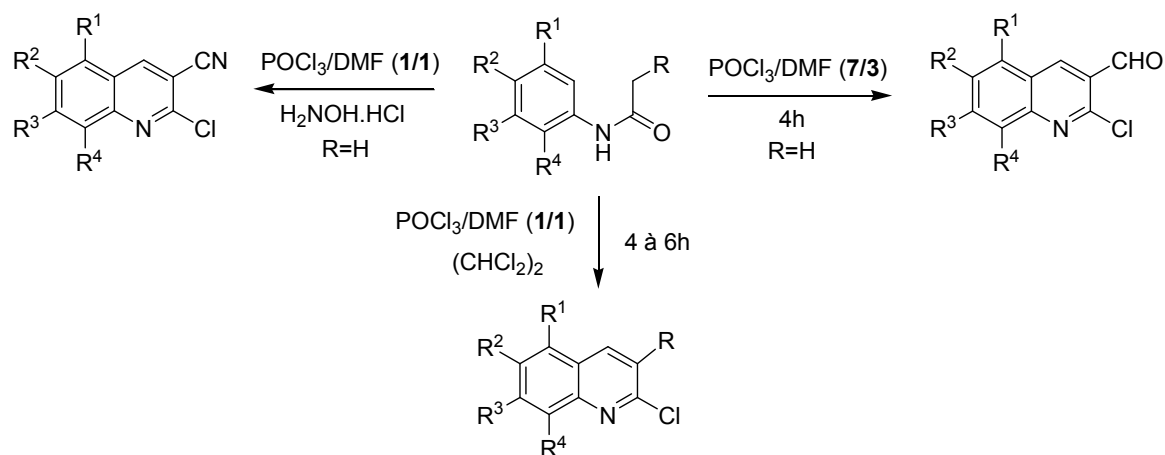


Schéma 1.8

Les mêmes réactions effectuées sous irradiation micro-onde par Stya *et al.* se déroulent dans un temps de réaction plus court et donnent des rendements acceptables.⁸⁴

Cette méthode de synthèse constitue donc une voie d'accès simple et efficace aux dérivés de la 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde à partir de molécules simples (dérivés de l'aniline) par

⁸¹ R. R. Amaresh, P. T. Perumal, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 14327-14340.

⁸² K. Ashok, G. Srideir, Y. Umaden, *Org. Lett.* **1993**, 623.

⁸³ (a) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1981**, 1520-1530; (b) O. Meth-Cohn, D. N. Taylor, *Tetrahedron*, **1995**, *47*, 12869-12882; (c) O. Meth-Cohn, S. Rhouati, B. Tarnowsky, A. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 1.* **1981**, 1537-1543; (d) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *33*, 3211-3214.

⁸⁴ P. Stya, M. Guptar, *Synlett.* **2000**, *8*, 1115-1118.

action du réactif de Vilsmeier (7POCl₃ / 3DMF) sur les dérivés du *N*-phénylacétamide préparés par addition d'anhydride acétique et d'acétate de sodium, suivie par une hydrolyse acide comme le montre le schéma 1.9.

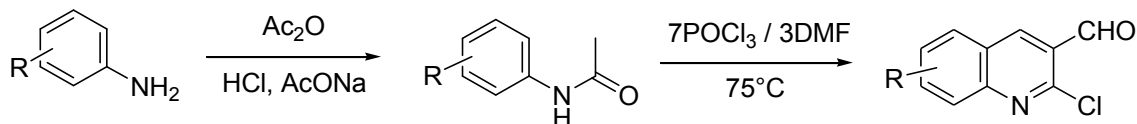


Schéma 1.9

Le mécanisme de la formation de ces dérivés est représenté sur le schéma 1.10.

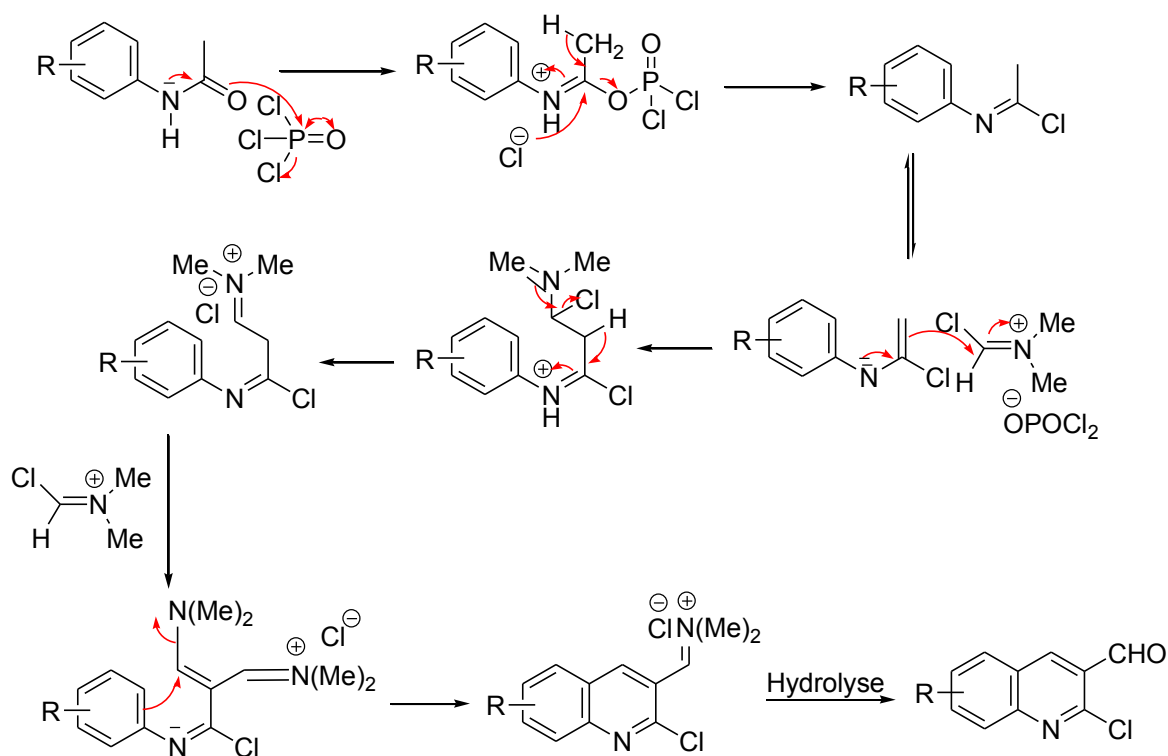


Schéma 1.10

Cette voie d'accès constitue, depuis plus d'une décennie, la méthode de choix utilisée dans notre laboratoire pour la préparation des dérivés hétérocycliques originaux contenant le

motif quinoléine^{59-61,85} dont quelques uns ont donné des résultats très encourageants dans le domaine biologique^{46-47,62, 86}

I.1.5. Les dérivés hybrides quinoléine-époxyde

I.1.5.1. Généralités sur les époxydes

Les époxydes (oxacyclopropanes ou oxiranes) sont des substances chimiques comportant un oxygène ponté sur une liaison carbone-carbone. Ce sont des intermédiaire-clés très utilisés en synthèse organique en raison de la facilité avec laquelle la fonction époxyde est générée, et de sa très haute réactivité vis-à-vis une grande variété d'espèces nucléophiles donnant ainsi naissance à différentes classes de composés (Fig. 1.2).⁸⁷

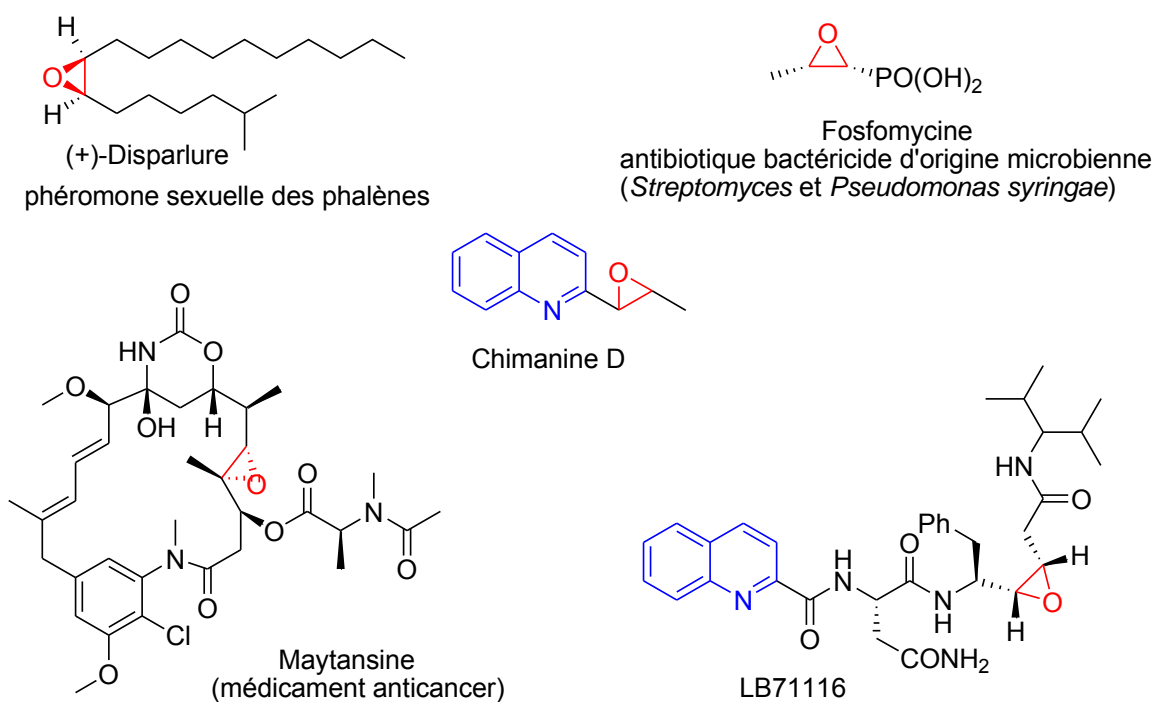


Figure 1.2

⁸⁵ (a) F. Moussaoui, A. Belfaitah, A. Debache, S. Rhouati, *J. Soc. Alger. Chem.* **2002**, *12*, 71-78; (b) A. Kedjaja, F. Moussaoui, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chem.* **2004**, *14*, 225-233; (c) H. Menasra, A. Kedjaja, A. Debache, S. Rhouati, B. Carboni, A. Belfaitah, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2779-2788; (d) A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, B. Carboni, A. Belfaitah, *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 329-333; (e) A. Kedjaja, F. M. Mokhtari, A. Belfaitah, R. Merdes, *J. Soc. Alg. Chim.* **2011**, *21*(2), 139; (f) S. Ladraa F. Berrée, A. Bouraiou, S. Bouacida, T. Roisnel, B. Carboni, A. Belfaitah, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 749-752.

⁸⁶ S. Benzerka, A. Bouraiou, S. Bouacida, T. Roisnel, C. Bentchouala, F. Smati, A. Belfaitah, *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9* (5), 309-313.

⁸⁷ (a) R. M. Hanson, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 437; (b) S. R. Kumar, P. Leelavathi, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *266*, 65-68; (c) B. Das, V. S. Reedy, M. Krishnaiah, Y. K. Rao, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *270*, 89-92.

Les dérivés de l'oxirane chiraux sont également utilisés dans la synthèse de composés biologiquement actifs, tels que les antibiotiques,⁸⁸ les antiviraux,⁸⁹ et autres anticancéreux.⁹⁰ Outre leur importance en tant qu'intermédiaires réactionnels, les oxiranes sont également présents dans de nombreux produits naturels⁹¹ (Fig. 1.2).

Le 2-quinoléine-carbonyl-Asn-PhePsi[(*R,S*)-cis-époxyde]Gly-NHCH(isopropyl)₂ ou LB71116, est un dérivé quinoléique synthétique utilisé comme inhibiteur peptidomimétique qui interagit avec la *protéase* du VIH-1 de manière irréversible.⁹² La *chimanine D* a été isolée, avec les *chimanines A, B* et *C*, pour la première fois de *Galipea longiflora Krause*, une plante de la famille des *Rutacées* connue uniquement en Bolivie, et employée traditionnellement par les indiens chimanes pour traiter les leishmanioses cutanées. Les propriétés antileishmanoses de ces composés ont été confirmées sur *Leishmania braziliensis* et *Trypanosoma cruzi*.⁹³

Les polyépoxydes, résines thermodurcissables possédant deux ou plusieurs fonctions époxydes, sont largement utilisés dans des applications industrielles (électronique, le transport, l'électricité...), en raison de leurs nombreuses propriétés intéressantes, telles qu'une excellente résistance aux solvants et aux produits chimiques, une bonne propriété thermique et électrique, retardatrice de flammes, une haute résistance et une bonne propriété d'adhérence.⁹⁴

Comme pour les autres cycles à trois chaînons, les contraintes géométriques engendrent une tension de cycle importante, ce qui leur confère d'une part l'avantage d'être très réactifs, et d'autre part possèdent des centres pro-chiraux ainsi qu'un atome d'oxygène nucléofuge.

I.1.5.2. Quelques méthodes de synthèse des époxydes

L'importance des oxiranes en synthèse multi-étapes de molécules d'origine naturelle et en pharmacologie, a fait que l'époxydation est devenue l'une des plus importantes réactions d'oxy-fonctionnalisation de molécules organiques. Une littérature très abondante traite de la synthèse des époxydes, nous exposerons dans ce qui suit les méthodes les plus utilisées.

⁸⁸ E. Ichikawa, K. Kato, *Synthesis*, **2002**, 1-28

⁸⁹ M. K. Kidwai, Y. Goel, K. C. Srivastava, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 871-874.

⁹⁰ M. Wang, B. Cornett, J. Nettles, D. C. Liotta, J. P. Snyder, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1059-1068.

⁹¹ (a) A. D. Cross, *Quart. Rev. Chem. Soc.* **1960**, *14*, 317-335; (b) A. Bino, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1990-1991; (c) A. J. Pearson, C. W. Ong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6686-6690; (d) J. L. Marco-Contelles, M. T. Molina, S. Anjum, *Chem. Rev.* **2004**, *6*, 2857-2899.

⁹² C. S. Lee, N. Choy, C. Park, H. Choi, Y. C. Son, S. Kim, J. H. Ok, H. Yoon, S. C. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6* (6), 589-594.

⁹³ (a) A. Fournet A. A. Barrios, V. Muñoz, *J. Ethnopharmacol.* **1994**, *41*, 19-37; (b) A. Fournet, B. Vagneur, P. Richomme, J. Bruneton, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 2116-2118; (c) A. Fournet, R. Hocquemiller, F. Roblot, A. Cavé, P. Richomme, J. Bruneton, *J. Nat. prod.* **1993**, *56*, 1547-1552.

⁹⁴ (a) R. R. Jones, «*Chemistry and technology of epoxy resins*»; eds. B. Ellis, Ed.; Chapman & Hall: London, **1993**, p. 256-302; (b) C. -S. Wua, Y. -L. Liub, K. -Y. Hsu, *Polymer*, **2003**, *44*, 565-573.

I.1.5.2.1. Synthèse à partir des composés carbonylés

a- La réaction de Darzens

La condensation d'énolates d' α -haloesters avec un dérivé carbonylé conduisant aux époxyesters (esters glycidiques) est connue sous le nom de réaction de Darzens,⁹⁵ dont le mécanisme est représenté dans le schéma 1.11.

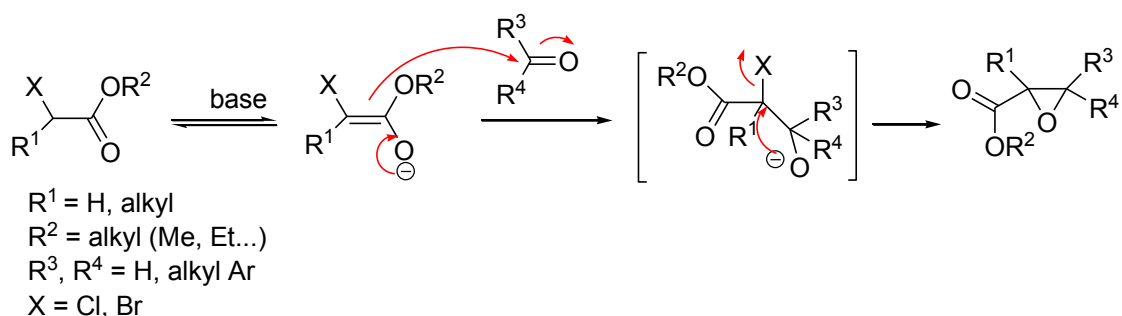


Schéma 1.11

De nombreux travaux ont été consacrés à la mise au point de la réaction de Darzens en version asymétrique. Ainsi, Achard *et al.* ont reporté, en 2007, que des *N,N*-diphényl- α -haloacétamides subissent une condensation de type Darzens avec des aldéhydes sous des conditions réactionnelles hétérogènes et en présence de base d'hydroxyde métallique.⁹⁶ Ils ont pu accéder aux époxydes correspondants avec des diastéréosélectivités très élevées et d'excellents rendements en faisant un choix approprié du solvant, de la base et de l'halogénure.

Plus récemment, Krafft *et Coll.* ont mis au point les conditions réactionnelles de la condensation des aldéhydes et des cétones α,β -insaturés avec l' α -bromo(chloro)acétate d'éthyle avec des rendements et des diastéréosélectivités acceptables.⁹⁷

b- Utilisation des sels de sulfonium

En 1989, Furukawa *et al.*⁹⁸ ont réalisé la première synthèse asymétrique d'époxydes par addition d'ylures, générés à partir de sels de sulfonium optiquement purs, à des composés carbonylés. En effet, le composé **1.28** est converti *in situ* en sel de sulfonium par action du

⁹⁵ F. Buzzetti, M. G. Brasca, S. Fustinoni, S. Penco. *US. Patent* 5,436,235, 25/07/1995; *Eur. Patent* 19930101767, 12/04/1996.

⁹⁶ T. J. R. Achard, Y. N. Belokon, J. Hunt, M. Northa, F. Pizzatoa, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2961-2964.

⁹⁷ M. E. Krafft, S. J. R. Twiddle, J. W. Cran, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1277-1280.

⁹⁸ N. Furukawa, Y. Susihara, H. Fujihara, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4222-4224.

bromure de benzyle. La déprotonation par la potasse donne l'ylure de soufre qui transfère le groupement phényle sur l'aldéhyde formant ainsi l'époxyde **1.29** (schéma 1.12).

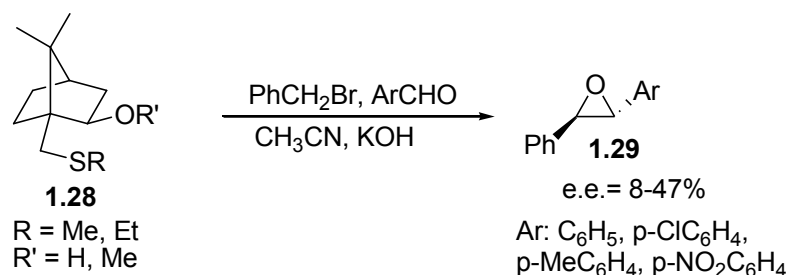


Schéma 1.12

Les réactifs de Corey⁹⁹ (diméthylsulfonium et diméthylsulfoxonium méthyliide) ont été utilisés pour préparer des époxydes avec des rendements souvent quantitatifs. En 2008, Sone *et Coll.*¹⁰⁰ ont converti asymétriquement des cétones en époxydes terminaux 2,2-disubstitués en utilisant le diméthylsulfoxonium méthyliide en présence d'un complexe de Lanthane et d'un oxyde de phosphore aromatique comme catalyseurs (schéma 1.13).

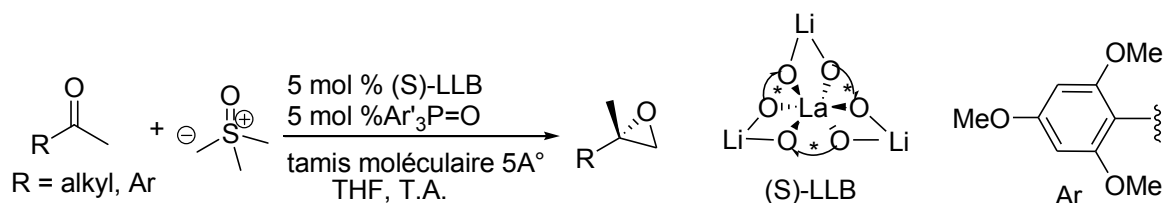


Schéma 1.13

Le même réactif a été utilisé par Boa *et al.* dans la conversion d'aldéhydes quinoléiques en époxydes correspondants sous forme d'un mélange isomérique (schéma 1.14).¹⁰¹

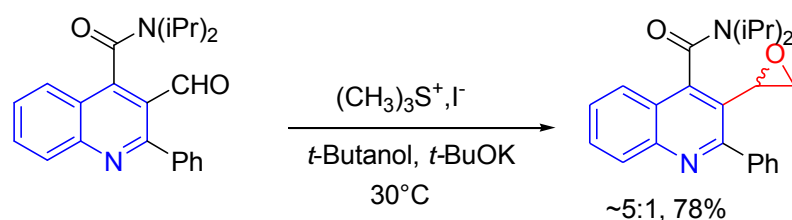


Schéma 1.14

⁹⁹ E. J. Corey, M. Chaykowsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *87*, 1353-1364.

¹⁰⁰ T. Sone, A. Yamaguchi, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10078-10079.

¹⁰¹ A. N. Boa, S. Clark, P. R. Hirst, R. Westwood, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9299-9302.

I.1.5.2.2. Synthèse à partir des oléfines

L'époxydation d'oléfines a fait l'objet d'un intérêt considérable à la fois académique et industriel en raison de l'importance de ces cycles dans la synthèse organique et en science des matériaux.¹⁰² En effet, les alcènes représentent la matière première la plus évidente pour accéder aux époxydes, et dans ce but plusieurs méthodes ont été mises au point. Pour la production industrielle, la méthode d'époxydation utilisée consiste à faire réagir le dioxygène de l'air avec l'alcène en présence de l'argent comme catalyseur.¹⁰³ A l'échelle du laboratoire, on relève l'utilisation de plusieurs agents, dont le peroxyde d'hydrogène qui est souvent utilisé dans les réactions d'époxydation des alcènes en solution aqueuse ou dans un solvant miscible à l'eau, mais l'époxydation est généralement lente sauf s'il lui est associé des catalyseurs métalliques¹⁰⁴ tel que MoO₃, V₂O₅,....¹⁰⁵

a- Utilisation d'oxaziridine

Les oxaziridines, analogues azotés des dioxiranes, ont une énergie de liaison N-O de 53 kcal/mol, énergie plus élevée que celle de la liaison O-O des dioxiranes (36 kcal/mol), ce qui laisse prévoir une activité plus limitée en oxydation. Les oxaziridines sont le plus souvent synthétisées par oxydation des imines correspondantes avec des peroxydes, des peracides, le monoperoxy sulfate de potassium KHSO₅, et le peroxyde d'hydrogène H₂O₂. Le schéma ci-après illustre l'époxydation asymétrique mise au point par Davis, du (*E*)-1,2-diphényléthène (*trans*-stylobène) par les oxaziridines **1.29** et **1.30**.¹⁰⁶

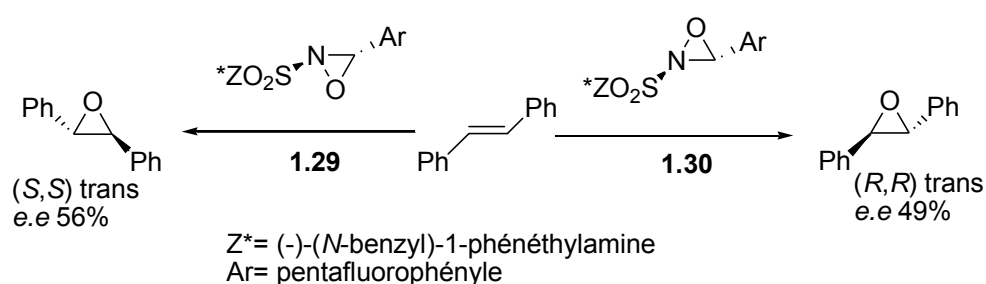


Schéma 1.15

¹⁰² (a) S. A. Hauser, M. Cokoja, F. E. Kühn, *Catal. Sci. Technol.*, **2013**, *3*, 552-561; (b) F. Cavani, J. H. Teles, *Chem. Sus. Chem.*, **2009**, *2*, 508; (c) B. Kang, M. Kim, J. Lee, D. Youngkyu, S. Chang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6721-6727.

¹⁰³ T. A. Nijhuis, M. Makkee, J. A. Moulijn, B.M. Weckhuysen, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2006**, *45*, 3447.

¹⁰⁴ G. B. Payne, P.H. Williams, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 54-55.

¹⁰⁵ M. B. Smith, «*Organic synthesis*»; Ed.; Mc Graw-Hill: New York, **1994**, p. 265.

¹⁰⁶ F. A. Davis, S. Chattopadhyay, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5079-5082.

b- Utilisation des complexes métal-ligands chiraux

En 1980, Katsuki et Sharpless ont mis au point une méthode d'époxydation avec induction asymétrique sur une grande variété d'alcools allyliques avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques.¹⁰⁷ Elle consiste à utiliser l'hydropéroxyde de *tert*-butyle (TBHP) comme oxydant et un complexe formé par réaction entre le *tétra*-isopropylate de titane et le L-(+) ou D-(-)-tartrate de diéthyle (DET) (schéma 1.16). Cette réaction est fortement énantiosélective représente la voie d'accès synthétique la plus souvent utilisée pour obtenir des molécules énantiopures, et constitue sans aucun doute l'une des plus importantes transformations asymétriques connues à ce jour.

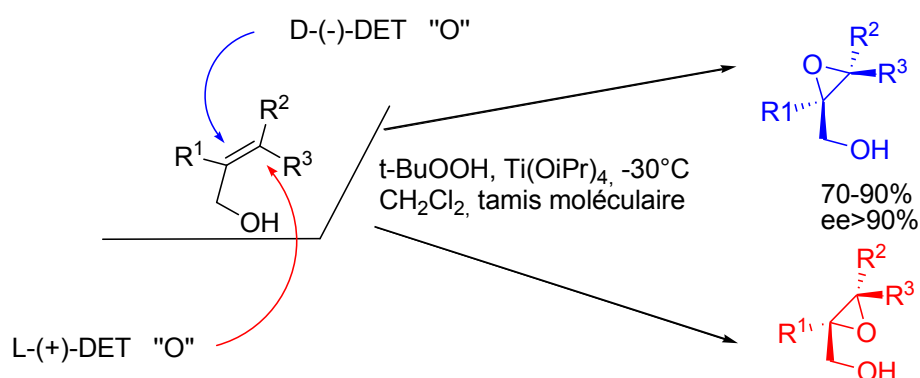


Schéma 1.16

Sharpless a montré ultérieurement qu'en opérant en présence de tamis moléculaire, l'époxydation des alcools allyliques peut être conduite avec des quantités très réduites d'isopropylate de titane et de tartrate.¹⁰⁸

En 1990, Jacobsen et son équipe ont développé une méthode d'époxydation asymétrique plus générale.¹⁰⁹ Cette méthode consiste à oxyder énantiosélectivement des oléfines substituées en utilisant un catalyseur à base de Mn-salen chiral et une quantité stoechiométrique d'un oxydant tel que l'eau de Javel (schéma 1.17).

¹⁰⁷ T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.

¹⁰⁸ (a) R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922-1925; (b) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1987**, *109*, 5765-5780.

¹⁰⁹ (a) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801-2803; (b) W. Zhang, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2296-2298; (c) E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064.

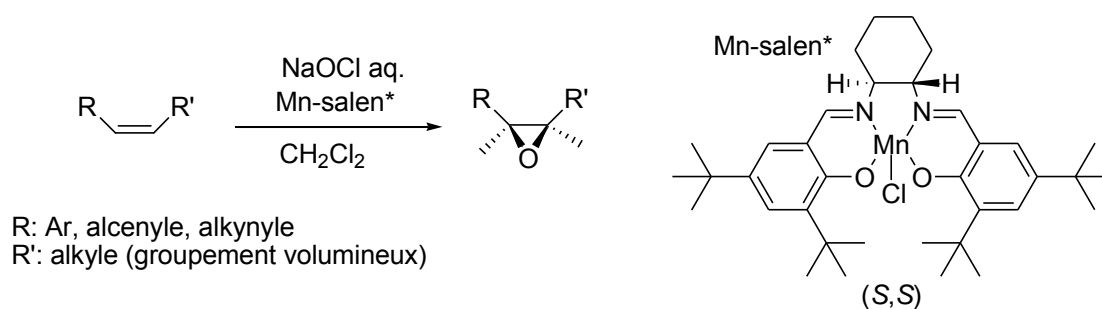


Schéma 1.17

Plus tard, Jacobsen a utilisé un autre complexe salen dans l'époxydation des oléfines déficitaires en électrons.¹¹⁰ Katsuki *et al.* ont déterminé l'importance des substituants dans l'état de transition lors de la sélection énantiofaciale des oléfines *cis* et *trans*.¹¹¹ Il s'avère que ces complexes catalysent efficacement, voire très efficacement, l'ouverture asymétrique d'époxydes dans certains cas, et notamment par certains dérivés d'azides.¹¹²

c- Utilisation des dioxiranes chiraux

Edwards et son équipe¹¹³ ont utilisé le système acétone-péroxymonosulfate commercialisé sous le nom d'Oxone® ou Caroate®, pour l'époxydation stéréospécifique des alcènes. En outre, ils ont utilisé une combinaison de données cinétiques, stéréochimiques et d'étiquetage par ¹⁸O pour suggérer que ce système qui produit le dimethyldioxirane (DMDO) comme intermédiaire, est responsable du processus de transfert de l'atome d'oxygène. Cette suggestion a été confirmée par Murray et Jeyaraman,¹¹⁴ qui ont montré que l'utilisation du DMDO **1.31**, généré *in situ* à partir de l'oxone et d'acétone, représente une méthode efficace de synthèse d'époxydes présentant plusieurs avantages : stéréospécificité, rendements élevés et elle n'est pas affectée par la présence d'acide, de base, de solvants à point d'ébullition élevés, et autres inconvénients de certaines méthodes d'époxydation couramment utilisées.

¹¹⁰ E. N. Jacobsen, L. Deng, Y. Furukawa, L. E. Martinez, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4323-4334.

¹¹¹ N. Hosoya, A. Hatayama, R. Irie, H. Sasaki, T. Katsuki, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4311-4322.

¹¹² (a) L. E. Martinez, J. L. Leighton, D. H. Carsten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897-5898;

(b) J. F. Larrow, S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7420-7421.

¹¹³ (a) J. O. Edwards, R. H. Pater, R. Curci, F. Difuria, *Photochem. Photobiol.* **1979**, *30*, 63-70; (b) R. Curci, M. Fiorentino, L. Troisi, J. O. Edwards, R. H. Pater, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4758-4760; (c) G. Cicala, R. Curci, M. Fiorentino, O. Laricciuta, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2670-2673.

¹¹⁴ (a) R. Jeyaraman, R. W. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2462-2463; (b) R. W. Murray, R. Jeyaraman, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2847-2853.

Les propriétés chimiques et spectroscopiques du DMDO ont été déterminées par Adam *et Coll.* en 1987 en se basant sur des résultats expérimentaux confirmés par des calculs théoriques.¹¹⁵



DMDO

1.31

Depuis, cette méthode d'époxydation a été très utilisée et plusieurs cétones chirales ont été employées (Fig. 1.3 et Fig. 1.4). On peut citer les travaux de Shi *et al.*,¹¹⁶ qui ont époxydé le stilbène en utilisant la cétone **1.32** dérivée du D-fructose, ainsi que les travaux de A. Armstrong avec l'utilisation des cétones de type **1.33** et **1.34** dans l'époxydation d'alcènes, d'esters α,β -insaturés et d'alcools allyliques.¹¹⁷

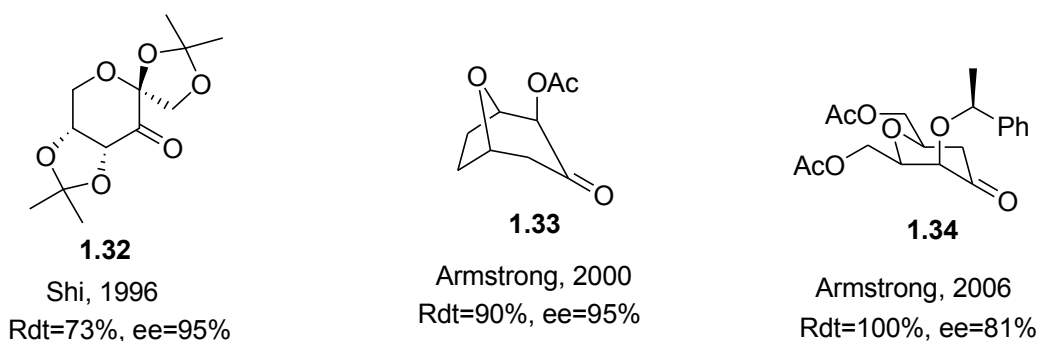


Figure 1.3

En 2002, Xin-Yan Wu *et al.*¹¹⁸ ont utilisé la cétone **1.35**, préparée à partir de la cétone **1.32**, pour époxyder énantiosélectivement une variété d'esters α,β -insaturés. Solladié-Cavallo *et Coll.*¹¹⁹ ont par ailleurs obtenu 97% de rendement (40% *ee*) lors de l'époxydation du *trans*-*p*-méthoxycinnamate de méthyle avec la cétone de synthèse α -fluorée **1.36** tandis que

¹¹⁵ W. Adam, Y. Y. Chan, D. Cremer, J. Gauss, D. Scheutzow, M. Schindler, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2800-2803.

¹¹⁶ Y. Tu, Z. X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806-9807.

¹¹⁷ (a) A. Armstrong, G. Ahmed, B. Dominguez-Fernandez, B. R. Hayter, J. S. Wailes, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8610-8617; (b) A. Armstrong, T. Tsuchiya, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 257-263.

¹¹⁸ X. -Y. Wu, X. She, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792-8799.

¹¹⁹ (a) A. Solladié-Cavallo, L. Bouérat, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3531-3534; (b) A. Solladié-Cavallo, L. Jierry, A. Klein, *C. R. Chimie*, **2003**, *6*, 603-606.

L'utilisation de la cétone **1.37** fait augmenter considérablement le rendement ainsi que l'excès énantiomérique lors de l'époxydation du même ester (Fig.1.4).

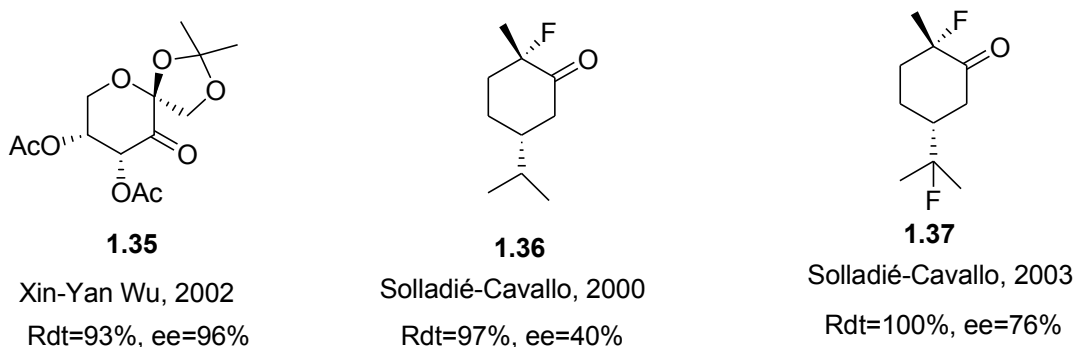


Figure 1.4

d- Epoxydation de Juliá-Colonna

L'époxydation stéréosélective des chalcones catalysée par les poly-aminoacides a été découverte par Julia et Colonna dans les années 80.¹²⁰ Cette oxydation, comme il a été décrit à l'origine, emploie un système à trois phases comprenant du peroxyde d'hydrogène, une solution aqueuse 4M de NaOH, un solvant organique et un polymère insoluble (enzyme synthétique: la poly-L-leucine (PLL) par exemple). Ces chercheurs ont montré que des composés de type **1** pourraient être oxydés en époxydes **2** et **2'** avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques (schéma 1.18).

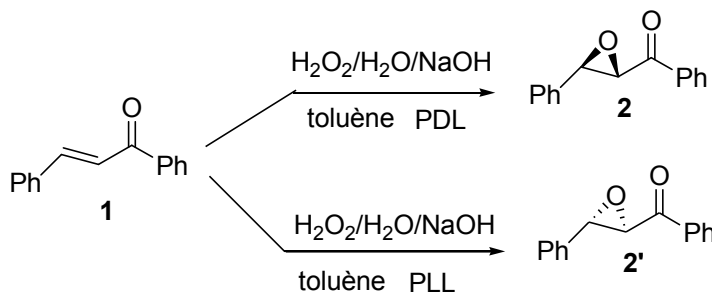


Schéma 1.18

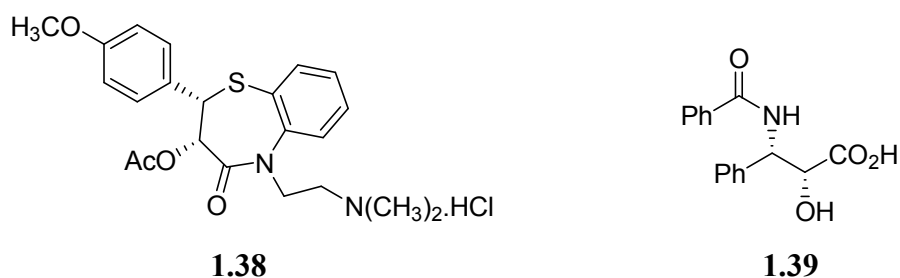
Ce procédé a été largement utilisé par la suite.¹²¹

¹²⁰ (a) S. Julia, J. Masana, J. C. Vega, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 929-931; (b) S. Colonna, H. Molinar, S. Banfi, S. Julia, J. Masana, A. Alvarz, *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 1635-1642; (c) S. Banfi, S. Colonna, H. Molinari, S. Julia, G. Guixer, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 5207-5211.

¹²¹ (a) J. R. Flisak, K. J. Gombatz, M. M. Holms, A. A. Jarmas, I. Lantos, W. L. Mendelson, V. J. Novack, J. J. Remich, L. Snyder, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6247-6254; (b) H. van Rensburg, P. S. van Heerden, B. C. B. Bezuidenhout, D. Ferreira, *Chem. Commun.* **1996**, 2747-2748.

Récemment, il a été démontré que le système original à trois phases utilisé par Julia et Colonna pouvait être remplacé par un système biphasique non aqueux comprenant le PLL, l'UHP et le DBU ou le DABCO.¹²²

Cette procédure modifiée a été utilisée par B. M. Adger *et al.*¹²³ pour préparer le *Diltiazem* **1.38** qui est un médicament utilisé dans le traitement des maladies cardiovasculaires et la chaîne latérale du *Taxol*TM **1.39** qui demeure le médicament de choix pour le traitement de certains types de cancers de l'ovaire et du sein.



D'autres structures intéressantes telles que des aza-analogues de flavonoïdes ont été également préparées par cette méthode (schéma 1.19).¹²⁴

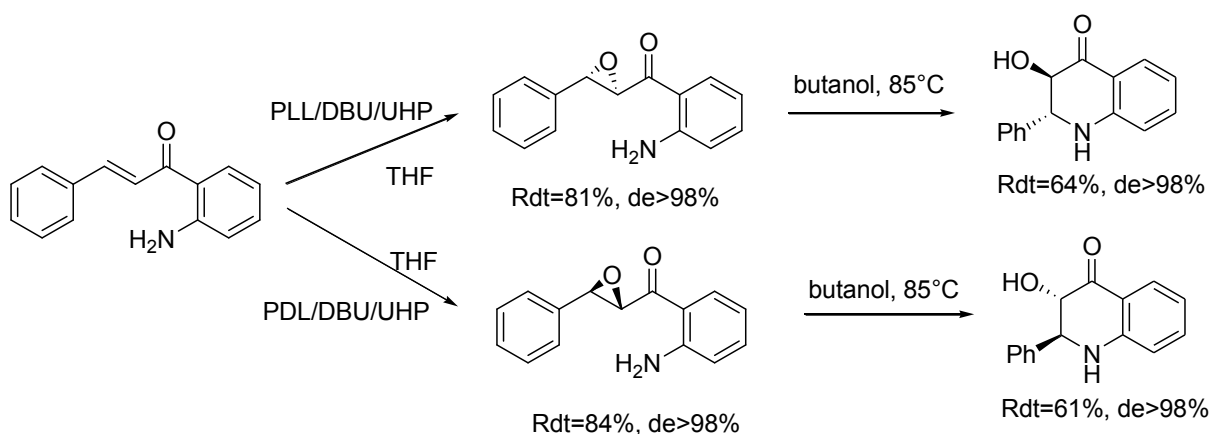


Schéma 1.19

¹²² P. A. Bentley, S. Bergeron, M. W. Cappi, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, T. C. Nugent, R. Pulido, S. M. Roberts, L. E. Wu, *Chem. Commun.* **1997**, 739-740.

¹²³ B. M. Adger, J. V. Barclay, S. Bergeron, M. W. Cappi, B. E. Flowerdew, M. P. Jackson, R. McCague, T. C. Nugent, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 3501-3507.

¹²⁴ W. P. Chen, A. L. Egar, M. B. Hursthouse, K. M. Abdul Malik, J. E. Mathews, S. M. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8495-8498.

e- Utilisation de peracides

L'utilisation des acides peroxyкарбоxyliques (peracides) pour oxyder la double liaison carbone-carbone reste la méthode la plus courante et la plus utilisée dans les laboratoires. Bien que découverte il y a plus d'un siècle,¹²⁵ cette réaction est toujours d'actualité en raison de la simplicité de sa mise en œuvre et de son efficacité. Les acides peroxyкарбоxyliques les plus utilisés sont l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque ou *m*-CPBA, et le sel de magnésium de l'acide monoperoxyphthalique.¹²⁶ L'acide peroxyacétique, l'acide peroxybenzoïque et l'acide peroxytrifluoroacétique sont également utilisés. Cette réaction présente la particularité d'être diastéréospécifique, on a toujours une conservation de la stéréochimie de l'alcène de départ (*syn*-addition). Les oléfines les plus substituées par des groupements électrodonneurs sont les plus réactives, en conséquence l'époxydation sélective des dérivés polyéniques diversement substitués est possible (schéma 1.20).¹²⁷

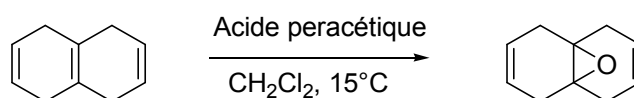


Schéma 1.20

Un autre point important est que la réaction d'époxydation par les peracides est généralement stéréo et régio-spécifique comme le montre l'exemple suivant (schéma 1.21).¹²⁸

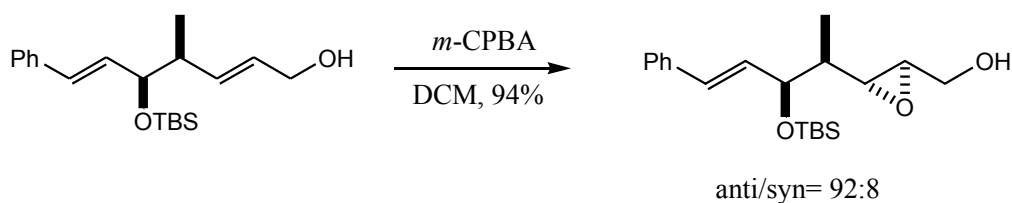


Schéma 1.21

Des peracides chiraux ont été également utilisés pour convertir les alcènes en époxydes énantiomériquement enrichies. L'acide (+)-peroxycamphorique a été utilisé dans la première époxydation asymétrique d'alcènes par H. B. Henbest et ses collaborateurs en 1965.¹²⁹

¹²⁵ N. Prileschajew, *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 4811-4815.

¹²⁶ P. Brougham, M. S. Cooper, D. A. Cummerston, H. Heaney, N. Thompson, *Synthesis*, **1987**, 1015-1017.

¹²⁷ E. Vogel, W. Klug, A. Breuer, *Org. Synth.* **1976**, *55*, 86-90.

¹²⁸ W. Davila, W. Torres, J. A. Prieto, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8218-8226.

Cette réaction a joué un rôle important en synthèse asymétrique malgré l'excès énantiomérique faible (5%) obtenu. Par la suite, il a été démontré que le peracide joue le rôle d'électrophile et qu'une réactivité très faible est observée pour les doubles liaisons conjuguées avec des substituants fortement électroattracteurs.¹³⁰

Le *m*-CPBA est l'oxydant de choix dans la réaction d'oxydation d'oléfines riches en électrons, il est très efficace, peut être facilement manipulé en toute sécurité et donne des réactions très propres.¹³¹ Le mécanisme généralement accepté pour cette époxydation implique une addition électrophile concertée qui permet l'insertion d'un oxygène sur une face de la double liaison (*syn*-addition).¹³² La réaction est conduite dans des solvants inertes en présence de base faible telle que NaHCO₃ (KHCO₃, Na₂HPO₄...) qui servira à neutraliser l'acide carboxylique formé au cours de la réaction. Elle se déroule selon un mécanisme communément connu sous le nom de "mécanisme papillon"¹³³ (schéma 1.22).

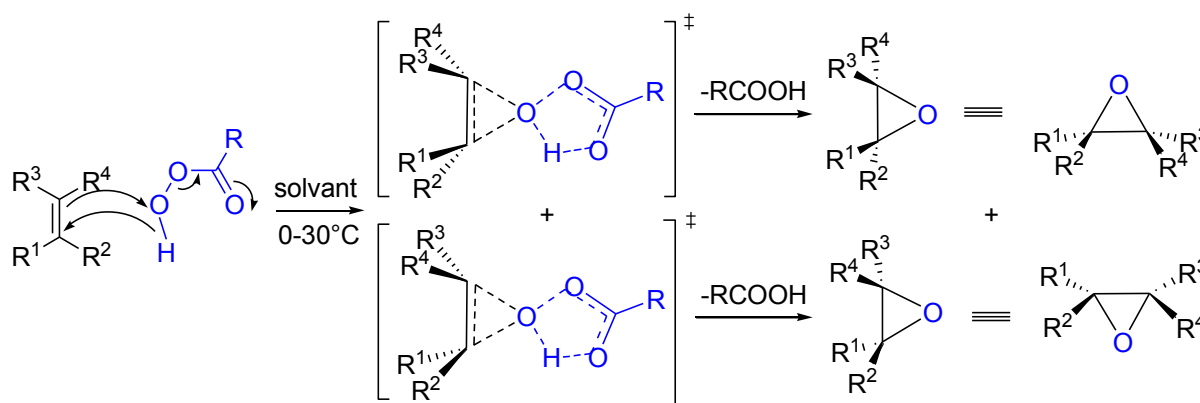


Schéma 1.22

On notera par ailleurs que les oléfines fortement désactivés sont incapables de subir une époxydation électrophile, mais nécessitent des réactifs nucléophiles, tels que HOO⁻,¹³⁴ *t*-BuOO⁻,¹³⁵ ou NaClO¹³⁶ pour être époxyder, bien que quelques exemples d'époxydation

¹²⁹ R. C. Erwins, H. B. Henbest, M.A. Mc. Kervey, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1967**, 1085-1086.

¹³⁰ A. Banu, R. Stan, H. Matondo, É. Perez, I. Rico-Lattes, A. Lattes, *C. R. Chimie*, **2005**, *8*, 853-857.

¹³¹ Fieser & Fieser, «*Reagents for Organic Synthesis*»; Ed.; Wiley & Sons: New York, **1967**, *Vol.1*, pp. 135-139.

¹³² (a) C. Kim, T. G. Traylor, C. L. Perrin, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9513-9516; (b) R. D. Bach, M. N. Glukhovtsev, C. Gonzalez, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9902-9910.

¹³³ P. D. Bartlett, *Rec. Chem. Prog.* **1950**, *11*, 47-51.

¹³⁴ (a) C. A. Bunton, C. J. Minkoff, *J. Chem. Soc.* **1949**, 665-670; (b) S. Patai, Z. Rappoport, «*The Chemistry of Alkenes*»; S. Patai, Ed.; Wiley-Interscience: New York, **1964**, pp. 512-517.

¹³⁵ (a) R. F. W. Jackson, S. P. Standen, W. Clegg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1995**, 149-156; (b) S. Rodríguez, A. Vidal, J. J. Monroig, F. V. González, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5359-5361.

¹³⁶ (a) K. Nishide, A. Aratama, T. Kamanaka, T. Inoue, M. Node, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8337-8346. (b) A. D. Reed, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3787-3794.

d'oléfines très déficitaires en électrons par le *m*-CPBA aient été rapportés.¹³⁷ En outre, plusieurs travaux ont décrit le caractère nucléophile de l'époxydation par le *m*-CPBA en milieu alcalin.¹³⁸ Récemment, Ruano *et al.* ont démontré que l'anion *m*-chloroperoxybenzoate, généré à partir du *m*-CPBA et une base telle K₂CO₃ ou KOH, est un réactif très efficace pour l'époxydation nucléophile des oléfines fortement désactivés possédant deux groupements attracteurs portés par le même atome de carbone dans des conditions modérées, et qui n'affectent ni autres doubles liaisons, ni les centres électrophiles oxydables tels que les sulfoxydes.¹³⁹

I.1.6. Résultats et discussion

I.1.6.1. Préparation des dérivés de 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde

Les dérivés de 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde sont obtenus, suivant la méthode décrite par Meth-Cohn⁸³ en deux étapes. La première consiste à préparer les acétanilides **1** en faisant réagir les dérivés de l'aniline avec l'anhydride acétique en présence d'acide chlorhydrique et d'acétate de sodium. L'action du réactif de Vilsmeier (DMF/POCl₃) dans les proportions 3/7 sur les acétanilides correspondants constitue la deuxième étape, et conduit aux aldéhydes **2** avec des rendements acceptables. La réaction est décrite dans le schéma 1.23 et les résultats sont réunis dans le tableau 1.1.

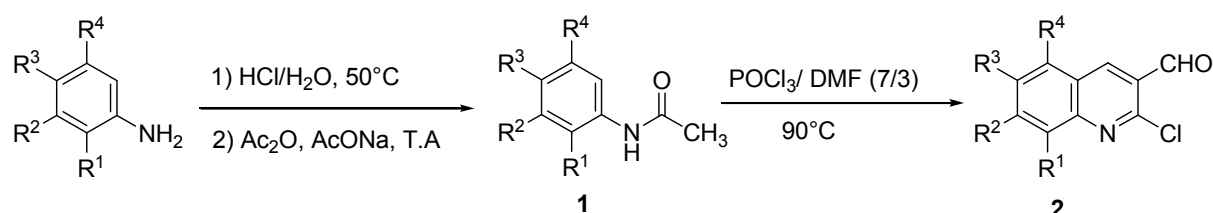


Schéma 1.23

Tableau 1.1: Dérivés de 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde préparés

¹³⁷ (a) W. J. Ross, A. Todd, B. P. Clark, S. E. Morgan, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2207-2208; (b) S. N. Egè, A. D. Adams, E. J. Gess, K. S. Ragone, B. J. Kober, M. B. Lampert, P. Umrigar, D. C. Lankin, G. W. Griffin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1983**, 325-331; (c) K. T. Potts, M. J. Cipullo, P. Ralli, G. Theodoridis, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3027-3038.

¹³⁸ (a) R. Curci, F. DiFuria, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 4085-4086; (b) R. Curci, F. DiFuria, M. Meneghin, *Gazz. Chim. Ital.* **1978**, 108, 123-125; (c) Y. Apeloig, M. Karni, Z. Rappoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2784-2793; (d) W. Washington, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2661-2664.

¹³⁹ J. L. G. Ruano, C. Fajardo, A. Fraile, M. R. Martín, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4300-4306.

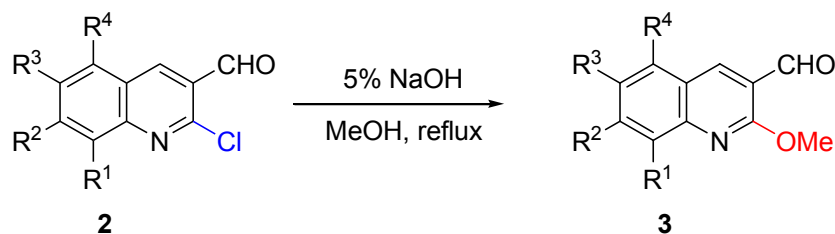
Composé	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Produit	T _f (°C)	Rdt*(%)
1a	H	H	H	H	2a	148	68
1b	Me	H	H	H	2b	137-138	56
1c	H	H	Me	H	2c	124-126	67
1d	H	OMe	H	H	2d	193	60
1e	H	H	OMe	H	2e	152	72
1f	H	Me	Me	H	2f	162	74
1g	H	Me	H	Me	2g	132-136	72
1h	OMe	H	H	OMe	2h	178	46
1i	H	OCH ₂ O		H	2i	226-228	63
1j	H	F	H	H	2j	158-160	60

* Rendement en produit pur.

Les produits ont été purifiés par cristallisation dans l'acétate d'éthyle et identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN ¹H et RMN ¹³C. Les résultats obtenus sont en parfait accord avec ceux rapportés dans la littérature.^{83,85b}

I.1.6.2. Substitution du chlore par le groupement méthoxyle

Afin de prévenir une éventuelle transformation de la liaison carbone-chlore lors de réaction de réduction, d'oxydation et autre hydrolyse, nous avons procédé à la substitution du chlore de quelques dérivés de 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde par le groupement méthoxyle selon la méthode de Gatti *et Coll.*¹⁴⁰ en utilisant du NaOH à 5% au reflux du méthanol. La réaction est représentée dans le schéma 1.24, les caractéristiques physiques et les rendements obtenus sont exposés dans le tableau 1.2.



¹⁴⁰ R. Gatti, V. Cavrini, P. Roveri, D. Matteuzzi, P. Brigidi, *Eur. J. Med. Chem. -Chim. Ther.* **1984**, 19(5), 468-474.

Tableau 1.2: Dérivés de 2-méthoxyquinoléine-3-carbaldéhyde préparés

Composé	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	T _f (°C)	Rdt*(%)
3a	H	H	H	H	106	79
3b	Me	H	H	H	112	84
3c	H	H	Me	H	99	54
3d	H	OMe	H	H	150	88
3e	H	H	OMe	H	152	86

* Rendement en produit pur.

Les composés obtenus ont été purifiés sur une colonne de silice avec comme éluant le dichlorométhane ou bien par cristallisation dans le méthanol. La structure moléculaire de ces aldéhydes est mise en évidence par les méthodes spectroscopiques IR et RMN ¹H et par spectrométrie de masse pour les composés **3a**, **3b** et **3e**.

On observe, en spectroscopie Infra-Rouge, une bande intense de nombre d'onde compris entre 1697 et 1636 cm⁻¹, caractéristique du groupement aldéhyde.

En spectroscopie RMN ¹H, les spectres de tous les composés préparés présentent deux signaux singulets caractéristiques à champ faible, le premier se situe dans l'intervalle [10.60-10.46] ppm attribué au proton du groupement aldéhyde,¹⁴¹ tandis que le second proton résonne entre 9.15 et 8.47 ppm assigné au proton H₄ du noyau quinolyle. L'analyse spectrale en RMN du carbone 13 montre l'existence d'un signal à champ magnétique faible dans l'intervalle [189.9-189.1] ppm correspondant au carbone de la fonction aldéhyde.¹⁴²

L'étude bibliographique de la spectrométrie de masse des aldéhydes aromatiques montre que ces derniers présentent en général un pic moléculaire grand et les ions acyliums RC≡O⁺ et HC≡O⁺ donnent un pic intense et perdent CO. L'analyse en spectrométrie de masse MS-MS des divers échantillons ont été obtenus par la technique de l'ionisation chimique. Le pic de base (100%) est celui de l'ion quasi-moléculaire à $m/z=188$ et $m/z=218$ pour les composés **3a** et **3e** et celui correspondant à $[M+H-CH_3+H]^+$ ($m/z=188$) pour le composé **3b**, le pic pseudomoléculaire $[M+H]^+$ d'intensité faible (16%) étant présent à $m/z=202$. Les pics caractéristiques de la fragmentation des composés **3a**, **3b** et **3e** correspondants respectivement à $[M+H-H_2]^+$ ($m/z = 186, 200$ et 216) et $[M+H-H_2-CO]^+$ à $m/z = 158, 172$ et 188 sont également présents.

¹⁴¹ R. M. Silverstein, T. C. Morill, G. C. Bassler, «*Spectrometric Identification of Organic Compounds*»; Eds. De Boeck-Larcier, De Boeck-université, ed.; John Wiley & sons : Paris-Bruxelles, **1998**, p. 174.

¹⁴² R. M. Silverstein, T. C. Morill, G. C. Bassler, «*Spectrometric Identification of Organic Compounds*»; Eds. De Boeck-Larcier, De Boeck-université, ed.; John Wiley & sons : Paris-Bruxelles, **1998**, pp. 138-140.

I.1.6.3. Préparation des esters quinoléiques α,β -insaturés

Parmi les différentes méthodes de synthèse des esters α,β -insaturés, notre choix s'est porté, en premier lieu, sur la réaction de Wittig classique. L'originalité de cette réaction est la sélectivité positionnelle totale, c'est-à-dire le remplacement du carbonyle par un alcène. Nous avons préparé quelques nouveaux dérivés à partir des aldéhydes correspondants. L'addition de phosphoranes stabilisés à des dérivés de 2-chloroquinoléin-3-carbaldéhyde et au reflux de DME, conduit aux esters correspondants.

Ce processus suit les étapes suivantes :

1- Formation du sel de phosphonium : la triphénylphosphine réagit avec le bromoacétate d'éthyle à température ambiante dans le toluène pour donner le sel de phosphonium stable avec un rendement de 90% (schéma 1.25).

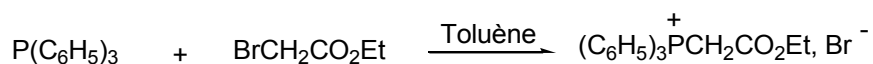


Schéma 1.25

2- Formation de l'ylure de phosphonium: le sel de phosphonium traité par une base forte NaOH (30%), conduit à l'ylure de phosphonium correspondant avec un rendement de 79% (schéma 1.26).

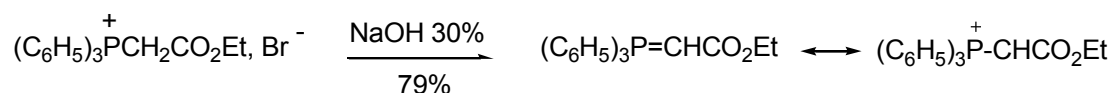
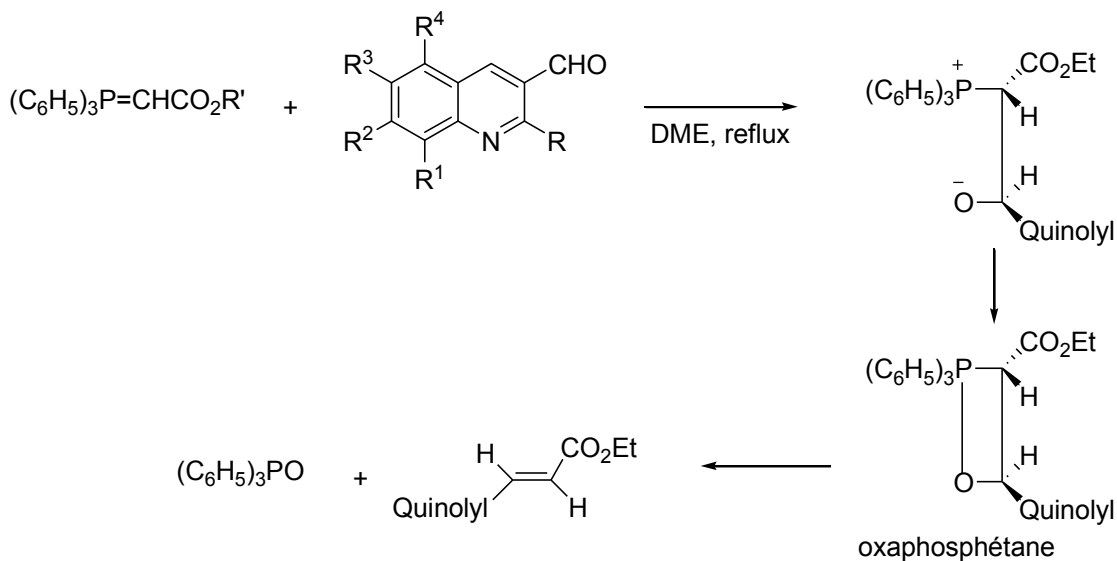


Schéma 1.26

3- Formation de l'ester α,β -insaturé : l'attaque du carbanion sur l'aldéhyde donne un intermédiaire (oxaphosphétane), qui se réarrange pour donner l'ester quinoléique α,β -insaturé avec élimination de OPPh_3 (schéma 1.27):



Cette approche testée préalablement dans notre laboratoire conduit à un mélange d'isomères *E* et *Z* en proportions variables (60 à 70% en isomère *E*), un rendement acceptable en produit pur (45-60%) d'une part, et l'élimination de l'oxyde de la triphénylphosphine demeure fastidieux.

Dans le but d'accéder à un seul isomère et d'éviter la séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice, on s'est tourné vers la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE).¹⁴³ Cette réaction est une variante de la réaction de Wittig qui a lieu entre un dérivé carbonyle et un carbanion phosphonate. Les phosphonates sont des espèces plus réactives que les phosphoranes et la sélectivité de la réaction est liée principalement à la nature des substituants portés par le phosphonate. Les phosphonates porteurs de groupements électroattracteurs (phosphonates stabilisés) favoriseront la formation de l'oléfine de géométrie *E*, la stabilisation de la charge négative sur l'ion phosphonate est assurée par la présence de substituant à effet mésomère (CN, CO₂R...). Le carbanion phosphonate est obtenu par l'action d'une base forte (hydrure de sodium) sur le phosphonate correspondant. Ce dernier peut être obtenu par la réaction de Michaelis-Arbuzov.¹⁴⁴

Le mécanisme de cette réaction est analogue à celui de la réaction de *Wittig* et il se déroule en deux étapes :

¹⁴³ (a) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738; (b) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *Org. Synth. Coll. Ed.*; Wiley & Sons: New-York, **1973**, *Vol. 5*, p. 547-563.

¹⁴⁴ (a) A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048-1055; (b) B. A. Arbuzov, *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 307-335; (c) G. M. Kosolapoff, *Org. React.* **1951**, *6*, 273-338.

Etape 1 : Préparation des phosphonates

Les phosphonates sont obtenues par l'action de la triéthylphosphite sur le bromoacétate de méthyle (ou d'éthyle) selon la réaction de Michaëlis-Arbuzov (schéma 1.28). L'action de l'hydrure de sodium sur ces derniers donne les carbanions phosphonates stabilisés correspondants.



Schéma 1.28

Etape 2 : Préparation des esters quinoléiniques α,β -insaturés

La condensation de carbanions phosphonates stabilisés avec les dérivés du 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde ou du 2-méthoxyquinoléine-3-carbaldéhyde au reflux du 1,2-diméthoxyéthane (DME) conduit à la formation d'esters quinoléiniques α,β -insaturés avec une très haute stéréosélectivité (*E*) et avec de bons rendements. La réaction est illustrée dans le schéma 1.29, et les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 1.3:

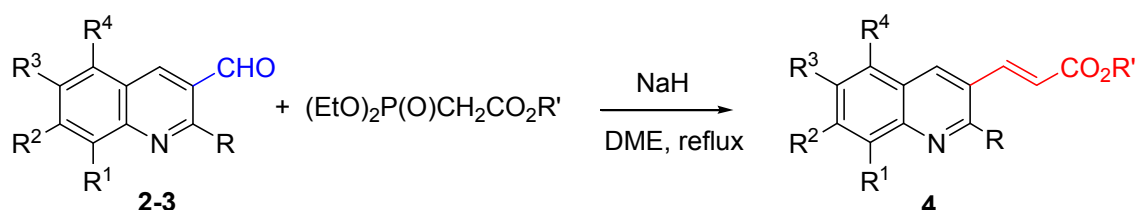


Schéma 1.29

Tableau 1.3 : Dérivés des esters quinoléiniques α,β -insaturés préparés

Composé	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R	R'	T _f (°C)	Rdt*(%)
4a	H	H	H	H	Cl	Et	123	77
4b	Me	H	H	H	Cl	Me	148	72
4c	H	H	OMe	H	Cl	Et	109	70
4d	H	Me	Me	H	Cl	Et	165	80
4e	H	Me	H	Me	Cl	Et	114	65
4f	OMe	H	H	OMe	Cl	Et	151	86
4g	H	H	H	H	OMe	Et	70	74
4h	Me	H	H	H	OMe	Et	53	67
4i	H	Me	H	Me	OMe	Me	153-54	64

* Rendement en produit pur.

L'avantage de la méthode est sa régio et stéréospécificité (1 seul isomère est obtenu), son coût (temps de réaction plus court dû à un état de transition plus favorable où les interactions sont moindres) et de plus, le sel phosphoré $(\text{EtO})_2(\text{O})\text{PO}^- \text{Na}^+$ résultant est soluble dans l'eau donc plus facile à éliminer que l'oxyde de triphenylphosphine généré lors de la réaction de Wittig.

Tous les composés obtenus ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice avec l'éluant le dichlorométhane à l'exception de l'ester **4b** qui a été recristallisé dans l'éther isopropylique. Les produits préparés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C .

Les spectres en spectroscopie infrarouge montrent la présence de bandes d'absorption fortes dans l'intervalle $[1713-1706] \text{ cm}^{-1}$ correspondant au groupement fonctionnel majeur ester, ce qui confirme la présence des fonctions carbonyle et alcène conjugués.

En RMN du proton la présence de deux signaux caractéristiques attribués aux protons éthyléniques $-\text{CH}=\text{CH}-$ sous forme de deux doublets (système AB) reliés entre eux par une constante de couplage de 16 Hz confirme la configuration *E*. Les signaux assignés aux protons des groupements alcoxyles ont été également détectés entre 3.87 et 4.32 ppm pour le CH_2 . Le spectre RMN ^{13}C des esters préparés montre entre autres un signal à champ faible dans l'intervalle $[167.6-165.0]$ ppm correspondant au carbone du groupement carbonyle, les signaux des carbones des groupements méthyles et éthyles sont également présents.

I.1.6.4. Oxydation des esters quinoléiques α,β -insaturés

Dans le but de préparer des esters glycidiques par oxydation de la double liaison des esters quinoléiques α,β -insaturés, nous avons procédé à l'époxydation selon la méthode de Moriarty *et Coll.*,¹⁴⁵ par ajout de 21 équivalents d'eau oxygéné à 35% et 12 équivalents d'une solution à 16% d'hydroxyde de sodium dans un mélange de méthanol / tétrahydrofurane dans les proportions 1/1 ou dans le chloroforme.

Nous avons effectué deux essais sur l'ester **4a**, après trois jours de réaction à 30°C, nous avons récupéré le produit de départ inchangé. Nous avons ensuite essayé l'époxydation en suivant la méthode rapportée par Fioravanti *et Coll.*,¹⁴⁶ en utilisant le *m*-CPBA (acide *méta*.chloroperbenzoïque) comme agent oxydant. Nous avons effectué deux essais sur le même ester, aucune évolution n'a été observée, nous avons récupéré l'ester initial inchangé.

¹⁴⁵ R. M. Moriarty, S. Grubjesic, B. C. Surve, S. N. Chanderskera, O. Prakash, R. Naithani, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *411*, 263-267.

¹⁴⁶ S. Fioravanti, L. Pellacani, P. A. Tardella, A. Morreale, G. Del Signore, *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 808-811.

I.1.6.5. Réduction des esters quinoléiques α,β -insaturés

L'objectif recherché à travers cette réaction, la réduction des esters α,β -insaturés en alcools allyliques correspondants est de préparer des aminoalcools quinoléiques de géométrie contrôlée *via* la réaction d'époxydation. En premier lieu, nous avons utilisé LiAlH_4 comme agent réducteur en suivant la méthode de Robins et Sakdarat.¹⁴⁷

L'essai a porté sur l'ester (*E*)-3-(2-chloroquinoléin-3-yl)acrylate de méthyle (schéma 1.30).

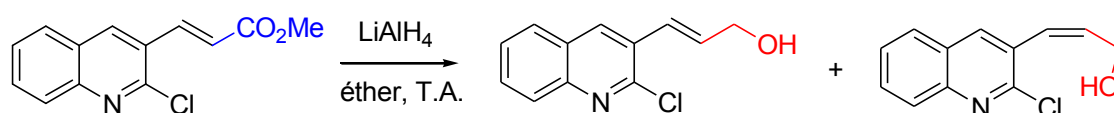


Schéma 1.30

Le brut réactionnel a été purifié sur une colonne de gel de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1, nous avons obtenu un produit huileux. L'analyse du spectre RMN ^1H montre l'existence des deux isomères *Z* et *E*. L'analyse de l'isomère *E* en RMN du proton à haut champ (250 MHz) confirme sa structure.

RMN ^1H (CDCl_3): 8.26 (s, 1H, H_4), 8.02-7.58 (m, 4H, H_5 , H_6 , H_7 , H_8), 7.09 (d_L, 1H, H_β), 6.51 (dt, $J=15.8, 5.3$, 1H, H_α), 4.46 (dd, $J=5.3, 1.7$, 2H, CH_2), 2.05 (1H, OH).

Nous avons effectué un autre essai, en changeant le solvant et la température de réaction. Nous avons procédé à la réduction du (*E*)-3-(2-chloro-7-méthoxy-quinoléin-3-yl)acrylate de méthyle **4j** préparé dans notre laboratoire, par LiAlH_4 dans le THF et à 0°C (Schéma 1.31) :

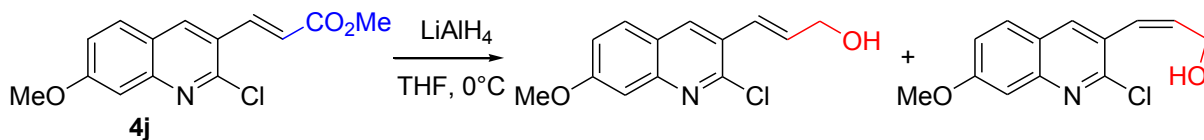


Schéma 1.31

Le spectre RMN ^1H du produit brut (huile) confirme que la réaction de réduction a bien eu lieu (conversion totale), il a également montré l'existence des deux isomères. La RMN du proton à haut champ (250 MHz) de l'isomère *Z* isolé confirme sa structure.

¹⁴⁷ D. J. Robins, S. Sakdarat, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1981**, 909-913.

RMN ^1H (CDCl_3): 7.83 (s, 1H, H_4), 7.6 (d, $J=9$, 1H, H_5), 7.27-7.23 (m, 3H, H_β , H_8 , H_6), 6.51 (dd, $J=6.2, 2.5$, 1H, H_α), 4.25 (dd, $J=5.7, 2.8$, 2H, CH_2), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.54 (1H, OH).

Plusieurs essais de réduction des esters α,β -insaturés ont été effectués en utilisant la même méthode que celle décrite précédemment mais dans des conditions opératoires variées dans l'objectif de déterminer les paramètres adéquats pour le contrôle de la réaction et son orientation (sélectivité) vers la formation d'un des deux produits (Tableau 1.4) :

Tableau 1.4 : Détermination des conditions opératoires

Essai	Composé	Solvant	T(C°)	t(h)	Rdt*(%)
1	4a	THF	-20	2	39
2	4a	Et ₂ O	-20	5	32
3	4a	THF	0 → 25	24	40
4	4c	THF	25	24	41
5	4b	THF	0 → 25	24	36

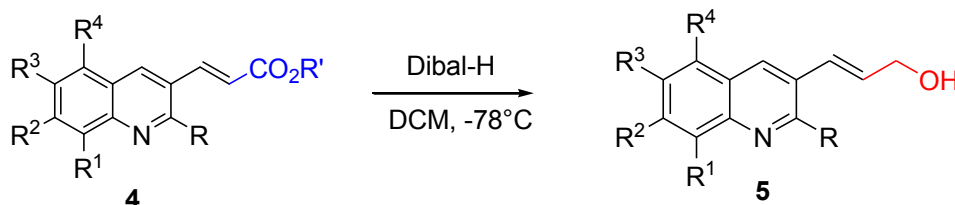
*Rendement global

Toutes ces réactions ont donné des produits huileux. Les spectres IR des produits isolés montrent la disparition de la bande d'absorption de la fonction ester ainsi que la présence des bandes d'absorption fortes vers les 3400 cm^{-1} (OH), ce qui confirme que la fonction ester a été réduite. L'analyse des spectres RMN du proton confirme la réaction de conversion avec la présence des deux isomères en proportions variables. De plus, les rendements relevés des différentes réactions sont relativement faibles. On en conclut que LiAlH_4 n'est pas le réactif adéquat dans la réaction de réduction des esters quinoléiques α,β -insaturés vu sa médiocre sélectivité et les rendements faibles obtenus.

Pour résoudre le problème de rendement et de sélectivité, nous avons remplacé l'agent réducteur LiAlH_4 par le Dibal-H. La réduction de l'ester **4a** par le Dibal-H à -78°C selon la méthode rapportée par Hughes *et al.*,¹⁴⁸ conduit à la formation exclusive de l'alcool allylique de géométrie *trans* correspondant sous forme d'un solide blanc, avec un haut degré de pureté et un rendement de 73 %. L'analyse du spectre RMN ^1H de ce composé montre entre autres la présence de pics caractéristiques à 7.09 ppm (d, $J=15.7\text{ Hz}$) attribué au proton oléfinique H_β associé au proton H_α qui résonne à 6.51 ppm sous forme d'un signal triplet dédoublé avec des constantes de couplage $J=15.7\text{ Hz}$ et $J=5.2$ confirmant ainsi la géométrie *trans* de la double

¹⁴⁸ R. C. Hughes, C. A. Dvorak, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5545-5551.

liaison, ainsi que la présence du groupement méthylène résultat de la réduction de la fonction ester. La présence d'un singulet à 2.01 ppm assigné au proton de la fonction hydroxyle confirme la structure proposée. La réaction est représentée dans le schéma 1.32.



Ce processus a été appliqué aux esters α,β -insaturés préparés précédemment. Après purification sur colonne de gel de silice avec comme éluant le dichlorométhane ou un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/1), les alcools allyliques correspondants sont obtenus sous forme de solides, à l'exception du composé **5f** qui est huileux, et avec des rendements variables, la stéréochimie *trans* de la double liaison est conservée (Tableau 1.5).

Tableau 1.5 : Alcools allyliques préparés

Composé	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R	Rdt(%)*	T _f (°C)
5a	H	H	H	H	Cl	76	134
5b	Me	H	H	H	Cl	88	135
5c	H	H	Me	H	Cl	51	135
5d	H	Me	H	Me	Cl	47	172
5e	H	Me	Me	H	Cl	73	160
5f	H	H	H	H	OMe	42	<i>a</i>

* Rendement en produit pur.

^a Huile

On notera que les rendements moyens des composés allyliques **5c**, **5d** et **5f** sont dus à, très probablement, des réactions incomplètes et/ou une agitation médiocre, temps de réaction insuffisant...). A côté de l'alcool **5c**, nous avons isolé 54 mg (12.6%) d'un composé jaune pâle dont l'analyse spectrale révèle qu'il s'agit de l'aldéhyde α,β -insaturé correspondant. La RMN du proton à haut champ (250 MHz) de ce composé isolé de configuration *E* ($J= 15.9$ Hz) confirme sa structure.

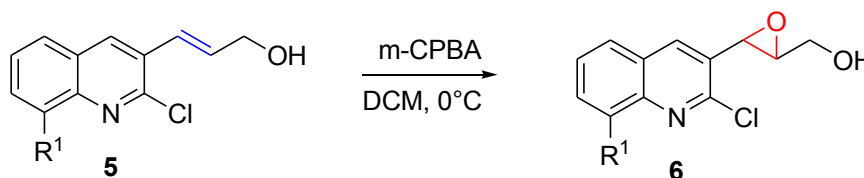
RMN ^1H (CDCl_3): δ 9.86 (d, $J=7.6$, 1H, CHO), 8.38 (s, 1H, H_4), 8.03 (d, $J=15.9$, 1H, H_β), 7.95 (d, $J=9.2$, 1H, H_8), 7.71-7.63 (m, 2H, H_5 , H_7), 6.85 (dd, $J=15.9$, 7.6, 1H, H_α), 2.63 (s, 3H, CH_3).

Les structures des composés préparés ont été attribuées sur la base de leurs spectres IR, RMN ^1H et ^{13}C , et confirmés par microanalyse pour certains alcools.

La disparition des signaux caractéristiques du groupement ester (triplet pour CH_3 et quadruplet pour CH_2) en RMN du proton, du signal du groupement CO de la fonction ester sur le spectre RMN ^{13}C , et l'apparition d'un doublet dédoublé dans l'intervalle [6.37-6.48] ppm attribué à H_α ($J=15.8$ et 5.4 Hz), ainsi qu'un doublet dédoublé dans l'intervalle [4.22-4.48] ppm (2H, $J=5.4$ et 1.6 Hz) assigné au groupement CH_2 confirment les structures proposées. La constante de couplage $\text{H}_\alpha/\text{H}_\beta$ qui est de l'ordre de 16 Hz confirme la stéréochimie *trans*.

I.1.6.6. Epoxydation des alcools allyliques

L'époxydation des alcools allyliques **5a** et **5b** a été réalisée selon la méthode de Davila *et Coll.*¹¹⁷ en utilisant le *m*-CPBA comme agent oxydant. La réaction est représentée dans le schéma 1.33.



La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice avec comme éluant le dichlorométhane, donne les époxydes correspondants de géométrie "*trans*" **6a** et **6b** (Tableau 1.6) confirmée par RX.

Tableau 1.6 : Dérivés d'époxyde-alcool allylique préparés

Composé	R^1	R^2	R^3	R^4	R	Rdt(%)*	T_f (°C)
6a	H	H	H	H	Cl	71	170
6b	Me	H	H	H	Cl	63	148-149

*Rendement en produit pur.

Les structures des composés préparés ont été parfaitement élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H et RMN ^{13}C). Le composé **6b** a été soumis à une étude cristallographique par diffraction des rayons X.

1.6.7. Etude cristallographique du composé **6b**

Le composé **6b** (voir partie expérimentale) est obtenu avec un bon rendement (63 %), à partir du composé **5b** selon la procédure décrite. Les monocristaux de ce composé ont été obtenus par une recristallisation (évaporation lente) dans le dichlorométhane.

a- Etude préliminaire

Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X mesurant approximativement 0.31x 0.24 x0.18 mm a été choisi.

b- Enregistrement des données de diffraction

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre *Enraf-Nonius* KAPPA CCD à 150 K. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ($\lambda \text{K}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$). Un cristal adéquat, immergé au préalable dans une huile hydrocarbonée puis placé sur une tige en verre, est introduit dans le diffractomètre. En utilisant les scans psi et oméga, un nombre de 38323 réflexions ont été mesurées, qui sont réduites à 5249 réflexions uniques, avec $F_o > 2\sigma(F_o)$. La structure est résolue en utilisant une méthode directe (SIR2002)¹⁴⁹ et 4421 réflexions ont été utilisées pour l'affinement des moindres carrés sur F2 avec les paramètres thermiques anisotropiques pour les atomes autres que l'hydrogène. Les atomes d'hydrogène ont été localisés sur les cartes de fourrier. L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97.¹⁵⁰ Les résultats (tableaux et dessins) ont été obtenus par utilisation des logiciels ORTEP3¹⁵¹ et DIAMOND.¹⁵²

Les conditions d'enregistrement des intensités diffractées, les données cristallographiques ainsi que les conditions d'enregistrement et d'affinement sont rassemblés dans le tableau 1.7.

¹⁴⁹ M. C. Burla, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 1103.

¹⁵⁰ G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112-122.

¹⁵¹ L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 837-838

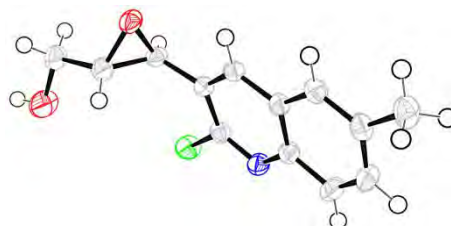
¹⁵² K. Brandenburg, M. Berndt, *DIAMOND, Crystal impact*, Bonn, Germany, **2001**.

Tableau 1.7 : Données cristallographiques et conditions d'enregistrement

Paramètres structuraux	Conditions d'enregistrement	Conditions d'affinement
$C_{13}H_{12}ClNO_2$ $M_r = 249.68$ Monoclinique, $P2_1n$ $a = 7.2564(3) \text{ \AA}$ $b = 21.0744(8) \text{ \AA}$ $c = 15.0502(6) \text{ \AA}$ $V = 2300.03 \text{ \AA}^3$ $Z = 4$	$D_x = 1.442 \text{ g cm}^{-3}$ Radiation $K\alpha$ Mo, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ 38323 réflexions mesurées $\theta = 2.97\text{-}27.5^\circ$ $\mu = 0.32 \text{ mm}^{-1}$ $T = 150 \text{ K}$ bloc incolore $0.31 \times 0.24 \times 0.18$	311 paramètres $R = 3.36 \%$ $R_w = 8.36 \%$ $S = 1.061$ $\Delta/\rho_{\text{max}} = 0.347 \text{ e \AA}^{-3}$ $\Delta/\rho_{\text{min}} = -0.286 \text{ e \AA}^{-3}$ 4421 réflexions

c- Description de la structure

L'étude cristallographique du composé **6b** (Fig. 1.5) montre la présence d'une unité asymétrique qui contient deux molécules identiques composées d'un noyau quinolyne lié en position 2 à un chlore, en 6 à un méthyle, et à un cycle oxirane porteur en position *trans* d'un groupement hydroxyméthyle.

Figure 1.5 : ORTEP-plot du composé **6b**

La figure 1.6 représente l'empilement de la structure selon l'axe b dans le plan (101). Dans une même couche, le développement est en zig-zag, et l'empilement de la structure est stabilisé par des liaisons de type hydrogène $[CH \cdots N]$ fortes. Les couches sont reliées entre elles par des interactions $[CH \cdots O]$ et $\pi \cdots \pi$ classiques ainsi que par des liaisons hydrogène $[CH \cdots N]$ et $[CH \cdots O]$ formant un réseau tridimensionnel renforçant la cohésion de la structure.

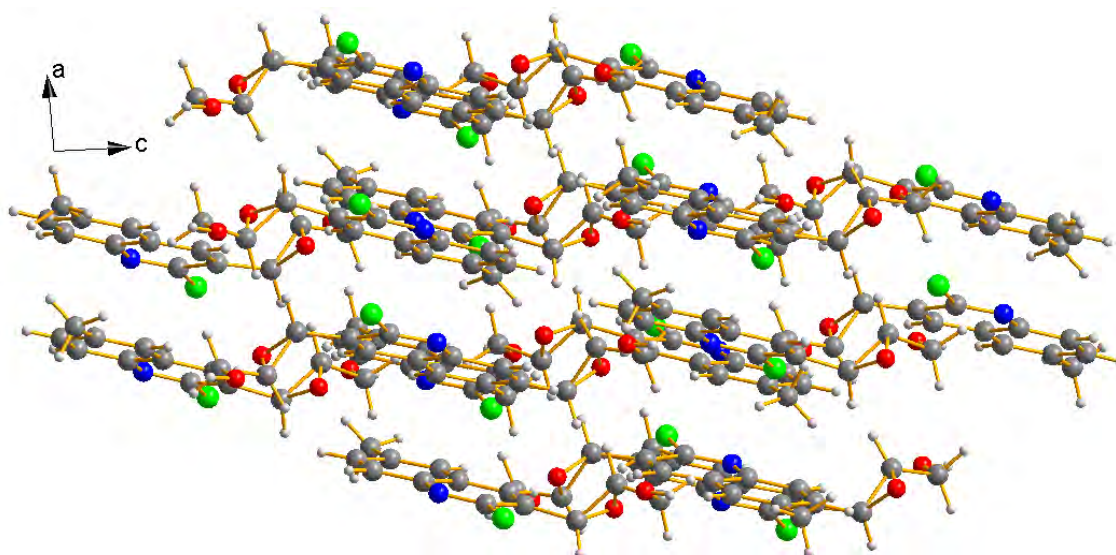


Figure 1.6 : Empilement de la structure de **6b**

I.1.6.8. Préparation des dérivés de (2-chloroquinoléin-3-yl) acrylonitrile

La réaction de Knoevenagel¹⁵³ est une réaction très générale entre un composé à méthylène activé et un aldéhyde ou une cétone qui conduit à un alcène fonctionnalisé. La plupart du temps, le composé carbonyle ne possède pas d'atome d'hydrogène sur l'atome de carbone en α du carbonyle, et permet d'éviter ainsi la réaction d'énolisation concurrente. Cette réaction est d'une grande importance en synthèse organique car elle permet la formation d'une double liaison carbone-carbone nouvelle induisant ainsi plusieurs possibilités de réactivité.¹⁵⁴

La condensation des 2-chloro 3-formylquinoléines avec des composés à méthylène activé comme le malononitrile et le cyanoacétate d'éthyle, à la température ambiante en présence de l'acétate d'ammonium dans l'éthanol absolu ou au reflux du toluène, donne des oléfines substituées correspondantes. Nous avons procédé à la condensation de Knoevenagel en suivant la méthode rapportée par Zayed.¹⁵⁵ La réaction, qui est très rapide, permet d'obtenir les produits de condensation après seulement cinq minutes et avec un grand degré de pureté. Cette méthode, appliquée à toute une série d'aldéhydes quinoléiques, a donné de

¹⁵³ (a) J. Lu, P. H. Toy, *Synlett*, **2011**, 1723-1726; (b) S. Fioravanti, L. Pellacani, P. A. Tardella, M. C. Vergari, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1449-1451; (c) J. K. Augustine, Y. A. Naik, A. B. Mandal, N. Chowdappa, V. B. Praveen, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9854-9856; (d) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Basak, B. Visali, A. V. Narsaiah, K. Nagaiah, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 546-551.

¹⁵⁴ N. Yu, J. M. Aramini, M.W. Germann, Z. Huang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6993-6996.

¹⁵⁵ S. M. A. D. Zayed, A. Attia, *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 129-131.

nouvelles oléfines *gem*-dicyano et cyanoesters pratiquement purs dont la majorité est inédite avec de bons, voire d'excellents rendements.

La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma 1.34 et les résultats sont réunis dans le tableau 1.8:

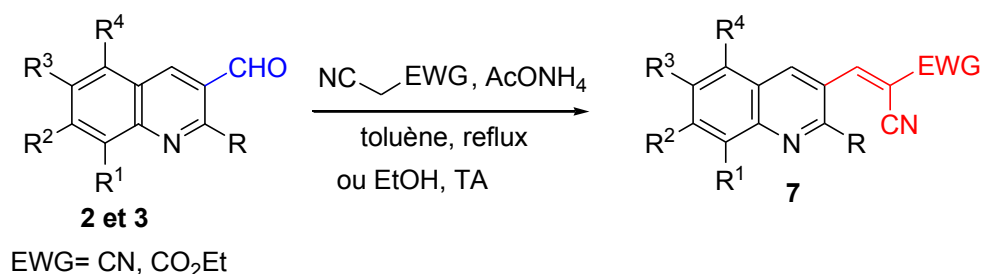


Schéma 1.34

Tableau 1.8: α -cyanoacrylates et α -cyanoacrylonitriles préparés

Composé	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R	EWG	T _f (°C)	Rdt*(%)
7a	H	H	H	H	Cl	CN	119	88
7b	Me	H	H	H	Cl	CN	128	80
7c	H	H	Me	H	Cl	CN	192	87
7d	H	OMe	H	H	Cl	CN	210	96
7e	H	H	OMe	H	Cl	CN	197	94
7f	OMe	H	H	OMe	Cl	CN	185	79
7g	H	OCH ₂ O		H	Cl	CN	236	85
7h	H	F	H	H	Cl	CN	160	66
7i	H	H	H	H	OMe	CN	133	80
7j	H	OMe	H	H	OMe	CN	166	97
7k	H	H	OMe	H	OMe	CN	174	94
7L	H	H	H	H	Cl	CO ₂ Et	105	84
7m	H	H	OMe	H	Cl	CO ₂ Et	158	72
7n	OMe	H	H	OMe	Cl	CO ₂ Et	169	92
7o	H	F	H	H	Cl	CO ₂ Et	133	79

* Rendement en produit pur.

La plupart des composés sont obtenus au reflux du toluène. Les composés **7b**, **7d**, **7h**, **7n** et **7o** ont été préparés dans l'éthanol absolu à la température ambiante. Les composés

obtenus ont été purifiés par lavage (filtration) sur une courte colonne de gel de silice avec le dichlorométhane ou par recristallisation dans le *n*-heptane. Les structures ont été parfaitement élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles: I.R, RMN ^1H , RMN ^{13}C , et spectrométrie de masse pour certains d'entre eux. Les résultats spectroscopiques confirment les structures proposées.

Tous les composés préparés présentent en spectroscopie infra-rouge deux bandes d'absorption caractéristiques de groupements fonctionnels majeurs. La première dans l'intervalle [1739.7-1712.7] cm^{-1} attribuée à la fonction carbonyle du groupement ester et la deuxième caractéristique de la vibration du groupement nitrile entre 2280.0 et 2201.9 cm^{-1} .

L'analyse des spectres RMN ^1H des composés préparés révèle en particulier la présence, à champ faible, des deux signaux singulets caractéristiques attendus. L'un caractéristique du proton H_4 du motif quinolyne entre 8.77 et 8.22 ppm et l'autre attribué au proton éthylénique en position β du groupement nitrile (H_β) dans l'intervalle [9.41-8.77] ppm. Les protons du groupement méthoxyle en C-2 apparaissent sous forme d'un singulet dans l'intervalle attendu entre 4.15 et 4.03 ppm.

Les spectres RMN du carbone 13 révèlent la présence de deux signaux caractéristiques : le premier correspondant au carbone quaternaire (C_α) liée aux deux groupements nitriles géminaux dans l'intervalle [87.2-81.2] ppm, et entre 107.1 et 107.4 ppm pour celui porteur des groupements nitrile et ester, et un second signal à champ magnétique plus faible ($\delta = 155.2 - 149.3$ ppm) attribué au carbone oléfinique (C_β), le plus déblindé hormis celui du carbonyle. Les signaux correspondants aux carbones des groupements méthyles et méthoxyles sont également détectés dans les zones caractéristiques.

La géométrie *E* des α -cyanoacrylates **7L-7o** a été attribuée sur la base des résultats similaires obtenus par Yadav *et al.* lors de leur étude sur la condensation de Knoevenagel d'aldéhydes aromatiques avec le cyanoacétate d'éthyle.^{138d} Toutefois, on notera que le spectre RMN ^1H du composé **7m** révèle un mélange isomérique avec un rapport *E/Z*: 6/1).

L'analyse des résultats des spectres de masse en tandem MS-MS des α -cyanoacrylonitriles **7e**, **7i**, **7k** et **7m** en mode d'ionisation chimique présentent un pic de base (100%) correspondant à l'ion quasi-moléculaire $[\text{M}+\text{H}]^+$ à $m/z=270$, 236, 266 et 317 respectivement. Les composés similaires **7i** et **7k** présentent des pics caractéristiques de faible intensité (<15%) issus de la fragmentation des éthers aromatiques correspondants, $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3]^+$ à $m/z = 221$ et 251. On observe également un pic à $m/z = 195$ (60%) pour **7i** et à $m/z=223$ (12%) pour **7k** attribué à l'ion $[\text{M}-\text{CH}_3-\text{HCN}]^+$. Pour les composés chlorés **7e** et

7m, le pic quasi-moléculaire $[M+H]^+$ est accompagné d'un pic attribué à $[M+H +2]$ à $m/z=272$ et 319 d'intensité $1/3$ par rapport au pic moléculaire, mettant ainsi en évidence la présence de l'isotope 37 du chlore. Les ions $[M+H-HCl]^+$ sont également présents à respectivement $m/z=234$ (22%) pour **7e** et de très faible intensité pour **7m** à $m/z=281$. On notera pour le composé **7m** également un pic d'intensité moyenne à $m/z=289$ (22%) par rapport à l'ion quasi-moléculaire attribué à l'ion $[M-HCN]^+$ accompagné de l'ion correspondant à l'émission d'une molécule de HCl à $m/z=253$.

L'intérêt principal de l'utilisation de la technique d'ionisation chimique réside, sans aucun doute, dans la détection de l'ion quasi-moléculaire et par conséquent de déterminer la masse moléculaire. La spectrométrie de masse en tandem (SM/SM) peut fournir des informations non négligeables dans l'étude de la détermination de structure.

1.1.6.9. Synthèse des 2,2-dicyanooxiranes et 2-cyano-2-éthoxycarboxyloxiranes

Les 2,2-dicyanooxiranes et 2-cyano-2-alkoxycarboxyloxiranes sont des intermédiaires très importants en synthèse organique grâce à leurs fonctionnalités riches et utiles.¹⁵⁶ Ces derniers constituent des intermédiaires synthétiques de grande importance car ils possèdent une structure polyfonctionnelle qui peut conduire à des composés de structures très diverses. Un examen approfondi de la littérature traitant l'époxydation de ce type d'oléfines très déficitaires en électrons, a révélé que l'utilisation de l'eau de Javel comme oxydant est une méthode très utilisée.¹⁵⁷

Les α -cyanoacrylates et α -cyanoacrylonitriles quinoléiques préparés précédemment ont été soumis à une réaction d'époxydation dans l'objectif de préparer des dérivés hybrides hautement fonctionnalisés, ces molécules représentant notre matière première dans la préparation de composés quinoléiques et autres dérivés hétérocycliques originaux.

Initialement, nous avons utilisé dans notre étude un agent d'époxydation courant et bon marché, l'eau de Javel. La réaction d'époxydation par NaOCl de l'oléfine **7i** conduit à l'époxyde correspondante, mais avec un rendement de 39% seulement.

Ce rendement relativement faible nous amené à utiliser un oxydant beaucoup plus efficace : le *m*-CPBA. En effet, l'oxydation à température ambiante ou à 0°C de *gem*-dicyano et autres cyanoesters avec 2.5 équivalents de *m*-CPBA, selon le procédé rapporté par Fioravanti *et*

¹⁵⁶ J. Volmajer, R. Toplak, S. Bittner, A. M. Le Marechal, *ARKIVOC*, **2003**, (xiv), 49-61.

¹⁵⁷ A. Robert, A. Foucaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 7, 2531-2544.

al.,¹⁴⁶ conduit aux 2,2-dicyanooxiranes et 2-cyano-2-alkoxycarbonyloxiranes correspondants avec de bons voire d'excellents rendements en produits purs (64-98%).

La réaction est représentée dans le schéma 1.35, et les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 1.9.

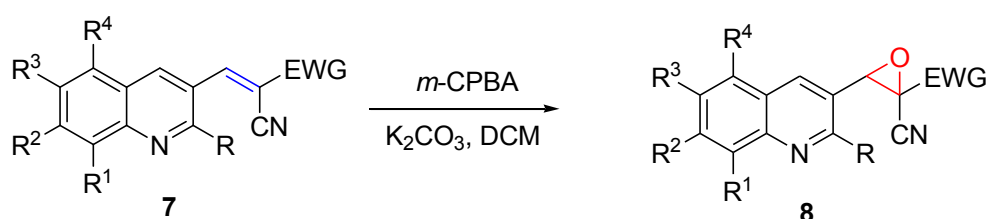


Schéma 1.35

Tableau 1.9 : 2,2-dicyanooxiranes et 2-cyano-2-éthoxycarbonyloxiranes synthétisés

Composé	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R	EWG	Rdt* (%)	T _f (°C)
8a	H	H	H	H	Cl	CN	70	130
8b	H	H	Me	H	Cl	CN	74	152
8c	H	OMe	H	H	Cl	CN	88	145
8d	H	H	OMe	H	Cl	CN	73	163-4
8e	H	OCH ₂ O	H	H	Cl	CN	70	159
8f	H	F	H	H	Cl	CN	74	163
8g	H	H	H	H	OMe	CN	74	92
8h	H	OMe	H	H	OMe	CN	64	123-4
8i	H	H	OMe	H	OMe	CN	74	125
8j	H	H	H	H	Cl	CO ₂ Et	91	148
8k	H	H	OMe	H	Cl	CO ₂ Et	90	147
8L	OMe	H	H	OMe	Cl	CO ₂ Et	92	159
8m	H	F	H	H	Cl	CO ₂ Et	98	145

* Rendement en produit pur.

Les structures des époxydes synthétisés ont été parfaitement élucidées par les méthodes spectroscopiques et analytiques usuelles et sont conformes à celles attendues.

L'analyse des résultats spectroscopiques montre en spectroscopie infra-rouge la présence des bandes d'absorption caractéristiques de la fonction nitrile entre 2227 et 2380 cm⁻¹, ainsi que des bandes d'absorption fortes dans l'intervalle [1712-1739] cm⁻¹ spécifiques de la fonction carbonyle du groupement ester.

Les spectres RMN ^1H des produits préparés montrent en particulier la disparition des signaux caractéristiques des protons éthyléniques et l'apparition d'un signal singulet à champ plus fort dans l'intervalle [5.40-4.88] ppm attribué au proton porté par l'époxyde.

En spectroscopie RMN du carbone 13, on observe la présence des deux signaux caractéristiques : un signal typique pour le CH du cycle oxirane dans l'intervalle [64.5-62.3] ppm et un signal à champ moyennement fort dans les domaines d'intervalle [42.0-41.4] et [53.1-52.0] ppm assigné au carbone quaternaire de l'oxirane des 2,2-dicyanooxiranes et des 2-cyano-2-alkoxycarbonyl oxiranes respectivement.

I.1.6.10. Etude cristallographique des dérivés 8a, 8b et 8L

L'analyse cristallographique par diffraction des rayons X des composés **8a**, **8b** et **8L** a été réalisée sur des monocristaux récoltés par évaporation lente d'une solution de CH_2Cl_2 et MeOH et $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ respectivement.

I.1.6.10.1. Etude cristallographique des composés 8a et 8b

Les composés **8a** et **8b** (voir partie expérimentale) sont obtenus avec un bon rendement (70 et 74 %), à partir des composés **7a** et **7b** selon la procédure décrite. Les monocristaux de ces deux composés ont été obtenus par une recristallisation (évaporation lente) dans CH_2Cl_2 et MeOH respectivement.

Le même appareillage, les mêmes techniques et autres logiciels nécessaires à la détermination des structures des composés que ceux décrits précédemment ont été utilisés, et un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X de chacun des composés **8a** et **8b** a été choisi.

L'essentiel des résultats de l'étude cristallographique par diffraction des rayons X des composés **8a** et **8b** sont résumés dans les tableaux 1.10 et 1.11.

Tableau 1.10. Données cristallographiques de **8a**

$C_{13}H_6ClN_3O$	$D_x = 1.443 \text{ g cm}^{-3}$
$M = 255.66$	Radiation Mo $K\alpha$
Monoclinique $P2_1/c$	1513 réflexions
$a = 10,102(4) \text{ \AA}$	mesurées
$b = 7.497(3) \text{ \AA}$	(après affinement)
$c = c = 15.537(6) \text{ \AA}$	$S = 1.01$
$\beta = 90.62(3)^\circ$	$\mu = 0.314 \text{ mm}^{-1}$
$V = 1176.6(8) \text{ \AA}^3$	$T = 150 \text{ K}$
$Z = 4$	$0.1 \times 0.15 \times 0.19 \text{ mm}$

Tableau 1.11. Données cristallographiques de **8b**

$C_{14}H_8ClN_3O$	$D_x = 1.385 \text{ g cm}^{-3}$
$M = 269.68$	Radiation Mo $K\alpha$
Monoclinique, $C 2/c$	2911 réflexions
$a = 18.7507(8) \text{ \AA}$	mesurées
$b = 5.7717(4) \text{ \AA}$	(après affinement)
$c = 24.2537(9) \text{ \AA}$	$S = 1.065$
$\beta = 99.663(2)^\circ$	$\mu = 0.289 \text{ mm}^{-1}$
$V = 2587.6(2) \text{ \AA}^3$	$T = 150 \text{ K}$
$Z = 8$	$0.54 \times 0.29 \times 0.2 \text{ mm}$

L'étude cristallographique du composé **8a** montre la présence d'une unité asymétrique qui contient un noyau quinolyle porteur en position 2 d'un chlore et lié en position 3 à un *gem*.dicyanoépoxyde (Fig. 1.7).

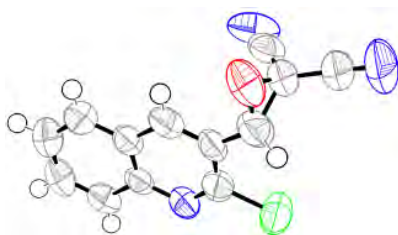


Figure 1.7 : ORTEP-plot de **8a**

Le composé **8b** montre une disposition des atomes identiques avec en plus la présence d'un groupement méthyle en position 6 du noyau quinolyle (Fig. 1.8).

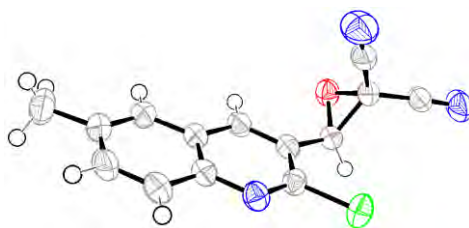


Figure 1.8 : ORTEP-plot de **8b**

Les figures 1.9 et 1.10 représentent l'empilement de la structure de **8a** et **8b** respectivement qui est est similaire. L'analyse de l'empilement de la structure cristalline de **8a** (**8b**) est stabilisé par des liaisons intramoléculaires $[C-H \cdots O]$ et $[C-H \cdots Cl]$, et par des interactions intermoléculaires $[C-H \cdots N]$ fortes et de type van Der Walls et $\pi \cdots \pi$ classiques, formant un

réseau bidimensionnel de molécules reliées entre elles, renforçant ainsi la cohésion de la structure.

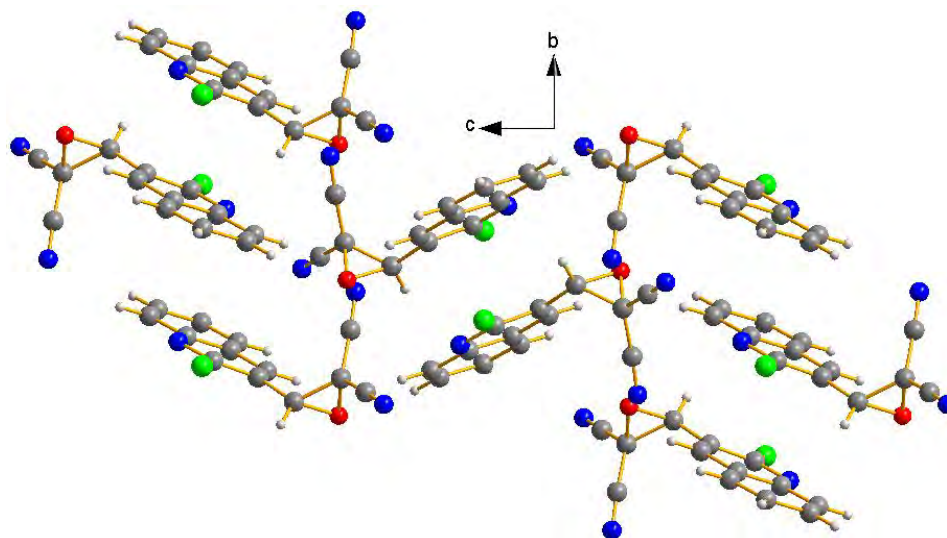


Figure 1.9 : Empilement de la structure de **8a**

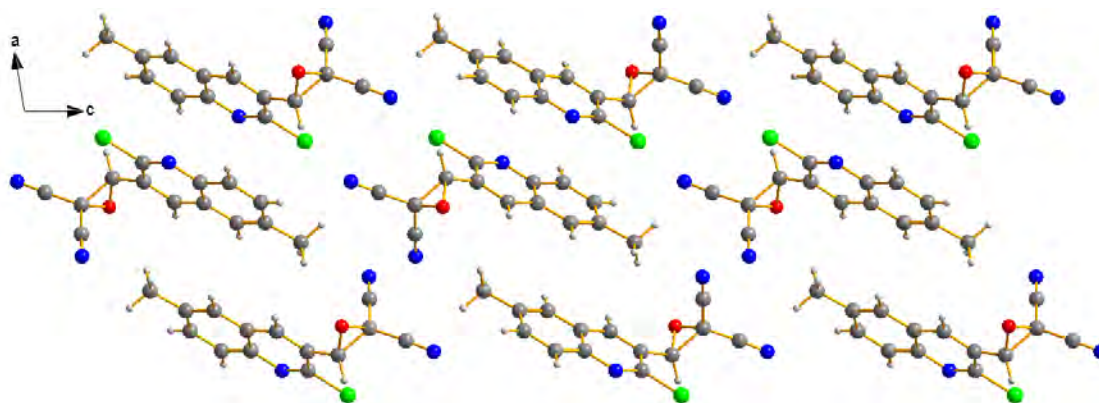


Figure 1.10 : Empilement de la structure de **8b**

I.1.6.10.2. Etude cristallographique du composé **8L**

Le composé **8L** (voir partie expérimentale) est obtenu avec un excellent rendement (92 %), à partir du composé **7n** selon la procédure décrite. Les monocristaux de ce composé ont été obtenus par évaporation lente dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$

Le même appareillage, les mêmes techniques et autres logiciels nécessaires à la détermination des structures que ceux décrits précédemment ont été utilisés, et un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X a été choisi.

L'essentiel des résultats de l'étude cristallographique par diffraction des rayons X du composé **8L** sont résumés dans le tableau 1.12.

Tableau 1.12 : Données cristallographiques et conditions d'enregistrement

Paramètres structuraux	Conditions d'enregistrement	Conditions d'affinement
C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₅	$D_x = 1.423 \text{ g cm}^{-3}$	229 paramètres
Mr. = 362.76	Radiation K α Mo	R = 4.9 %
Triclinique, P-1	$\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$	Rw = 14.1 %
a (Å) = 8.3784 (3)	7904 réflexions mesurées.	S = 1.02
b (Å) = 10.1071 (4)	$\theta = 2.5\text{-}27.5^\circ$	$\Delta/\rho_{\text{max}} = 0.54 \text{ e \AA}^{-3}$
c (Å) = 10.70.27 (4)	$\mu = 0.26 \text{ mm}^{-1}$	$\Delta/\rho_{\text{min}} = -0.42 \text{ e \AA}^{-3}$
$\alpha = 102.489 (2)^\circ$	T=150 K	3803 réflexions
$\beta = 103.977 (2)^\circ$	bloc incolore	
$\gamma = 96.026 (2)^\circ$	0.28 × 0.21 × 0.12 mm	
V = 846.77 (6) Å ³		
Z = 2		

L'étude cristallographique du composé **8L** (Fig. 1.11) montre la présence d'une unité asymétrique qui contient un noyau quinolyte lié en position 2 à un chlore, en 5 et 8 à un groupement méthoxyle, et à un cycle oxirane porteur d'un groupement nitrile et ester éthylique géminaux. Le noyau quinolyte est quasi-planaire formant un angle dièdre de 2.43 (5) ° entre les deux plans benzénique et pyridinique. Le cycle oxirane forme avec le motif quinolyte un angle dièdre de 60.05 (1) °.

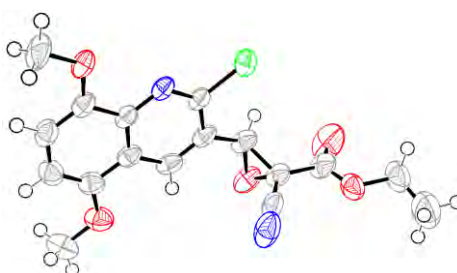


Figure 1.11 : ORTEP-plot du composé **8L**

L'analyse de l'empilement de la structure cristalline (Fig. 1.12) montre un développement de couches en zig-zag parallèlement au plan (1-10). Dans une même couche, l'empilement de la structure est stabilisé par des liaisons de type hydrogène [CH \cdots N] fortes.

Les couches sont reliées entre elles par des interactions $[\text{CH}\cdots\text{O}]$ et $\pi\cdots\pi$ classiques ainsi que par des liaisons hydrogène $[\text{CH}\cdots\text{N}]$ et $[\text{CH}\cdots\text{O}]$ formant un réseau tridimensionnel renforçant la cohésion de la structure.

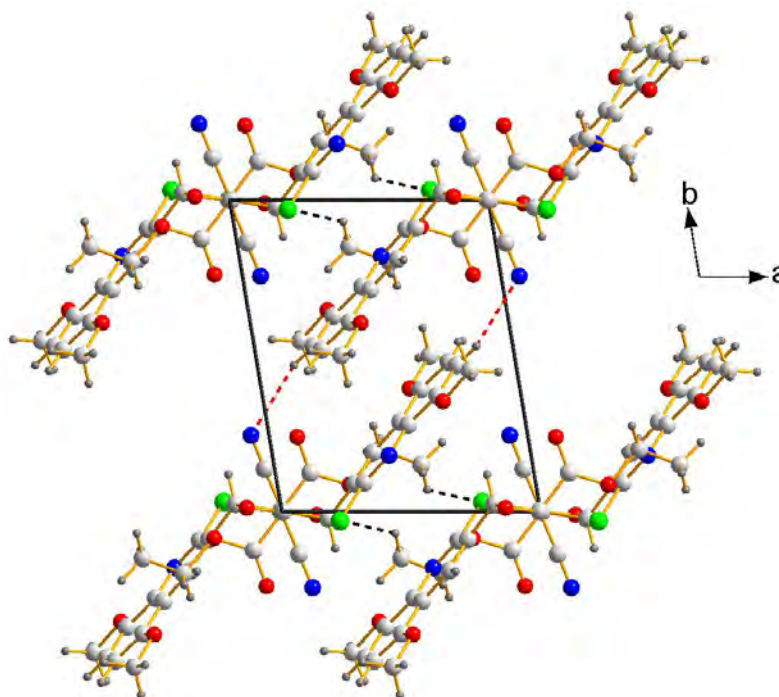


Figure 1.12 : Empilement de la structure de **8L**

I.1.7. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons souligné l'importance des dérivés de la quinoléine dans le domaine pharmaceutique et thérapeutique ainsi que les méthodes les plus représentatives de leur préparation. Nous avons décrit la synthèse de différents dérivés quinoléiniques : aldéhydes, esters α,β -insaturés, alcools allyliques, époxydes d'alcools allyliques, α -cyanoacrylates et α -cyanoacrylonitriles et autres oxiranes correspondants en utilisant des réactions diverses et appropriées (réaction de Meth-Cohn, réaction de Horner-Wadsworth-Emmons, réaction de Knoevenagel, réduction sélective, époxydation de Prilezhaev etc...). L'importance des structures hybrides sur les plans thérapeutiques a été mise en exergue. Nous avons également évoqué l'importance des époxydes en synthèse organique, et cité quelques exemples de molécules bioactives incorporant le noyau quinolyne et/ou le cycle oxirane dans leurs structures. Les méthodes principales de synthèse d'époxydes à partir d'oléfinés et de dérivés carbonyles ont été également mentionnées. Nous avons adopté la méthode la plus évidente et

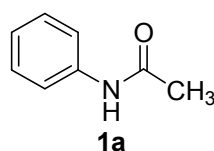
la moins coûteuse, l'époxydation d'oléfines par un peracide pour convertir les α -cyanoacrylates et α -cyanoacrylonitriles quinoléiques en leurs époxydes correspondants, cette réaction d'oxydation d'oléfines très déficitaires en électrons par le *m*-CPBA procède proprement et donne de bons, voire excellents rendements. Les composés hybrides quinoléine-oxirane préparés sont originaux et présentent l'avantage de disposer de sites divers susceptibles de faire l'objet de transformations et de réactions d'ouverture de l'hétérocycle à trois chaînons avec divers agents nucléophiles et autres électrophiles, ce qui fera l'objet du prochain chapitre.

I.1.8. Partie expérimentale

I.1.8.1. Préparation de dérivés de l'acétanilide ⁸³

Mode opératoire général : Dans un ballon de 500 mL muni d'un barreau magnétique, on verse 250 mL d'eau distillée puis on ajoute 109 mmoles (1.01 éq.) d'acide chlorhydrique à 37% et 108 mmoles (1 éq.) d'aniline ou un de ses dérivés. On chauffe le mélange réactionnel jusqu'à 50°C durant 10 minutes, puis on rajoute 108 mmoles (1 éq.) d'anhydride acétique et 120 mmoles (1.85 éq.) d'acétate de sodium. On abandonne le mélange sous agitation magnétique à température ambiante pendant 20 minutes, filtre le solide obtenu (si il n'y a pas formation de solide, on abandonne le mélange réactionnel au réfrigérateur toute une nuit), sèche à l'air libre puis recristallise dans un mélange eau / éthanol : 80/20.

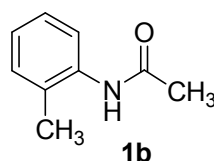
Acétanilide **1a**



Solide blanc, T.fus. = 112-114 °C, Rdt = 82 %, (Litt.^{83a} T.fus. = 111-115°C).

IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1654 (C=O), 3215 (NH).

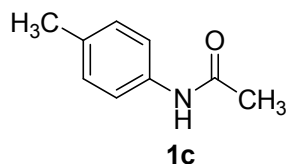
2-méthylacétanilide **1b**



Solide blanc, T.fus. = 110-113 °C, Rdt = 78 %, (Litt.^{83a} T.fus. = 109-112°C).

IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1662 (C=O), 3294 (NH).

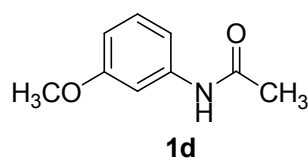
4-méthylacétanilide 1c



Solide blanc, T.fus. = 149°C, Rdt = 75%.

IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1666 (C=O), 3294 (NH).

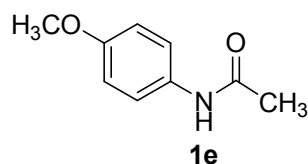
3-méthoxyacétanilide 1d



Solide grisâtre, T.fus. = 82-83 °C, Rdt = 80 %, (Litt.^{85a} T.fus. = 82-83°C).

IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1654 (C=O), 3309 (NH).

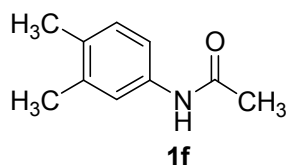
4-méthoxyacétanilide 1e



Solide blanc, T.fus. = 132 °C, Rdt = 79 %, (Litt.^{83a} T.fus. = 129-132°C).

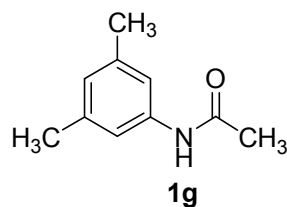
IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1662 (C=O), 3325 (NH).

3,4-diméthylacétanilide 1f



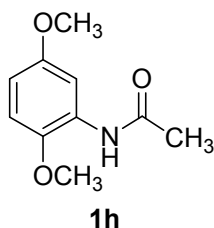
Solide blanc, T.fus. = 90 °C),

IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1697 (C=O), 3428 (NH).

3,5-diméthylacétanilide 1g

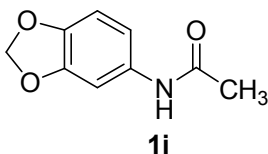
Solide blanc, T.fus. = 130-132 °C, Rdt = 79 %, (Litt.^{83a} T.fus. = 129-131°C).

IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1662 (C=O), 3325 (NH).

2,5-diméthoxyacétanilide 1h

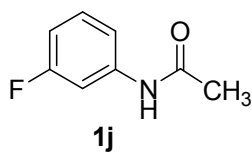
Solide gris, T.fus. = 70-72 °C, Rdt = 70 %,

IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1666 (C=O), 3257 (NH).

3,4-(méthylènedioxy) acétanilide 1i

Solide blanc, T.fus. = 126-127°C. Rdt = 78%,

IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1662 (C=O), 3325 (NH).

3-fluoroacétanilide 1j

Solide blanc, T.fus. = 91 °C, Rdt = 79 %,

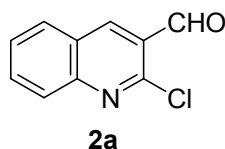
IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1666.4, (C=O), 3255.6 (NH).

I.1.8.2. Préparation de dérivés du 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde **2** ⁸³

Mode opératoire général: Dans un ballon de 100 mL, on place 10 mL (135 mmol.) de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre (2.5 eq.). On refroidi le contenu à 0 C° puis on ajoute goutte à goutte et sous agitation magnétique 374 mmol. (7 eq.) d'oxychlorure de phosphore (POCl₃). Une fois l'ajout terminé, on laisse remonter la température et abandonne le mélange sous agitation pendant 30 minutes, puis on additionne 54 mmol. (1 eq.) de l'acétanilide correspondant. Le mélange est chauffé à 75 C° pendant 5 heures. On verse le mélange réactionnel dans un mélange glace-eau (200 mL) en maintenant la température entre 0-10°C pendant 30 minutes. Le précipité formé est filtré, séché à l'air libre, puis purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde **2a**

C₁₀H₆ClNO
Masse moléculaire: 191.61
Rendement: 68%
Solide jaune
T.Fus.=148°C

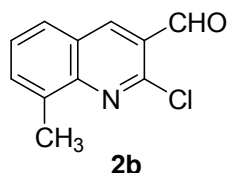


Litt. ^{83a} T.fus. = 148-149°C, Rdt = 68%.

IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1689 (C=O). **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 10.58 (s, 1H, CHO), 8,76 (s, 1H, H₄), 7.66-8.07 (m, 4H, H_{arom.}). **RMN**¹³ C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 189.1 (CH), 150.0 (C), 149.5 (C), 140.3 (CH), 133.3 (CH), 129.7 (C), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (C).

2-Chloro-8-méthylquinoléine-3-carbaldéhyde **2b**

C₁₁H₈ClNO
Masse moléculaire: 205.64
Rendement: 56%
Solide jaune
T.Fus.=137-138°C



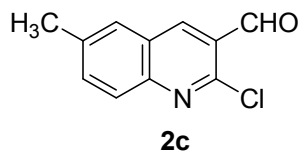
Litt. ^{83a} T.fus. = 137-138°C, Rdt = 68%.

IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1646 (C=O). **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 10.59 (s, 1H, CHO), 8.72 (s, 1H, H₄), 7.82 (dd, *J*=8.1, 2.3, 1H, H₅), 7.74 (dd, *J*=8.1, 2.4, 1H, H₇), 7.55 (t, *J*=7.2, 1H, H₆), 2,82 (s, 3H, CH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 189.4 (CH), 148.7 (C), 148.7

(C), 140.4 (CH), 136.9 (C), 133.6 (CH), 127.8 (C), 127.5 (CH), 126.5 (CH), 126.0 (C), 17.7 (CH₃).

2-Chloro-6-méthylquinoléine-3-carbaldéhyde **2c**

C₁₁H₈ClNO
Masse moléculaire: 205.64
Rendement: 67%
Solide jaune
T.Fus.=124-126°C

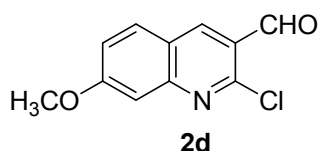


Litt.^{83a} T.fus. = 124-125°C, Rdt = 70%.

IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1645 (C=O). **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 10.57 (s, 1H, CHO), 8.58 (s, 1H, H₄), 7.97 (d, $J=7.7$, 1H, H₈), 7.75 (d, $J=2.3$, 1H, H₅), 7.74 (dd, $J=7.7$, 2.4, 1H, H₇), 2.57 (s, 3H, CH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 189.3 (CH), 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 (CH₃).

2-Chloro-7-méthoxyquinoléine-3-carbaldéhyde **2d**

C₁₁H₈ClNO₂
Masse moléculaire: 221.64
Rendement: 60%
Solide jaune
T.Fus.=193°C

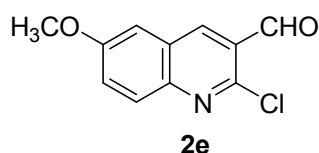


Litt.^{83a} T.fus. = 197-198°C, Rdt = 65%.

IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1680 (C=O). **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 10.60 (s, 1H, CHO), 8.88 (s, 1H, H₄), 8.13 (d, $J=8.1$, 1H, H₅), 8.05 (d, $J=2.1$, 1H, H₈), 7.35 (dd, $J=8.1$, 2.1, 1H, H₆), 3.99 (s, 3H, CH₃O). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 189.1 (CH), 164.2 (C), 151.9 (C), 139.5 (C), 130.8 (CH), 124.3 (CH), 121.7 (C), 121.5 (C), 121.0 (CH), 106.7 (CH), 55.8 (OCH₃).

2-Chloro-6-méthoxyquinoléine-3-carbaldéhyde **2e**

C₁₁H₈ClNO₂
Masse moléculaire: 221.64
Rendement: 72%
Solide jaune
T.Fus.=152°C

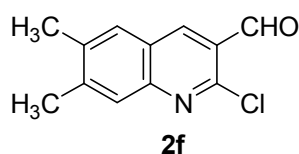


Litt.^{83a} T.fus. = 145-146°C, Rdt = 56%.

IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1636 (C=O). **RMN** ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 10.56 (s, 1H, CHO), 8.53 (s, 1H, H₄), 7.92 (d, $J=9.2$, 1H, H₈), 7.60 (dd, $J=9.1$, 2.7, 1H, H₇), 7.15 (d, $J=2.6$, 1H, H₅), 3.92 (s, 3H, CH₃O). **RMN** ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 189.3 (CH), 158.6 (C), 147.5 (C), 145.6 (C), 138.5 (CH), 129.7 (C), 127.6 (CH), 126.5 (C), 126.2 (CH), 106.1 (CH), 55.7 (OCH₃).

2-Chloro-6,7-diméthylquinoléine-3-carbaldéhyde 2f

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}$
Masse moléculaire: 219.67
Rendement: 74%
Solide jaune
T.Fus.= 162°C

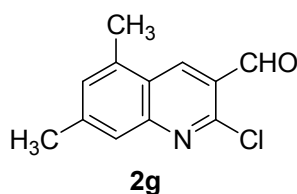


Litt.^{85a} T.fus. = 158-160°C, Rdt = 82%.

IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1663 (C=O). **RMN** ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 10.52 (s, 1H, CHO), 8.64 (s, 1H, H₄), 7.80 (s, 1H, H₈), 7.70 (s, 1H, H₅), 2.52 (s, 3H, CH₃), 2.51 (s, 3H, CH₃). **RMN** ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 189.3 (CH), 150.0 (C), 147.5 (C), 145.0 (C), 138.6 (C), 137.7 (C), 128.7 (CH), 127.0 (C), 126.2 (CH), 125.0 (CH), 20.9 (CH₃), 19.9 (CH₃).

2-Chloro-5,7-diméthylquinoléine-3-carbaldéhyde 2g

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}$
Masse moléculaire: 219.67
Rendement: 72%
Solide jaune
T.Fus.=132-136°C

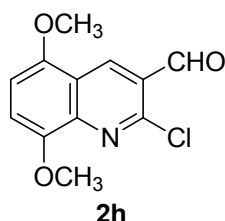


Litt.^{85a} T.fus. = 128-130°C, Rdt = 89%.

IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1697 (C=O). **RMN** ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 10.58 (s, 1H, CHO), 8.88 (s, 1H, H₄), 7.71 (s, 1H, H₈), 7.32 (s, 1H, H₆), 2.73 (s, 3H, CH₃), 2.57 (s, 3H, CH₃).

2-Chloro-5,8-diméthoxyquinoléine-3-carbaldéhyde 2h ^{83c}

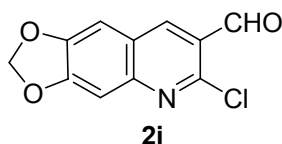
C₁₂H₁₀ClNO₃
 Masse moléculaire: 251.67
 Rendement: 46%
 Solide jaune
 T.Fus.=178°C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 9.15 (s, 1H, H₄), 7.18 (d, *J*=8.6, 1H, H₇), 6.86 (d, *J*=8.6, 1H, H₆), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃):** δ 189.4 (CH), 150.2 (C), 148.2 (C), 141.0 (C), 136.0 (CH), 135.9 (CH), 125.7 (C), 120.0 (CH), 112.1 (C), 105.2 (C), 55.7 (CH₃), 55.1 (CH₃).

2-Chloro-6,7-méthylénedioxyquinoléine-3-carbaldéhyde 2i

C₁₁H₆ClNO₃
 Masse moléculaire: 235.62
 Rendement: 63%
 Solide marron
 T.Fus.=178°C

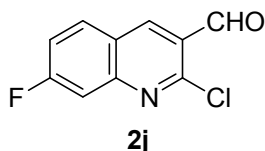


Litt. ^{85b} T.fus. = 226-228°C, Rdt = 63%.

IR σ_{max} (KBr) (cm⁻¹) = 1685 (C=O). **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ 10.49 (s, 1H, CHO), 8.53 (s, 1H, H₄), 7.27 (s, 1H, H₅), 7.17 (s, 1H, H₈), 6.19 (s, 2H, OCH₂O). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃):** δ 189.3 (CH), 149.2 (C), 148.9 (C), 145.4 (C), 138.4 (C), 135.9 (CH), 130.1 (C), 128.3 (CH), 105.3 (CH), 104.0 (CH), 102.6 (OCH₂O).

2-Chloro-7-fluoroquinoléine-3-carbaldéhyde 2j

C₁₀H₅ClFNO
 Masse moléculaire: 209.6
 Rendement: 60%
 Solide jaune
 T.Fus.=158-160°C



Litt. ^{85b} T.fus. = 180°C, Rdt = 71%.

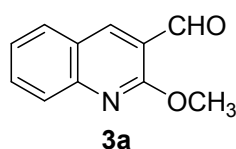
IR σ_{max} (KBr) (cm⁻¹) = 1685 (C=O). **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ 10.60 (s, 1H, CHO), 8.80 (s, 1H, H₄), 8.05 (dd, *J*=9.0, 5.9, 1H, H₅), 7.75 (dd, *J*=9.5, 2.4, 1H, H₈), 7.47 (td, *J*=8.6, 2.4, 1H, H₆). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃):** δ 188.8 (CH), 151.9-112.7 (C, CH).

I.1.8.3. Préparation de dérivés du 2-méthoxyquinoléine-3-carbaldéhyde ¹⁴⁰

Mode opératoire général: Dans un bicol de 100 mL, à une solution de 500 mg (2.43 mmol.) du dérivé de 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde dans 25 mL méthanol, on ajoute 990 mg (10 éq.) d'hydroxyde de sodium. On porte à reflux le mélange réactionnel pendant 2 heures, puis on verse le contenu du ballon sur un mélange eau/glacé. On filtre le précipité formé, sèche à l'air libre, puis recristallise dans le méthanol.

2-méthoxyquinoléine-3-carbaldéhyde **3a**

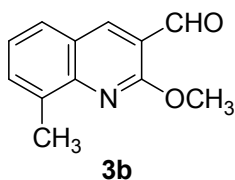
C₁₁H₉NO₂
Masse moléculaire: 187.19
Rendement: 79%
Solide jaune pale
T.Fus.=106°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1680 (C=O). **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 10.47 (s, 1H, CHO), 8.59 (s, 1H, H₄), 7.88-8.84 (m, 2H, H₅ et H₈), 7.74 (t, *J*=7.2, 1H, H₇), 7.44 (t, *J*=7.4, 1H, H₆), 4.19 (s, 3H, OCH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 189.3 (CH), 161.2 (C), 148.9 (C), 140.0 (C), 132.5 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 125.0 (CH), 124.3 (C), 120.0 (C), 53.8 (CH₃). **Microanalyse:** calculé pour C₁₁H₉NO₂: C, 70.58; H, 4.85; N, 7.48. Trouvé: C, 69.86; H, 5.74; N, 7.65.

2-méthoxy-8-méthylquinoléine-3-carbaldéhyde **3b**

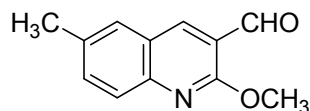
C₁₂H₁₁NO₂
Masse moléculaire: 201.22
Rendement: 84%
Solide jaune
T.Fus.=112°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1685 (C=O). **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 10.47 (s, 1H, CHO), 8.55 (s, 1H, H₄), 7.69 (d, *J*=8, 1H, H₅), 7.33 (d, *J*=8, 1H, H₇), 7.60 (dd, *J*=8.1, 7.6, 1H, H₆), 4.19 (s, 3H, OCH₃), 2.70 (s, 3H, CH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 189.5 (CH), 160.0 (C), 147.7 (C), 140.3 (CH), 135.5 (C), 132.7 (CH), 127.5 (CH), 124.6 (CH), 124.1 (C), 119.5 (C), 53.5 (CH₃), 17.3 (CH₃).

2-méthoxy-6-méthylquinoléine-3-carbaldéhyde 3c

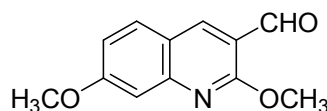
C₁₂H₁₁NO₂
 Masse moléculaire: 201.22
 Rendement: 54%
 Solide jaune
 T.Fus. = 99°C

**3c**

IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1685 (C=O). **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 10.46 (s, 1H, CHO), 8.49 (s, 1H, H₄), 7.79 (d, *J*=8.2, 1H, H₈), 7.66-7.53 (m, 2H, H₅ et H₇), 4.17 (s, 3H, OCH₃), 2.50 (s, 3H, CH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 189.5 (CH), 165.8 (C), 147.3 (C), 139.4(CH), 134.7 (CH), 130.0 (CH), 128.7 (C), 128.6 (CH), 126.9 (C), 124.3 (C), 53.7 (CH₃), 21.2 (CH₃).

2,7-diméthoxyquinoléine-3-carbaldéhyde 3d

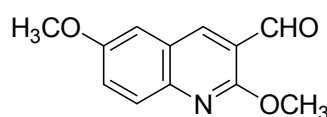
C₁₂H₁₁NO₃
 Masse moléculaire: 217.22
 Rendement: 88%
 Solide jaune
 T.Fus. = 153°C

**3d**

IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1687 (C=O). **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 10.40 (s, 1H, CHO), 8.47 (s, 1H, H₄), 7.68 (d, *J*=8.7, 1H, H₅), 7.18 (s, 1H, H₈), 7.04 (dd, *J*=8.6, 1.5, 1H, H₆), 4.16 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 189.1 (CH). 163.5 (C), 161.9 (C), 151.3 (C), 139.4 (CH), 130.8 (CH), 119.2 (C), 117.7 (CH), 117.7 (C), 106.2 (C), 55.6 (CH₃), 53.7 (CH₃).

2,6-diméthoxyquinoléine-3-carbaldéhyde 3e

C₁₂H₁₁NO₃
 Masse moléculaire: 217.22
 Rendement: 86%
 Solide jaune
 T.Fus. = 152°C

**3e**

IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1679 (C=O). **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3)**: δ 10.61 (s, 1H, CHO), 8.63 (s, 1H, H₄), 7.92 (d, $J=8.0$, 1H, H₈), 7.54 (dd, $J=8.0$, 2.7, 1H, H₇), 7.22 (d, $J=2.7$, 1H, H₅), 4.30 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (s, 3H, OCH₃). **RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3)**: δ 189.9 (CH), 160.5 (C), 157.0 (C), 145.1 (C), 139.0 (CH), 128.9 (C), 127.5 (CH), 125.3 (C), 125.2 (CH), 120.3 (CH), 107.6 (CH), 56.0 (CH₃), 54.0 (CH₃). **Microanalyse**: calculé pour C₁₂H₁₁NO₃: C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45. Trouvé: C, 66.53; H, 5.12; N, 6.46.

I.1.8.4. Synthèse des esters quinoléiques α,β -insaturés

I.1.8.4.1. Préparation de l'ylure de phosphonium stabilisé : le (triphényl phosphoranylidène) acétate d'éthyle ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$)

La préparation de l'ylure de phosphonium stabilisé se déroule en deux étapes:

a) Préparation du sel de phosphonium ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, Br^-):

Mode opératoire: Dans 60 mL de toluène sec, on introduit 20 g (76 mmol.) de triphénylphosphine et 8.5 mL (1 eq.) de bromoacétate d'éthyle, puis le mélange réactionnel est porté au reflux du toluène pendant 1h. On laisse le mélange revenir à la température ambiante puis on filtre sur Büchner. Le solide séché à l'air libre est obtenu pratiquement pur, et il est utilisé dans l'étape qui suit sans autre forme de purification.

b) Préparation des ylures de phosphonium (phosphoranes):

Mode opératoire: on dissout 30 g (99 mmol.) du sel de phosphonium préparé précédemment dans 750 mL d'eau distillée, puis on ajoute lentement 10 mL d'une solution aqueuse de NaOH 30%, le phosphorane précipite. Il est ensuite filtré sur Büchner, séché à l'air libre et recristallisé dans l'acétate d'éthyle. On obtient 16.6 g (79%) d'ylure de phosphonium sous forme de solide blanc, T.fus. = 154°C.

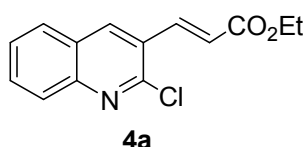
I.1.8.4.2. Préparation des esters quinoléiques α,β -insaturés : la réaction de *Horner-Wadsworth-Emmons* (HWE) ¹⁴³

Mode opératoire général: A une solution de NaH 50% (192.8 mg, 8 mmol., 1.1 eq.) dans 7 mL de DME, on ajoute à 0°C et sur une durée de 20 minutes, une solution équimolaire de diéthylphosphonoacétate d'éthyle (ou de méthyle) dissous dans 10 mL de DME. Une fois l'ajout terminé, on laisse remonter la température et on abandonne le mélange sous agitation pendant 20 minutes. 700 mg (1 eq.) du dérivé de 2-chloroquinoléine-3-carbaldehyde sont

additionnées, et on porte le mélange réactionnel au reflux du DME pendant 1.5 heures. Une fois revenu à température ambiante, on évapore le DME sous pression réduite, on ajoute de l'eau distillée puis on extrait la phase aqueuse avec le DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ anhydre et le solvant éliminé sous pression réduite. Le solide obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice avec le dichlorométhane comme éluant.

(2E)-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle 4a

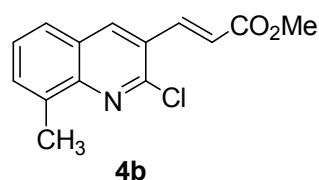
C₁₄H₁₂ClNO₂
Masse moléculaire: 261.7
Rendement: 77%
Solide blanc
T.Fus.= 123°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1712 (C=O). **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (s, 1H, H₄), 8.14 (d, J =15.9, 1H, H _{β}), 8.03 (d, J =8.3, 1H, H₈), 7.88 (d, J =8.2, 1H, H₅), 7.80 (td, J =8.3, 1.3, 1H, H₇), 7.62 (t, J =7.0, 1H, H₆), 6.57 (d, J =15.9, 1H, H _{α}), 4.32 (q, J =7.1, 2H, OCH₂), 1.38 (t, J =7.1, 3H, CH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 165.9 (C), 149.9 (C), 147.7 (C), 139.1 (C), 136.0 (CH), 131.5 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (C), 122.7 (CH), 60.9 (OCH₂), 14.2 (CH₃).

(2E)-3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl) acrylate de méthyle 4b

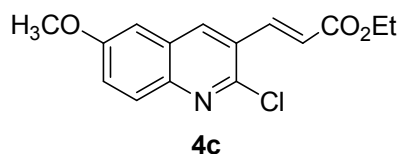
C₁₄H₁₂ClNO₂
Masse moléculaire: 261.7
Rendement: 72%
Solide blanc
T.Fus.= 148°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1710 (C=O). **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (s, 1H, H₄), 8.14 (d, J =16.0, 1H, H _{β}), 7.82 (dd, J =7.1, 2.3, 1H, H₅), 7.74 (dd, J =7.1, 2.3, 1H, H₇), 7.55 (t, J =7.1, 1H, H₆), 6.53 (d, J =16.0, 1H, H _{α}), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 2.75 (s, 3H, CH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 166.4 (C), 148.5 (C), 139.7 (C), 136.6 (CH), 136.2 (C), 131.0 (CH), 127.3 (C), 126.9 (CH), 125.8 (C), 121.8 (CH), 51.9 (CH₃), 17.7 (CH₃).

(2E)-3-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle 4c

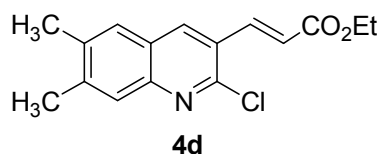
C₁₅H₁₄ClNO₃
Masse moléculaire: 291.73
Rendement: 70%
Solide jaune pale
T.Fus.= 109°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1712 (C=O). **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (s, 1H, H₄), 8.14 (d, *J*=15.9, 1H, H _{β}), 7.92 (d, *J*=9.2, 1H, H₈), 7.43 (dd, *J*=9.2, 2.7, 1H, H₇), 7.10 (d, *J*=2.7, 1H, H₅), 6.58 (d, *J*=15.9, 1H, H _{α}), 4.27 (q, *J*=7.1, 2H, OCH₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 1.38 (t, *J*=7.1, 3H, CH₃).

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

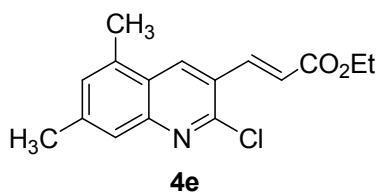
C₁₆H₁₆ClNO₂
Masse moléculaire: 289.76
Rendement: 80%
Solide jaune
T.Fus.= 165°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1709 (C=O). **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H, H₄), 8.06 (d, *J*=16.0, 1H, H _{β}), 7.70 (s, 1H, H₈), 7.65 (s, 1H, H₅), 6.59 (d, *J*=16.0, 1H, H _{α}), 4.19 (q, *J*=7.2, 2H, OCH₂), 2.60 (s, 3H, CH₃), 2.54 (s, 3H, CH₃), 1.30 (t, *J*=7.2, 3H, CH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 167.0 (C), 148.1 (C), 145.7 (C), 142.6 (C), 141.6 (CH), 135.9 (C), 135.4 (CH), 128.9 (CH), 128.0 (C), 127.0 (CH), 124.7 (CH), 120.9 (C), 60.0 (OCH₂), 21.1 (CH₃), 20.6 (CH₃), 14.2 (CH₃).

(2E)-3-(2-chloro-5,7-diméthylquinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle 4e

C₁₆H₁₆ClNO₂
Masse moléculaire: 289.76
Rendement: 65%
Solide jaune
T.Fus.= 114°C

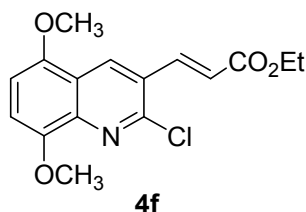


IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1708 (C=O). **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (s, 1H, H₄), 8.12 (d, *J*=16.0, 1H, H _{β}), 7.64 (s, 1H, H₈), 7.31 (s, 1H, H₆), 6.56 (d, *J*=16.0, 1H, H _{α}), 4.33 (q,

$J=7.1$, 2H, OCH₂), 2.67 (s, 3H, CH₃), 2.52 (s, 3H, CH₃), 1.39 (t, $J=7.1$, 3H, CH₃). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃):** δ 166.1 (C), 149.7 (C), 148.7 (C), 142.2 (C), 139.8 (CH), 134.8 (C), 132.5 (CH), 130.4 (CH), 125.8 (C), 125.7 (CH), 124.5 (C), 121.8 (CH), 60.8 (OCH₂), 21.9 (CH₃), 18.5 (CH₃), 14.2 (CH₃).

(2E)-3-(2-chloro-5,8-diméthoxyquinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle 4f

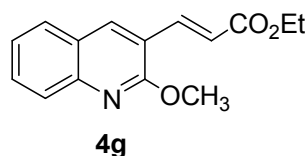
C₁₆H₁₆ClNO₄
Masse moléculaire: 321.76
Rendement: 86%
Solide jaune
T.Fus.= 151°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1718 (C=O). **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ 8.78 (s, 1H, H₄), 8.15 (d, $J=15.9$, 1H, H _{β}), 7.02 (d, $J=8.5$, 1H, H₇), 6.80 (d, $J=8.5$, 1H, H₆), 6.63 (d, $J=15.9$, 1H, H _{α}), 4.32 (q, $J=7.1$, 2H, OCH₂), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 1.40 (t, $J=7.1$, 3H, CH₃). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃):** δ 166.0 (C), 148.7 (CH), 148.3 (C), 139.6 (C), 139.4 (CH), 131.3 (C), 126.8 (C), 122.4 (CH), 121.9 (C), 120.3 (C), 109.5 (CH), 104.7 (CH), 60.8 (OCH₂), 56.1 (CH₃), 55.8 (CH₃), 14.2 (CH₃).

(2E)-3-(2-méthoxyquinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle 4g

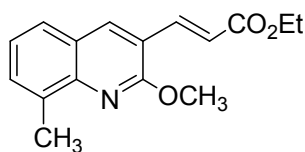
C₁₅H₁₅NO₃
Masse moléculaire: 257.28
Rendement: 74%
Solide jaune pale
T.Fus.= 70°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1724.2 (C=O). **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ 8.13 (s, 1H, H₄), 7.92 (d, $J=16.1$, 1H, H _{β}), 7.84 (d, $J=8.3$, 1H, H₈), 7.76 (d, $J=7.9$, 1H, H₅), 7.65 (t, $J=8.4$, 1H, H₇), 7.38 (t, $J=8.0$, 1H, H₆), 6.76 (d, $J=16.1$, 1H, H _{α}), 4.31 (q, $J=7.1$, 2H, OCH₂), 4.16 (s, 3H, OCH₃), 1.39 (t, $J=7.1$, 3H, CH₃). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃):** δ 165.0 (C), 159.9 (C), 146.7 (C), 139.0 (CH), 138.2 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 126.9 (CH), 126.3 (CH), 124.8 (C), 124.5 (CH), 119.7 (C), 60.5 (OCH₂), 53.7 (CH₃), 14.3 (CH₃).

(2E)-3-(2-méthoxy-8-méthylquinoléin-3-yl) acrylate d'éthyle 4h

C₁₆H₁₇NO₃
 Masse moléculaire: 271.31
 Rendement: 67%
 Solide blanc
 T.Fus. = 53°C

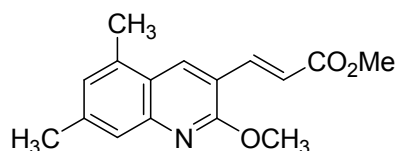


4h

IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1708.8 (C=O). **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H, H₄), 7.95 (d, *J*=16.0, 1H, H _{β}), 7.75 (d, *J*=7.9, 1H, H₅), 7.57-7.39 (m, 2H, H₇ et H₆), 6.78 (d, *J*=16.0, 1H, H _{α}), 4.32 (q, *J*=7.0, 2H, OCH₂), 4.15 (s, 3H, OCH₃), 2.49 (s, 3H, CH₃), 1.37 (t, *J*=7.1, 3H, CH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 167.1 (C), 159.5 (C), 145.0 (C), 139.4 (C), 139.2 (CH), 137.8 (CH), 132.6 (CH), 126.9 (CH), 126.6 (CH), 124.8 (C), 121.0 (CH), 119.4 (C), 60.5 (OCH₂), 53.6 (CH₃), 21.2 (CH₃), 14.3 (CH₃). **Microanalyse**: calculé pour C₁₆H₁₇NO₃: C, 70.83; H, 6.32; N, 5.16. Trouvé: C, 70.64; H, 6.52; N, 5.20.

(2E)-3-(2-méthoxy-5,7-diméthylquinoléin-3-yl) acrylate de méthyle 4i

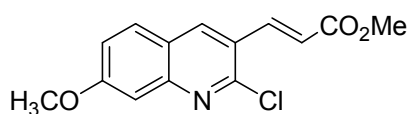
C₁₆H₁₇NO₃
 Masse moléculaire: 271.31
 Rendement: 64%
 Solide blanc
 T.Fus. = 153-154°C



4i

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (s, 1H, H₄), 7.83 (d, *J*=16.0, 1H, H _{β}), 7.53 (s, 1H, H₈), 7.38 (s, 1H, H₆), 6.64 (d, *J*=16.0, 1H, H _{α}), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 167.6 (C), 159.7 (C), 145.7 (C), 141.1 (C), 139.7 (CH), 137.6 (CH), 134.1 (C); 127.3 (CH), 126.7 (CH), 123.3 (C), 120.1 (CH), 118.6 (C), 53.5 (CH₃), 51.7 (CH₃), 20.4 (CH₃), 19.7 (CH₃).

(2E)-3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl) acrylate de méthyle 4j



4j

Rdt = 74%. T.fus. = 142-145°C.

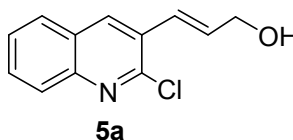
IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 1712 (CO, ester). **RMN** ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H, H_4), 8.09 (d, $J=15.9$, 1H, H_β), 7.70 (d, $J=8.9$, 1H, H_5), 7.50 (dd, $J=8.9$, 2.4, 1H, H_6), 7.29 (d, $J=2.4$, 1H, H_8), 6.50 (d, $J=15.9$, 1H, H_α), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3). **RMN** ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3): δ 169.8 (CO), 161.1 (C), 151.8 (C), 149.2 (C), 141.3 (CH), 136.8 (CH), 133.6 (CH), 129.4 (C), 125.4 (CH), 123.1 (C), 121.0 (CH), 106.6 (CH), 56.0 (CH_3), 51.5 (CH_3).

I.1.8.5. Synthèse des alcools allyliques ¹⁴⁸

Mode opératoire général: Dans un tricol équipé d'une tête à hydrogèner reliant le montage à une rampe vide/argon et d'un septum fixant un thermomètre électronique, on introduit l'ester α,β -insaturé (1 eq.), que l'on dilue sous argon au CH_2Cl_2 anhydre. A -78°C , on ajoute 3 équivalents d'une solution 1M de Dibal-H dans l'hexane (ou dans le toluène), la température est maintenue à l'aide d'un cryoplongeur. Après 4 heures d'agitation à cette température, on ajoute progressivement de l'eau distillée, puis une solution 2N de NaOH et enfin le même volume d'eau distillée et on laisse le mélange remonter à température ambiante. Le mélange est filtré sur célite et lavé plusieurs fois avec CH_2Cl_2 . Après extraction par CH_2Cl_2 , séchage sur MgSO_4 anhydre, concentration sous pression réduite et purification sur colonne de gel de silice avec comme éluant le dichlorométhane ou un mélange acétate d'éthyle / éther de pétrole (1:1), on obtient les alcools allyliques correspondants sous forme de solides (à l'exception du composé **5f** qui est huileux).

(2E)-3-(2-chloroquinoléin-3-yl) prop-2-èn-1-ol **5a**

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}$
Masse moléculaire: 219.67
Rendement: 76%
Solide blanc
T.Fus. = 134°C

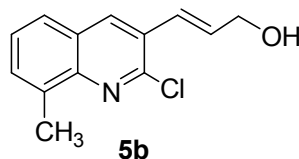


IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 634, 746, 956, 1093, 1186, 1369, 1485, 1647, 2850, 3253.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H, H_4), 8.00 (d, $J=8.4$, 1H, H_8), 7.82 (d, $J=8.1$, 1H, H_5), 7.71 (dt, $J=8.3$, 1.1, 1H, H_7), 7.56 (t, $J=7.0$, 1H, H_6), 7.07 (d, $J=15.8$, 1H, H_β), 6.48 (dt, $J=15.8$, 5.3, 1H, H_α), 4.48 (dd, $J=5.7$, 1.5, 2H, CH_2), 1.90 (t, $J=5.8$, 1H, OH). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ 149.9 (C), 146.9 (C), 134.5 (CH), 133.7 (CH), 130.3 (CH), 129.7 (C), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (C), 127.2 (CH), 125.8 (CH), 63.3 (CH_2). **Microanalyse:** calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NOCl}$: C, 65.61; H, 4.59; N, 6.38. Trouvé: C, 65.54; H, 4.57; N, 6.33.

(2E)-3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl) prop-2-èn-1-ol 5b

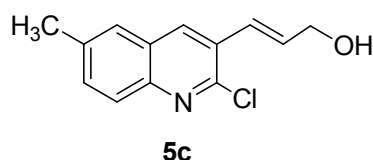
C₁₃H₁₂ClNO
Masse moléculaire: 233.69
Rendement: 88%
Solide blanc
T.Fus.= 135°C



IR (ATR) σ_{\max} (cm⁻¹) = 734, 814, 957, 1048, 1173, 1334, 1647, 2853, 3243. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 8.16 (s, 1H, H₄), 7.89 (d, $J=8.5$, 1H, H₅), 7.59-7.52 (m, 2H, H₆, H₇), 7.07 (d, $J=15.8$, 1H, H _{β}), 6.47 (dt, $J=15.8, 5.4$, 1H, H _{α}), 4.45 (td, $J=5.6, 1.5$, 2H, CH₂), 2.56 (s, 3H, CH₃), 1.80 (t, $J=5.8$, 1H, OH). **RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃)**: δ 148.9 (C), 145.5 (C), 137.2 (C), 133.9 (CH), 133.4 (CH), 132.6 (CH), 129.6 (C), 127.8 (CH), 127.4 (C), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 63.4 (CH₂), 21.6 (CH₃). **Microanalyse**: calculé pour C₁₃H₁₂NOCl: C, 66.81; H, 5.18; N, 5.99. Trouvé: C, 65.93; H, 5.33; N, 5.79.

(2E)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) prop-2-èn-1-ol 5c

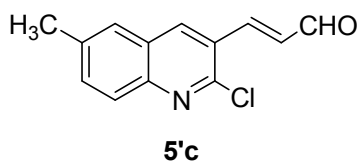
C₁₃H₁₂ClNO
Masse moléculaire: 233.69
Rendement: 51%
Solide blanc
T.Fus.= 135°C



IR (ATR) σ_{\max} (cm⁻¹) = 636, 734, 813, 952, 1045, 1179, 1334, 1492, 2854, 3243. **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 8.22 (s, 1H, H₄), 7.90 (d, $J=8.4$, 1H, H₈), 7.61-7.52 (m, 2H, H₅, H₇), 7.08 (d, $J=16.0$, 1H, H _{β}), 6.49 (dt, $J=15.8, 5.4$, 1H, H _{α}), 4.48 (td, $J=5.5, 3.9$, 2H, CH₂), 2.54 (s, 3H, CH₃), 1.71 (t, $J=5.6$, 1H, OH). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃)**: δ 148.9 (C), 145.5 (C), 137.5 (C), 133.8 (CH), 133.3 (CH), 132.5 (CH), 129.5 (C), 127.87 (CH), 127.4 (C), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 63.4 (CH₂), 21.5 (CH₃).

(2E)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) prop-2-èn-1-al(acrylaldéhyde) 5'c

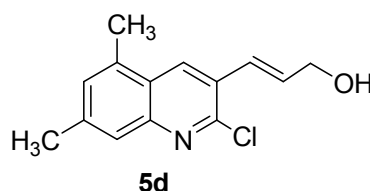
C₁₃H₁₀ClNO
Masse moléculaire: 231.68
Rendement: 12.6%
Solide jaune
T.Fus.= 156°C



IR (ATR) σ_{\max} (cm⁻¹) = 797, 965, 1051, 1116, 1254, 1580, 1672, 2847, 2917. **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 9.86 (d, $J=7.6$, 1H, CHO), 8.38 (s, 1H, H₄), 8.03 (d, $J=15.9$, 1H, H _{β}), 7.95 (d, $J=9.2$, 1H, H₈), 7.71-7.63 (m, 2H, H₅, H₇), 6.85 (dd, $J=15.9$, 7.6, 1H, H _{α}), 2.63 (s, 3H, CH₃). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃)**: δ 193.0 (CH), 146.9 (CH), 143.4 (C), 138.1 (C), 135.9 (CH), 134.5 (CH), 131.5 (CH), 128.1 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (C), 126.5 (C), 122.2 (C), 21.6 (CH₃).

(2E)-3-(2-chloro-5,7-diméthylquinoléin-3-yl) prop-2-èn-1-ol 5d

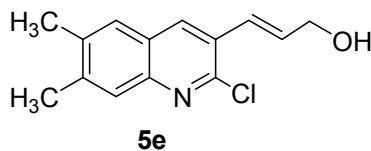
C₁₄H₁₄ClNO
Masse moléculaire: 247.72
Rendement: 47%
Solide blanc
T.Fus.= 172°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 453, 480, 580, 634, 688, 719, 804, 1647, 2918, 3267. **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 8.13 (s, 1H, H₄), 7.76 (s, 1H, H₈), 7.54 (s, 1H, H₆), 7.04 (d, $J=15.8$, 1H, H _{β}), 6.46 (dt, $J=15.8$, 5.4, 1H, H _{α}), 4.44 (dd, $J=5.4$, 1.6, 2H, CH₂), 2.48 (s, 3H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 1.75 (s_L, 1H, OH). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃)**: δ 148.8 (C), 146.1 (C), 140.9 (C), 137.2 (C), 133.5 (CH), 132.8 (CH), 128.6 (C), 127.5 (CH), 126.6 (CH), 126.2 (CH), 126.0 (C), 63.4 (CH₂), 20.5 (CH₃), 20.0 (CH₃).

(2E)-3-(2-chloro-6,7-méthylquinoléin-3-yl) prop-2-èn-1-ol 5e

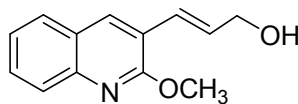
C₁₄H₁₄ClNO
Masse moléculaire: 247.72
Rendement: 73%
Solide jaune
T.Fus.= 160°C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (s, 1H, H₄), 7.62 (s, 1H, H₈), 7.23 (s, 1H, H₅), 7.07 (d, $J=15.8$, 1H, H _{β}), 6.50 (dt, $J=15.8$, 5.5, 1H, H _{α}), 4.47 (dd, $J=5.5$, 1.6, 2H, CH₂), 2.62 (s, 3H, CH₃), 2.50 (s, 3H, CH₃), 1.92 (s_L, 1H, OH). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃)**: δ 149.0 (C), 147.8 (C), 140.9 (CH), 140.5 (C), 134.4 (C), 132.9 (CH), 131.0 (CH), 130.0 (CH), 128.2 (C), 125.5 (CH), 124.9 (C), 63.5 (CH₂), 21.8 (CH₃), 18.6 (CH₃).

(2E)-3-(2-méthoxyquinoléin-3-yl) prop-2-èn-1-ol 5f

C₁₃H₁₃NO₂
Masse moléculaire: 215.25
Rendement: 42%
Huile jaune



5f

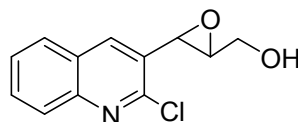
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (s, 1H, H₄), 7.76 (d, *J*=8.0, 1H, H₈), 7.58-7.42 (m, 2H, H₅, H₇), 7.24 (td, *J*=8.0, 1.0, 1H, H₆), 6.76 (d, *J*=16.0, 1H, H_β), 6.40 (dt, *J*=15.9, 5.5, 1H, H_α), 4.22 (dd, *J*=5.5, 1.5, 2H, CH₂), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 3.02 (s_L, 1H, OH). **RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃):** δ 159.8 (C), 145.5 (C), 134.4 (CH), 132.0 (CH), 129.2 (CH), 127.3 (CH), 126.6 (CH), 125.3 (C), 124.6 (CH), 124.1 (CH), 121.9 (C), 63.5 (CH₂), 53.5 (CH₃).

I.1.8.6. Époxydation des alcools allyliques¹²⁸

Mode opératoire général: A une solution contenant l'alcool allylique (0.67 mmoles) dans 30 mL de dichlorométhane refroidie à 0°C, on ajoute 2.5 équivalents de *m*-CPBA. On laisse le mélange sous agitation jusqu'à la dissolution totale de l'acide, puis on ajoute 4 mL d'une solution 0.5 M de bicarbonate de sodium. On abandonne la réaction sous agitation magnétique à température ambiante toute la nuit. On additionne 30 mL d'une solution saturée de NaHCO₃, on transvase dans une ampoule à décanter et on extrait la phase aqueuse à l'éther diéthylique (3x15 mL). On sèche la phase organique sur MgSO₄ anhydre, puis élimine le solvant sous pression réduite, on obtient un produit huileux. Après purification sur colonne de gel de silice avec comme éluant le dichlorométhane, on obtient l'époxyde.

3-(2-chloroquinoléin-3-yl)oxiran-2-yl)méthanol 6a

C₁₂H₁₀ClNO₂
Masse moléculaire: 235.67
Rendement: 71%
Solide jaune
T.Fus. = 170°C



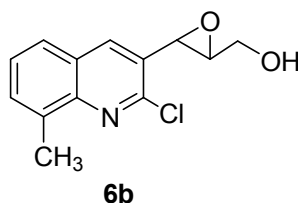
6a

Suivant le mode opératoire général, à partir de 52 mg (0.23 mmoles) de l'alcool allylique **5a** et 137 mg de *m*-CPBA, on obtient le produit **6a**.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H, H_4), 8.08-7.50 (m, 3H, H_5 , H_7 , H_8), 7.41 (t, $J=7.8$, 1H, H_6), 6.06 (s_L , 1H, OH), 4.34 (d, $J=2.0$, 1H, H_β), 4.17 (dd, $J=12.9$, 2.4, 1H), 3.97 (dd, $J=12.9$, 4.0, 1H), 3.19 (ddd, $J=4.5$, 2.4, 2.0, 1H, H_α).

3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)oxyran-2-yl)méthanol **6b**

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$
Masse moléculaire: 249.69
Rendement: 63%
Solide jaune
T.Fus. = 148-149°C



Suivant le mode opératoire général, à partir de 200 mg (0.67 mmol.) de l'alcool allylique **5b** et de 430 mg de *m*-CPBA, on obtient l'époxyde **6b** et l'aldéhyde correspondant.

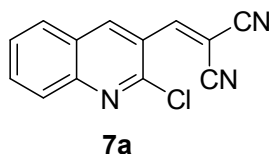
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 7.97 (s, 1H, H_4), 7.89 (d, $J=9.2$, 1H, H_5), 7.60-7.52 (m, 2H, H_6 , H_7), 4.32 (d, $J=1.9$, 1H, H_β), 4.16 (dd, $J=12.9$, 2.3, 1H), 3.91 (dd, $J=12.9$, 3.9, 1H), 3.17 (ddd, $J=3.9$, 2.3, 1.9, 1H, H_α), 2.71 (s_L , 1H, OH), 2.54 (s, 3H, CH_3). **RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3):** δ 147.7 (C), 145.5 (C), 137.4 (C), 134.1 (CH), 132.9 (CH), 129.3 (C), 127.7 (CH), 127.0 (C), 126.4 (CH), 62.7 (CH), 61.1 (CH), 52.8 (CH_2), 21.5 (CH_3).

I.1.8.7. Synthèse des α -cyanoacrylates et α -cyanoacrylonitriles ¹⁵⁵

Mode opératoire général: Dans un bicol de 100 mL muni d'un barreau magnétique, on introduit 414 mg (1.2 éq.) de malononitrile (ou de cyanoacétate d'éthyle) dissous dans 8 mL de toluène sec (ou éthanol absolu), on ajoute 3.62 g (9 éq.) d'acétate d'ammonium dissous dans 15 mL de toluène, puis on abandonne le mélange sous agitation magnétique pendant une demi heure. On ajoute 1 g (1 éq.) de dérivé de 2-chloro (méthoxy) quinoléine-3-caraldéhyde dissous dans 8 mL de toluène, et on porte à reflux (ou on laisse à la température ambiante) pendant 30 minutes. On évapore le toluène (on verse le mélange sur la glace, puis on filtre le solide formé) et on extrait la phase aqueuse avec 3 x 15 mL de dichlorométhane. On sèche les phases organiques réunies sur MgSO_4 anhydre puis évapore le solvant sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (filtration) avec l'éluant le dichlorométhane ou par recristallisation dans le *n*-Heptane.

3-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile **7a**

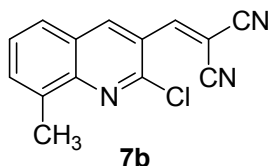
C₁₃H₆ClN₃
Masse moléculaire: 239.66
Rendement: 88%
Solide jaune
T.Fus.=119°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 748, 1045, 1191, 1380, 1485, 1566, 1616, 2225, 3436. **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 9.15 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 3H), 7.87 (t, *J*=7.7, 1H). **¹³C NMR** (50.3 MHz, CDCl₃): δ 155.2 (CH), 149.4 (C), 149.3 (C), 140.0 (CH), 134.6 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH₂), 126.4 (C), 123.5 (C), 113.1 (CN), 112.1 (CN), 87.2 (C).

3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile **7b**

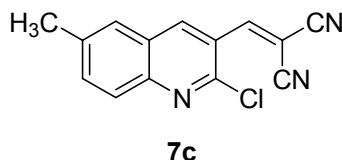
C₁₄H₈ClN₃
Masse moléculaire: 253.69
Rendement: 80%
Solide jaune
T.Fus.=128°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 771, 1029, 1085, 1338, 1375, 1461, 1596, 2227, 3413. **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.93 (s, 1H), 8.34 (s, 1H, H₄), 7.92-7.46 (m, 3H, H₅, H₆ & H₇), 2.75 (s, 3H, CH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 155.1 (CH), 147.8 (C), 147.0 (C), 139.8 (CH), 137.2 (C), 134.3 (CH), 130.6 (C), 128.5 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (C), 122.8 (CN), 113.7 (CN), 86.4 (C), 17.6 (CH₃).

3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile **7c**

C₁₄H₈ClN₃
Masse moléculaire: 253.69
Rendement: 87%
Solide jaune
T.Fus.=192°C

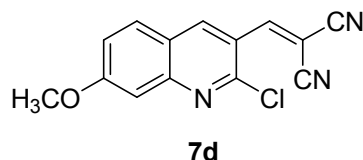


IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 1515, 1647, 2306, 3641, 3741. **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (s, 1H), 8.41 (s, 1H, H₄), 8.00 (d, *J*=9.1, 1H, H₈), 7.89-7.77 (m, 2H, H₅ & H₇), 2.66 (s, 3H, CH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 155.3 (CH), 148.1 (C), 139.5 (C), 139.3 (CH), 136.9

(CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 126.5 (C) 123.4 (C), 113.3 (C), 104.3 (CN), 103.0 (CN), 86.9 (C), 21.9 (CH₃).

3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile 7d

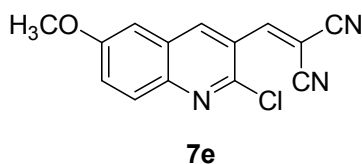
C₁₄H₈ClN₃O
Masse moléculaire: 269.69
Rendement: 95%
Solide jaune
T.Fus.=210°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 713, 1033, 1253, 1550, 1631, 2224, 3440, 3737. **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 9.01(s, 1H), 8.37 (s, 1H, H₄), 7.88 (d, *J*=8.9, 1H, H₅), 7.38 (d, *J*=2.4, 1H, H₈), 7.33 (dd, *J*=8.9, 2.4, 1H, H₆), 4.02 (s, 3H, OCH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 159.4 (C), 154.7 (CH), 151.4 (C), 146.9 (C), 138.7 (CH), 136.7 (C), 130.5 (CH), 122.0 (CH), 121.3 (C), 113.1 (CN), 111.4 (CN), 107.0 (CH), 84.7 (C), 56.0 (CH₃).

3-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile 7e

C₁₄H₈ClN₃O
Masse moléculaire: 269.69
Rendement: 94%
Solide orangé
T.Fus.=197°C

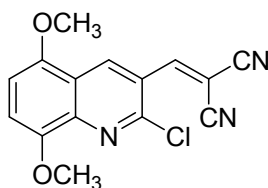


IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 623, 835, 1058, 1240, 1359, 1494, 1573, 1618, 2229, 3566.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (s, 1H), 8.34 (s, 1H, H₄), 7.93 (d, *J*=9.3, 1H, H₈), 7.53 (dd, *J*=9.3, 2.8, 1H, H₇), 7.17 (d, *J*=2.6, 1H, H₅), 3.96 (s, 3H, OCH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 159.3 (C), 155.1 (CH), 145.6 (C), 145.3 (C), 137.9 (CH), 130.0 (CH), 127.4 (C), 127.3 (CH), 125.6 (CH), 123.2 (C), 116.1 (CN), 114.7 (CN), 86.5 (C), 56.0 (CH₃). **MS** *m/z* = 270.04 ([M+H]⁺).

3-(2-chloro-5,8-diméthoxyquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile **7f**

C₁₅H₁₀ClN₃O₂
 Masse moléculaire: 299.71
 Rendement: 79%
 Solide orangé
 T.Fus.=185°C

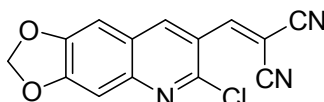


7f

IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 813, 950, 1093, 1116, 1257, 1375, 1575, 1604, 1730, 2226, 2841, 2939, 3419. **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 9.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H, H₄), 7.16 (d, *J*=8.7, 1H, H₇), 6.87 (d, *J*=8.6, 1H, H₆), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃). **RMN** ¹³C (50.3 MHz, CDCl₃): δ 154.3 (CH), 149.8 (C), 149.1 (C), 148.8 (C), 148.4 (C), 140.4 (C), 135.2 (CH), 122.5 (C), 119.5 (CN), 113.1 (CN), 111.8 (CH), 106.1 (CH), 86.4 (C), 56.5 (CH₃), 56.3 (CH₃).

3-(2-chloro-6,7-méthylénedioxyquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile **7g**

C₁₄H₆ClN₃O₂
 Masse moléculaire: 283.67
 Rendement: 85%
 Solide jaune
 T.Fus.=236°C

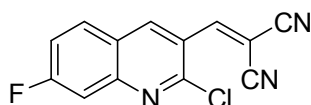


7g

IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 875, 937, 1037, 1253, 1461, 1643, 2214, 3436. **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H, H₄), 7.17 (s, 1H, H₈), 7.11 (s, 1H, H₅), 6.14 (s, 2H, CH₂). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 155.1 (CH), 153.6 (C), 150.4 (C), 149.6 (C), 148.7 (C), 137.5 (CH), 123.7 (C), 121.6 (C), 113.6 (CN), 112.4 (CN), 105.9 (CH), 104.1 (CH), 103.3 (CH₂), 85.3 (C).

3-(2-chloro-7-fluoroquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile **7h**

C₁₃H₅ClFN₃
 Masse moléculaire: 257.65
 Rendement: 66%
 Solide jaune
 T.Fus.=160°C



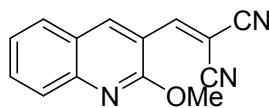
7h

IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 883, 1056, 1226, 1485, 1515, 1624, 2229, 3436, 3745. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9.02 (s, 1H), 8.36 (s, 1H, H₄), 8.04 (dd, *J*=9.0, 5.8, 1H, H₅), 7.74 (dd, *J*=9.3, 2.4, 1H, H₈), 7.51 (td, *J*=8.7, 2.5, 1H, H₆). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (C), 154.4

(CH), 150.4 (C), 150.3 (C), 139.2 (CH), 131.6 (CH), 123.1 (C), 122.5 (C), 119.4 (CH), 113.1 (CN), 112.6 (CN), 111.7 (CH), 86.8 (C).

3-(2-méthoxyquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile **7i**

C₁₄H₉N₃O
Masse moléculaire: 235.24
Rendement: 80%
Solide jaune
T.Fus.=133°C

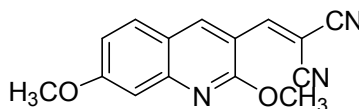


7i

IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 472, 758, 1001, 1272, 1581, 1619, 2227, 3413. **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (s, 1H), 8.22 (s, 1H, H₄), 7.84 -7.72 (m, 3H, H₅, H₇ & H₈), 7.44 (t, *J*=6.9, 1H, H₆), 4.13 (s, 3H, OCH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 158.5 (C), 153.5 (CH), 148.8 (C), 139.5 (CH), 133.4 (CH), 129.4 (CH), 127.4 (CH), 125.6 (CH), 124.0 (C), 115.8 (C), 113.6 (CN), 112.6 (CN), 83.9 (C), 54.4 (CH₃). **Microanalyse**: calculé pour C₁₄H₉N₃O: C, 71.48; H, 3.86; N, 17.86. Trouvé: C, 71.40; H, 3.69; N, 17.21. **MS** *m/z* = 236.08 ([M+H]⁺).

3-(2,7-diméthoxyquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile **7j**

C₁₅H₁₁N₃O₂
Masse moléculaire: 265.27
Rendement: 97%
Solide jaune
T.Fus.=166°C

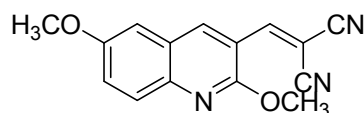


7j

IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 513, 844, 1014, 1230, 1573, 1616, 2218, 3417. **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (s, 1H), 8.30 (s, 1H, H₄), 7.72 (d, *J*=8.9, 1H, H₅), 7.20 (d, *J*=2.5, 1H, H₈), 7.11 (dd, *J*=8.9, 2.5, 1H, H₆), 4.15 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 164.5 (C), 159.3 (C), 153.4 (CH), 151.4 (C), 138.9 (CH), 130.8 (CH), 119.0 (CH), 118.3 (CH), 114.0 (C), 113.1 (CN), 113.0 (CN), 106.4 (CH), 81.2 (C), 55.8 (CH₃), 54.3 (CH₃).

3-(2,6-diméthoxyquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile 7k

C₁₅H₁₁N₃O₂
 Masse moléculaire: 265.27
 Rendement: 94%
 Solide jaune-orangé
 T.Fus.=174°C



7k

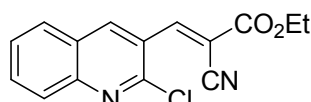
IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 574, 840, 1014, 1230, 1508, 1693, 2221, 2923, 3560, 3745.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8.80 (s, 1H), 8.25 (s, 1H, H₄), 7.69 (d, *J*=9.1, 1H, H₈), 7.34 (dd, *J*=9.1, 2.7, 1H, H₇), 7.02 (d, *J*=2.7, 1H, H₅), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (50.3 MHz, CDCl₃): δ 157.7 (C), 157.4 (C), 154.3 (CH), 145.2 (C), 138.5 (CH), 129.0 (CH), 126.4 (CH), 125.1 (C), 116.1 (C), 113.9 (CN), 113.0 (CN), 107.1 (CH), 83.7 (C), 56.1 (CH₃), 54.6 (CH₃). **MS**: *m/z* = 266.09 ([M+H]⁺).

(2E)3-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylate d'éthyle 7L

C₁₅H₁₁ClN₂O₂
 Masse moléculaire: 286.71
 Rendement: 84%
 Solide jaune
 T.Fus.=105°C

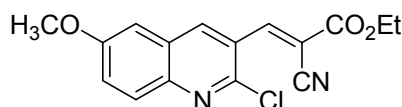


7L

IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 756, 1041, 1184, 1261, 1608, 1728, 2201, 2360, 3433. **RMN** ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 9.08 (s, 1H), 8.77 (s, 1H, H₄), 8.07 (d, *J*=8.4, 1H, H₈), 8.00 (d, *J*=8.3, 1H, H₅), 7.89 (t, *J*=7.1, 1H, H₇), 7.68 (t, *J*=7.1, 1H, H₆), 4.48 (q, *J*=7.1, 2H, CH₂), 1.38 (t, *J*=7.1, 3H, CH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 161.3 (C), 149.6 (CH), 148.5 (C), 139.5 (CH), 133.2 (CH), 129.0 (C), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 126.3 (C), 124.0 (C), 114.6 (CN), 107.3 (C), 63.2 (CH₂), 14.1 (CH₃).

3-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylate d'éthyle 7m

C₁₆H₁₃ClN₂O₃
 Masse moléculaire: 316.74
 Rendement: 72%
 Solide jaune
 T.Fus.=158°C



7m

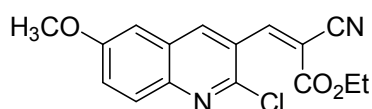
IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 837, 1049, 1265, 1620, 1712, 2280, 2923.

L'analyse du spectre RMN ¹H révèle clairement l'existence de deux stéréoisomères avec un rapport isomérique de 6/1.

Les déplacements chimiques de l'isomère *E* sont comme suit :

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 8.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H, H_4), 7.96 (d, $J=9.3$, 1H, H_8), 7.52 (dd, $J=9.3$, 2.8, 1H, H_7), 7.21 (d, $J=2.7$, 1H, H_5), 4.48 (q, $J=7.2$, 2H, CH_2), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 1.47 (t, $J=7.2$, 3H, CH_3).

Le produit minoritaire *Z* (**7m'**) a donné les déplacements chimiques suivants:



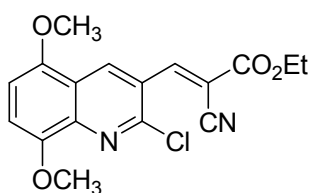
7m'

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (s, 1H), 8.02 (s, 1H, H_4), 7.47 (dd, $J=9.3$, 2.8, 1H, H_7), 7.11 (d, $J=2.7$, 1H, H_5), 4.30 (q, $J=7.2$, 2H, CH_2), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 1.30 (t, $J=7.2$, 3H, CH_3). Le doublet du proton H_8 interfère avec celui du produit majoritaire.

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 158.9 (C), 157.5 (C), 149.9 (CH), 144.7 (C), 137.9 (CH), 135.9 (C), 129.8 (CH), 127.6 (C), 126.3 (CH), 124.0 (C), 114.6 (CN), 107.0 (CH), 105.8 (C), 63.2 (CH_2), 55.8 (CH_3), 14.1 (CH_3). **MS:** $m/z = 317.06$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(2E)-3-(2-chloro-5,8-diméthoxyquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylate d'éthyle 7n

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$
Masse moléculaire: 346.76
Rendement: 92%
Solide rouge
T.Fus.=169°C

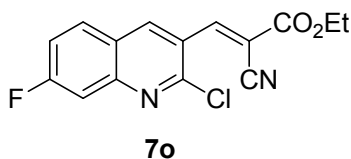


7n

IR σ_{max} (KBr) (cm^{-1}) = 819, 948, 1041, 1101, 1267, 1373, 1483, 1568, 1612, 2227, 2839, 2935, 3413. **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3):** δ 9.41 (s, 1H), 8.70 (s, 1H, H_4), 7.07 (d, $J=8.5$, 1H, H_7), 6.80 (d, $J=8.7$, 1H, H_6), 4.41 (q, $J=7.1$, 2H, CH_2), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 1.40 (t, $J=7.2$, 3H, CH_3). **RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3):** δ 161.5 (CO), 149.9 (CH), 149.7 (C), 149.6 (C), 148.3 (C), 140.1 (C), 135.0 (CH), 123.5 (C), 119.8 (C), 114.5 (CN), 111.9 (CH), 107.1 (CH), 105.6 (C), 63.1 (CH_2), 56.3 (CH_3), 56.2 (CH_3), 14.2 (CH_3). **Microanalyse:** calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$: C, 58.88; H, 4.36; N, 8.08. Trouvé: C, 59.47; H, 4.59; N, 7.87.

(2E)-3-(2-chloro-7-fluoroquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylate d'éthyle **7o**

C₁₅H₁₀ClFN₂O₂
Masse moléculaire: 304.7
Rendement: 79%
Solide jaune
T.Fus.=133°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 756, 999, 1265, 1396, 1481, 1581, 1693, 1739, 2225, 2927, 3436.
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9.06 (s, 1H), 8.74 (s, 1H, H₄), 8.01 (dd, *J*=9.0, 5.8, 1H, H₅), 7.70 (dd, *J*=9.5, 2.4, 1H, H₈), 7.46 (td, *J*=8.7, 2.5, 1H, H₆), 4.46 (q, *J*=7.1, 2H, CH₂), 1.45 (t, *J*=7.1, 3H, CH₃). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ 167.0 (C), 161.2 (C), 151.2 (CH), 150.0 (C), 149.3 (C), 145.9 (C), 139.1 (CH), 131.3 (CH), 123.4 (C), 118.9 (CH), 114.5 (CN), 112.8 (CH), 107.4 (C), 63.2 (CH₂), 14.1 (CH₃). **Microanalyse**: calculé pour C₁₅H₁₀N₂O₂FCI: C, 59.13; H, 3.31; N, 9.19. Trouvé: C, 59.16; H, 3.27; N, 8.93.

I.1.8.8. Synthèse des 2,2-dicyanooxiranes et 2-cyano-2-alkoxycarbonyloxiranes

I.1.8.8.1. Oxydation par NaOCl

Mode opératoire: A à 0°C sous agitation, on dissout 100 mg (0.42 mmol.) de 3-(2-méthoxyquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile dans 7 mL d'acétonitrile. Le pH est ajusté à 6 par addition de 1 mL de H₂SO₄ (2N). En maintenant une agitation vigoureuse, on ajoute 1 mL de NaOCl (9.6 %) et l'on ajuste le pH immédiatement à 6 par addition de 0.5 mL de H₂SO₄. Au total 25 mL de NaOCl et 13 mL de H₂SO₄ sont ainsi ajoutés durant 25 minutes. La solution est agitée une demi-heure supplémentaire. Après extraction au chloroforme, le brut obtenu est séparé sur plaques préparatives avec comme éluant CHCl₃. Nous avons obtenu 41.6 mg (0.16 mmol. 39%) de l'époxyde correspondant sous forme de solide jaune.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H, H₄), 7.82-7.68 (m, 3H, H₈, H₇, H₅), 7.29 (t, *J*=7.8, 1H, H₆), 4.92 (s, 1H, H _{β}), 4.19 (s, 3H, OCH₃).

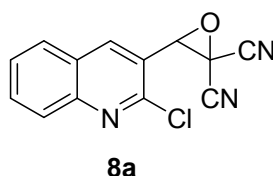
I.1.8.8.2. Oxydation par le *m*-CPBA ¹⁴⁶

Mode opératoire général: A un mélange de *m*-CPBA (2.5 éq.) et de K₂CO₃ (1.2 éq.) dans CH₂Cl₂, on ajoute une solution de α -yanoacrylate ou α -cyanoarylonitrile (0.2 mmol) dans le dichlorométhane, ensuite le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique à la température ambiante pendant une nuit. On lave avec une solution saturée de NaHCO₃, puis

on extrait la phase aqueuse par CH_2Cl_2 (3x15 mL). La phase organique est séchée, filtrée et concentrée sous vide, on obtient l'époxyde sous forme de solide. La plupart des époxydes obtenus sont suffisamment purs pour une utilisation sans autre forme de purification, les autres composés sont purifiés par recristallisation dans le méthanol ou sur colonne chromatographique de gel de silice avec le dichlorométhane comme éluant.

3-(2-chloroquinoléin-3-yl) oxirane-2,2-dicarbonitrile 8a

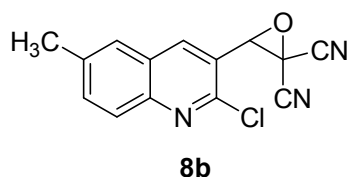
$\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$
Masse moléculaire: 255.66
Rendement: 70%
Solide jaune
T.Fus.=130°C



IR σ_{max} (KBr) (cm^{-1}) = 482, 759, 1047, 1193, 1328, 1490, 1593, 2262, 3072. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (s, 1H, H_4), 8.02 (d, $J=8.3$, 1H, H_8), 8.88-8.74 (m, 2H, H_5 et H_7), 7.59 (td, $J=8.0$, 1.0, 1H, H_6), 5.02 (s, 1H). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ 148.8 (C), 147.9 (C), 137.7 (CH), 133.0 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 126.4 (C), 121.3 (C), 111.1 (CN), 109.8 (CN), 63.4 (CH), 41.9 (C).

3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) oxirane-2,2-dicarbonitrile 8b

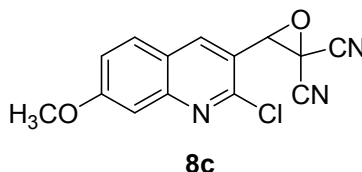
$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$
Masse moléculaire: 269.69
Rendement: 74%
Solide jaune
T.Fus.=152°C



IR σ_{max} (KBr) (cm^{-1}) = 528, 871, 1060, 1269, 1330, 1596, 1666, 1975, 2260, 3039, 3409. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7.97 (s, 1H, H_4), 7.90 (d, $J=8.5$, 1H, H_8), 7.64-7.56 (m, 2H, H_5 et H_7), 5.00 (s, 1H), 2.48 (s, 3H, CH_3). **RMN** ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ 147.3 (C), 146.9 (C), 139.3 (C), 137.2 (CH), 135.4 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 126.5 (C), 121.0 (C), 111.3 (CN), 110.1 (CN), 63.5 (CH), 41.8 (C), 22.0 (CH_3). **Microanalyse**: calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_3\text{OCl}$: C, 62.35; H, 2.99; N, 15.58. Trouvé: C, 62.59; H, 3.13; N, 14.96.

3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl) oxirane- 2,2-dicarbonitrile 8c

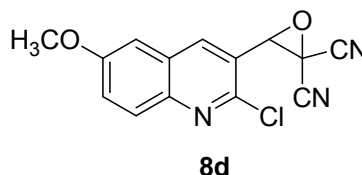
C₁₄H₈ClN₃O₂
Masse moléculaire:285.69
Rendement: 88%
Solide blanc
T.Fus.=145°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 867, 1014, 1226, 1342, 1488, 1620, 2256, 2931, 3436. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 8.05 (s, 1H, H₄), 7.78 (d, $J=9.0$, 1H, H₅), 7.40 (d, $J=2.4$, 1H, H₈), 7.27 (dd, $J=9.0, 2.4$, 1H, H₆), 5.08 (s, 1H), 3.99 (s, 3H, OCH₃). **¹³C (75.4 MHz, CDCl₃)**: δ 163.2 (C), 150.5 (C), 148.0 (C), 136.5 (CH), 129.3 (CH), 121.6 (CH), 121.2 (C), 117.9 (C), 110.8 (CN), 109.7 (CN), 106.8 (CH), 63.1 (CH), 55.8 (CH₃), 41.5 (C).

3-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl) oxirane- 2,2-dicarbonitrile 8d

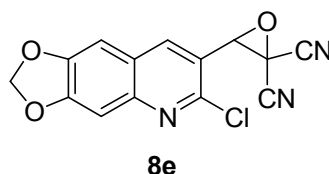
C₁₄H₈ClN₃O₂
Masse moléculaire:285.69
Rendement: 73%
Solide jaune
T.Fus.=163-164°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 812, 1020, 1232, 1336, 1498, 1596, 1670, 2260, 2960. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)**: δ 7.96 (s, 1H, H₄), 7.90 (d, $J=9.3$, 1H, H₈), 7.41 (dd, $J=9.0, 2.7$, 1H, H₇), 7.06 (d, $J=2.5$, 1H, H₅), 5.00 (s, 1H), 3.86 (s, 3H, OCH₃). **RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃)**: δ 159.5 (C), 145.3 (C), 144.9 (C), 136.0 (CH), 130.2 (C), 127.7 (C), 125.7 (CH), 121.5 (CH), 110.1 (CN), 110.0 (CN), 105.9 (CH), 63.4 (CH), 56.2 (CH₃), 41.6 (C).

3-(2-chloro-6,7-déoxyméthylénquinoléin-3-yl) oxirane- 2,2-dicarbonitrile 8e

C₁₄H₆ClN₃O₃
Masse moléculaire:299.67
Rendement: 70%
Solide jaune
T.Fus.=159°C

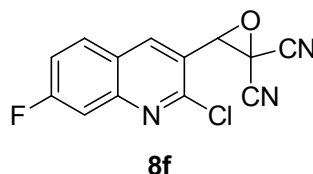


IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 493, 889, 1039, 1247, 1475, 1593, 2218, 2362, 2916, 3045. **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 7.85 (s, 1H, H₄), 7.30 (s, 1H, H₈), 7.07 (s, 1H, H₅), 6.10 (s, 2H, CH₂), 5.40 (s, 1H). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃)**: δ 153.2 (C), 149.3 (C), 147.2 (C),

145.6 (C), 135.2 (CH), 123.4 (C), 118.4 (C), 110.8 (CN), 109.6 (CN), 105.2 (CH), 103.1 (CH), 102.5 (CH₂), 63.0 (CH), 41.4 (C).

3-(2-chloro-7-fluoroquinoléin-3-yl) oxirane-2,2-dicarbonitrile 8f

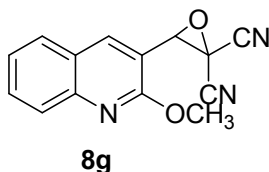
C₁₃H₅ClFN₃O
Masse moléculaire: 273.65
Rendement: 74%
Solide jaune
T.Fus.=163°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 894, 1049, 1215, 1492, 1573, 1620, 2260, 3058, 3452. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H, H₄), 7.94 (dd, *J*=9.0, 5.8, 1H, H₅), 7.73 (dd, *J*=9.3, 2.5, 1H, H₈), 7.51-7.45 (m, 1H, H₆), 5.11 (s, 1H). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ 150.1 (C), 148.8 (C), 139.0 (CH), 130.5 (CH), 130.2 (C), 123.1 (C), 120.2 (C), 119.1 (CH), 112.9 (CH), 110.6 (CN), 110.0 (CN), 62.8 (CH), 41.6 (C). **Microanalyse**: calculé pour C₁₃H₅N₃OFCI: C, 57.06; H, 1.84; N, 15.36. Trouvé: C, 56.64; H, 1.77; N, 14.78.

3-(2-méthoxyquinoléin-3-yl) oxirane-2,2-dicarbonitrile 8g

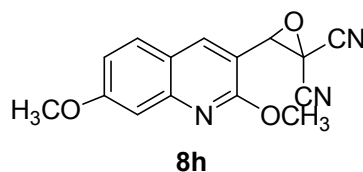
C₁₄H₉N₃O₂
Masse moléculaire: 251.24
Rendement: 74%
Solide jaune
T.Fus.=92°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 476, 752, 1261, 1448, 1573, 1625, 2242, 2960, 3425. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (s, 1H, H₄), 7.81 (d, *J*=8.3, 1H, H₈), 7.69 (d, *J*=8.3, 1H, H₅), 7.61 (td, *J*=8.3, 1.5, 1H, H₇), 7.36 (td, *J*=7.8, 1.0, 1H, H₆), 4.90 (s, 1H), 4.10 (s, 3H, OCH₃). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ 159.7 (C), 147.6 (C), 137.0 (CH), 131.8 (CH), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 125.5 (CH), 124.2 (C), 113.2 (C), 111.8 (CN), 110.50 (CN), 62.6 (CH), 54.6 (CH₃), 42.0 (C).

3-(2,7-diméthoxyquinoléin-3-yl) oxirane-2,2-dicarbonitrile 8h

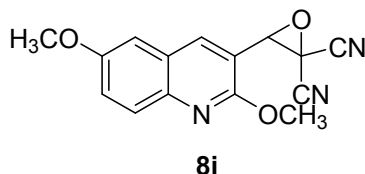
C₁₅H₁₁N₃O₃
Masse moléculaire:281.27
Rendement: 64%
Solide jaune
T.Fus.=123-124°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 860, 1018, 1238, 1361, 1461, 1627, 2256, 2923, 3448. **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 7.86 (s, 1H, H₄), 7.65 (d, $J=8.9$, 1H, H₅), 7.24 (d, $J=2.4$, 1H, H₈), 7.09 (dd, $J=8.9$, 2.5, 1H, H₆), 4.98 (s, 1H), 4.19 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃)**: δ 162.4 (C), 160.0 (C), 149.3 (C), 136.0 (CH), 129.2 (CH), 118.7 (C), 117.4 (CH), 111.5 (CN), 110.2 (CN), 109.7 (C), 106.4 (CH), 62.3 (CH), 55.5 (CH₃), 53.9 (CH₃), 41.6 (C).

3-(2,6-diméthoxyquinoléin-3-yl) oxirane-2,2-dicarbonitrile 8i

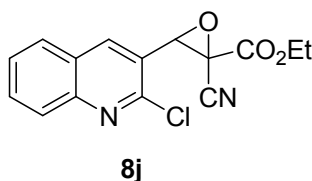
C₁₅H₁₁N₃O₃
Masse moléculaire:281.27
Rendement: 74%
Solide marron
T.Fus.=125°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 648, 827, 1008, 1232, 1357, 1508, 1616, 2227, 2949. **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 7.79 (s, 1H, H₄), 7.72 (d, $J=9.0$, 1H, H₈), 7.29 (dd $J=9.3$, 2.7, 1H, H₇), 7.00 (d, $J=2.7$, 1H, H₅), 4.92 (s, 1H), 4.08 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃)**: δ 160.9 (C), 157.2 (C), 143.1 (C), 135.7 (CH), 128.9 (CH), 125.0 (C), 123.8 (CH), 113.4 (C), 111.7 (CN), 110.6 (CN), 106.8 (CH), 62.6 (CH), 55.9 (CH₃), 54.3 (CH₃), 42.0 (C).

2-cyano-3-(2-chloroquinoléin-3-yl)- 2-oxiranecarboxylate d'éthyle 8j

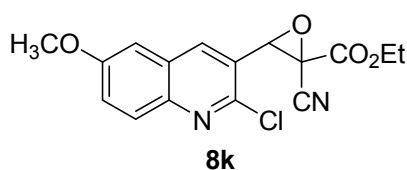
C₁₅H₁₁ClN₂O₃
Masse moléculaire: 302,71
Rendement: 91%
Solide blanc
T.Fus.=148°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 680, 758, 1053, 1153, 1311, 1595, 1739, 2335, 2999. **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3)**: δ 8.26 (s, 1H, H_4), 8.10 (d, $J=8.3$, 1H, H_8), 7.95 (d, $J=8.2$, 1H, H_5), 7.86 (dt, $J=7.0$, 1.5, 1H, H_7), 7.66 (dt, $J=7.0$, 1.1, 1H, H_6), 4.92 (s, 1H), 4.50 (q, $J=7.2$, 2H, CH_2), 1.46 (t, $J=7.2$, 3H, CH_3). **RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3)**: δ 160.8 (C), 146.9 (C), 146.8 (C), 136.0 (CH), 130.9 (C), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (C), 125.3 (CH), 122.0 (C), 111.3 (CN), 63.5 (C), 60.4 (CH_2), 52.0 (CH), 12.9 (CH_3). **Microanalyse**: calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$: C, 59.52; H, 3.66; N, 9.25. Trouvé: C, 59.01; H, 3.67; N, 8.91.

2-cyano-3-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)- 2-oxiranecarboxylate d'éthyle 8k

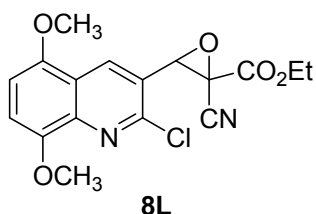
$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4$
Masse moléculaire: 332.74
Rendement: 90%
Solide jaune
T.Fus.=147°C



RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (s, 1H, H_4), 7.97 (d, $J=9.2$, 1H, H_8), 7.46 (dd, $J=9.3$, 2.7, 1H, H_7), 7.13 (d, $J=2.7$, 1H, H_5), 4.88 (s, 1H), 4.49 (q, $J=7.1$, 2H, CH_2), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 1.43 (t, $J=7.1$, 3H, CH_3). **RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3)**: δ 161.9 (C), 158.8 (C), 145.2 (C), 144.0 (C), 135.5 (CH), 129.8 (CH), 127.6 (C), 124.8 (CH), 123.0 (C), 112.4 (CN), 105.5 (CH), 64.5 (C), 61.5 (CH_2), 55.7 (CH_3), 53.1 (CH), 14.0 (CH_3).

2-cyano-3-(2-chloro-5,8-diméthoxyquinoléin-3-yl)- 2-oxiranecarboxylate d'éthyle 8L

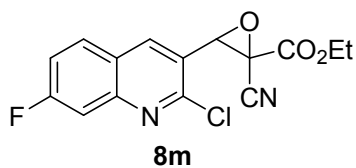
$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5$
Masse moléculaire: 362.07
Rendement: 92%
Solide jaune
T.Fus.=159°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 810, 1049, 1118, 1272, 1485, 1593, 1759, 2380, 3001, 3444.
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (s, 1H, H_4), 7.06 (d, $J=8.6$, 1H, H_7), 6.85 (d, $J=8.6$, 1H, H_6), 4.91 (s, 1H), 4.50 (q, $J=7.1$, 2H, CH_2), 4.05 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 1.46 (t, $J=7.1$, 3H, CH_3). **RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3)**: δ 161.9 (C), 148.8 (C), 148.3 (C), 147.7 (C), 139.8 (C), 132.4 (CH), 122.4 (C), 119.8 (C), 112.3 (CN), 110.0 (CH), 105.3 (CH), 64.5 (C), 61.7 (CH_2), 56.2 (CH_3), 55.8 (CH_3), 52.9 (CH), 13.9 (CH_3).

2-cyano-3-(2-chloro-7-fluoroquinoléin-3-yl)-2-oxiranecarboxylate d'éthyle 8m

C₁₅H₁₀ClFN₂O₃
Masse moléculaire: 320.04
Rendement: 98%
Solide blanc
T.Fus.=145°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 810, 1049, 1272, 1334, 1573, 1620, 1751, 2360, 3429. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H, H₄), 7.93 (dd, $J=8.9, 5.9$, 1H, H₅), 7.72 (dd, $J=9.6, 2.2$, 1H, H₈), 7.45 (td, $J=8.6, 2.3$, 1H, H₆), 4.88 (s, 1H), 4.49 (q, $J=7.1$, 2H, CH₂), 1.46 (t, $J=7.1$, 3H, CH₃). **RMN** ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ 161.7 (C), 149.0 (C), 136.8 (CH), 134.5 (C), 130.4 (CH), 130.2 (C), 127.9 (C), 123.4 (C), 118.6 (CH), 112.7 (CH), 112.3 (CN), 64.6 (C), 61.3 (CH₂), 53.0 (CH), 14.0 (CH₃). **Microanalyse**: calculé pour C₁₅H₁₀N₂O₃FCl: C, 56.18; H, 3.14; N, 8.74. Trouvé: C, 55.53; H, 3.47; N, 7.76.

CHAPITRE 1.2 :
REACTIVITE DE DERIVES
HYBRIDES QUINOLEINE-OXIRANE
HAUTEMENT FONCTIONNALISES

I.2.1. Introduction

Les époxydes sont considérés comme des composés très efficaces en synthèse organique,¹⁵⁸ non seulement comme intermédiaire-clé dans la synthèse de produits à intérêt pharmaceutique et agrochimique par exemple, mais aussi comme produits finaux. De ce fait, l'intérêt pour ces composés s'est trouvé amplifié au cours des dernières années, induisant de nouveaux développements synthétiques.¹⁵⁹

Il est bien établi que la réactivité de l'époxyde est essentiellement liée à sa tension de cycle élevée (≈ 27 Kcal/mole), qui se trouve accrue par la coordination de l'atome d'oxygène de l'hétérocycle avec un acide de Lewis, souvent dérivé d'un métal de transition. Les époxydes sont par conséquent, sensibles aux réactions d'ouverture du cycle induisant un relâchement, voire une disparition de cette tension, et une grande variété d'espèces nucléophiles ont été utilisées dans cet objectif (schéma 2.1).¹⁶⁰

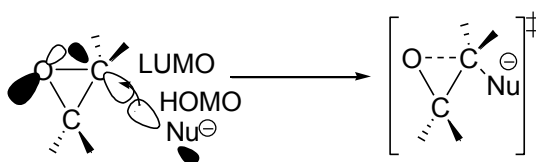


Schéma 2.1

La réaction d'ouverture du cycle oxirane s'effectue en général proprement avec une excellente régiosélectivité et/ou stéréosélectivité induisant un large éventail de fonctionnalités, ce qui constitue une stratégie de synthèse de grande importance.¹⁶¹ L'application de la réaction d'ouverture du cycle époxyde a été appliquée avec succès dans l'industrie pour produire une variété de produits chimiques de base comme l'éthylène glycol et les résines époxy par exemple. Une attention particulière de la réaction d'ouverture par des nucléophiles est relevée dans le domaine biochimique en raison de l'aspect cruciallement

¹⁵⁸ (a) C. H. Behrens, S. J. Ko, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5687-5696; (b) T. Katsuki, V. S. Martin, *Org. React.* **1996**, *48*, 1-299; (c) B. H. Lipshutz, R. S. Wihelm, J. A. Kozlowski, D. Parker, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3928-3938; (d) E. M. McGarrigle, D.G. Gilheany, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1563-1602; (e) Q. -H. Xia, H. -Q. Ge, C. -P. Ye, Z. -M. Liu, K. -X. Su, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603-1662.

¹⁵⁹ (a) J. Izquierdo, I. López, S. Rodriguez, F. González, *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **2006**, *10*, 53-61; (b) A. Gansäuer, C. -A. Fan, F. Keller, P. Karbaum, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8084-8090; (c) N. Petragnani, M. Yonashiro, *Synthesis*, **1982**, 521-578.

¹⁶⁰ D. E. Lewis, « *Organic Chemistry A Modern Perspective* »; WCB Publishers: Boston, **1996**, pp. 529-561.

¹⁶¹ S. K. Taylor, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1149-1163.

important de transformations similaires impliquées dans les processus de métabolisme de composés aromatiques polycycliques et d'autres substances cancérigènes et mutagènes.¹⁶²

I.2.2. Réactivité des époxydes

L'ouverture du cycle oxirane constitue une étape clé dans la synthèse de composés à intérêt thérapeutique tel que la synthèse du *Mésenbranol* **2.1** à partir du limonène (schéma 2.2).¹⁶³ Cet alcaloïde dérivé de la *Mésebrine*, présent dans de nombreuses plantes de la famille des *Aizoaceae* (principalement le *Scelletium tortuosum* originaire d'Afrique du Sud), possède des propriétés qui demeurent encore non élucidées, mais son potentiel antidépresseur est remarquable grâce à son action inhibitrice de la recapture de sérotonine.

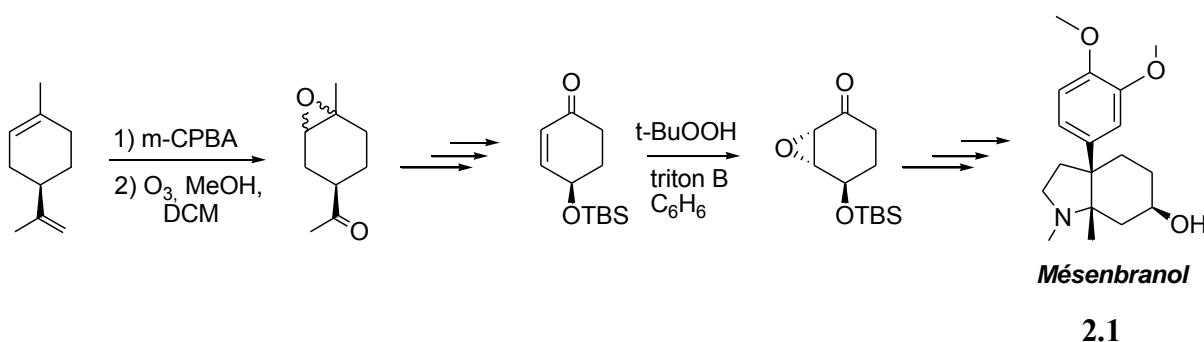


Schéma 2.2

En 2005, Boruwa et son équipe¹⁶⁴ ont décrit une nouvelle stratégie de synthèse du *Chloramphénicol* **2.2** (antibiotique particulièrement efficace dans le traitement du typhus, la dysenterie et les infections bactériennes oculaires),¹⁶⁵ basée sur l'ouverture du cycle époxyde par NaNO_2 (schéma 2.3).

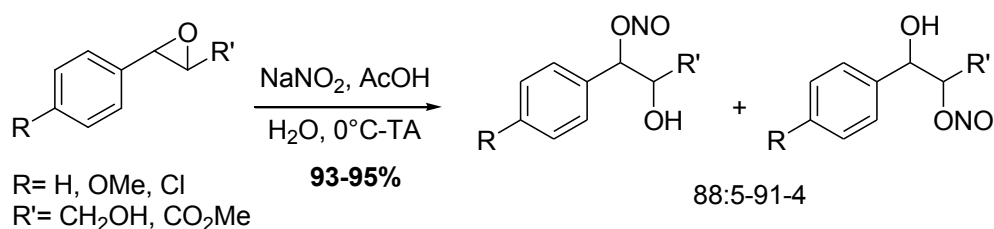


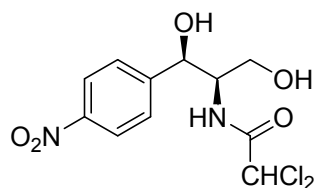
Schéma 2.3

¹⁶² (a) L. L. Bedard, T. E. Massey, *Cancer Letters*, **2006**, *241*, 174-183; (b) S. W. Baertschi, K. D. Raney, M. P. Stone, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7929-7931.

¹⁶³ J. B. Evarts Jr., P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3673-3675.

¹⁶⁴ J. Boruwa, J. C. Borah, S. Gogoi, N. C. Barua, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1743-1746.

¹⁶⁵ J. Erlich, Q. R. Bartz, R. M. Smith, P. R. Josley, P. R. Burkholder, *Science*, **1947**, *106*, 417-418.



Chloramphénicol 2.2

Figure 2.1

En milieu biologique, les composés non-polaires, tels les hydrocarbures aromatiques, sont oxydés à l'intérieur du corps humain par des enzymes qui se trouvent dans le foie. Ils sont ainsi transformés en produits polaires qui peuvent alors être excrétés par les reins (schéma 2.4).¹⁶⁶

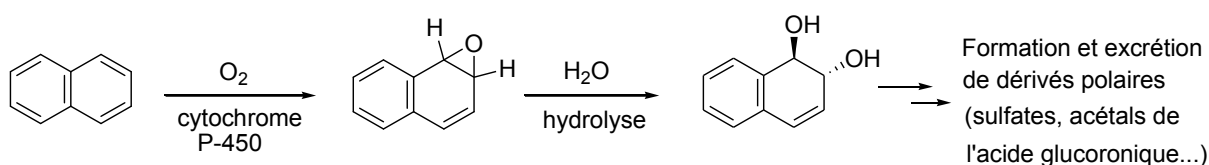


Schéma 2.4

Les époxydes étant sujets aux attaques nucléophiles, les métabolites de certains hydrocarbures peuvent réagir avec des sites nucléophiles de l'ADN et perturber le mécanisme génétique. En effet, l'ouverture d'époxydes est impliquée dans le mécanisme par lequel le benzo[*a*]pyrène et les autres hydrocarbures aromatiques polycycliques, émanant de la suie de cheminée et de la fumée de cigarette, provoquant des cancers. Le benzo[*a*]pyrène est transformé par oxydation métabolique en un époxydiol. L'époxyde réagit alors avec un groupe amine de l'ADN cellulaire pour donner un ADN altéré. Avec cet ADN ainsi modifié, la cellule est incapable de fonctionner normalement (schéma 2.5).¹⁶⁷

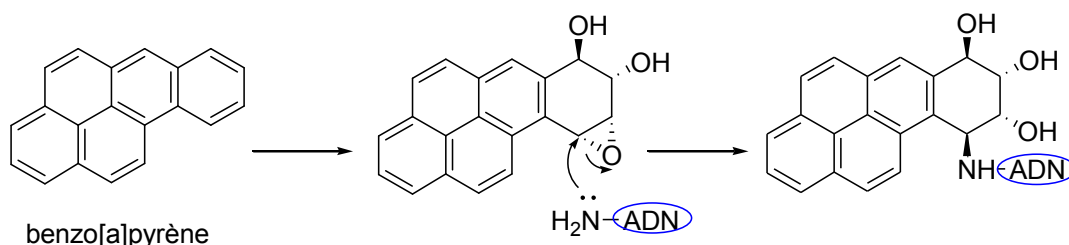


Schéma 2.5

¹⁶⁶ <http://www.wuestgroup.com/wuest/CHM1302>.

¹⁶⁷ J. McMurry, E. Simanek, « Chimie organique : les grands principes » ; 2^{ème} édition, Dunod: Paris, 2007, p. 267.

1.2.2.1. Ouverture du cycle oxirane à l'aide de nucléophiles

Un examen bibliographique approfondi révèle que la chimie des époxydes est dominée par les réactions qui impliquent l'ouverture du cycle par des nucléophiles, et que la majorité des études menées dans ce sens concernent les époxydes terminaux.

Une grande variété d'espèces nucléophiles a été employée avec succès pour l'ouverture du cycle oxirane, dont la majorité sont des nucléophiles dérivés d'hétéroatomes, tels que les nucléophiles azotés (ammoniac, amines, azides,...), oxygénés (eau, alcools, phénols, acides,...) et sulfurés (thiol), ce qui permet l'obtention de composés bi-fonctionnels 1,2-disubstitués tels que des 1,2-halohydrines,¹⁶⁸ des 1,2-hydroxysulfures,¹⁶⁹ des 1,2-diols¹⁷⁰ ou des 1,2-azidoalcools.¹⁷¹ Ces derniers sont des précurseurs importants pour la synthèse des β -aminoalcools,¹⁷² composés très utiles dans le domaine chimique et pharmaceutique. L'ensemble de ces réactions est résumé dans le schéma synthétique général suivant :

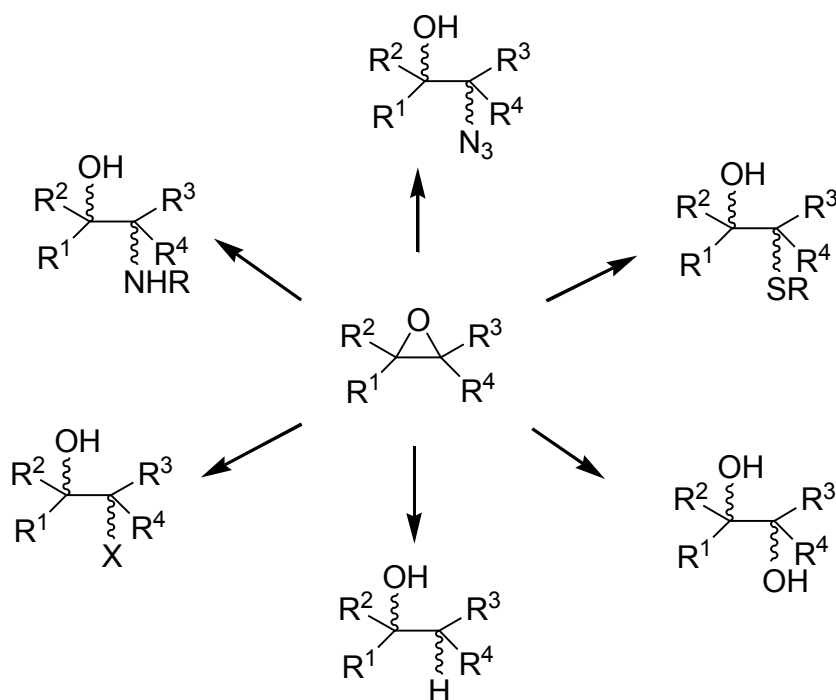


Schéma 2.6

¹⁶⁸ E. Tokuoka, S. Kotani, H. Matsunaga, T. Ishizuka, S. Hashimoto, M. Kakaijama, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2391-2392.

¹⁶⁹ Y. J. Chen, C. Chen, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1313-1319.

¹⁷⁰ S. Matsunaga, J. Das, J. Roels, E.M. Vogl, M. Yamamoto, I. Iada, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2252-2260.

¹⁷¹ K. Arai, M. M. Salter, Y. Yamashira, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 955-957.

¹⁷² E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 925-926.

D'autres nucléophiles tels que les cyanures,¹⁷³ les organométalliques tels les magnésiens,¹⁷⁴ les organocuprates (R_2CuLi , $R_2Cu(CN)Li_2$),¹⁷⁵ les organoaluminates¹⁷⁶ ou les organolithiens ont également été utilisés pour cliver les époxydes.

Il est actuellement admis que l'activation des époxydes, par création de liaison de coordination des acides de *Lewis* avec l'atome d'oxygène du cycle, augmente le caractère électrophile des atomes de carbone du cycle oxirane, ce qui les rend plus sensible à l'attaque nucléophile.¹⁷⁷ Dans la nature, l'ouverture du cycle époxyde est catalysée par le proton phénolique d'un groupement tyrosine par exemple,¹⁷⁸ mais en laboratoire, le clivage se produit généralement dans des milieux non-aqueux en présence d'un catalyseur de type acide de Lewis à base de Al^{3+} , Li^+ et Mg^{2+} , le plus souvent une température élevée et un excès de l'agent nucléophile est nécessaire. Néanmoins il existe quelques travaux où l'utilisation d'un catalyseur n'a pas été nécessaire.¹⁷⁹ Philippe *et al.* ont procédé à une aminolyse d'époxydes par un ester d' α -aminoacide au reflux du trifluoroéthanol,^{179a} alors que Azizi et Saidi ont utilisé des amines aliphatiques et aromatiques à la température ambiante, dans l'eau et en l'absence de tout catalyseur, mais cela nécessite un long temps de réaction.^{179b}

En milieu acide, la réactivité de l'époxyde vis à vis d'un nucléophile augmente à cause de la formation d'un ion oxonium. Par conséquent, l'ouverture est plus aisée, mais peut donner lieu dans ces conditions, surtout si l'acide est de type Lewis, à des réactions de réarrangement.

En effet, le traitement des époxydes par des espèces acides tels que $BF_3 \cdot Et_2O$ ou $MgBr_2 \cdot Et_2O$ conduit à un réarrangement (réarrangement semi-pinacolique) avec formation d'un composé carbonylé,¹⁸⁰ tandis que le traitement avec de la triphénylphosphine (PPh_3)¹⁸¹ ou la triéthylphosphite ($P(OEt)_3$)¹⁸² donne l'oléfine.

¹⁷³ (a) F. Fülöp, I. Huber, G. Bernáth, H. Hönig, P. Seuffer-Wasserthal, *Synthesis*, **1991**, 43-46; (b) A. Kamal, G. B. Ramesh Khanna, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 405-410; (c) A. Kamal, G. B. Ramesh Khanna, R. Ramu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 2039-2051.

¹⁷⁴ C. Huynh, F. Derguini-Boumechal, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1503-1506.

¹⁷⁵ (a) C. R. Johnson, R. W. Herr, D.M. Wieland, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4263-4268; (b) J. M. Chong, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4683-4686; (c) B. H. Lipshutz, J. Koslowski, R. S. Wilhelm, *J. Org. Chem.* **1982**, *104*, 2305-2307.

¹⁷⁶ T. F. Murray, E. G. Samsel, V. Varma, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7520-7528.

¹⁷⁷ (a) B. N. Blackett, J. M. Coxon, M. P. Hartshorn, K. E. Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2574-2575; (b) J. M. Coxon, A. J. Thorpe, W. B. Smith, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9575-9586; (c) J. M. Coxon, A. J. Thorpe, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8421-4829.

¹⁷⁸ R. Rink, J. Kingma, J. H. L. Spelberg, D. B. Janssen, *Biochemistry*, **2000**, *39*, 5600-5613.

¹⁷⁹ (a) C. Philippe, T. Milcent, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2026-2028; (b) N. Azizi, M. R. Saidi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3649-3651.

¹⁸⁰ E. J. Corey, R. L. Danheiser, M. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 260-265.

¹⁸¹ G. Wittig, W. Haag, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654-1666.

¹⁸² C. Scott, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1118-1119.

La réaction procède *via* une attaque nucléophile de l'oxirane avec formation d'une oxaphosphétane, suivie d'une élimination d'oxyde de triphénylphosphine (schéma 2.7).

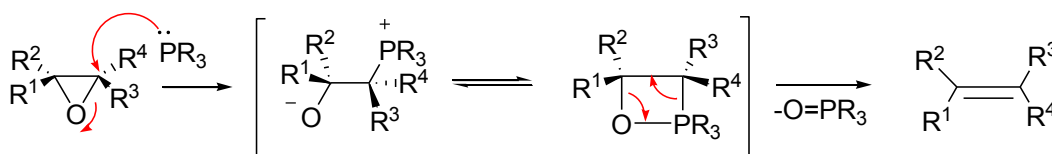


Schéma 2.7

Les époxydes peuvent être convertis en alcools allyliques par traitement avec des bases lithiées telles que le diéthylamidure de lithium, le *i*-Pr₂NLi/*t*-BuOK (LIDAKOR), des alcoolates de titane ou d'aluminium (schéma 2.8).¹⁸³

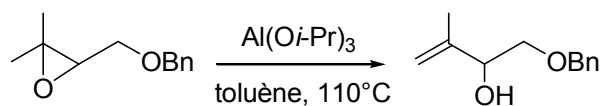


Schéma 2.8

Toutefois, les époxydes dérivés d'alcools allyliques s'isomérisent par action d'une base donnant le réarrangement de Payne (schéma 2.9).¹⁸⁴

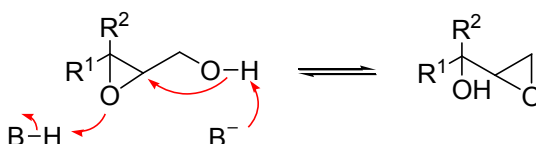
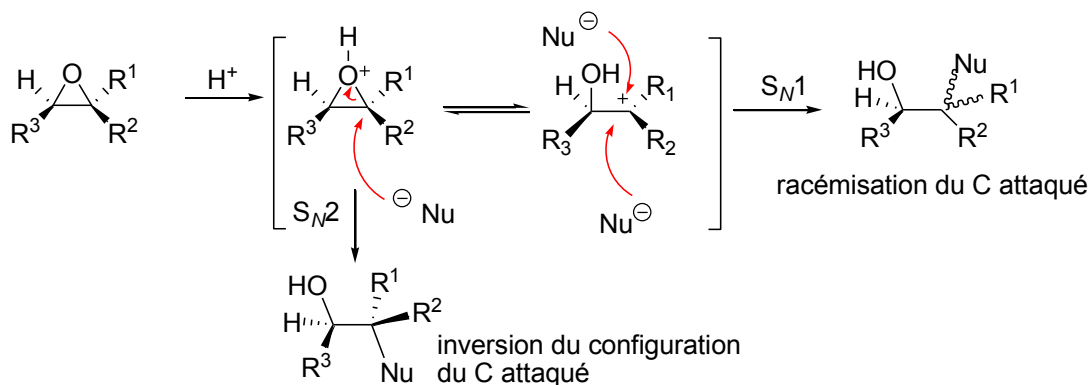


Schéma 2.9

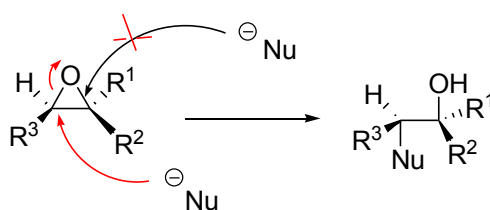
En milieu acide faible aqueux, l'attaque du nucléophile a lieu préférentiellement sur l'atome de carbone le plus apte à stabiliser une charge positive, et se fait avec inversion de configuration (schéma 2.10).

¹⁸³ (a) S. Terao, M. Shiraishi, K. Kato, *Synthesis*, **1979**, 6, 467-468; (b) A. C. Cope, M. Brown, H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2855-2859; (c) A. Mordini, E. Ben Rayana, C. Margot, M. Schlosser, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 2401-2410.

¹⁸⁴ G. B. Payne, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3819-3822.



Dans des conditions basiques, l'ouverture de cycle oxirane est beaucoup plus difficile et procède selon le mécanisme S_N2 classique. Dans les époxydes monosubstitués (terminaux), l'attaque se fait en général sur le carbone le moins encombré (schéma 2.11).



I.2.2.2. Réactions d'oxydation et de réduction

Un système d'oxydation catalytique des époxydes en α -dicétones basé sur l'utilisation de bismuth métallique en quantité catalytique et d'un additif tel le triflate de cuivre (II), ou l'acide triflique a été mis au point par Antoniotti et Duñach.¹⁸⁵ Au cours de ces réactions, l'espèce active du bismuth (III) peut être générée *in situ* à partir de bismuth métallique et de quantités stœchiométriques d'acide carboxylique en présence d'oxygène moléculaire.¹⁸⁶ Cette méthode de transformation d'un époxyde en son dérivé α -dicétone, qui se fait en une étape, a été utilisée pour la synthèse de dérivés de la quinoxaline, par un couplage oxydant entre un époxyde et une ène-1,2-diamine (schéma 2.12).¹⁸⁷

¹⁸⁵ S. Antoniotti, E. Duñach, *Chem. Commun.* **2001**, 2566-2567.

¹⁸⁶ (a) S. Antoniotti, E. Duñach, *C. R. Chimie*, **2004**, 7, 679-688 ; (b) S. Antoniotti, E. Duñach, *J. Mol. Catal. A.* **2004**, 208, 135-145.

¹⁸⁷ S. Antoniotti, E. Duñach, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3971-3973.

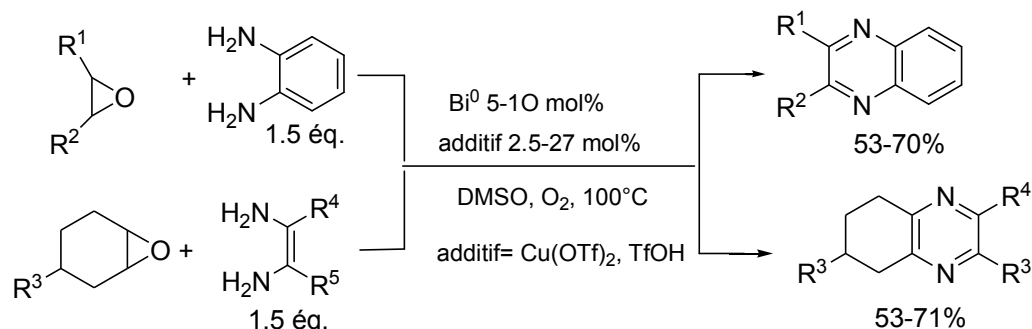


Schéma 2.12

La réduction d'époxydes en alcools représente une transformation importante en synthèse organique, elle dépend de l'agent réducteur utilisé et procède suivant trois mécanismes distincts.¹⁸⁸ En présence d'agent réducteur comme LiAlH_4 ou LiBH_4 , l'attaque se fait par l'ion hydruure sur le carbone du cycle le moins encombré lorsque l'époxyde n'est pas symétrique, selon une réaction $\text{S}_{\text{N}}2$. Par contre, avec le diborane ou l'hydruure d'aluminium, qui sont des hydrures électrophiles, l'addition a lieu sur l'oxygène et la réaction produit l'alcool le moins substitué, tandis que l'action du triéthylsilane et du borane conduit à une réduction totale de l'époxyde.¹⁸⁹

Parmi les réducteurs pratiques, le LiEt_3BH ou « Super-Hydruure », découvert par H. C. Brown, a trouvé une application dans des synthèses industrielles ainsi qu'en cinétique et chimie fine à cause de son efficacité et son excellente sélectivité.¹⁹⁰ Pour la réduction des époxyalcools énantiomériquement purs, préparés *via* la réaction de Sharpless, le produit final dépend de l'agent réducteur employé. On peut obtenir, soit un diol-1,2 avec le DIBAL, soit un diol-1,3 avec le Red-Al ($\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$)¹⁹¹ (schéma 2.13).

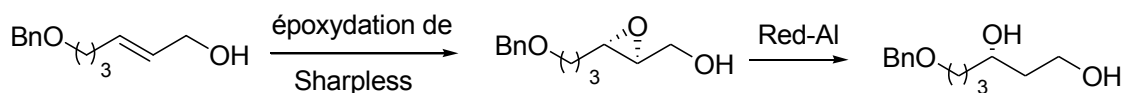


Schéma 2.13

¹⁸⁸ T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *114*, 986-997.

¹⁸⁹ R. Milcent, « *Chimie Organique: stéréochimie, entités réactives et réactions* » ; Eds. EDP SCIENCES, **2007**, P. 732.

¹⁹⁰ (a) M. Kawasaki, F. Matsuda, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 791-794; (b) H. C. Brown, S. Harasimhan, V. Somayaji, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3091-3096; (c) H. C. Brown, S. C. Kim, S. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1-12.

¹⁹¹ (a) R. Milcent, « *Chimie Organique: stéréochimie, entités réactives et réactions* » ; Eds. EDP SCIENCES, **2007**, P. 733; (b) T. Oishi, T. Nakata, *Synthesis*, **1990**, 635-645.

D'autres agents réducteurs tels que $\text{KBHPh}_3\text{-BPh}_3$,¹⁹² NaCNBH_3 ,¹⁹³ l'hydrogénation catalytique¹⁹⁴ *N,N*-dialkylaminoborohydrides,¹⁹⁵ et les composés organosélénium¹⁹⁶ ont également été rapportés. On signalera également des réductions par voie photochimique illustrés par l'exemple ci-dessous qui représente une transformation photo-induite de α,β -époxycétones en β -hydroxycétones, en présence de diméthyl-2-phénylbenzimidazoline et de l'acide acétique (schéma 2.14).¹⁹⁷

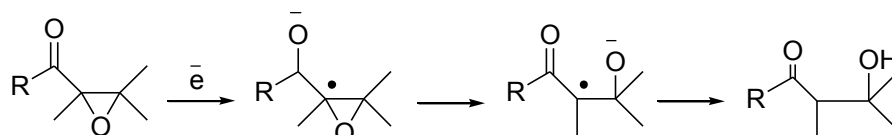


Schéma 2.14

I.2.2.3. Réaction avec les organométalliques

Les organomagnésiens ainsi que les organolithiens réagissent avec les époxydes pour donner des alcools, l'attaque ayant lieu sur le carbone le moins encombré (schéma 2.15).

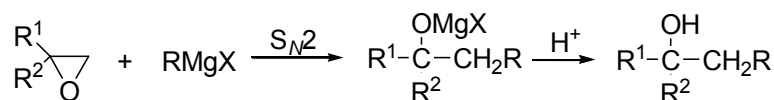


Schéma 2.15

Les organocuprates et les organocyanocuprates de lithium (R_2CuLi et RCu(CN)Li) sont plus intéressants sur le plan synthétique, car ils peuvent ouvrir les cycles époxydes fonctionnalisés par des groupes carbonylés (cétones, esters, acides) sans qu'il y ait interaction avec ces groupes, contrairement aux organomagnésiens.

¹⁹² N. M. Yoon, K. E. Kim, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5564-5570.

¹⁹³ L. M. Finkielztein, J. M. Aguirre, B. Lantano, E.N. Alesso, G. Y. M. Iglesias, *Synth. Commun.* **2004**, 34, 895-902.

¹⁹⁴ M. Bartok, F. Notheisz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 667-668.

¹⁹⁵ C. J. Collins, G. B. Fisher, A. Reem, C. T. Goralski, D. B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 529-532.

¹⁹⁶ M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4293-4296.

¹⁹⁷ E. Hasegawa, N. Chiba, A. Nakajima, K. Suzuki, A. Yoneoka, K. Iwaya, *Synthesis*, **2001**, 1248-1252.

En 1985, Carre *et al.*¹⁹⁸ ont rapporté la préparation d'une série de β -aminoalcools à partir d'époxydes et d'amines *via* une utilisation d'organomagnésiens. Un exemple est illustré dans le schéma réactionnel ci-dessous :

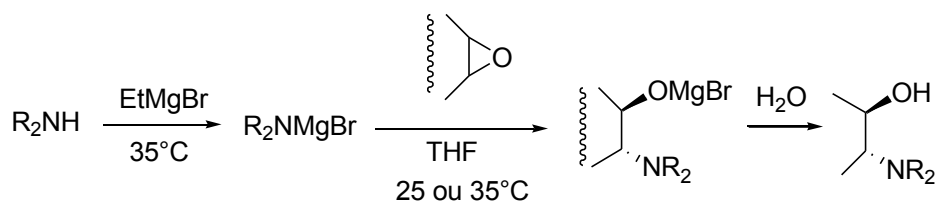


Schéma 2.16

L'intérêt majeur de ces travaux réside dans la synthèse de composés polycycliques **2.3** dont la structure générale est représentée par la figure **2.2**, et qui ne peuvent être obtenus par condensation des amines avec les époxydes correspondantes.

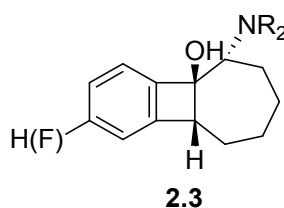


Figure 2.2

I.2.2.4. Réaction de cycloaddition

Les époxydes subissent des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire thermique ou photochimique par addition d'ylures de carbonyle à des alcènes,¹⁹⁹ alcyne,²⁰⁰ thiocétone²⁰¹ et phosphaalcyne.²⁰² Nous citerons, à titre d'exemple, les travaux de l'équipe de Wang *et al.*²⁰³ qui ont exploité la propriété de déficience en électrons de fullerène [60] dans des réactions de cycloaddition d'ylures de carbonyle générés *in situ* à partir de *trans* 2-benzoyl-3-aryloxiranes. Cette réaction de condensation conduit à la formation exclusive ou prédominante des dérivés de fusion de tétrahydrofuranne-C₆₀ de stéréochimie *cis*.

¹⁹⁸ M. C. Carre, J. P. Houmounou, P. Caubere, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3107-3110.

¹⁹⁹ (a) P. Clawson, P. M. Lunn, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1990**, 159-162; (b) C. Yoakim, N. Goudreau, G. A. McGibbon, J. Meara, P. W. White, W. W. Ogilvie, *Helv. Chim. Acta.* **2003**, 86, 3427-3444.

²⁰⁰ D. Ramaiah, S. Rajadurai, P. K. Das, M. V. George, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1082-1088.

²⁰¹ K.-R. Meier, A. Linden, G. Mlostoň, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta.* **1997**, 80, 1190-1204.

²⁰² S. G. Ruf, J. Dietz, M. Regitz, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6259-6267.

²⁰³ G. -W. Wang, H. -T. Yang, P. Wu, C. -B. Miao, Y. Xu, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4346-4348.

La synthèse des composés oxacycliques peut être réalisée directement et efficacement à l'aide de la réaction de la cycloaddition d'époxydes à des alcynes et des alcènes.²⁰⁴

Dans ce contexte, une nouvelle méthode de cycloaddition intermoléculaire [4+3], en une étape, de composés carbonylés α,β -insaturés et d'époxydes a été développée par Zhou et *al.*²⁰⁵ La réaction se déroule dans des conditions douces en présence d'une quantité catalytique de $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$, et a permis la préparation d'oxacycles à sept chaîons. La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

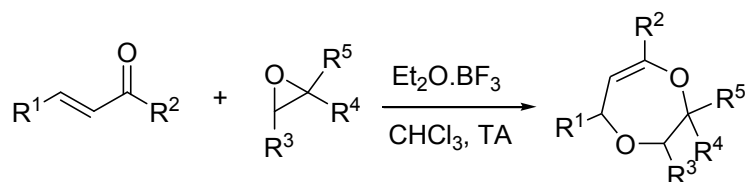


Schéma 2.17

Il a été signalé que le protocole développé pourrait être exploité dans la synthèse d'hétérocycles à sept chaîons, et celle de certains composés naturels.

On notera que des réactions de cycloaddition de type [3+2] et [3+3] d'alcènes et/ou d'alcynes à des époxydes (clivage de liaisons C-C et C-O) ont également été rapportées.²⁰⁶

I.2.2.5. Réaction d'alkylation de Friedel et Crafts

L'ouverture du cycle oxirane a également été utilisée dans des réactions d'alkylation de *Friedel et Crafts*.²⁰⁷ Un exemple est représenté dans le schéma 2.18.²⁰⁸

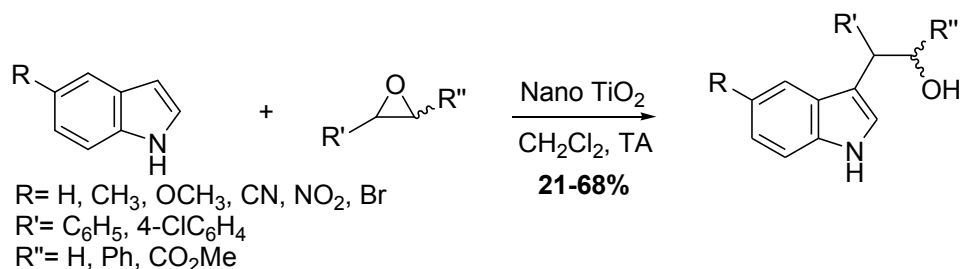


Schéma 2.18

²⁰⁴ (a) K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909; (b) J. J. Tufariello, «*1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*»; A. Padwa, Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, **1984**, Vol. 2, p. 83; (c) U. Pindur, G. Lutz, C. Otto, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 741-761; (d) A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 497-526.

²⁰⁵ Y. -Q. Zhou, N. -X. Wang, S. -B. Zhou, Z. Huang, L. Cao, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 669-672.

²⁰⁶ (a) K. -H. Shen, S. -F. Lush, T. -L. Chen, R. -S. Liu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8106-8111; (b) R. J. Madhushaw, C. -L. Li, K. -H. Shen, C. -C. Hu, R. -S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7427-7428.

²⁰⁷ F. Bertolini, P. Crotti, F. Macchia, M. Pineschi, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 61-64.

²⁰⁸ M. L. Kantam, S. Laha, J. Yadav, B. Sreedhar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6213-6216.

I.2.2.6. Réaction de cyclopropanation de Wadsworth-Emmons (WEC)

Cette réaction permet de transformer un époxyde en cyclopropane. Bien que connue depuis les années 60,²⁰⁹ cette réaction n'a pas connue un grand développement en synthèse. La réaction WEC s'effectue selon un mécanisme de type S_N2 avec une inversion de configuration, comme le montre l'exemple ci-dessous (schéma 2.19).

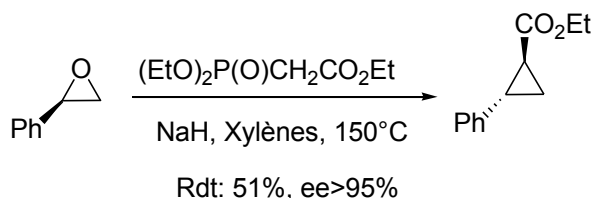


Schéma 2.19

Récemment, Armstrong et Scutt ont mis en valeur cette réaction lors de la synthèse totale d'un diaminoacide.²¹⁰

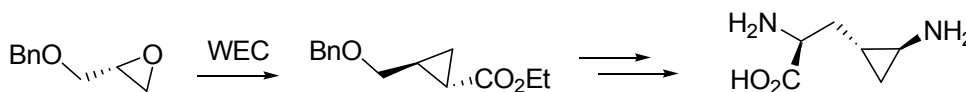


Schéma 2.20

I.2.2.7. Réaction avec les azotures, les cyanures et les halogènes

Le clivage des époxydes par l'ion azoture ou l'ion cyanure conduit respectivement à la formation des azidohydrines et des cyanhydrines. Dans ce contexte, Fraile et *al.*²¹¹ ont rapporté une synthèse *one pot* consistant en une époxydation de l'alcène suivie de l'ouverture du cycle époxyde à l'aide d'un mélange de deux catalyseurs hétérogènes, un catalyseur de titane greffé sur silice ($Ti(OiPr)_2-SiO_2$) et le chlorure d'ytterbium. Ce procédé leur a permis de synthétiser des dérivés de cyanhydrine et autres azidohydrine avec des rendements globaux de 24-71% en utilisant $TMSCN$ ou $TMSN_3$.

Les halohydrines ont une importance considérable en synthèse organique, car ils peuvent être utilisés pour des transformations synthétiques utiles.²¹² Les époxydes constituent

²⁰⁹ W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733-1738.

²¹⁰ A. Armstrong, J. N. Scutt, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2331-2334.

²¹¹ J. M. Fraile, N. Garcia, C. I. Herreras, J. A. Mayoral, *Catalysis Today*, **2011**, 173, 15-20.

²¹² E. J. Corey, J. Das, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4217-4220.

des précurseurs très utilisés dans la synthèse des 1,2-halohydrines par l'ouverture du cycle oxirane. Divers réactifs halogénés ont été employés dans cette opération, tels que des chlorosilanes,²¹³ des haloboranes,²¹⁴ Me₃SiBr,²¹⁵ Py.HCl,²¹⁶ n-Bu₄N⁺Br⁻/Mg(NO₃)₂, Li₂CuBr₄,²¹⁷ CAN),²¹⁸ AlCl₃ ou AlBr₃,²¹⁹ PCl₃ ou POCl₃ en présence de DMAP et I₂ ou Br₂ en présence de catalyseurs.²²⁰ Toutefois, certaines de ces méthodes présentent des limitations.

Les fluorohydrines sont les moins courantes des halohydrines à cause de la rareté des méthodes pour leur préparation. Récemment, Mendez *et al.*²²¹ ont rapporté la synthèse de *syn*-fluorohydrines par ouverture régiosélective du cycle époxyde avec BF₃.OEt₂ comme source de fluor. L'ion fluorure agit comme nucléophile menant à la formation des deux diastéréoisomères dans un rapport d'environ 1:1 (schéma 2.21).

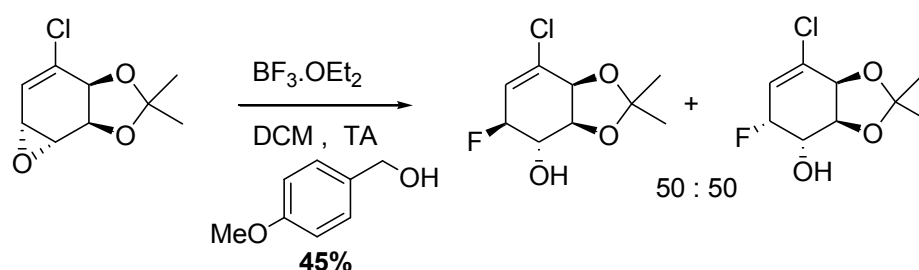


Schéma 2.21

Ces chercheurs ont réalisé une étude théorique de cette réaction d'ouverture et ils ont conclu que contrairement au mécanisme conventionnel qui se déroule *via* un intermédiaire carbocationique, ils ont proposé un mécanisme alternatif concerté, impliquant un état de transition unique sans intermédiaires.

²¹³ G. C. Andrews, T. C. Crawford, L. G. Contillo, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3803-3806.

²¹⁴ (a) T. W. Bell, J. A. Ciaccio, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 827-830; (b) N. N. Joshi, M. Srebnik, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6246-6248.

²¹⁵ H. R. Kricheldorf, G. Mörber, W. Regel, *Synthesis*, **1981**, 383-384.

²¹⁶ M. A. Loreto, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Synth. Commun.* **1981**, 11, 287-293.

²¹⁷ J. A. Ciaccio, E. Heller, A. Talbot, *Synlett*, **1991**, 248-250.

²¹⁸ N. Iranpoor, P. Salehi, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1247-1258.

²¹⁹ J. J. Eisch, Z.-R. Liu, X. Ma, G.-X. Zheng, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5140-5144.

²²⁰ (a) H. Sharghi, A. R. Massah, H. Eshghi, K. Niknam, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1455-1461; (b) H. Sharghi, M. M. Eskandari, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 8509-8514.

²²¹ P. S. Méndez, R. E. Cachau, G. Seoane, O. N. Ventura, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, **2009**, 904, 21-27.

I.2.2.8. Réactions d'hydrolyse

Les époxydes s'ouvrent assez facilement par hydrolyse en milieu acide ou basique en formant des glycols ou α -diols. Ce sont les conditions expérimentales, acides ou basiques, qui permettent d'orienter la réaction d'ouverture de l'époxyde. En milieu neutre ou basique (milieu : DMSO), le mécanisme est de type S_N2 , le carbone le moins substitué est celui qui est attaqué par le réactif nucléophile conduisant à une inversion de configuration de ce carbone (schéma 2.10).

En milieu acide (souvent l'acide perchlorique), le mécanisme S_N1 est théoriquement favorisé (bien que le mécanisme S_N2 soit aussi parfois observé). Le carbone attaqué est celui qui permet de former le carbocation le plus stable lors de l'ionisation d'une liaison C-O, donc celui qui est le plus substitué (schéma 2.10).

I.2.2.9. Réactions d'alcoolyse et de thiolyse

Les époxydes ou oxiranes s'ouvrent par l'action des alcoolates ou des alcools, selon un mécanisme S_N1 ou S_N2 , pour former des β -alkoxyalcools (schéma 2.22).²²² Ces derniers sont utilisés comme solvants organiques, synthons polyvalents et autres intermédiaires importants dans la préparation des α -alkoxycétone, α -alkoxyacides et dans la synthèse de composés d'intérêt pharmaceutique.²²³

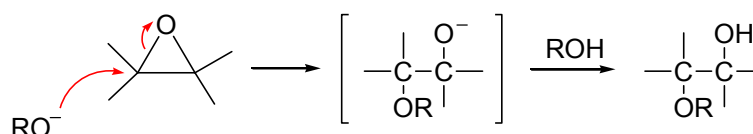


Schéma 2.22

Le protocole le plus courant utilisé consiste en l'ouverture d'époxydes par un alcool approprié dans des conditions fortement acides²²⁴ ou fortement basiques.²²⁵ Ces méthodes

²²² R. Milcent, « *Chimie Organique: stéréochimie, entités réactives et réactions* »; Eds. EDP Sciences, **2007**, p. 327.

²²³ (a) J. E. Arrowsmith, S. F. Campbell, P. E. Cross, J. K. Stubbs, R. A. Burges, D. G. Gardiner, K. J. Blackburn, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1696-1702; (b) T. Kino, H. Hatanaka, M. Hashimoto, M. Nishiyama, T. Goto, M. Okuhara, M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1249-1255; (c) R. J. Jones, H. J. Rapoport, *Org. Chem.* **1990**, *55*, 1144-1146; (d) C. Jaramillo, J. L. Chiara, M. Martínomas, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3135-3141; (e) P. Stead, H. Marley, M. Mahmoudian, G. Webb, D. Noble, Y. T. Ip, E. Piga, T. Rossi, S. Roberts, M. J. Dawson, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 2247-2250; (f) O. Henze, W. J. Feast, F. Gardébién, P. Jonkheijm, R. Lazzaroni, P. Leclère, E. W. Meijer, A. P. H. J. Schenning, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5923-5929.

²²⁴ C. Battistini, P. Crotti, D. Damiani, F. Macchia, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1643-1647.

²²⁵ T. Mall, H. Stamm, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4812-4814.

donnent lieu à des polymérisations et à de faibles régiosélectivités en raison de la nécessité d'une température élevée.²²⁶ Pour résoudre ces problèmes, différents activateurs ont été employés, y compris des acides de Lewis tels que FeCl₃, InCl₃, Al(OTf)₃, Fe(ClO₄)₃, Mg(HSO₄)₂ ou Cu(BF₄)₂.nH₂O,²²⁷ ainsi que des catalyseurs hétérogènes comme l'Amberlyst-15,²²⁸ les aluminosilicates,²²⁹ HBF₄-SiO₂,²³⁰ et FeCl₃.6H₂O-SiO₂.²³¹

L'emploi d'aluminosilicates méso-poreux a eu un impact considérable dans le domaine de la catalyse hétérogène, favorisant ainsi une large gamme de transformations synthétiques.²³² Robinson *et al.*²³³ ont rapporté que ces composés catalysent efficacement l'alcoolyse d'époxydes à la température ambiante durant un temps de réaction relativement court (1 à 4.5h), pour donner les β-alcoxyalcools correspondants avec de bons rendements. D'autres catalyseurs tels que le bis-(cyclopentadiényle) zirconium,²³⁴ CBr₄,²³⁵ et porphyrinotrifluoro méthanesulfonate d'étain (IV)²³⁶ ont également été utilisés dans ce type de réactions.

Très récemment, un procédé original très efficace a été utilisé dans l'ouverture d'une grande variété d'époxydes (oxyde de styrène, α-époxycétones, dérivés de 3-phénylglycidate et époxystéroïdes) par des alcools primaires, secondaires et tertiaires. Ce procédé développé par Leitaõ *et al.*²³⁷, se déroule dans des conditions relativement douces, s'appuie sur l'utilisation de quantités catalytiques de sulfate d'hydrazine et permet l'accès aux β-alcoxyalcools correspondants avec une très haute régiosélectivité (schéma 2.23).

²²⁶ W. Reeve, I. Christoffel, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1480-1483.

²²⁷ (a) N. Iranpoor, P. Salehi, *Synthesis*, **1994**, 1152-1154; (b) B. H. Kim, F. Piao, E. J. Lee, J. S. Kim, Y. M. Jun, B. M. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 881-888; (c) D. B. G. Williams, M. Lawton, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3269-3272; (d) P. Salehi, B. Seddighi, M. Irandoost, F. K. Behbahani, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2967-2973; (e) P. Salehi, M.M. Khodaei, M.A. Zolfigol, A. Keyvan, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3041-3048; (f) J. Barluenga, H. Vázquez-Villa, A. Ballesteros, J. M. González, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2817-2819.

²²⁸ Y. -H. Liu, Q. -S. Liu, Z. -H. Zhang, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *296*, 42-46.

²²⁹ R. V. Varapathi, S. M. Reddy, S. Tammishetti, *React. Funct. Polym.* **2005**, *64*, 157-161.

²³⁰ B. P. Bandgar, A. V. Patil, O. S. Chavan, V. T. Kamble, *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1065-1069.

²³¹ N. Iranpoor, T. Tarran, Z. Movahedi, *Synthesis*, **1996**, 1473-1476.

²³² (a) A. Palani, N. Gokulakrishnan, M. Palanichamy, A. Pandurangan, *Appl. Catal. A: Gen.* **2006**, *304*, 152-158; (b) T. Kugita, M. Ezawa, T. Owada, Y. Tomita, S. Namba, N. Hashimoto, M. Onaka, *Microporous Mesoporous Mater.* **2001**, *44*, 531-536; (c) A. Sakthivel, W. -H. Chen, S. -H. Liu, S. -J. Huang, A. -Y. Lo, Y. -H. Hsu, S. D. Lin, S. -B. Liu, *Catal. Lett.* **2006**, *108*, 173-178; (d) E. Dirk, D. Vos, M. Dams, B. F. Sels, P. A. Jacobs, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3615-3640; (e) L. Huang, L. Xiao, H. Y. Ni, *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects*, **2004**, *247*, 129-136.

²³³ M. W. C. Robinson, R. Buckle, I. Mabbett, G. M. Grant, A. E. Graham, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4723-4725.

²³⁴ M. L. Kantam, K. Aziz, K. Jeyalakshmi, P. R. Likhar, *Catal. Lett.* **2003**, *89*, 95-97.

²³⁵ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. Harikishan, C. Madan, A. V. Narsaiah, *Synthesis*, **2005**, 2897-2900.

²³⁶ M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, R. Shaibani, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6105-6111.

²³⁷ A. J. L. Leitaõ, J. A. R. Salvador, R. M. A. Pinto, M. L. Sáe Melo, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1694-1697.

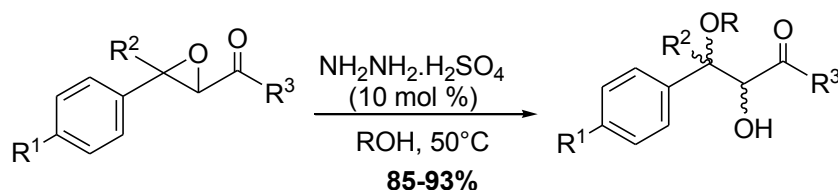


Schéma 2.23

Similairement aux β -hydroxyalcools, les 2-hydroxysulfures sont des intermédiaires importants en chimie organique,²³⁸ en particulier dans le domaine de chimie pharmaceutique²³⁹ et en chimie des produits naturels.²⁴⁰ La synthèse des β -hydroxysulfures implique l'ouverture d'époxydes par un thiol en présence de bases organiques / inorganiques,²⁴¹ des acides de Lewis tels que Al_2O_3 , des sels de Sn(IV), $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, LnCl_3 , le tartrate de Zn (II), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, InCl_3 , $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$,²⁴² ou le catalyseur de Jacobsen (salen) Cr(III).²⁴³ L'ouverture d'époxydes par les thiols peut être également catalysée par le CAN,²⁴⁴ la montmorillonite K-10,²⁴⁵ PEG,²⁴⁶ PBu_3 ,²⁴⁷ NBS²⁴⁸ et le chlorure cyanurique (NCCl_3).²⁴⁹ L'irradiation par micro-ondes²⁵⁰ et l'utilisation des liquides ioniques ont également été rapportées.²⁵¹

Toutefois, certains de ces protocoles présentent un ou plusieurs inconvénients tels que la nécessité d'utiliser les thiols en excès, des quantités stœchiométriques du catalyseur, des

²³⁸ (a) C. Alvarez-Ibarra, R. Cuervo-Rodriguez, M. C. Fernandez-Monreal, M. P. Ruiz, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7284-7291; (b) J. P. Bégué, D. Monnet-Delpon, A. Kornilov, *Synthesis*, **1996**, 529-532.

²³⁹ (a) E. J. Corey, D. A. Clark, G. Goto, A. Marfat, B. Mioskowski, B. Samuelsson, S. Hammarström, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3663; (b) F. Viola, G. Balliano, P. Milla, L. Cattel, F. Rocco, M. Ceruti, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 223-232; (c) T. Hashiyama, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 485-501.

²⁴⁰ (a) S. Hammarström, B. Samuelsson, D. A. Clark, G. Goto, A. Marfat, C. Mioskowski, E. J. Corey, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980**, *92*, 946-953; (b) J. R. Luly, N. Yi, J. Soderquist, H. Stein, J. Cohen, T. J. Perun, J. J. Plattner, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1609-1616.

²⁴¹ (a) V. Polshettiwar, M. P. Kaushik, *Catal. Commun.* **2004**, *5*, 515-518; (b) F. Fringuelli, F. Pizzo, L. Vaccaro, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2315-2321.

²⁴² G. H. Posner, D. Z. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8208-8214; (b) T. Hashiyama, H. Inoue, M. Konda, M. Takeda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1984**, 1725-1732; (c) M. Caron, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557-1560; (d) A. E. Vougioukas, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6065-6068; (e) S. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1213-1220; (f) P. N. Guivisdalsky, R. Bittman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3077-3079; (g) F. Fringuelli, F. Pizzo, S. Tortoioli, L. Vaccaro, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6785-6787; (h) M. M. Mojtahedi, H. Abassi, M. Saeed Abaee, B. Mohebbali, *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 455-458; (i) Shivani, A.K. Chakraborti, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *263*, 137-142.

²⁴³ M. H. Wu, E. N. Jacobson, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5252.

²⁴⁴ N. Iranpoor, M. Baltork, S. Zardaloo, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9861-9866.

²⁴⁵ M. M. Mojtahedi, M. H. Ghasemi, M. S. Abaee, M. Bolourtchian, *ARKIVOC*, **2005**, (xv), 68-73.

²⁴⁶ A. K. Maiti, P. Bhattacharyya, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 10483-10490.

²⁴⁷ R. -H. Fan, X. -L. Hou, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 726-730.

²⁴⁸ A. Rostami, H. Jafari, *S. Afr. J. Chem.* **2008**, *61*, 115-118.

²⁴⁹ B.P. Bandgar, N.S. Joshi, V.T. Kamble, S.S. Sawant, *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 231-234.

²⁵⁰ V. Pironti, S. Colonna, *Green. Chem.* **2005**, *7*, 43-45.

²⁵¹ (a) J. X. Chen, H. Y. Wu, C. Jin, X. X. Zhang, Y. Y. Xie, W. K. Su, *Green. Chem.* **2006**, *8*, 330-332; (b) W. K. Su, J. X. Chen, H. Y. Wu, C. Jin, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4524-4527.

durées de réaction prolongées, des températures élevées, des solvants halogénés, ou des montages spéciaux. Certains de ces catalyseurs sont sensibles à l'humidité, dangereux et/ou coûteux, les rendements insatisfaisants ou la régiosélectivité faible.

Récemment l'emploi de la Rongalite® comme catalyseur, s'est avéré très efficace dans le clivage de disulfures, générant ainsi des thiolates qui ouvrent facilement le cycle oxirane. La réaction se déroule en présence de K_2CO_3 et permet, en un temps très réduit, l'accès aux β -hydroxysulfures correspondants avec une excellente régiosélectivité et de très bons rendements (schéma 2.24).²⁵²

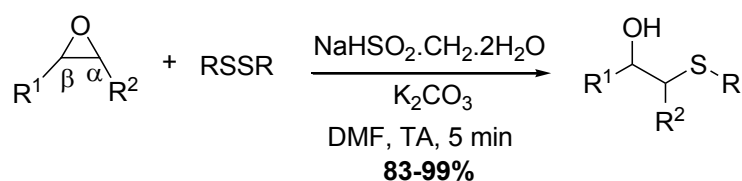


Schéma 2.24

I.2.2.10. Ouverture par les amines, la réaction d'aminolyse

Vu le nombre important de travaux publiés traitant l'ouverture des époxydes par des amines, on pourrait conclure qu'elle est la réaction la plus intéressante, car elle conduit à la formation de β -aminoalcools qui sont des intermédiaires importants dans la synthèse d'un grand nombre de produits naturels et synthétiques bioactifs tels que des bêta-bloquants adrénergiques,²⁵³ des agents anti-HBV,²⁵⁴ des agents antipaludéens,²⁵⁵ des chaînes latérales du Taxol,²⁵⁶ des antibiotiques,²⁵⁷ des inhibiteurs de *glycosidase*,²⁵⁸ des acides aminés non naturels²⁵⁹ et autres auxiliaires chiraux.²⁶⁰

Classiquement, l'aminolyse des époxydes s'effectue par addition d'un large excès d'amine, et nécessite des températures élevées pendant de longues périodes.²⁶¹

²⁵² W. Guo, J. Chen, D. Wu, J. Ding, F. Chen, H. Wu, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 5240-5243.

²⁵³ V. Alikhani, D. Beer, D. Bentley, I. Bruce, B. M. Cuenoud, R. A. Fairhurst, P. Gedeck, S. Haberthuer, C. Hayden, D. Janus, L. Jordan, C. Lewis, K. Smithies, E. Wissler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4705-4710.

²⁵⁴ E. Ruediger, A. Martel, N. Meanwell, C. Solomon, B. Turmel, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 739-742.

²⁵⁵ S. Zhu, L. Meng, Q. Zhang, L. Wei, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1854-1858.

²⁵⁶ T. Yamaguchi, N. Harada, K. Ozaki, T. Hashiyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5575-5578.

²⁵⁷ W. J. Moore, F. A. Luzzio, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6599-6602.

²⁵⁸ K. B. Lindsay, S. G. Pyne, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4173-4176.

²⁵⁹ (a) P. O'Brien, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 326-329; (b) G. Li, H. -T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 451-454.

²⁶⁰ D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835-876.

²⁶¹ J. A. Deyrup, C. L. Moyer, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 175-179.

Ces conditions peuvent ne pas convenir à des substrats complexes et sensibles. Pour surmonter cette limitation, une large variété de catalyseurs,²⁶² y compris des métaux de transition, des lanthanides, des sels métalliques, et même des catalyseurs hétérogènes²⁶³ tels la résine Amberlyst ou les zéolithes par exemple, ont été utilisées.²⁶⁴

Le premier exemple d'aminolyse d'époxydes en présence de catalyseurs a été décrit par Malguzzi et Giordano.²⁶⁵ Ces chercheurs ont constaté que AlCl₃, FeCl₃, CuCl₂, MgCl₂ et certains autres sels métalliques catalysent efficacement l'aminolyse des glycidylarylethers, mais seulement en présence de large excès d'isopropylamine. D'autres systèmes catalytiques tels que l'utilisation d'acides de Brønsted,²⁶⁶ l'irradiation micro-ondes,²⁶⁷ l'utilisation de liquides ioniques,²⁶⁸ en milieu dioxyde de carbone supercritique,²⁶⁹ de solvants fluorés²⁷⁰ et autre ondes ultrasonores²⁷¹ ont également été rapportés.

Les méthodologies récentes impliquent l'utilisation de milieux aqueux. Ces procédures nécessitent généralement des temps de réaction relativement long,^{27b} l'utilisation d'additifs supplémentaires²⁷² ou un ajustement du pH.²⁷³ Bien que l'utilisation de catalyseurs ait considérablement amélioré le champ d'application de cette réaction, cette approche génère certaines limitations. Par exemple, l'utilisation d'InBr₃, SmI₂ ou de BiCl₃ nécessite un temps de réaction relativement long (12h et plus),²⁷⁴ les acides de Lewis sont souvent utilisés en quantités stœchiométriques et dans certains cas sont coûteux, et le traitement final est difficile en raison de la formation d'émulsions. En outre, ces catalyseurs sont d'une efficacité limitée avec des amines désactivés. De même, de très hautes températures peuvent être requises et de ce fait affectent certains groupes fonctionnels présents.

²⁶² (a) A. K. Chakraborti, A. Kondaskar, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8315-8319; (b) A. K. Chakraborti, A. Kondaskar, S. Rudrawar, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 9085-9091.

²⁶³ Y. Harrak, M. D. Pujol, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 819-822.

²⁶⁴ (a) M. Vijender, P. Kishore, P. Narender, B. Satyanarayana, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *266*, 290-293; (b) R. I. Kureshy, S. Singh, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, E. Suresh, R. V. Jasra, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *264*, 162-169.

²⁶⁵ R. Malguzzi, C. Giordano, *Eur. Patent* 0 050 885, 05/05/1982.

²⁶⁶ L. Saikia, J. K. Satyarthi, D. Srinivas, P. Ratnasamy, *J. Catalysis*, **2007**, *252*, 148-160.

²⁶⁷ R. Gupta, S. Paul, A. K. Gupta, P. L. Kachroo, A. Dandia, *Ind. J. Chem.* **1997**, *36 B*, 281-283.

²⁶⁸ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. K. Basak, A. V. Narsaiah, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1047-1050.

²⁶⁹ M. Shi, Y. Chen, *J. Fluor. Chem.* **2003**, *122*, 219-227.

²⁷⁰ U. Das, B. Crousse, V. Kesavan, D. Bonnet-Delpon, J. P. Begue, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6749-6751.

²⁷¹ (a) A. Kamal, S. F. Adil, M. Arifuddin, *Ultrason. Sonochem.* **2005**, *12*, 429-431; (b) M. S. Abaee, V. Hamidi, M. M. Mojtahedi, *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 823-827.

²⁷² S. Azoulay, K. Manabe, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4593-4595.

²⁷³ S. Bonollo, F. Fringuelli, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Green Chem.* **2006**, *8*, 960-964.

²⁷⁴ J. R. Rodriguez, A. Navarro, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7495-7498; (b) F. Carrée, R. Gil, J. Collin, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7749-7751; (c) T. Ollivier, G. Lavie-Compin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7891-7893.

Toute une variété de catalyseurs tels que CoCl_2 , $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, Et_2AlCl , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ et $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ²⁷⁵ ont été utilisés dans la réaction d'ouverture d'époxydes à des températures basses ou à la température ambiante, mais la plupart requiers des conditions anhydres (sensibles à l'air), sont coûteux ou spécifiques.

L'utilisation de catalyseurs métalliques tel que LiClO_4 , NaClO_4 , $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, LiBF_4 et CaCl_2 ,²⁷⁶ des acides de Lewis à base de triflate LiOTf , $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ et $\text{Al}(\text{OTf})_3$,²⁷⁷ ou en présence de montmorillonite K10²⁷⁸ ont également été utilisés avec succès dans la réaction d'aminolyse des époxydes. On signalera également le clivage d'époxydes par des amines dans des réactions sans solvant en présence de catalyseurs tels que $\text{N,N}'\text{-bis}[3,5\text{-bis}(\text{trifluorométhyl})\text{phényl}]\text{thiourée}$,²⁷⁹ ou $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$.²⁸⁰

Des ouvertures du cycle époxyde par des amines dans l'eau, sans solvant et même sans utilisation de catalyseurs conventionnels sont également rapportées.²⁸¹ On retrouve dans la littérature des protocoles expérimentaux faisant appel aux ultrasons ou aux liquides ioniques. En effet, l'utilisation des ultrasons dans la synthèse de nombreux composés organiques à la température ambiante est maintenant bien documentée.²⁸² Abaee *et al.* ont rapporté une synthèse rapide, sans ajustement de pH et sans additifs supplémentaires, de β -aminoalcools *via* l'aminolyse d'époxydes en milieu aqueux.^{134b} Les liquides ioniques ont été également largement utilisés comme solvants et catalyseurs dans plusieurs réactions.²⁸³ Horváth *et al.*²⁸⁴ ont rapporté l'ouverture de (2 α ,3 α -époxy-5 α -androstan-17-one) en milieu [bmim][PF₆] (hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthyl imidazolium), par des amines aromatiques. La réaction se déroule avec une excellente régio-et stéréosélective, le taux de conversion allant jusqu'à 100 %. Ils ont également observé dans certains cas, la formation d'un diol résultant d'une réaction d'hydrolyse secondaire (schéma 2.25).

²⁷⁵ A. De, S. Ghosh, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8379-8382; (b) J. S. Yadav, A. Bandyopadhyay, B. V. S. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6385-6388; (c) S. Hatakeyama, H. Matsumoto, H. Fukuyama, Y. Mukugi, H. Irie, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2275-2279; (d) G. Sekar, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 287-289.

²⁷⁶ (a) M. Chini, P. Crotti, F. Macchia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5939-5942; (b) M. Chini, P. Crotti, F. Macchia, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4661-4664.

²⁷⁷ (a) I. Cepanec, M. Litvić, H. Mikuldaš, A. Bartolinčiča, V. Vinković, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 2435-2439; (b) D. B. G. Williams, M. Lawton, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6557-6560.

²⁷⁸ A. K. Chakraborti, A. Kondaskar, S. Rudrawar, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 9085-9091.

²⁷⁹ S. S. Chimni, N. Bala, V. A. Dixit, P. V. Bharatam, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 3042-3049.

²⁸⁰ M. M. Mojtahedi, M. S. Abaee, V. Hamidi, *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1671-1674.

²⁸¹ (a) R. Torregrosa, I. M. Pastor, M. Yus, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 469-473; (b) N. K. Shee, F. A. O. Adekunle, D. Das, M. G. B. Drew, D. Datta, *Inorg. Chim. Acta*, **2011**, *375*, 101-105.

²⁸² (a) T. J. Mason, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 443-451; (b) P.W. Cains, P. D. Martin, C. J. Price, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 34-48.

²⁸³ (a) C. M. Gordon, *Appl. Catal. A*, **2001**, *222*, 101-117; (b) T. Welton, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2459-2477.

²⁸⁴ A. Horváth, R. Skoda-Földes, S. Mahó, Z. Berente, L. Kollár, *steroids*, **2006**, *71*, 706-711.

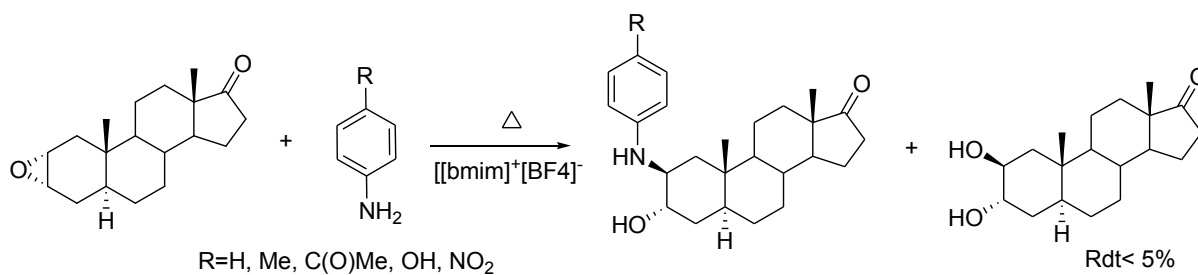


Schéma 2.25

Le schéma 2.26 ci-après, illustre une synthèse simple d'analogues énantio-purs de la *Méfloquine* (agent antipaludique) à partir d'un intermédiaire clé chiral, le composé hybride époxyde-quinoléine.²⁸⁵ L'ouverture du cycle époxyde par diverses amines donne accès, selon un mécanisme de type S_N2, aux β-aminoalcools correspondants avec des rendements variables et un excellent excès énantiomérique.

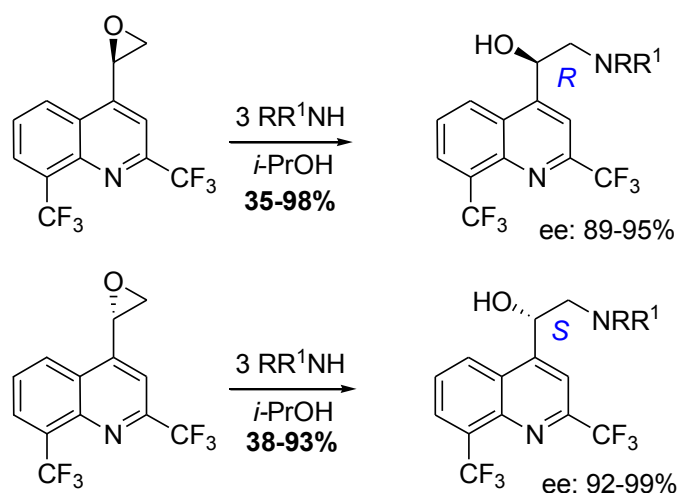


Schéma 2.26

Une autre approche qui consiste en l'utilisation de catalyseurs chiraux s'est révélée très efficace dans la préparation de β-aminoalcools énantio-mériquement enrichis. L'équipe de Bartoli²⁸⁶ a développé la première aminolyse régio, diastéro et énantiosélective de *trans* époxydes aromatiques par des anilines en présence d'un catalyseur salen de chrome. On accède à des β-aminoalcools chiraux avec des rendements allant jusqu'à 98% (schéma 2.27).

²⁸⁵ A. Jonet, A. Dassonville-Klimpt, S. Da Nascimento, J. -M. Leger, J. Guillon, P. Sonnet, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 138-148.

²⁸⁶ G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, M. Locatelli, M. Massaccesi, P. Melchiorre, L. Sambri, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2173-2176.

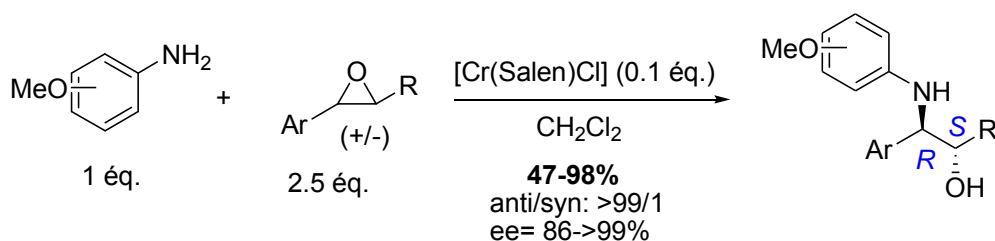


Schéma 2.27

Ils ont également rapporté que cette méthode est aussi efficace pour la désymétrisation de méso-époxydes pour l'obtention de *syn* β-aminoalcools fortement énantio-enrichis.

D'autres catalyseurs chiraux ont été utilisés avec succès dans l'ouverture énantiosélective de méso-époxydes, tels que ceux à base de Zn (II) ou de Cu (II).²⁸⁷

L'ouverture du cycle oxirane par d'autres nucléophiles tels que les dérivés d'aminoacides,²⁸⁸ l'oxyde nitrique,²⁸⁹ l'anhydride acétique²⁹⁰ et les énolates d'amides, de cétones et d'esters²⁹¹ a également été rapportée dans la littérature.

I.2.3. Réactivité de 2,2-dicyanooxiranes et 2-cyano-2alkoxycarbonyloxiranes

L'importance des α-cyanoépoxydes comme intermédiaires-clé en synthèse organique a été largement étudiée,^{15,292} et ils se sont avérés être des précurseurs efficaces dans la synthèse d'une grande variété de composés d'intérêt pharmaceutique.¹⁶

Le couplage de l'entité oxirane hautement fonctionnalisée avec le noyau quinolyne peut être envisagé comme un échafaudage hybride de molécules à activités biologiques potentielles, et peut également constituer un intermédiaire efficace dans la synthèse de nouveaux composés d'importance médicinale. La fonctionnalisation de ces époxydes par des groupements électroattracteurs leur offre une réactivité très particulière. En effet, la structure polyfonctionnelle de ces composés (Figure 2.2) conduit à plusieurs possibilités de réactivité (addition nucléophile, réduction, cycloaddition, ... etc) donnant, ainsi accès à une large variété

²⁸⁷ M. Kokubo, T. Naito, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1111-1118.

²⁸⁸ K. Jankowski, C. Berse, *Canadian J. Chem.* **1967**, *45*, 2865-2877.

²⁸⁹ Z. Liu, R. Li, D. Yang, L. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1565-1566.

²⁹⁰ R. -H. Fan, X. -L. Hou, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4411-4413.

²⁹¹ (a) S. K. Taylor, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1149-1163; (b) L. R. Domingo, S. Gil, M. Parra, J. Segura, *Molecules*, **2008**, *13*, 1303-1311.

²⁹² (a) D. L. Boger, «*Epoxidation of carbon-carbon double bond; Comprehensive Organic Chemistry*»; Vol. 1, p. 879 et Vol. 7, p. 357, 389; (b) L. A. Paquette, «*Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*»; Vol. 2; Ed. Wiley: Chichester, **1995**, p.1192; (c) F. Buzzetti, M. G. Brasca, S. Fustinoni, *US. Patent* 5,436,235, Jul.25, **1995**; *Eur. Patent* 19930101767, 12/04/1996.

de dérivés carbocycliques, acycliques et hétérocycliques tels que : α -halohydrzides,²⁹³ α -oximinoesters,²⁹⁴ cyclotrihydrazinopeptides,^{15f} α -aminoacides,^{16c} 1,4-benzodiazépin-5-ones,^{16d} imidazoles et thiazoles.^{156,295}

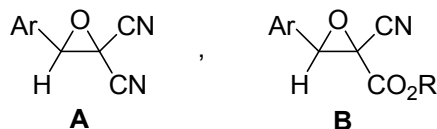


Figure 2.2

En effet, plusieurs possibilités de réactivité des *gem*-dicyano époxydes **A** et des époxydes cyanoesters **B** s'offrent dans la synthèse de plusieurs familles d'hétérocycles, pour donner soit des produits d'ouverture du cycle ou de nouveaux époxydes fonctionnalisés.²⁹⁶ Dans le cas des *gem*-dicyano époxydes **A**, ces deux possibilités ont déjà été observées. Il est bien connu que lorsqu'ils sont mis en présence de nucléophiles, ces époxydes réagissent en tant que poly-électrophiles potentiels. En effet, des nucléophiles protiques tels que l'eau, les alcools primaires, le phénol et le thiophénol conduisent à une réaction d'ouverture de l'oxirane pour les *gem*-dicyano époxydes.²⁹⁷ Le mécanisme probable de cette ouverture est une protonation de l'oxygène du cycle, suivie de l'attaque régiosélective du nucléophile sur le carbone en β (centre le plus électropositif) (schéma 2.28). La réaction conduit à des dérivés d'acide α -fonctionnalisés.

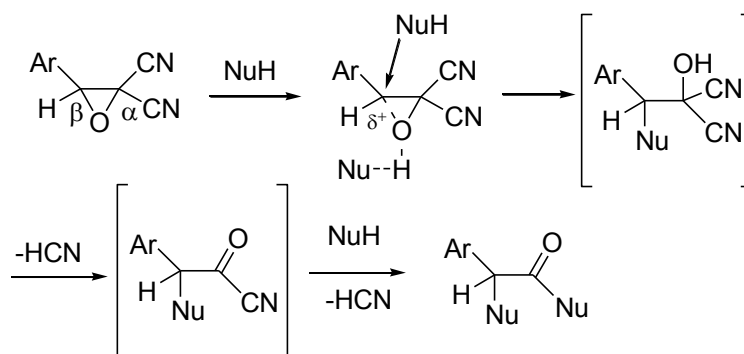


Schéma 2.28

²⁹³ P. Le Grel, M. Baudy-Floc'h, A. Robert, *Synthesis*, **1987**, 306-308.

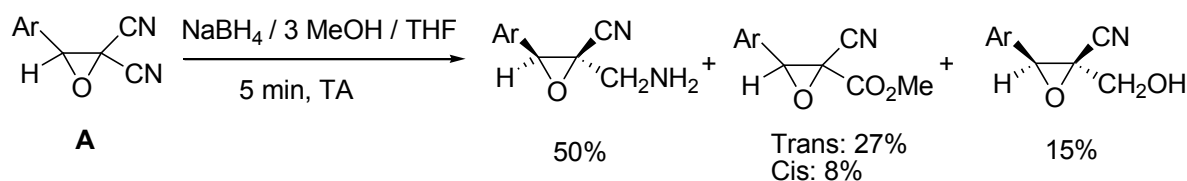
²⁹⁴ S. Boukhris, A. Souizi, A. Robert, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(27), 4693-4696.

²⁹⁵ (a) J. L. Guinamant, A. Robert, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 1169-1177; (b) A. Souizi, A. Robert, *Compt. Rend. Acad. Sc.* **1982**, 29511, 571; (c) M. Baudy-Floch, A. Robert, *Synthesis*, **1981**, 981-984.

²⁹⁶ (a) A. S. Rao, S. K. Paknikar, J. G. Kirtane, *Tetrahedron*, **1983**, 39,2323-2367; (b) J. Gorzynski, *Synthesis*, **1984**, 629-656; (c) P. Tinapp, U. Groenevald, *Arch. Pharm.* **1986**, 319, 1117-1121; (d) E. C. Taylor, C. A. Maryanoff, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2512-2516; (e) M. Guillemet, M. Baudy-Floc'h, A. Robert, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 906-907; (f) C. Jaime, R. M. Ortuno, J. Font, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 139-141; (g) C. Sabate-Alduy, J. Bastide, P. Bernicot, M. J. Lematre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 1942-1948.

²⁹⁷ C. Florac, P. Le Grel, M. Baudy-Floc'h, A. Robert, *Synthesis*, **1991**, 741-743.

L'étude bibliographique de la réactivité de ces hétérocycles montre que des réactions sélectives ciblant le groupement cyano (aménagement fonctionnel), sans ouverture de cycle ont été observées. En effet, Mauger et Robert ont rapporté la synthèse de composés α -cyano- α -aminométhylépoxydes et autres α -cyano- α -ester époxydes et α -cyano- α -hydroxyméthylépoxydes, par l'action du borohydrure de sodium sur des *gem*-dicyanoépoxydes (schéma 2.29).²⁹⁸



En revanche, la réaction avec des hydracides conduit, suite à une ouverture du cycle, à la formation des halohydrines généralement stables.^{16d} En effet, Ammadi *et coll.*²⁹⁹ ont rapporté une ouverture originale du cycle oxirane de *gem*-cyanoesters par l'action du polyhydrofluorure de pyridine à 25°C dans le dichlorométhane. Cette réaction de substitution nucléophile procède d'une manière régiosélective permettant la synthèse d'une nouvelle classe de fluorohydrines fonctionnalisés par les groupements OH, CN et CO₂R sur le même atome de carbone. Ces α -cyano- β -fluoro- α -hydroxyesters ont été soumis par la suite à une décyanation par l'action d'acétate de nickel (Ni(OAc)₂) à température ambiante pour donner les 3-fluoropyruvates correspondants avec de bons rendements.³⁰⁰

Cette méthode a été utilisée par la suite pour la synthèse de 2-fluorocyanoformyles polymérisables (qui peuvent être conservés intacts dans le dichlorométhane ou l'éther) par ouverture de *gem*-di-cyanoépoxydes correspondants. Ces intermédiaires réagissent avec des nucléophiles tels que l'eau, le méthanol ou des amines pour donner, respectivement, des 2-fluoroacides, 2-fluoroesters ou 2-fluoroamides.³⁰¹

Boukhris *et al.* ont décrit en 1996, une méthode simple et directe de préparation d'acides α -chlorohydroxamiques, en utilisant des α,α -dicyano oxiranes **A** (schéma 2.30). Les acides hydroxamiques sont des composés biologiquement actifs importants, en plus, ces composés ont une valeur synthétique car ils représentent des matières premières intéressantes dans la

²⁹⁸ J. Mauger, A. Robert, *Tetrahedron*, **1986**, *44*, 2493-2502.

²⁹⁹ F. Ammadi, M. M. Chaabouni, H. Amri, A. Baklouti, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2389-2395.

³⁰⁰ I. Chehidi, M. M. Chaabouni, A. Baklouti, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 237-241.

³⁰¹ A. Ould Amanetoullah, M. M. Chaabouni, A. Baklouti, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1155-1161.

synthèse d'aziridinones intermédiaires, utilisés *in situ* comme précurseurs d' α -hydroxyacides et d' α -aminoacides.³⁰² Dans cette réaction les deux atomes de carbone de l'hétérocycle réagissent comme centres électrophiles. La réaction est menée au reflux de l'acétonitrile en présence de quantités stœchiométriques de réactifs.

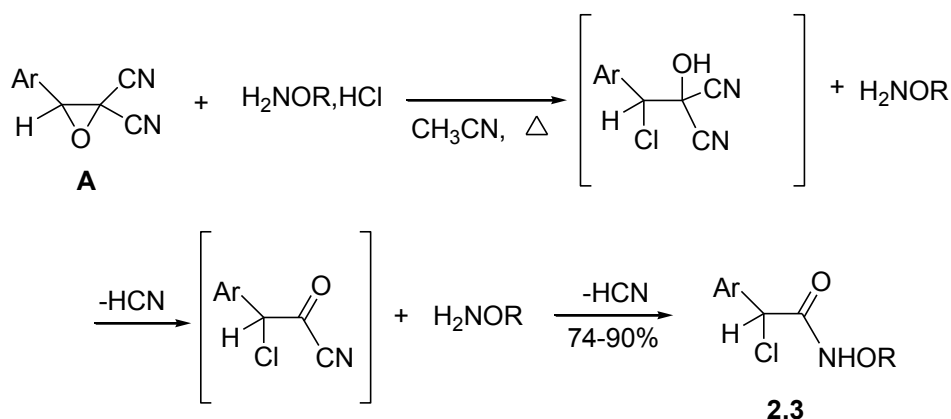


Schéma 2.30

De même, l'influence de la température et du solvant sur le résultat de la réaction est signalée. En effet, en faisant réagir l'époxyde **A** avec une quantité non stœchiométrique de chlorhydrate d'hydroxylamine à la température ambiante dans l'acétonitrile en présence d'eau, on obtient un mélange de composé **2.3** (amide) et **2.4** (ester) représenté sur la figure 2.4, avec de bons rendements (82-85%).

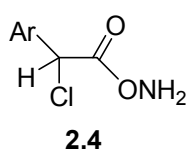


Figure 2.4

D'un autre coté, les époxydes **B** mis en présence d'un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine au reflux de l'alcool, donnent des β -alcoxy- α -oximino esters **2.6** avec de bons rendements.²⁹⁴ Il a été démontrée que cette réaction se déroule via les chlorohydrines **2.5** (schéma 2.31).

³⁰² S. Boukhris, A. Souizi, A. Robert, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(2), 179-182.

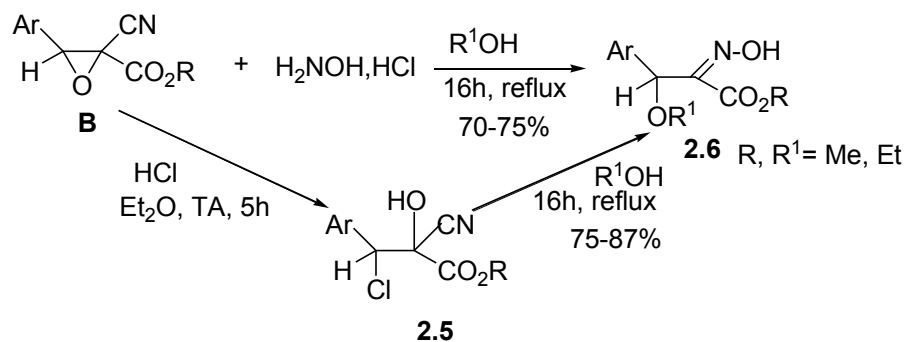


Schéma 2.31

En effet, l'addition d'acide chlorhydrique dans l'éther donne un mélange de deux diastéréoisomères *Z* et *E*, avec prédominance de ce dernier (67/33-80/20). L'ouverture de l'oxirane est régiosélective et conduit au chlorohydrines **2.5** qui réagissent ensuite avec l'hydroxylamine pour donner les composés **2.6**. Le passage par un intermédiaire chlorohydrine a été confirmé en faisant réagir des chlorohydrines **2.5** avec le chlorhydrate d'hydroxylamine dans les mêmes conditions, les composés correspondants **2.6** sont obtenus avec de bons rendements. L'importance du solvant dans cette réaction a été également relevée, au reflux de l'acétonitrile, la chlorohydrine **2.5** et le chlorhydrate d'hydroxylamine sont récupérés inchangés. Le traitement des chlorohydrines **2.5** avec deux équivalents de chlorhydrate d'hydroxylamine et quatre équivalents de soude dans un alcool conduit en fonction du temps aux acides hydroxamiques **2.7** et **2.8** (schéma 2.32).

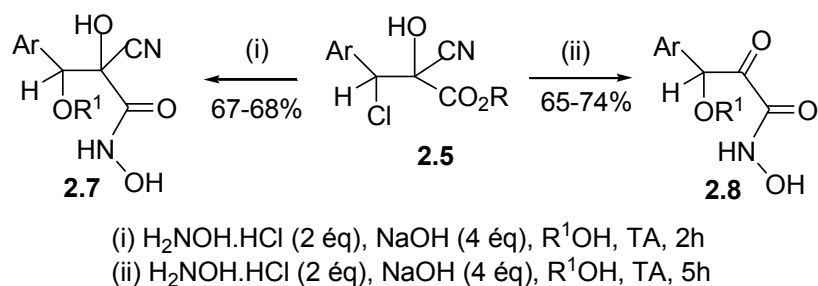


Schéma 2.32

D'une manière similaire, Souizi et Boukhris ^{16c} ont rapporté la synthèse de bromohydrines à partir des *gem*-dicyanoépoxydes **A** en utilisant LiBr ou Li_2NiBr_4 comme source de brome. Le traitement *in situ* de la réaction par l'hydroxylamine donne accès aux acides α -bromohydroxamiques. Par ailleurs, ils ont étudié la capacité de ces dérivés α -

haloamides de subir des réactions de substitution et la possibilité de préparer des α -lactames. Les résultats suggèrent que la réaction des acides α -bromohydroxamiques avec des nucléophiles pourrait constituer une voie synthétique simple à un nombre d'acides hydroxamiques nouveaux. En effet, des acides α -alkoxyhydroxamiques peuvent être obtenus à partir des acides α -halohydroxamiques, en milieu basique, non seulement l'alcool mais l'eau et les amines réagissent aussi comme nucléophiles permettant ainsi l'accès aux acides α -hydroxyhydroxamiques et α -aminohydroxamiques **2.9**. Ils ont montré que la réaction ne procède pas selon une substitution nucléophile directe, mais plutôt *via* la formation d'une aziridinone intermédiaire qui va subir une ouverture par attaque nucléophile du cycle (schéma 2.33). En présence d'alcool, la réaction de ces époxydes avec LiBr donne des α -bromoesters.³⁰³

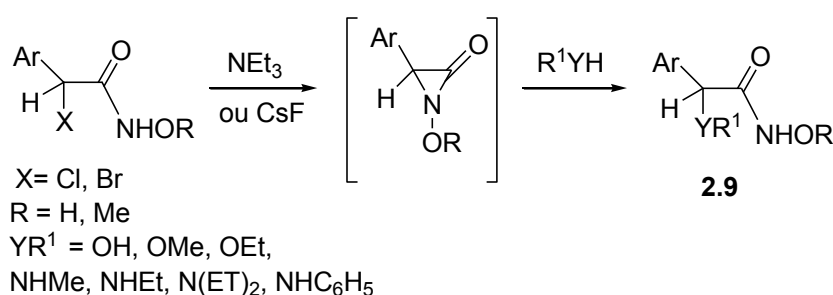


Schéma 2.33

L'hydrolyse basique des acides α -hydroxyhydroxamiques et α -aminohydroxamiques donne les α -hydroxyacides et les α -aminoacides correspondants **2.10** avec de bon rendements (schéma 2.34).

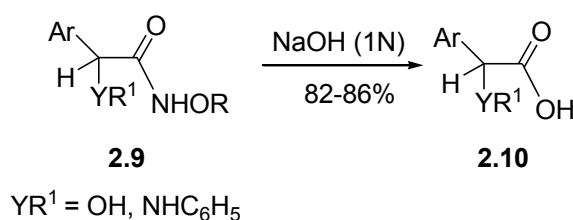


Schéma 2.34

Une méthode de synthèse simple et douce d'indolinones *N*-substitués à partir des acides hydroxamiques α -halogénés a été décrite par ces mêmes chercheurs. La réaction consiste simplement à faire réagir les acides hydroxamiques en présence de triéthylamine au reflux du

³⁰³ L. Khamliche, A. Robert, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5491-5494.

toluène, les *N*-méthoxyindolinones sont obtenus avec de bons rendements.³⁰⁴ La formation de bromure de triéthylammonium résulte vraisemblablement d'une hétérocyclisation intramoléculaire de l'acide hydroxamique conduisant à l'aziridinone intermédiaire, qui ensuite se réarrange en indolinones. Par ailleurs, des aziridinones analogues ont été préparées à partir des amides α -halogénés.³⁰⁵ Cette réaction constitue une voie d'accès originale aux *N*-méthoxy-maléimides **2.11** lorsque le nucléophile est la 2-aminopyridine. Les *N*-méthoxy-maléimides synthétisés ont été utilisés comme matériaux de départ pour préparer les anhydrides maléiques substitués **2.12** qui sont souvent difficiles d'accès.³⁰⁶ En effet, l'hydrolyse basique *in situ* des *N*-méthoxy-maléimides constitue une voie d'accès efficace aux anhydrides maléiques (schéma 2.35).

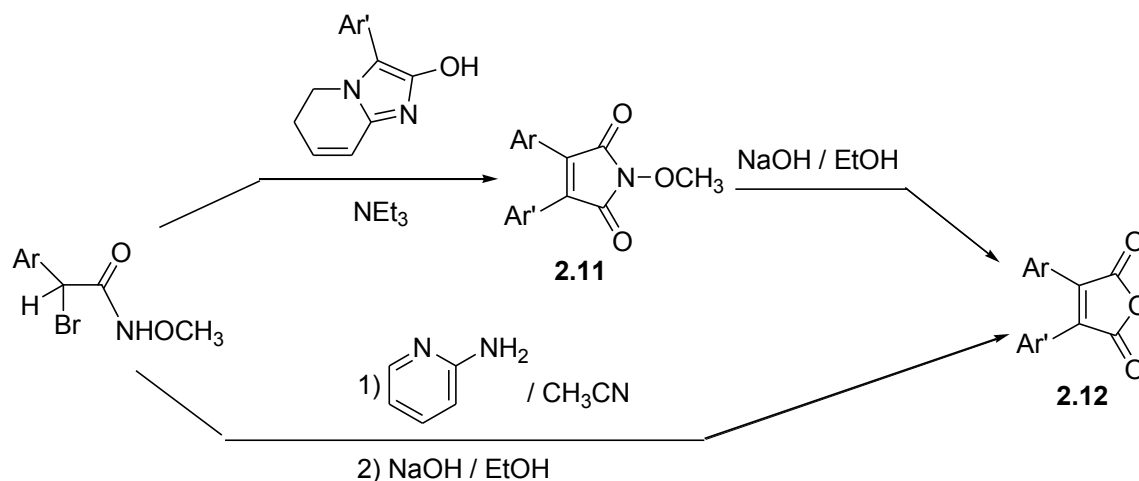


Schéma 2.35

D'autres réactifs nucléophiles ont été utilisés dans l'ouverture des époxydes **A** par Hurtaud et *al.*³⁰⁷ Ces derniers ont montré que les amines primaires ou secondaires réagissent avec les *gem*-dicyanoépoxydes **A** pour donner soit les produits d'ouverture du cycle, ou de nouveaux époxydes α -fonctionnalisés. En fonction du degré de substitution de l'époxyde, cette réaction peut donner soit des amides, des acides ou des époxyamidines.

Les époxydes trisubstitués ($R^2=H$) sont sélectivement ouverts par les amines pour conduire, après la perte de deux molécules d'acide cyanhydrique, à des α -aminoamides **2.13** avec des rendements variables (15-50 %) et à des cyanoamines **2.14** (5-10 %) avec les mêmes

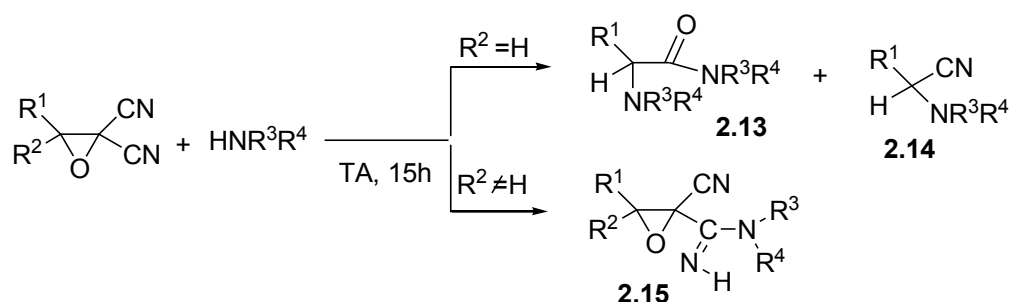
³⁰⁴ S. Boukhris, A. Souizi, A. Robert, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7455-7458.

³⁰⁵ (a) J. T. Lai, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 595-598; (b) P. Scrimin, F. D'Angeli, A. C. Veronese, *Synthesis*, **1982**, 586; (c) P. LeGrel, M. Baudy-Floc'h and A. Robert, *Tetrahedron*, **1986**, 27, 5609-5610.

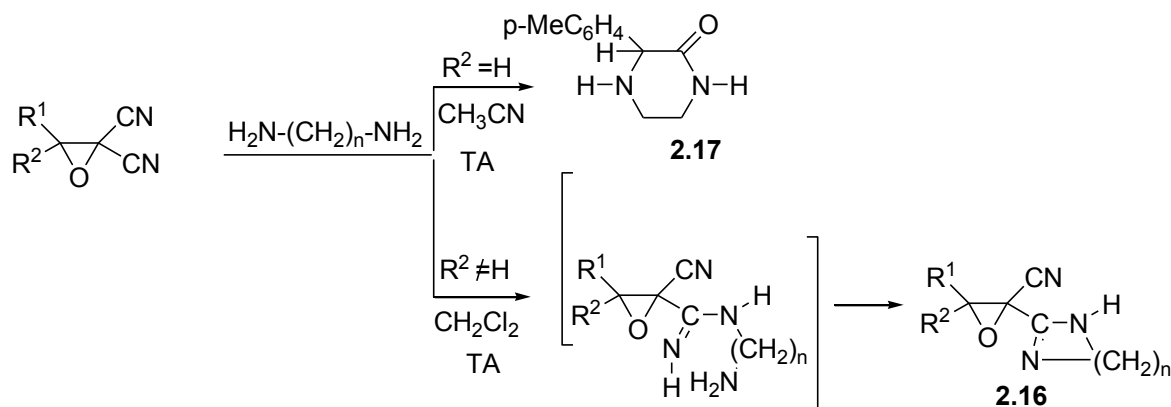
³⁰⁶ L. A. Herrera, H. Hoberg, *Synthesis*, **1981**, 831-832.

³⁰⁷ D. Hurtaud, M. Baudy-Floc'h, A. Robert, P. Le Grel, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4701-4703.

proportions **2.13/2.14** = 80/20. Par contre, les époxydes tétrasubstitués réagissent avec les amines d'une manière très différente, la réaction consiste en une attaque nucléophile sur le groupement nitrile pour donner des époxyamidines **2.15** (50%) (schéma 2.36). Lorsque $R^1 \neq R^2$, on obtient un mélange de deux diastéréoisomères, *E* et *Z* dans des proportions équivalentes. Ce résultat est en bon accord avec l'addition d'une amine sur un nitrile portant un groupement attracteur précédemment décrite dans la littérature.³⁰⁸ La réaction des amines avec ces époxydes est tout à fait générale et peut être étendue à des diamines.



Le schéma 2.37 montre que les diamines réagissent avec les époxydes **A** donnant accès à une imidazoline ($n=2$) ou un cycle *tétra*.hydropyrimidine ($n=3$) **2.16** lorsque $R^1 \neq R^2 \neq H$ (30%), tandis qu'une pipérazinone **2.17** est obtenue lorsque $R^2 = H$ (10%).



³⁰⁸ S. Patai, «*The Chemistry of amidines and amidates*»; Ed. John Wiley & Sons: London, 1975.

Les époxydes de type **A** ont été également soumis à une réaction de cycloaddition. Dans ce contexte, Derdour et *al.*^{16b} ont préparé des dérivés bicyclo [3,4-c] octanes. Ce type de composés qu'on retrouve dans la nature, présente une large gamme de propriétés biologiques (antioxydants, anticancéreux et antiviraux).³⁰⁹ Ainsi, l'addition de *gem*-dicyano époxydes **A** diversement substitués à des dipolarophiles cycliques tels que l'anhydride maléique et la *N*-phényl maléïmide, selon deux voies différentes: un chauffage classique (bain d'huile) et sous irradiation micro-ondes, conduit aux mêmes produits. Les résultats obtenus révèlent que l'addition est stéréosélective et conduit dans le cas de l'anhydride maléique, au cycloadduit *endo*. Par contre, la *N*-phénylmaléïmide donne un mélange des deux isomères *endo* et *exo*, l'*endo* étant le majoritaire (schéma 2.38). Cette facilité d'ouverture est due à la présence des deux groupements nitriles électro-attracteurs. Cette ouverture se trouve favorisée par la présence de groupement électro-donneur porté par le phényle et sera défavorisée par un substituant électro-attracteur.³¹⁰ Les résultats montrent également que la réaction sous activation micro-ondes est plus rapide, donne de très bons rendements (nettement supérieurs) mais présentent une sélectivité *endo* / *exo* légèrement inférieure à celle réalisée par chauffage classique.

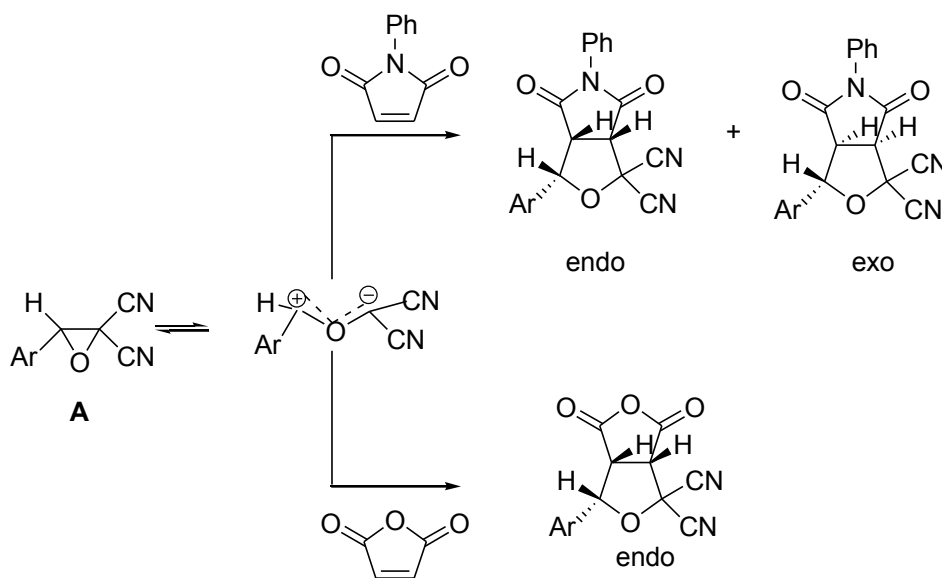


Schéma 2.38

³⁰⁹ (a) J. A. David, J. D. Anne, G. S. Patrick, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1159-1162; (b) D. A. Whitting, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 583-606; (c) K. K. Rana, C. Guin, S. C. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9337-9338.

³¹⁰ A. Derdour, F. Texier, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 3605-3612.

Des agents 1,3-dinucléophiles tels que la thiourée et ses dérivées (*N*-acétyle, *N*-phényle, thiohydantoïne et thiocyanate de potassium) ont été rapportés dans l'ouverture d'époxydes *gem*.dicyano et autres cyanoesters. En effet, l'action de ces nucléophiles sur ces époxydes conduit à la formation des dérivées de thiazole, thiazoline et oxathioles (schéma 2.39).¹⁵⁶

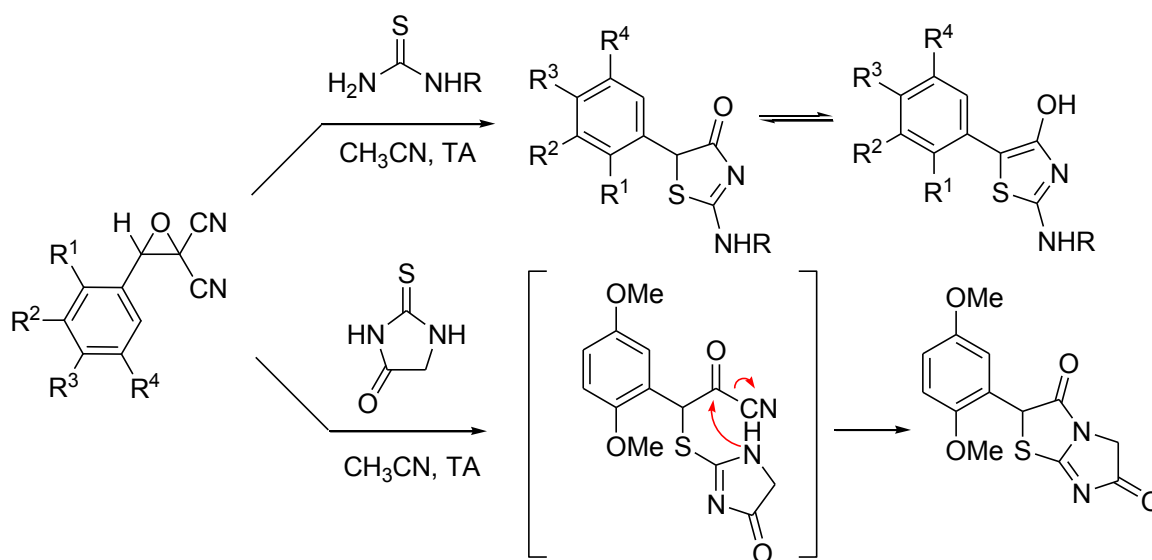


Schéma 2.39

La réaction de 2,2-dicyanooxiranes avec le thiocyanate de potassium en présence d'anhydride acétique à la température ambiante, conduit à des dérivés 2-acétylimino-1,3-oxathiole **2.18** avec des rendements moyens (38-48 %).

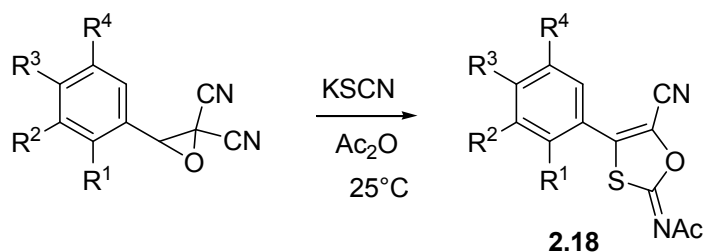


Schéma 2.40

Dans le même contexte, l'addition de 1*H*-1,3-benzimidazol-2-thiole **2.19** et de 5-phényl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol **2.20** à des 2,2-dicyanooxiranes, conduit aux composés 2-acétylimino-1,3-oxathiole avec d'excellents rendements (90-95 %).^{16a} Ces réactions sont régiosélectives et se déroulent dans des conditions douces donnant les composés hétérocycliques correspondants selon le mécanisme représenté sur le schéma 2.41.

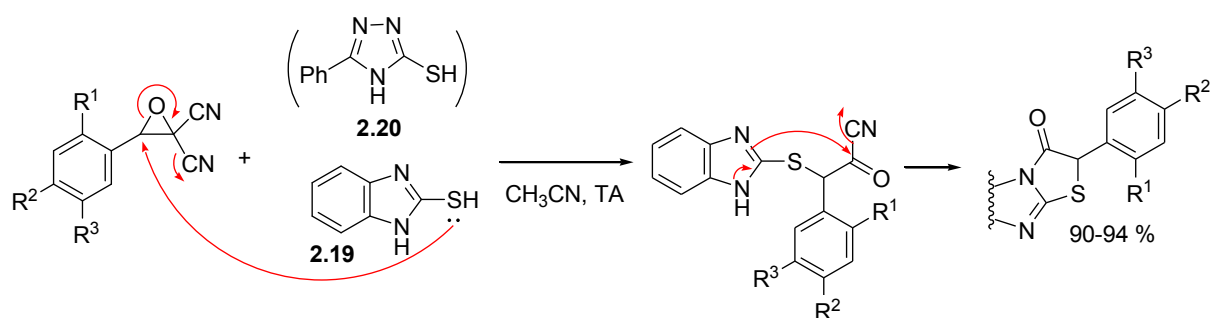


Schéma 2.41

La réaction du dérivé de 2-cyano-2-oxirane -2-carboxylate d'éthyle, composé moins réactif que son analogue 2,2-dicyano-2-oxirane, avec la thiourée au reflux de l'acétonitrile donne le 2-aminothiazole **2.21** représenté ci dessous, avec un rendement de 49%.¹⁵⁶

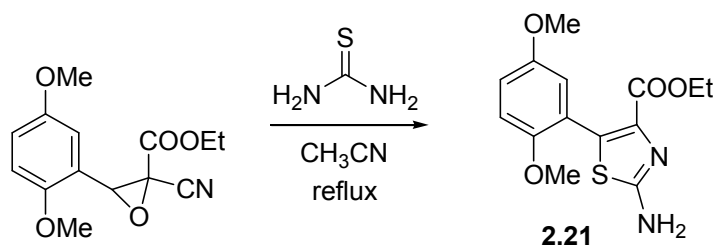


Schéma 2.42

Les 1,4-benzodiazépines se sont révélés présenter des activités pharmacologiques intéressantes: analgésiques, anxiolytiques, sédatives, hypnotiques³¹¹ et antivirales.³¹²

D'autre part, les quinoxalines représentent une classe importante et constituent des intermédiaires utiles en synthèse organique.³¹³ Certains de ces composés sont utilisés comme colorants,³¹⁴ produits pharmaceutiques,³¹⁵ ou dans la synthèse des semi-conducteurs

³¹¹ (a) W. B. Wright, H. J. Brabander, E. N. Grenblatt, I. P. Day, R. A. Hardy, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1087-1089; (b) G. Le Fur, C. Gerremy, A. Uzan, *Thérapie*, **1986**, *7*, 41-43; (c) M. Figimoto, T. Okabayachi, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1014-1017.

³¹² (a) M. J. Kukla, H. J. Breslin, R. Pauwels, C. L. Fedde, M. Miranda, M. K. Scott, R. G. Sherrill, A. Raeymaekers, J. Van Gelder, *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (2), 746-751; (b) M. Akssira, H. A. Dahadouh, M. Boumzebra, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1887-1888.

³¹³ (a) R. S. Bhosale, S. R. Sarda, S. S. Ardhapure, W. N. Jadhav, S. R. Bhusareb, R. P. Pawara, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7183-7186; (b) M. M. Heravi, S. Taheri, K. Bakhtiari, H. A. Oskooie, *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 211-214.

³¹⁴ E. D. Brock, D. M. Lewis, T. I. Yousaf, H. H. Harper, (The Procter & Gamble Company, USA) WO 9951688, **1999**.

³¹⁵ (a) A. Gazit, H. App, G. McMahon, J. Chen, A. Levitzki, F. D. Bohmer, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2170-2177; (b) U. Sehlstedt, P. Aich, J. Bergman, H. Vallberg, B. Norden, A. Graslund, *J. Mol. Biol.* **1998**, *278*, 31-56; (c) A. Budakoti, A. Bhat, A. Azam, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1317-1325.

organiques.³¹⁶ Les quinoxalines 2,3- substitués peuvent être préparés par condensation d'un aryl-1,2-diamine et des cétones fonctionnalisées, le plus souvent des composés dicarbonylés ou leurs équivalents.³¹⁷ Il est à noter que des époxydes α -sulfonylés ont été utilisés dans la synthèse des 2-phénylquinoxalines avec des rendements modérés.³¹⁸

L'antranilamide réagit avec époxydes **A** et **B**, selon deux voies différentes. Le caractère biélectrophile potentiel^{16d,294} des deux carbones du cycle de l'époxyde **B** a été exploité pour ouvrir une nouvelle voie d'accès aux 1,4-benzodiazépines. Ainsi l'action de l'antranilamide **2.22**, au reflux de l'acétonitrile ou le dioxane conduit, en une seule étape, aux 2-aryl-3-cyano-3-hydroxy-1,4-benzodiazépine-5-ones **2.23** avec de bons rendements (schéma 2.43).

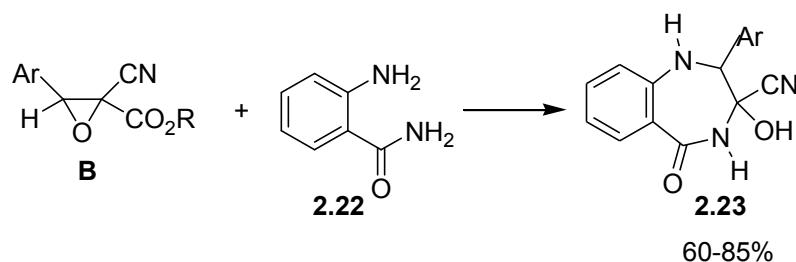


Schéma 2.43

En revanche l'antranilamide réagit avec les époxydes **A** pour conduire, selon la température, aux composés **2.24** ou aux quinoxalines **2.25** (schéma 2.44).³¹⁹

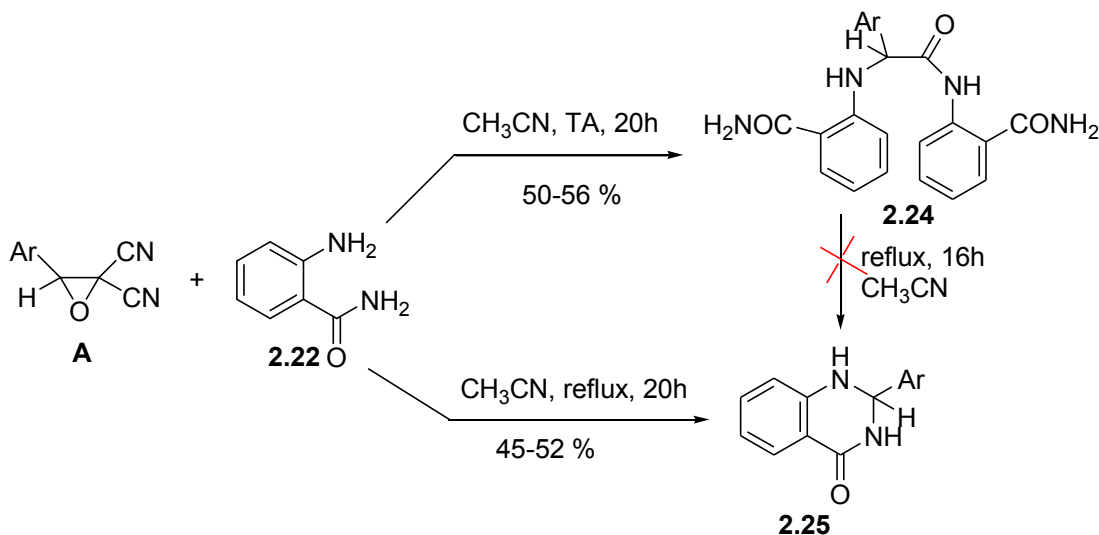


Schéma 2.44

³¹⁶ (a) D. O'Brien, M. S. Weaver, D. G. Lidzey, D. D. C. Bradley, *Appl. Phys. Lett.* **1996**, *69*, 881-883; (b) S. Dailey, J. W. Feast, R. J. Peace, I. C. Sage, S. Till, E. L. Wood, *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 2238-2243.

³¹⁷ (a) J. Barluenga, F. Aznar, R. Liz, M.-P. Cabal, *Synthesis* **1985**, 313-314; (b) P. A. Petukhov, A. V. Tkachev, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9761-9768; (c) F. Juncai, L. Yang, M. Qinghua, L. Bin, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 193-196; (d) F. Dong, G. Kai, F. Zhenghao, Z. Xinli, L. Zuliang, *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 317-320.

³¹⁸ E. C. Taylor, C. A. Maryanoff, J. S. Skotnicki, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2512-2515.

³¹⁹ A. El Ouali Lalami, S. Boukhris, N. Habbadi, N. Ben Larbi, A. Souizi, *J. Mar. Chim. Heterocycl.* **2002**, *1*, 37-43.

En présence d'*o*-phénylènediamine **2.26** au reflux de l'acétonitrile, les époxydes **A** fournissent des quinoxalines **2.27**, isomères des quinazolines **2.25** (schéma 2.45).

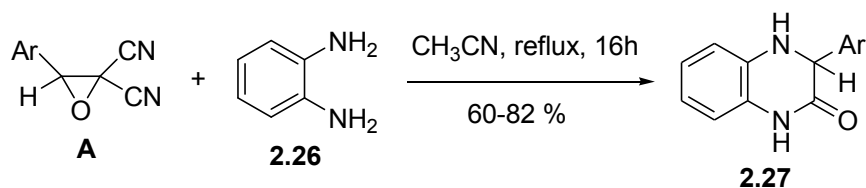


Schéma 2.45

L'ouverture du cycle de *gem*-dicyano-époxydes par un hydracide en présence d'amines, d'alcools ou de H₂O représente une approche originale due à la double sélectivité de la réaction. En effet, l'attaque nucléophile des α,α -dicyanoépoxyde est chimiosélective et conduit à la formation *in situ* d'un composé intermédiaire dérivé de cyanofomyle, la substitution sélective du groupe cyano qui s'en suit donne respectivement les α -haloamides, α -haloesters et α -haloacides correspondants.³²⁰

Ce procédé a permis la synthèse de divers composés hétérocycliques tels que des imidazoimidazoles, imidazothiazoles et imidazothiazolines, par réaction d'époxydes **A** avec des nucléophiles azotés ou des 1,3-dinucléophiles en présence de HBr. L'exemple ci-dessous (schéma 2.46) illustre la synthèse originale de dérivés d'imidazo[2,1-*b*]thiazole-3,6-diol par le bromohydrate de 2-amino-4-thiazolone.^{16f}

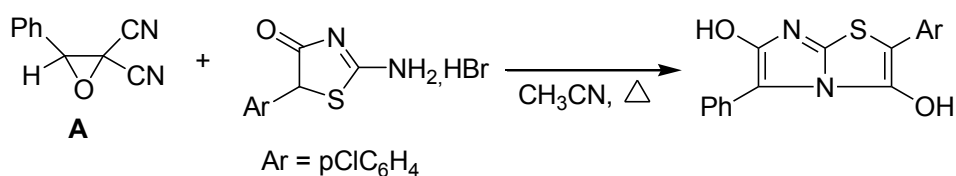
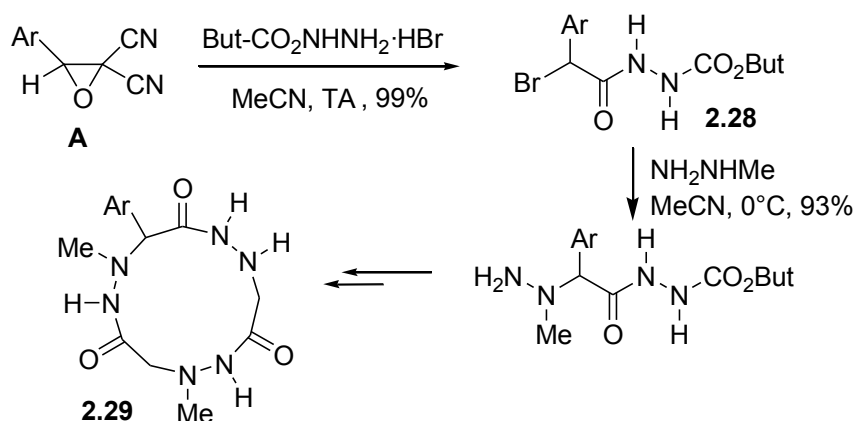


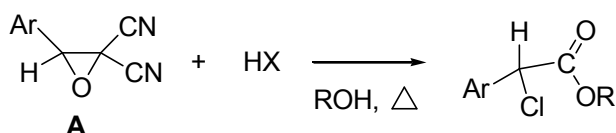
Schéma 2.46

Cette approche a été également exploitée par Carret et *Coll.* dans la préparation de cyclohydrazinopeptides **2.29** (schéma 2.47), et cyclopseudopeptides originaux de tailles différentes, avec divers arrangements et des chaînes latérales de structures diversifiées. L'étape clé de la réaction est la formation de l'intermédiaire α -bromoamide **2.28** (addition de BuCO₂NHNH₂·HBr à l' α,α -dicyanoépoxyde).^{15f}

³²⁰ (a) D. Hurtaud, M. Baudy-Floc'h, A. Robert, P. Le Grel, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4701-4703; (b) A. Robert, S. Jaguelin, J. L. Guinamant, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2775-2281.



Selon un mécanisme similaire à celui décrit précédemment (schéma 2.48), les époxydes **A** réagissent avec les alcools en présence d'hydracide pour donner des α -haloesters correspondants avec de bons rendements. Ces derniers sont des intermédiaires importants en synthèse organique, car ils peuvent être utilisés dans des réactions très connues telles que les réactions de Réformatsky, de Darzens ou de Wittig, en plus de leurs réactions avec des réactifs nucléophiles ou dinucléophiles qui donnent accès à des composés hétérocycliques.³²¹ Ce procédé représente une méthode simple, efficace et peu coûteuse pour la préparation de des acides ou esters α -halogénés. L'alcool utilisé peut être primaire, secondaire ou tertiaire et les esters obtenus peuvent être facilement transformés en acides carboxyliques correspondant par simple hydrolyse.



Nous décrivons dans la partie qui suit l'essentiel des résultats auxquels nous sommes parvenus dans notre étude de la réactivité de dérivés hybrides quinoléine-époxyde hautement fonctionnalisés. Ces composés peuvent ainsi être utilisés comme matériaux de base (intermédiaire-clé) dans la préparation de nouveaux composés d'importance synthétique et/ou biologique potentielle. Dans ce contexte, seules certaines investigations limitées à notre connaissance, ont été réalisées qui implique la combinaison de noyau quinoléinyle et le cycle époxyde, dont aucune étude de réactivité n'a été entreprise.¹⁷

³²¹ A. Robert, S. Jaguelin, J. L. Guinamant, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2775-2281.

I.2.4. Résultats et discussion

I.2.4.1. Ouverture des époxydes 2-chloroquinoléiques par des nucléophiles

Diverses tentatives d'ouverture par des nucléophiles différents, en milieu neutre ou acide, ont été testées sur le 2-cyano-3-(2-chloroquinoléin-3-yl)oxirane-2-carboxylate d'éthyle **8j** et/ou le 2-cyano-3-(2-chloro-7-fluoroquinoléin-3-yl)oxirane-2-carboxylate d'éthyle **8m**, nous décrirons dans ce qui suit les principales tentatives.

I.2.4.1.1. L'ouverture en présence de dérivés aminés

En nous basant sur les résultats obtenus par Volmajer *et coll.*, lors de l'ouverture d'époxydes par la thiourée et ses dérivés,¹⁵⁶ nous avons soumis les époxydes **8j** et **8m** à l'action de la thiourée (quantité équimolaire) au reflux de l'acétonitrile durant 8 heures (jugés par CCM). L'analyse des spectres en RMN du proton de chacun des deux produits isolés montre bien la disparition du proton de l'oxirane de départ, et la présence du groupement éthoxyle (δ (CH₃) = [1.42-1.41] et δ (OCH₂) = [4.45-4.44] ppm) ainsi que les signaux des protons aromatiques attendus. Ce résultat a été jugé encourageant, malgré les faibles rendements obtenus (< 10%) et les difficultés de séparation par chromatographie (plusieurs taches de R_f proches), mais non suffisant pour une identification rigoureuse et sans ambiguïté de la structure de chacun des deux composés testés. Une analyse de confirmation de la structure de chacun des deux composés par diffraction des rayons X reste à entreprendre. La structure la plus plausible est représentée dans la figure ci-dessous.

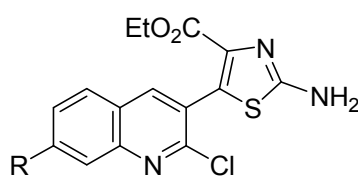


Figure 2.7

La réaction d'ouverture des époxydes **8j** et **8m** par une 1,2-diamine, la 2-aminobenzamide (ou anthranilamide) au reflux de l'acétonitrile, ainsi par le 1,2-phénylènediamine au reflux du toluène anhydre, durant 48h n'ont donné aucun résultat. Dans chacun des deux cas, les produits de départ sont récupérés inchangés.

Ce résultat jugé non satisfaisant, nous a amené à réaliser la réaction d'ouverture dans des conditions beaucoup plus drastiques. Pour ce faire, nous avons soumis une quantité équimolaire de l'époxyde **8j** et du 1,2-phénylènediamine au reflux du *m*-xylène. Après 24 h

L'analyse du résidu par chromatographie sur couche mince, montre qu'il a bien évolution de la réaction avec la formation de plusieurs produits. Les différents essais de séparation de quelques produits se sont avérés non concluants (rendements faibles et spectres ininterprétables), cette approche a été abandonnée.

En dernier ressort, nous avons soumis le 2-cyano-3-(2-chloroquinoléin-3-yl)oxirane-2-carboxylate d'éthyle **8j** à l'action d'un excès de méthylamine 35% au reflux de l'acétonitrile. Le résultat obtenu est tout à fait inattendu, du fait qu'on obtient un produit correspondant une transformation du cycle oxirane en aldéhyde avec une conversion concomitante du chlore en position 2 du noyau quinolye en méthylamine. La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

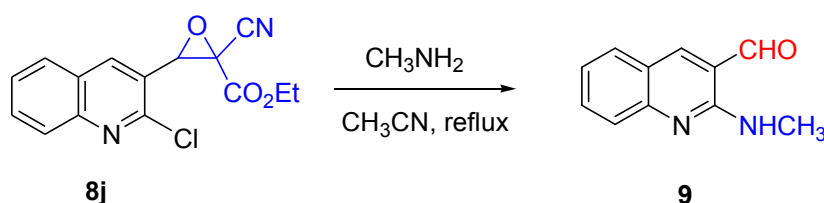


Schéma 2.49

I.2.4.1.2. Autres essais d'ouverture

Deux autres essais d'ouverture de l'époxyde cyanoester **8j** par HBr / EtOH et $\text{NH}_2\text{OH.HCl} / \text{EtOH}$ ont été réalisés selon les méthodes rapportées par Souizi *et Coll.*^{15d,294}, mais ils se sont avérés non concluants. L'analyse en RMN du proton du produit obtenu lors du premier test, montre un spectre très complexe (non interprétable), alors que le second donne un mélange plusieurs produits de R_f proches (difficiles à séparer).

Les différentes tentatives portant sur les dérivés de (2-chloroquinoléin-3-yl) époxyde cyanoester étant closes, nous avons effectuer trois essais d'ouverture sur des *gem*.dicyano, l'époxyde **8a** (3-(2-chloroquinoléin-3-yl) oxirane-2,2-dicarbonitrile) et le 3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)oxirane-2,2-dicarbonitrile **8c** en présence du couple $\text{LiBr} / \text{NH}_2\text{OH.HCl}$ selon la procédure décrite par Souizi et son équipe.^{16c} Lors de ces ces deux essais, nous avons obtenu dans chacun des cas, un résidu solide contenant plusieurs produits. Quelques produits ont séparés par chromatographie de gel de silice sur plaques préparatives avec le dichlorométhane comme éluant. Les spectres RMN des composés obtenus avec de très faibles rendements, se sont avérés non concluants par rapport à nos attentes.

Le schéma ci-dessous rassemble l'ensemble des tentatives d'ouverture de dérivés 2-cyano-3-(2-chloroquinoléin-3-yl)oxirane-2-carboxylate d'éthyle **8j** et **8m**.

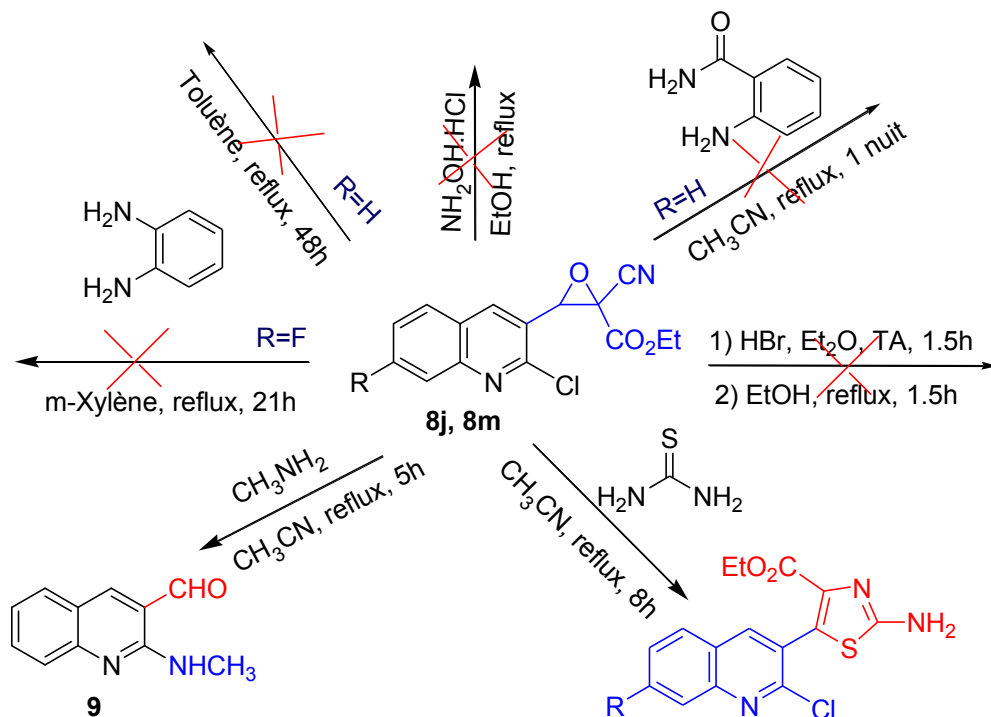


Schéma 2.50

Les résultats obtenus n'étant pas significatifs et encourageants pour la plupart (pas d'évolution de la réaction, obtention de mélanges complexes, difficultés liées à la séparation de produits de R_F très proches, rendements en produits finaux faibles donnant des spectres non exploitables...), nous a amené à orienter notre travail sur la réaction d'ouverture vers les *gem*.dicyano époxydes d'une part (les cyanoesters présentant deux sites de réactivité différente susceptibles de faire l'objet de transformation), et d'autre part de limiter également la réactivité de la molécule en introduisant en position 2, un groupement méthoxyle en remplacement de l'atome de chlore afin d'éviter les réactions de substitution nucléophile (le chlore étant un meilleur groupement partant que le méthoxyle).

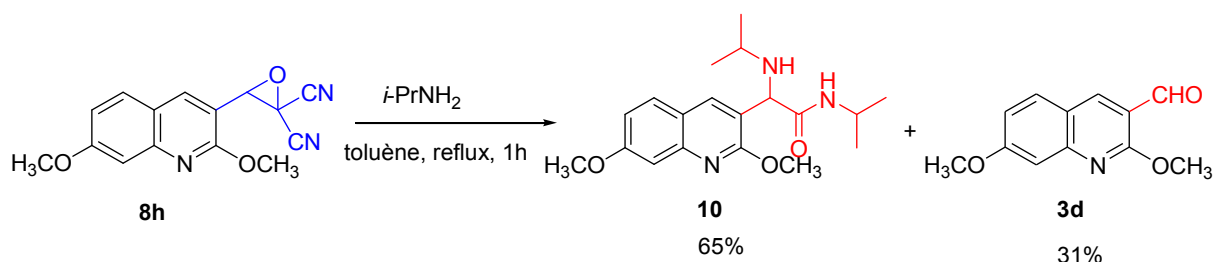
Cette approche s'est avérée, par la suite, très appropriée et bénéfique sur le plan expérimental. A cet effet, nous avons procédé à la préparation de quelques dérivés de 2-méthoxy-3-formylquinoléine à partir des dérivés porteurs d'un atome de chlore en position 2, en utilisant du NaOH à 5% au reflux du méthanol, avec de bons rendements (54-86%). Ces derniers, soumis à l'addition de manolonitrile (condensation de Knoevenagel) suivie d'une époxydation par le *m*-CPBA, donnent les *gem*.dicyano époxydes correspondantes. Nous

avons ensuite procédé à la réaction d'ouverture du cycle oxirane des *gem*.dicyanoépoxydes **8 g-h** par l'utilisation de divers réactifs. Ces réactions sont exposées dans ce qui suit :

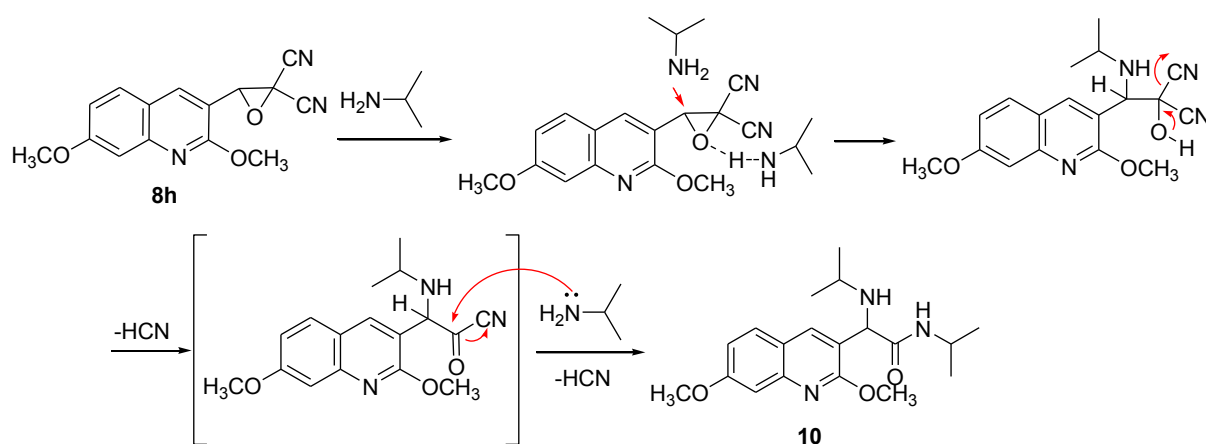
I.2.4.2. Ouverture directe de (2-méthoxyquinoléin-3-yl) *gem*.dicyanoépoxydes par des nucléophiles

I.2.4.2.1. Par l'isopropylamine

L'action d'un excès d'isopropylamine sur le 3-(2,7-diméthoxyquinoléin-3-yl) oxirane-2,2-dicarbonitrile **8h** au reflux du toluène anhydre, conduit à la formation du 2-(2,7-diméthoxyquinoléin-3-yl)-*N*-isopropyl-2-(isopropylamino)acétamide **10** avec un rendement de 65%, et de l'aldéhyde, le 3-formyl-2,7-diméthoxyquinoléine **3d** avec un rendement de 31% (schéma 2.51). Ce résultat est en bon accord avec ceux de A. Robert et son équipe qui ont constaté la formation d'un aldéhyde lors d'ouverture d'époxydes par quelques nucléophiles sous conditions basiques en absence d'eau.³²²



Le mécanisme de la formation de l'aminoamide **10** est représenté dans le schéma ci-après:



³²² M. Guillemet, M. Baudy-Flösch, A. Robert, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 906-907.

La réaction se déroule d'abord par la protonation de l'oxygène du cycle oxyrane, suivie de l'attaque régiosélective de l'amine sur le centre le plus positif et le moins encombré ce qui conduit à une cyanhydrine instable qui évolue rapidement en cyanoformyle. Ce dernier réagit ensuite avec une seconde molécule d'isopropylamine pour conduire au composé **10**.

La structure de ce composé a été attribuée sur la base de ses spectres IR, RMN ^1H et ^{13}C , et confirmée par diffraction des rayons X.

On observe, en spectroscopie Infra-Rouge, une bande intense de fréquence $\nu = 1670.2 \text{ cm}^{-1}$, caractéristique de la fonction carbonyle du groupement amide.

L'analyse du spectre RMN ^1H de ce composé montre entre autres la présence de deux signaux septuplés d'intégration un proton, le premier à 4.16 ppm et le second à 2.83 ppm, ainsi que la présence de quatre doublets d'intégration 3H, confirme que le composé possède deux groupements isopropyles d'environnement différent. En spectroscopie RMN du carbone 13, on constate la présence d'un signal à 171.5 ppm caractéristique du carbone C=O de la fonction amide.

I.2.4.2.1.1. Etude cristallographique du composé 10

Le composé **10** (voir partie expérimentale) est obtenu avec un rendement de 65% à partir du composé **8h** selon la procédure décrite. Les monocristaux de ce composé ont été obtenus par une évaporation lente dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(i\text{-Pr})_2\text{O}$.

a- Etude préliminaire

Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X mesurant 0.14 x 0.16 x 0.23 mm a été choisi.

b- Enregistrement des données de diffraction

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre *Enraf-Nonius* KAPPA CCD à 150 K. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ($\lambda \text{ K}\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$). Pour chacun des deux composés, un cristal adéquat, immergé au préalable dans une huile hydrocarbonée puis placé sur une tige en verre, est introduit dans le diffractomètre. En utilisant les scans psi et oméga, un nombre de 3323 réflexions ont été mesurées, qui sont réduit à 2646 réflexions uniques, avec $F_o > 2\sigma(F_o)$. Les structures ont été résolues en utilisant une méthode directe (SIR2002).¹⁴⁹ 3546 réflexions ont été utilisées pour l'affinement des moindres carrés sur F2 avec les paramètres thermiques anisotropiques pour les atomes autres que l'hydrogène. Les atomes d'hydrogène ont été localisés sur les cartes de fourrier. L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97.¹⁵⁰ Les

résultats (tableaux et dessins) ont été obtenus par utilisation des logiciels ORTEP3¹⁵¹ et DIAMOND.¹⁵² Les conditions d'enregistrement des intensités diffractées, les données cristallographiques ainsi que les conditions d'enregistrement et d'affinement sont rassemblés dans le tableau 2.1.

Tableau 2.1: Données cristallographiques et conditions d'enregistrement

Paramètres structuraux	Conditions d'enregistrement	Conditions d'affinement
$C_{19}H_{27}N_3O_3$ $M = 345.44$ Triclinique, P-1 $a = 9.6894(13) \text{ \AA}$ $b = 9.7128(14) \text{ \AA}$ $c = 10.2993(15) \text{ \AA}$ $\alpha = 81.40(2)^\circ$ $\beta = 84.190(10)^\circ$ $\gamma = 83.720(10)^\circ$ $V = 949.1(2) \text{ \AA}^3$ $Z = 2$	$D_x = 1.209 \text{ g.cm}^{-3}$ Radiation $K\alpha$ Mo $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ 7971 réflexions mesurées. $\theta = 2.72\text{-}25.10^\circ$ $\mu = 0.081 \text{ mm}^{-1}$ $T = 150(2) \text{ K}$ bloc blanc $0.23 \times 0.16 \times 0.14 \text{ mm}$	240 paramètres $R = 5.09 \%$ $R_w = 11.56 \%$ $S = 1.053$ $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.271 \text{ e \AA}^{-3}$ $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.286 \text{ e \AA}^{-3}$ 3353 réflexions

c- Description de la structure :

L'étude cristallographique du composé **10** montre la présence d'une molécule qui contient un noyau quinolyte porteur en position 2 et 6 d'un groupement méthoxyle, et lié en position 3 à carbone porteur d'un groupement *N*-isopropyle et d'un groupement *N*-isopropylamide. (Fig. 2.8).

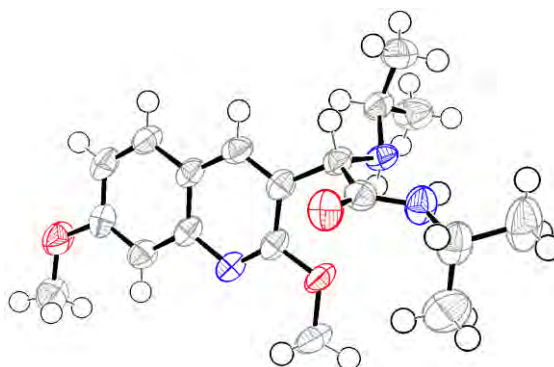


Figure 2.8: ORTEP-plot du composé **10**

L'analyse de l'empilement de la structure cristalline (Fig. 2.9) montre un développement de couches parallèlement au plan bc. L'empilement de la structure est stabilisé

par des liaisons de type hydrogène [CH \cdots N] et [CH \cdots O] fortes, des interactions [CH \cdots O], et $\pi\cdots\pi$ classiques formant un réseau tridimensionnel renforçant la cohésion de la structure.

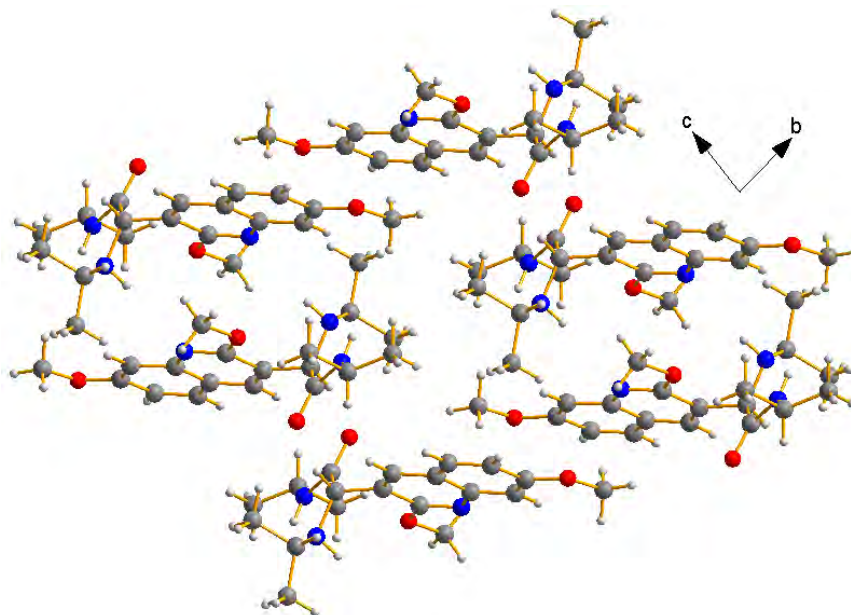


Figure 2.9: Empilement de la structure de **10**

1.2.4.2.2. Par le 1,2-phénylènediamine

L'action d'une quantité stœchiométrique d'o-phénylènediamine sur le 3-(2-méthoxyquinoléin-3-yl) oxyrane-2,2-dicarbonitrile **8g** et le 3-(2,7-diméthoxyquinoléin-3-yl) oxyrane-2,2-dicarbonitrile **8h** au reflux de l'acétonitrile ou du toluène nous a permis de préparer des hybrides de quinoléines (quinoléine-benzimidazole **11a-b** et quinoléine-quinoxaline **12a-b**). La réaction est représentée dans le schéma ci-après.

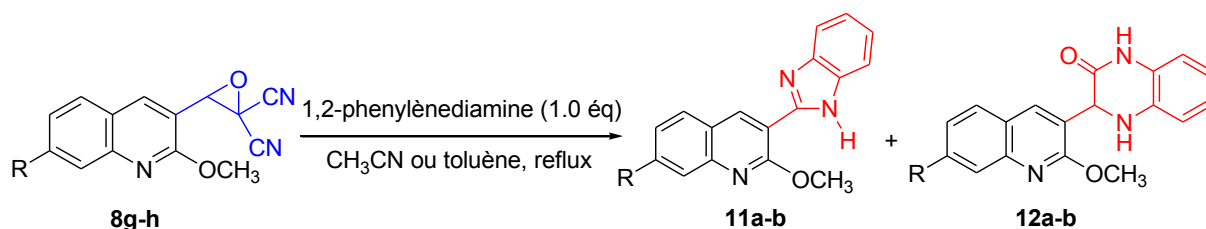


Schéma 2.53

Un examen des résultats obtenus montre que la nature du solvant utilisé et le temps de réaction influent fortement sur la composition (ratio) du mélange des composés hybrides **11** et **12**. En effet, lorsque la réaction est menée au reflux de l'acétonitrile durant le temps requis à

la disparition totale du produit de départ (20 heures), on obtient majoritairement les dérivés de 3-(quinoléin-3-yl)-3,4-dihydroquinoxalin-2(1*H*)-one **12**, tandis qu'au reflux du toluène les 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)quinoléine **11** sont formés préférentiellement (majoritaire) en un temps relativement court (7h). Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 2.2.

Tableau 2.2: Conditions opératoires et propriétés physiques des hybrides **11** et **12**

Composé	R	Solvant	Conditions	Produit	Tf(°C)	Rdt*%	
						11	12
8g	H	toluène	reflux, 7h	11a	191-192	61	30
8h	OMe	toluène	reflux, 7h	11b	247-248	60	24
8g	H	CH ₃ CN	reflux, 20h	12a	201-202	15	78
8h	OMe	CH ₃ CN	reflux, 20h	12b	220-222	28	64

* Rendement en produit pur.

Ces composés bi-hétérocycliques ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange n-hexane / EtOAc (3/2) comme éluant et leurs structures ont été parfaitement élucidées par des méthodes spectroscopiques et analytiques.

Les spectres RMN ¹H et ¹³C des composés **12a** et **12b** montrent en particulier des signaux caractéristiques à respectivement 5.48 et 5.46 ppm attribués aux protons liés au carbone hybridé sp³ du cycle quinoxaline, et deux autres à 57.5 et 60.4 ppm pour le carbone correspondant. Un autre signal apparaît à environ 167.0 ppm attribué au carbone de la fonction carbonyle. Aucune caractéristique importante n'a été détectée pour les composés **11** dans les spectres RMN. L'analyse des résultats spectroscopiques montre en spectroscopie infra-rouge la présence des bandes d'absorption caractéristiques de la fonction imine à 1616 cm⁻¹ pour les hybrides **11** et des bandes d'absorption spécifiques de la fonction carbonyle à 1678 cm⁻¹ pour les composés **12**. On souligne par ailleurs l'absence d'absorption d'un nitrile conjugué dans nos quatre composés hybrides synthétisés. Les structures proposées ont été confirmées par diffraction de rayons X. Les cristaux appropriés de composés sélectionnés **11b** et **12a** ont été récoltés après évaporation lente à température ambiante d'une solution de dichlorométhane / méthanol et dichlorométhane respectivement.

I.2.4.2.2.1. Etude cristallographique des composés **11b** et **12a**

Les composés **11b** et **12a** sont obtenus avec des rendements variables, à partir des composés **8g** et **8h** selon la procédure décrite (voir partie expérimentale). Les monocristaux

de ces deux composés ont été obtenus par évaporation lente dans CH_2Cl_2 / MeOH et CH_2Cl_2 respectivement.

Le même appareillage, les mêmes techniques et autres logiciels nécessaires à la détermination de structure du composé **10** que ceux décrits précédemment, ont été utilisés, et un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X de chacune des ces deux structures (composé **11b** et **12a**) a été choisi.

L'essentiel des résultats de l'étude cristallographique par diffraction des rayons X des composés **11b** et **12a** sont résumés dans les tableaux 2.3 et 2.4.

Tableau 2.3 : Données cristallographiques de **11b**

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$	$D_x = 1.306 \text{ g cm}^{-3}$
$M = 305.33$	Radiation Mo $K\alpha$
Orthorhombique, <i>Pbca</i>	3398 réflexions mesurées
$a = 6.7094 (2) \text{ \AA}$	(après affinement)
$b = 9.4134 (3) \text{ \AA}$	$S = 1.03$
$c = 49.1620 (16) \text{ \AA}$	$\mu = 0.09 \text{ mm}^{-1}$
$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	$T = 150 \text{ K}$
$V = 3104.99 (17) \text{ \AA}^3$	$0.51 \times 0.29 \times 0.09 \text{ mm}$
$Z = 8$	

Tableau 2.4 : Données cristallographiques de **12a**

$\text{C}_{18} \text{H}_{15} \text{N}_3 \text{O}_2$	$D_x = 1.45 \text{ g cm}^{-3}$
$M = 305.33$	Radiation Mo $K\alpha$
Triclinique, <i>P -1</i>	3614 réflexions mesurées
$a = 8.1156(11) \text{ \AA}$	(après affinement)
$b = 8.3684(11) \text{ \AA}$	$S = 1.074$
$c = 10.6323(14) \text{ \AA}$	$\mu = 0.097 \text{ mm}^{-1}$
$\alpha = 94.171(9)^\circ$	$T = 150 \text{ K}$
$\beta = 101.856(8)^\circ$	$0.14 \times 0.05 \times 0.04 \text{ mm}$
$\gamma = 96.186(9)^\circ$	
$V = 699.22(16) \text{ \AA}^3$	
$Z = 2$	

L'étude cristallographique du composé **11b** montre la présence d'une unité asymétrique qui contient un noyau quinolyne porteur en position 2 et 6 d'un groupement méthoxyle, et lié en position 3 à un noyau benzimidazol-2-yle (Fig. 2.10). Le composé **12a** montre une disposition similaire des groupes d'atomes sur le noyau quinoléine, un méthoxyle en 2 et un groupement 3,4-dihydroquinoxalin-2(1*H*)-one-3-yle en position 3 (Fig. 2.11).

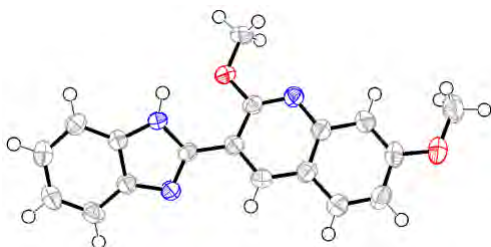


Figure 2.10: ORTEP-plot du composé **11b**

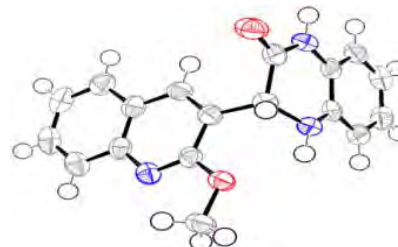


Figure 2.11: ORTEP-plot du composé **12a**

La figure 2.12 représente l'empilement de la structure de **11b**. L'analyse de l'empilement montre un développement de la structure cristalline en zig-zag selon l'axe a dans le plan bc, les molécules sont reliées entre elles par des liaisons intramoléculaires fortes de type hydrogène [NH \cdots O], et l'empilement de la structure est stabilisé par des liaisons de [NH \cdots N] et [CH \cdots O] fortes, des interactions [CH \cdots O], et $\pi\cdots\pi$ classiques formant un réseau tridimensionnel renforçant la cohésion de la structure.

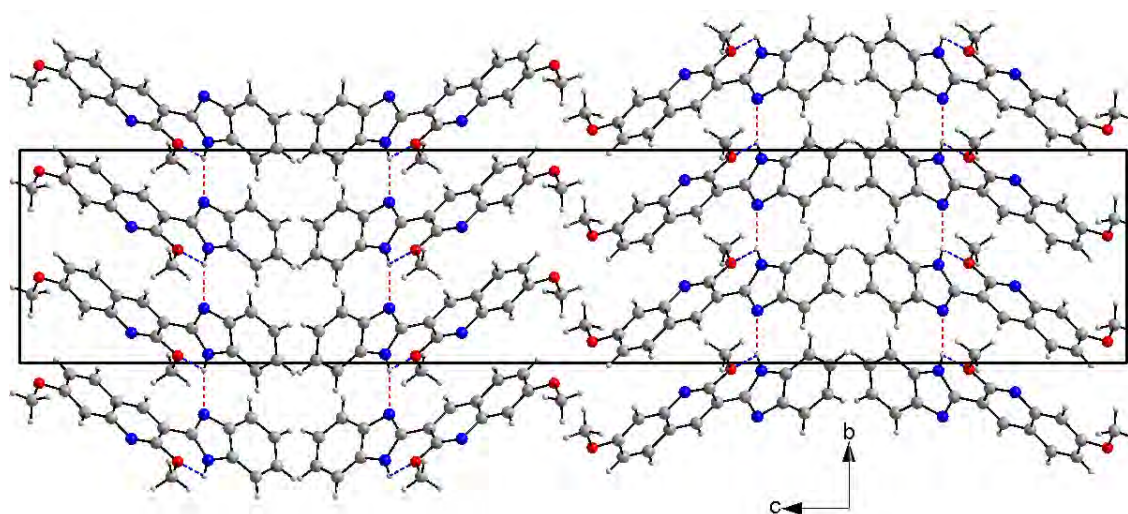
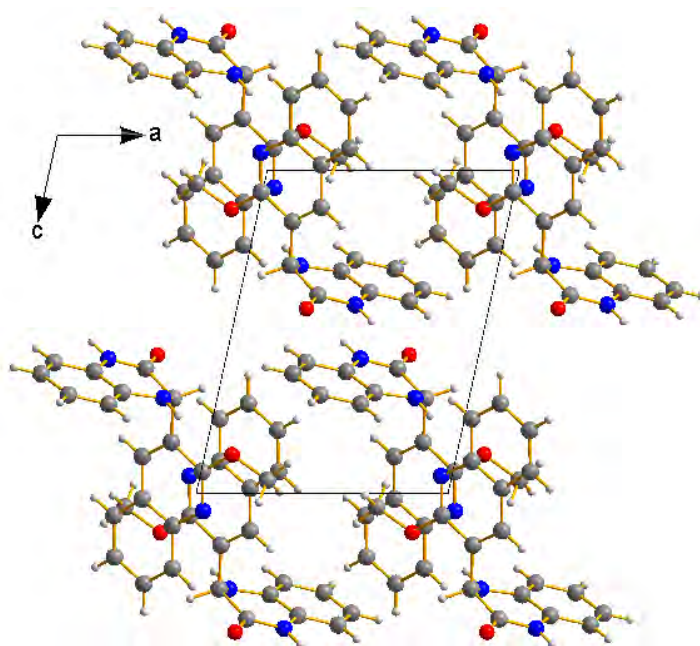


Figure 2.12: Empilement de la structure de **11b**

La structure du composé **12a** (Fig. 2.13) se développe en Z dans le plan ac. Les molécules sont reliées entre elles par des liaisons $\pi\cdots\pi$ classiques formant un réseau tridimensionnel renforçant la cohésion de la structure.

Figure 2.13: Empilement de la structure de **12a**

Nous soulignerons que les deux composés hybrides originaux se forment simultanément et que la formation des composés **11** n'a jamais été rapportée, selon notre connaissance, lors d'ouverture d'arylépoxydes 2,2-dicyanooxiranes et autres 3-aryl-2-cyano-2-alkoxycarbonyloxiranes par l'*o*-phénylènediamine contrairement aux analogues **12** (quinoxalin-2-ones), qui ont été décrits par Souizi, *et al.*¹⁵⁹ La formation des hybrides **11** peut être expliquée par une extrusion de C=O à partir des hybrides quinoléine-quinoxaline **12** correspondants.

Le mécanisme par lequel les composés **12** sont formés, est représenté dans le schéma 2.54.

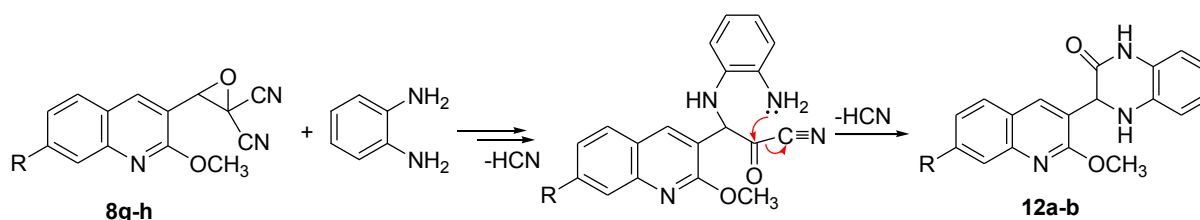


Schéma 2.54

Le 1,2-phénylènediamine attaque régiosélectivement le cycle oxirane, par le premier atome d'azote du côté le moins encombré, et cela après protonation de l'oxygène, en donnant une cyanhydrine instable qui évoluera en cyanoformyle. Ce dernier réagit immédiatement avec le deuxième site nucléophile de la diamine *via* une réaction d'hétérocyclisation pour conduire au composé **12**.

I.2.4.3. Ouverture en milieu acide

Vu les résultats décevants obtenus lors de l'ouverture directe des époxydes 2-chloroquinoléiques par divers nucléophiles, nous avons décidé d'axer nos efforts sur d'autres méthodologies d'ouverture du cycle oxirane par l'utilisation d'acide halohydrique en présence d'amine ou d'alcool. En effet, l'ouverture du cycle des *gem*.dicyanoépoxydes par un acide halohydrique en présence d'amines ou d'alcools est caractérisée par une double sélectivité. La réaction consiste en une ouverture régiosélective du cycle oxirane, suivie par une substitution sélective du groupe cyano du dérivé cyanoformyle intermédiaire formé *in situ* donnant accès aux α -halogénamides et α -haloesters respectivement.

Pour cela, nous avons repris la synthèse de 3-(2-chloroquinoléine-3-yl)-oxirane-2,2-dicarbonitrile **8a** à 0°C au lieu de la température ambiante. Cette réaction (époxydation) dure une heure seulement en donnant l'époxyde **8a** avec un excellent rendement (89%). Nous avons ensuite fait réagir des quantités équimolaires de **8a** avec le bromhydrate de benzylamine (PhCH₂NH₂.HBr) ou de l'isopropanol (ou l'éthanol) en présence d'acide bromhydrique.

I.2.4.3.1. L'ouverture par PhCH₂NH₂.HBr

L'addition du bromhydrate de benzylamine aux α,α -dicyanoépoxydes **8a** et **8e** conduit aux dérivés α -bromo- α -quinolyacétamide correspondants **13a-b** avec de bons rendements (schéma 2.55, tableau 2.6).

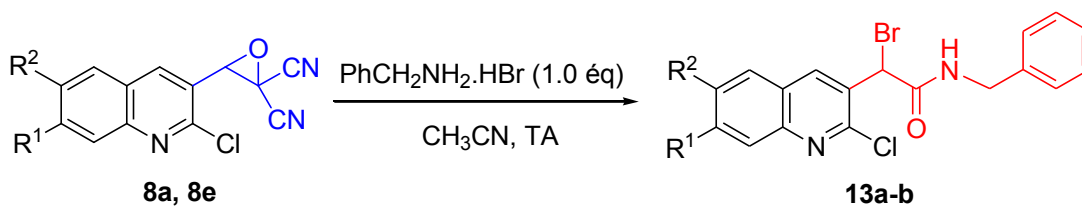


Schéma 2.55

Tableau 2.6 : Dérivés α -bromo- α -quinolylacétamide synthétisés

Composé	R ¹	R ²	Rdt* (%)	T _f (°C)
13a	H	H	76	201-202
13b		OCH ₂ O	85	220-223

* Rendement en produit pur.

Les structures des deux composés ont été parfaitement élucidées par les méthodes spectroscopiques et analytiques usuelles.

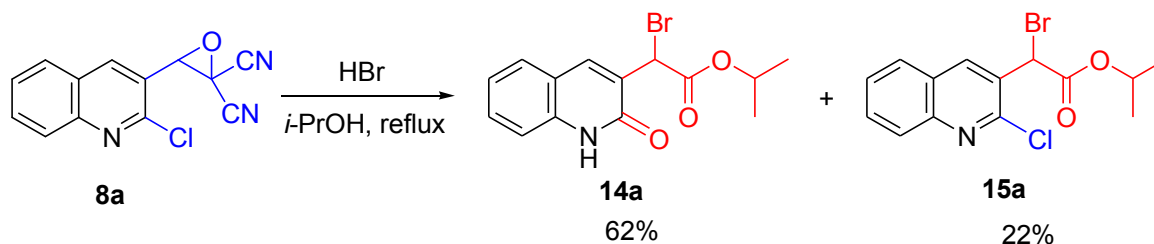
Les spectres RMN ¹H des produits préparés montrent en particulier, à champ fort, un signal singulet à 6.06 et 5.92 ppm respectivement caractéristiques du proton au voisinage du brome, en plus de deux signaux doublet dédoublés dans l'intervalle [4.64-4.33] ppm attribués aux protons benzyliques, alors que le proton NH de l'amide apparaît dans deux endroits différents: 9.11 et [7.16-7.07] ppm respectivement.

En spectroscopie RMN du carbone ¹³C, on observe la présence d'un signal à 165.8 et 166.0 ppm caractéristique du carbone de la fonction amide.

On notera par ailleurs que d'autres sels bromés ont été utilisés dans la réaction d'ouverture de cet époxyde y compris NH₄Br, bromhydrate d'aniline, bromhydrate de *p*-anisidine et bromhydrate de *p*-toluidine, mais les résultats obtenus n'étaient pas concluants (rendement très faible, formation de polymères, ...).

1.2.4.3.2. L'ouverture par HBr/ROH

La réaction d'addition de HBr au composé **8a** conduit, au reflux de l'isopropanol, à un mélange de deux α -bromoesters, le 2-bromo-2-(2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl) acétate d'isopropyle **14a** et le 2-bromo-2-(2-chloroquinoléin-3-yl) acétate d'isopropyle **15a** avec des rendements respectifs de 62% et 22% (schéma 2.56). On notera que le produit majoritaire formé est l'ester de la quinoléin-2-one **14** (62%), ce résultat étant conforme à celui observé lors de l'hydrolyse acide de dérivés de 2-chloroquinoléine.



Pour confirmer la formation du second produit le 2-bromo-2-(2-chloroquinoléin-3-yl) acétate, nous avons réalisé la même réaction au reflux de l'éthanol absolu. Nous avons isolé le 2-bromo-2-(2-chloroquinoléin-3-yl) acétate d'éthyle **15b** avec un rendement de 27%. On soulignera que si dans l'isopropanol la réaction dure trois heures, dans l'éthanol absolu la réaction est terminée au bout de 45 minutes.

Les composés obtenus ont été séparés par une colonne de gel de silice en utilisant un mélange n-hexane / EtOAc (2/1) comme éluant. Les structures ont été parfaitement élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles: RMN ^1H , RMN ^{13}C et I.R. Les résultats spectroscopiques confirment les structures proposées.

Le composé **14a** présente en Spectroscopie infra-rouge deux bandes d'absorption caractéristiques de groupements fonctionnels majeurs: la fonction carbonyle du groupement ester et celle appartenant au cycle. La première apparaît à 1740.4 cm^{-1} , tandis qu'on trouve la deuxième à 1651.7 cm^{-1} .

L'analyse des spectres RMN ^1H des composés préparés **15** révèle en particulier la présence d'un signal singulet dans l'intervalle [6.12-5.84] ppm attribué au proton en position α du groupement ester. On observe pour le composé **14a** un second signal à 12.97 ppm caractéristique du proton de la fonction amide (NH).

Les spectres RMN du carbone 13 révèlent la présence, à champ magnétique faible, de deux signaux caractéristiques: le premier correspondant au carbone de la fonction carbonyle du groupement amide à 163.1 ppm, le second résonne dans l'intervalle [167.8-167.2] ppm spécifique du carbone de la fonction carbonyle du groupement ester. Le signal correspondant au carbone C_α de l'ester est détecté à champ magnétique fort entre 44.8 et 41.6 ppm.

I.2.4.4. Déplacement nucléophile de l'atome de brome

Les réactions de substitution de l'atome du brome ont été effectuées à la température ambiante dans l'acétonitrile par trois espèces nucléophiles azotées: la pipéridine, la morpholine et l'azoture de sodium. Les diverses substitutions procèdent proprement en donnant les composés attendus avec d'excellents rendements. On notera que le déplacement du brome par la pipéridine ou la morpholine, nécessite la présence d'une base (KHCO_3). La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma 2.567 et les résultats sont réunis dans le tableau 2.7:

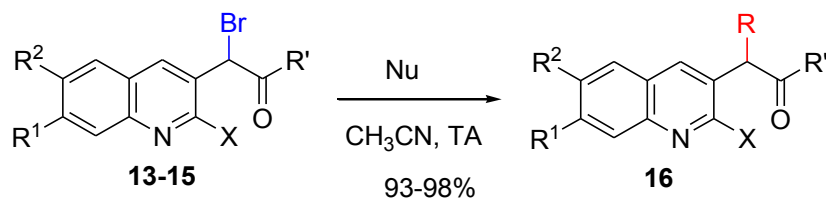


Schéma 2.57

Tableau 2.7: Dérivés d'α-amino amides et α-amino esters **16** préparés

Composé	R ¹	R ²	R	R'	X	Rdt*(%)	T _f (°C)
16a	H	H	Piperidin-N-yl	NHBz	Cl	98	140-142
16b		OCH ₂ O	Piperidin-N-yl	NHBz	Cl	94	184
16c	H	H	morpholin-N-yl	NHBz	Cl	93	132-133
16d	H	H	N ₃	NHBz	Cl	96	173-174
16e	H	H	Piperidin-N-yl	O-iPr	O	97	152-154
16f	H	H	morpholin-N-yl	O-iPr	O	98	180
16g	H	H	N ₃	O-iPr	O	98	119-120

* Rendement en produit pur.

I.2.4.4.1. Etude cristallographique du composé **16e**

Le composé **16e** est obtenu avec un rendement de 97% à partir du composé **15e**, selon la procédure décrite (voir partie expérimentale). Les monocristaux de ce composé ont été obtenus par évaporation lente dans l'acétonitrile.

Le même appareillage, les mêmes techniques et autres logiciels nécessaires à la détermination de structure que ceux décrits précédemment, ont été utilisés, et un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X du composé **16e** a été choisi.

L'essentiel des résultats de l'étude cristallographique par diffraction des rayons X du composé **16e** est résumé dans le tableau 2.7.

Tableau 2.7 : Données cristallographiques de **16e**

$C_{19}H_{24}N_2O_3$	$Z = 2$
$M = 328.07$	$D_x = 1.248 \text{ g cm}^{-3}$
Triclinique, $P-1$	Radiation $Mo K\alpha$
$a = 8.5557(9) \text{ \AA}$	5009 réflexions
$b = 9.9495(9) \text{ \AA}$	mesurées
$c = 10.9729(10) \text{ \AA}$	(après affinement)
$\alpha = 94.200(4)^\circ$	$S = 1.051$
$\beta = 92.322(4)^\circ$	$\mu = 0.085 \text{ mm}^{-1}$
$\gamma = 110.819(4)^\circ$	$T = 293(2) \text{ K}$
$V = 868.51(14) \text{ \AA}^3$	$0.18 \times 0.15 \times 0.12 \text{ mm}$

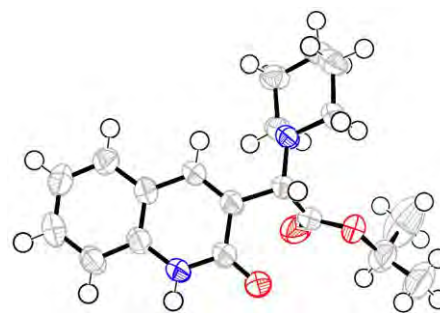


Figure 2.14: ORTEP-plot de **16e**

La représentation ORTEP-plot du composé **16e** montre la présence d'un noyau quinolin-2-one lié en position 3 à un carbone porteur d'une pipéridin-N-yle et d'un ester d'isopropyle (Fig. 2.14). L'empilement de la structure est stabilisé par des liaisons intra- et intermoléculaires $[C-H \cdots O]$ fortes, et autres interactions de type van Der Waals formant un réseau bidimensionnel de molécules, renforçant ainsi la cohésion de la structure.

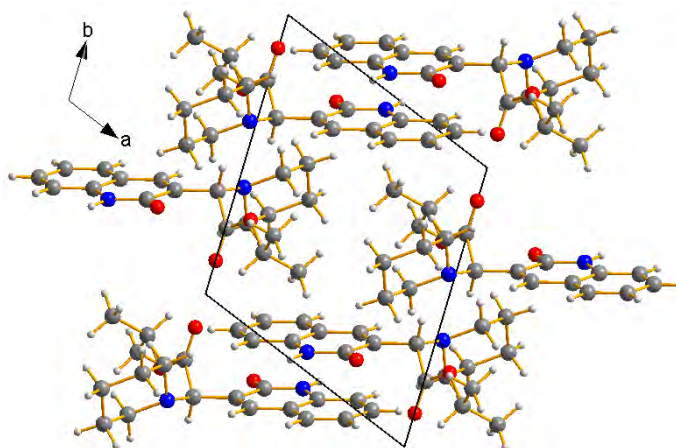
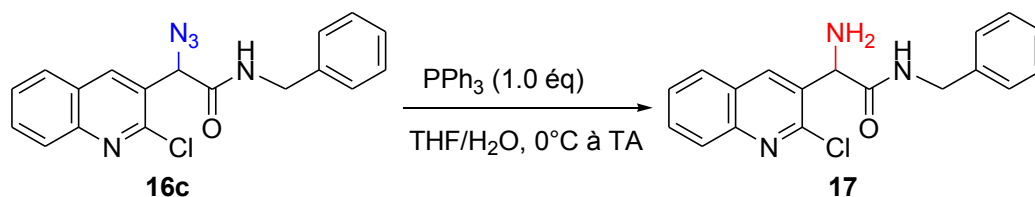


Figure 2.15: Empilement de la structure de **16e**

Nous avons également procédé à la transformation de la fonction azide (composé **16c**) en amine. Dans cet objectif, et parmi les différentes méthodes décrites dans la littérature, notre choix s'est porté sur la réaction de Staudinger (ou aza-Wittig), laquelle permet de réduire

sélectivement et dans des conditions douces, la fonction azide en amine libre.³²³ En effet, l'addition de 1.0 équivalent de PPh₃ dissous dans le THF et de quelques gouttes d'eau à une solution de 2-azido-N-benzyl-2-(2-chloroquinoléin-3-yl)acétamide **16c** dans le THF, donne le 2-amino-N-benzyl-2-(2-chloroquinoléin-3-yl) acétamide **17** avec un rendement de 58% après purification par chromatographie sur colonne en utilisant de l'acétate d'éthyle / n -hexane (1/2) comme éluant. La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma 2.58.



La structure moléculaire de cet α -aminoamide a été mise en évidence par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H et RMN ¹³C).

On observe, en spectroscopie Infra-Rouge, une bande intense de fréquence 1741.4 cm⁻¹, caractéristique de la fonction carbonyle du groupement amide.

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire, le spectre RMN ¹H présente un signal singulet caractéristique du proton en position α du groupement amide (géminal du groupement amine) qui résonne à 4.97 ppm. Le spectre RMN du carbone 13 montre un signal à champ magnétique faible à 171.4 ppm caractéristique du carbone de la fonction carbonyle du groupement amide. Il présente également un signal à champ magnétique fort à 57.3 ppm assigné au carbone hybridé sp³ porteur du groupement amine.

Une seconde approche dans la préparation des α -amino esters qui consiste en une réaction one-pot à partir des époxydes a été également testée. Un mélange d' α,α -dicynoépoxydes, de HBr 47% est porté au reflux de l'éthanol absolu durant le temps nécessaire à la disparition du produit de départ (CCM). L'alcool résiduel est éliminé sous pression réduite puis on ajoute dans le même pot le nucléophile (pipéridine ou morpholine)

³²³ (a) N. Nepomniaschiy, V. Grimminger, A. Cohen, S. Digiovani, H. Lashuel, A. Brik, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5243-5246; (b) M. Vaultier, N. Knouzi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 763-764; (c) H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta*, **1919**, *2*, 635-646.

dans l'acétonitrile et laisse sous agitation à la température ambiante (suivi par CCM). Après traitement de la réaction, on obtient bien les produits attendus mais avec des rendements nettement plus faibles que ceux obtenus à partir des α -bromoesters correspondants. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit et les résultats obtenus rassemblés dans le tableau 2.8.

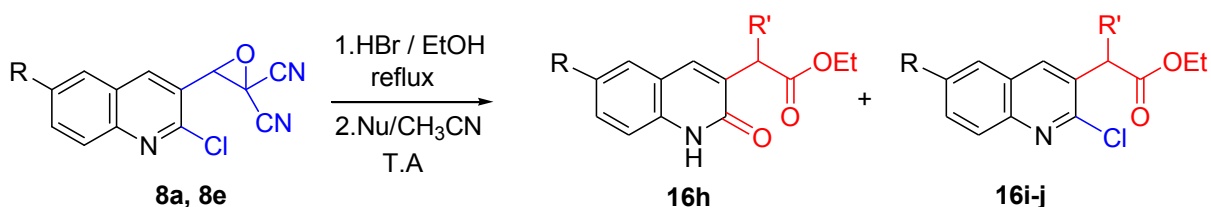


Schéma 2.59

Tableau 2.8: Dérivés d' α -amino esters **16h-j** préparés selon la réaction one-pot.

Composé	R	R'	X	Rdt*(%)	T _f (°C)
16h	H	morpholin-N-yl	O	14	157
16i	H	Piperidin-N-yl	Cl	9	>260
16j	OMe	Piperidin-N-yl	Cl	42	147-148

* Rendement en produit pur.

La quinolonone dérivée du composé **8e** n'a pas été isolée du fait que le but recherché est la confirmation de la structure du composé où l'atome du chlore est conservé.

Les structures des composés synthétisés **16h-16j** ont été parfaitement élucidées par les méthodes spectroscopiques et analytiques usuelles et sont conformes à celles attendues.

L'analyse des résultats spectroscopiques montre en spectroscopie infra-rouge la présence des bandes d'absorption fortes caractéristiques de la fonction carbonyle du groupement ester et celle du groupement amide. La première apparaît dans l'intervalle [1749.1-1717.3] cm^{-1} , et la seconde dans le domaine [1649.8-1644.9] cm^{-1} .

L'examen des spectres RMN ^1H des produits préparés montre en particulier, la présence des deux signaux singulets caractéristiques attendus. Le premier caractéristique du proton du groupement amide (NH), des composés **16e-h**, résonne à champ magnétique faible dans

l'intervalle [12.88-12.51] ppm, et le second signal attribué au proton en position α du groupement ester ou amide dans la zone [5.90-4.59] ppm.

En spectroscopie RMN du carbone 13, on observe la présence, à champ magnétique faible de deux signaux caractéristiques: le premier attribué au carbone de la fonction carbonyle du groupement amide dans l'intervalle [163.8-163.1] ppm, alors que le second qui est détecté à [169.9-168.0] ppm est assigné au carbone du groupement carbonyle de la fonction ester. Le signal correspondant au carbone C_{α} de l'ester apparait à champ magnétique moyen dans l'intervalle [60.6-60.8] ppm.

Pour confirmer la structure du composé **16h**, il a été soumis à une analyse par diffraction des rayons X. Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X pour les composés **16h** a été choisi. Le monocristal a été obtenu par évaporation lente dans le dichlorométhane.

Le même appareillage, les mêmes techniques et autres logiciels nécessaires à la détermination de structure du composé **16h** que ceux décrits précédemment, ont été utilisés.

L'essentiel des résultats de l'étude cristallographique par diffraction des rayons X des composés **16h** est résumé dans le tableau 2.9, et la représentation ORTEP-plot est illustrée dans la figure ci-dessous :

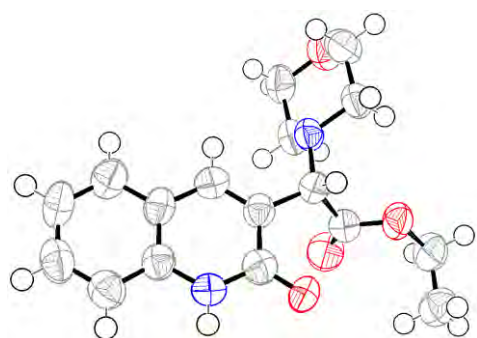


Tableau 2.9 : Données cristallographiques de **16h**

$C_{17}H_{20}N_2O_4$	$Z = 4$
$M = 316.35$	$D_x = 1.34 \text{ g cm}^{-3}$
Monoclinique, $P 2_1/n$	Radiation $Mo K\alpha$
$a = 6.2813(16) \text{ \AA}$	2774 réflexions mesurées
$b = 16.694(5) \text{ \AA}$	(après affinement)
$c = 14.989(4) \text{ \AA}$	$S = 1.016$
$\beta = 93.69(2)^\circ$	$\mu = 0.096 \text{ mm}^{-1}$
$V = 1568.5(8) \text{ \AA}^3$	$T = 150(2) \text{ K}$
	0.33 x 0.12 x 0.07 mm

Figure 2.16: ORTEP-plot du composé **16h**

L'analyse de l'empilement de la structure cristalline montre que celle-ci se développe dans le plan (-1-1-1) en Y (alternance de Y et de Y renversé), et il est stabilisé par des liaisons intermoléculaires $[NH \cdots O]$ fortes et interactions de type van Der Waals et $\pi \cdots \pi$ classiques formant un réseau tridimensionnel renforçant la cohésion de la structure.

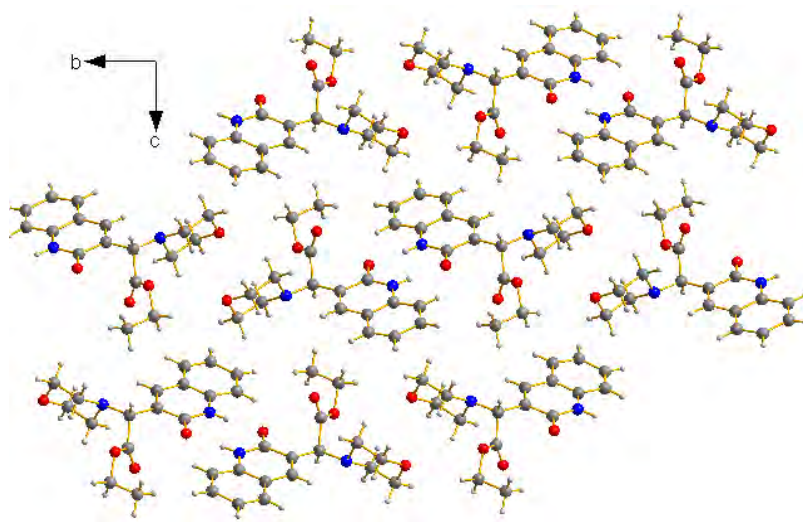


Figure 2.17: Empilement de la structure de **16h**

I.2.5. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons donné un aperçu bibliographique sur la réactivité des époxydes où nous avons signalé qu'elle est dominée par les réactions d'ouverture du cycle par des espèces nucléophiles, plus particulièrement par des amines, le plus souvent en présence de catalyseurs, et que la majorité des études menées dans ce sens sont réalisées sur des époxydes terminaux. Nous avons également évoqué l'importance de ces réactions dans le domaine biologique. Nous avons ensuite abordé la réactivité des α,α -dicyano-oxiranes et α -cyano- α -alkoxycarbonyloxiranes en donnant un rappel bibliographique englobant la grande majorité des réactions effectuées sur ces époxydes fonctionnalisés par des groupements électroattracteurs.

En effet, la structure polyfonctionnelle de ces composés leur confère une réactivité très particulière (addition nucléophile, réduction, cycloaddition,...) donnant ainsi accès à une large variété de dérivés cycliques, acycliques et autres hétérocycliques. Dans les réactions d'ouverture par des nucléophiles, les deux carbones de ces époxydes réagissent en tant qu'électrophiles potentiels. Le mécanisme réactionnel débute par la protonation de l'oxygène du cycle, suivie de l'attaque régiosélective du nucléophile sur le centre le plus électropositif. Il se trouve également que ces époxydes réagissent de deux manières différentes *vis-à-vis* du même agent nucléophile.

Les 2-cyano-2-éthoxycarbonyloxiranes quinoléiques se sont montrés très peu réactifs, les différentes tentatives d'ouverture nucléophile de ces époxydes se sont avérées vaines.

Nous avons par ailleurs, pu synthétiser une gamme variée de composés inédits par ouverture directe de 2,2-dicyanooxiranes quinoléiques par des mono ou di-nucléophiles azotés ou par l'utilisation d'acide bromhydrique en présence d'amine ou d'alcool.

En effet, l'action d'un excès d'isopropylamine sur le 3-(2,7-diméthoxyquinoléin-3-yl)oxirane-2,2-dicarbonitrile conduit à la formation d'un α -aminoamide. De même, l'addition directe de 1,2-phénylènediamine en tant que réactif bi-nucléophile sur les dérivés de 2,2-dicyano-3-(2-méthoxyquinolin-3-yl) époxydes, nous a permis la synthèse de quatre composés hybrides quinoléine-benzimidazole et quinoléine-quinoxaline dont le rapport dépend des conditions de la réaction. Cette dernière peut être orientée de manière sélective vers la formation de l'un ou de l'autre de ces hybrides en fonction du solvant utilisé, sans qu'il soit nécessaire d'utiliser un hydracide ou un catalyseur.

D'autre part, l'ouverture hautement régiosélective du cycle de 3-(quinoléin-3-yl)oxirane-2,2-dicarbonitrile par addition de *N*-benzylamine et d'alcool (éthanol ou isopropanol), respectivement, en présence d'acide bromhydrique, suivie d'une substitution nucléophile sélective de l'atome de brome en utilisant des nucléophiles azotés appropriés, nous a permis la synthèse de toute une série de composés nouveaux d' α -quinoléin-3-yl- α -aminoamides et α -amino esters, précurseurs d' α -aminoacides avec d'excellents rendements. Nous avons également abordé la synthèse de ce type de composés par l'utilisation de la même séquence réactionnelle mais en un seul pot, les rendements obtenus sont moindres que ceux obtenus en deux étapes.

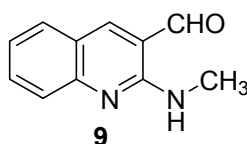
I.2.6. Partie expérimentale

I.2.6.1. Ouverture de 2-cyano-3-(2-chloroquinoléin-3-yl)oxirane-2-carboxylate d'éthyle **8j** par le méthylamine

Mode opératoire : A une solution de 50 mg (0.16 mmol. 1 éq.) de 2-cyano-3-(2-chloroquinoléin-3-yl)oxirane-2-carboxylate d'éthyle **8j** dans 8 mL d'acétonitrile, on ajoute, sous agitation, 16.3 mL de méthylamine 35% dans H₂O goutte à goutte, puis on porte le mélange réactionnel à reflux (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Après 5 heures, on évapore l'acétonitrile sous pression réduite et on extrait par le dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur Na₂SO₄ anhydre et le solvant est ensuite éliminé à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est ensuite chromatographié sur colonne de gel de silice avec un mélange de n-hexane/acétate d'éthyle (2/1) comme éluant, on obtient l'aldéhyde **9** sous forme de solide jaune.

2-méthylaminoquinoléin-3-carbaldéhyde 9

C₁₁H₁₀N₂O
 Masse moléculaire: 186.21
 Rendement:39%
 Solide jaune
 T.Fus. > 260°C



RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 10.01 (s, 1H, CHO), 8.28 (s, 1H, H₄), 8.02 (s_L, 1H, NH), 7.73-7.67 (m, 3H), 7.27 (td, J=8.0, 2.0, 1H, H₆), 3.21 (d, J=4.9, 3H, CH₃).

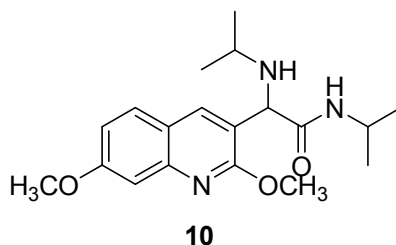
I.2.6.2. Ouverture de (2-méthoxyquinoléin-3-yl) gem.dicyanoépoxydes

I.2.6.2.1. Par l'isopropylamine

Mode opératoire: On dissout sous agitation, 102.6 mg (0.36 mmol.) de 3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl) oxyrane-2,2-dicarbonitrile dans 15 mL de toluène anhydre, on rajoute 3 mL d'isopropylamine et on porte le mélange à reflux. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après une demi-heure de reflux, on observe la disparition de l'époxyde. On maintient le reflux une demi-heure supplémentaire, puis on élimine le toluène à pression réduite et on extrait la phase aqueuse par le dichlorométhane. La phase organique est réunie et séchée sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé, le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice avec un mélange acétate d'éthyle / n-hexane (7/3) comme éluant pour obtenir 25 mg (0.115 mmol.) de l'aldéhyde correspondant et 82 mg (0.237 mmol.) de 2-(2,7-diméthoxyquinolin-3-yl)-N-isopropyl-2-(isopropylamino)acétamide sous forme de solide jaune.

2-(2,7-diméthoxyquinoléin-3-yl)-N-isopropyl-2-(isopropylamino)acétamide 10

C₂₀H₂₈N₂O₃
 Masse moléculaire: 344.45
 Rendement:65%
 Solide jaune
 T.Fus.=113-114°C



IR (KBr) σ_{max} (cm⁻¹) = 794, 1022, 1164, 1373, 1461, 1512, 1620, 1670, 2862, 3290.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (s, 1H, H₄), 7.57 (d, J=8.8, 1H, H₅), 7.43 (d, J=8.2, 1H, NH), 7.20 (d, J=2.5, 1H, H₈), 7.02 (dd, J=8.8, 2.5, 1H, H₆), 4.39 (s, 1H), □.16 (sept, J=6.5, 1H), 4.07 (s, 3H, CH₃), 3.94 (s, 3H, CH₃), 2.83 (sept, J=6.2, 1H), 2.09 (s_L, 1H, NH), 1.25 (d, J=6.5, 3H, CH₃), 1.19 (d, J=6.5, 3H, CH₃), 1.09 (d, J=6.3, 3H, CH₃), 1.06 (d, J=6.3, 3H,

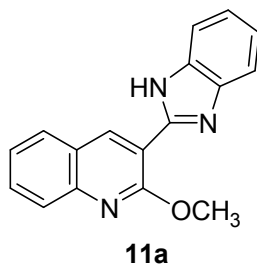
CH₃). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃):** δ 171.5 (C), 160.8 (C), 160.3 (C), 147.5 (C), 137.1 (CH), 128.4 (CH), 121.4 (C), 119.8 (C), 116.4 (CH), 106.0 (CH), 60.2 (CH), 55.4 (CH₃), 50.4 (CH₃), 47.7 (CH), 41.0 (CH), 23.4 (CH₃), 23.0 (CH₃), 22.6 (2xCH₃).

I.2.6.2.2. Par 1,2-phénylènediamine:

Mode opératoire: À une solution de l'époxyde **8g** (3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)oxyrane-2,2-dicarbonitrile) 150 mg (0.53 mmol.) dans 30 mL de toluène ou acétonitrile anhydre, on rajoute 57.72 mg (1 éq.) d'*o*-phénylènediamine et on porte le mélange à reflux. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après sept heures de reflux (20 heures dans le cas de CH₃CN), on évapore le solvant à pression réduite et on extrait la phase aqueuse par le dichlorométhane (3x10 mL). La phase organique est réunie et séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on obtient un solide marron qui est ensuite chromatographié sur une colonne de gel de silice avec un mélange hexane / acétate d'éthyle (3/2) comme éluant. Nous avons isolé deux produits solides, l'un de couleur blanche et l'autre jaune dont le rapport dépend du solvant.

3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-méthoxyquinoline **11a**

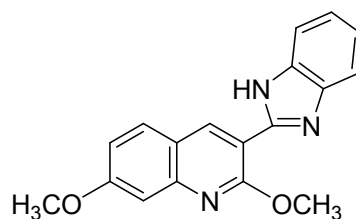
C₁₇H₁₃N₃O
Masse moléculaire: 275,3
Rendement: 61% (15%)
Solide blanc
T.Fus.=191-192°C



IR (KBr) σ_{\max} (cm⁻¹) = 802, 1076, 1261, 1404, 1616, 2958, 3421. **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ 9.36 (s_L, 1H, NH), 7.94-7.89 (m, 2H, H₄ et H₈), 7.84-7.62 (m, 4H, H_{arom.}, H₅ et H₇), 7.52-7.44 (m, 1H, H₆), 7.36-7.30 (m, 2H, H_{arom.}), 4.40 (s, 3H). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃):** δ 158.1 (C), 148.0 (C), 146.5 (C), 139.2 (2xC), 131.1 (CH), 128.5 (2xCH), 127.1 (2xCH), 125.4 (CH), 125.2 (CH), 123.2 (CH), 113.8 (C), 54.4 (CH₃).

3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,7-diméthoxyquinoléine **11b**

C₁₈H₁₅N₃O₂
Masse moléculaire: 305.33
Rendement:60% (28%)
Solide jaune
T.Fus.=247-248°C

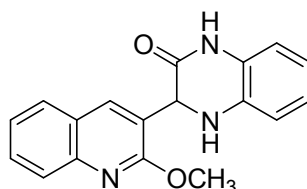


11b

IR (KBr) σ_{\max} (cm⁻¹) = 802, 1076, 1261, 1400, 1616, 2958, 3418. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 9.27 (s_L, 1H, NH), 7.84-7.76 (m, 2H, H₄ et H₅), 7.71 (dd, $J=6.0, 3.2$, 2H, H_{arom.}), 7.33-7.28 (m, 2H, H_{arom.}), 7.22 (d, $J=2.5$, 1H, H₈), 7.11 (dd, $J=8.8, 2.5$, 1H, H₆), 4.39 (s, 3H), 4.01 (s, 3H). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃):** δ 162.1 (C), 158.5 (C), 148.4 (C), 147.8 (C), 138.7 (CH), 135.6 (2C), 129.5 (CH), 122.8 (2xCH), 119.4 (C), 117.6 (CH), 115.6 (2xCH), 110.8 (C), 105.9 (CH), 55.5 (CH₃), 54.1 (CH₃).

3-(2-méthoxyquinoléin-3-yl)-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-one **12a**

C₁₈H₁₅N₃O₂
Masse moléculaire: 305.33
Rendement:30% (78%)
Solide blanc
T.Fus.=201-202°C

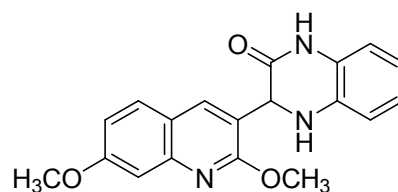


12a

IR (KBr) σ_{\max} (cm⁻¹) = 1095, 1249, 1392, 1508, 1616, 1678, 3433. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃ +DMSO-d₆): δ 9.09 (s_L, 1H, NH), 7.85 (s, 1H, H₄), 7.82 (d, $J=8.3$, 1H, H₈), 7.67-7.56 (m, 2H, H₅ et H₇), 7.36-7.29 (m, 1H, H₆), 6.88-6.80 (m, 2H, H_{arom.}), 6.78-6.70 (m, 1H, H_{arom.}), 6.58 (d, $J=7.8$, 1H, H_{arom.}), 5.46 (s, 1H), 4.16 (s, 3H). **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃ +DMSO-d₆):** δ 168.0 (C), 161.2 (C), 147.5 (C), 137.4 (C), 133.9 (C), 131.2 (CH), 130.9 (C), 129.2 (CH), 127.5 (CH), 126.2 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 123.0 (C), 121.0 (CH), 117.0 (CH), 115.9 (CH), 57.3 (CH), 55.3 (CH₃).

3-(2,7-dimethoxyquinolin-3-yl)-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-one 12b

C₁₉H₁₇N₃O₃
 Masse moléculaire: 335.36
 Rendement: 24% (64%)
 Solide blanc
 T.Fus.=220-222°C

**12b**

IR (KBr) σ_{\max} (cm⁻¹) = 1060, 1257, 1330, 1504, 1612, 1678, 3448. **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 9.55 (s_L, 1H, NH), 7.77 (s, 1H, H₄), 7.44 (d, *J*=8.8, 1H, H₅), 7.16 (d, *J*=2.5, 1H, H₈), 6.96 (dd, *J*=8.8, 2.5, 1H, H₆), 6.88-6.63 (m, 4H, H_{arom.}), 5.48 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.91 (s, 3H). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃)**: δ 166.9 (C), 161.1 (C), 160.3 (C), 148.2 (C), 132.6 (CH), 129.9 (C), 128.7 (CH), 124.9 (CH), 124.1 (C), 120.1 (CH), 119.4 (C), 118.8 (C), 117.6 (CH), 116.6 (CH), 114.3 (CH), 106.0 (CH), 60.4 (CH), 55.7 (CH₃), 53.7 (CH₃).

I.2.6.3. Ouverture des époxydes 2-chloroquinoléiques en milieu acide

I.2.6.3.1. Par le bromhydrate du benzylamine: synthèse de *N*-benzyl-2-bromo-2-(2-chloroquinoléin-3-yl)acétamide 13

- *Préparation du bromhydrate du benzylamine*

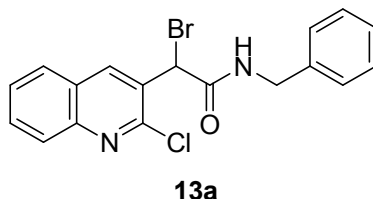
Mode opératoire: Dans un ballon, on introduit de la benzylamine puis on ajoute goutte à goutte, à température ambiante et sous agitation, une solution d'acide bromhydrique à 47% dans l'eau. Un précipité blanc est formé, il est filtré, lavé avec plusieurs fois avec de l'éther diéthylique, puis séché.

- *Réaction d'ouverture de l'époxyde*

Mode opératoire: À une solution de l'époxyde **8a** (500 mg, 1.95 mmol.) dans 10 mL d'acétonitrile, on ajoute un équivalent de bromhydrate du benzylamide (367.5 mg). On abandonne le mélange sous agitation magnétique à température ambiante pendant 4 heures. On refroidit le ballon réactionnel en utilisant un bain de glace, puis on filtre le solide formé qu'on le lave avec de l'acétonitrile glacé.

***N*-benzyl-2-bromo-2-(2-chloroquinoléin-3-yl)acétamide 13a**

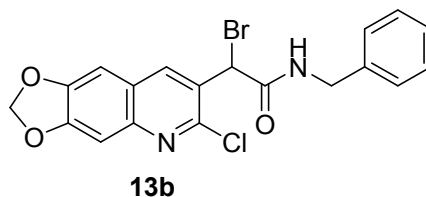
C₁₈H₁₄BrClN₂O
Masse moléculaire: 389.67
Rendement:76%
Solide blanc
T.Fus.=201-202°C



IR (ATR) σ_{\max} (cm⁻¹) = 1553, 1649, 1745, 3017, 3276. **RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆):** δ 9.11 (t, *J*=5.6, 1H), 8.79 (s, 1H, H₄), 7.94 (d, *J*=7.6, 1H, H₈), 7.91 (d, *J*=7.9, 1H, H₅), 7.80-7.73 (m, 1H, H₇), 7.60 (t, *J*=7.6, 1H, H₆), 7.31-7.18 (m, 5H, H_{arom.}), 6.06 (s, 1H), 4.42 (dd, *J*=15.0, 5.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J*=15.0, 5.6 Hz, 1H). **RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆):** δ 165.8 (C), 148.1 (C), 146.4 (C), 140.0 (C), 137.9 (CH), 131.0 (C), 128.7 (CH), 128.0 (2xCH), 127.9 (CH), 127.3 (2xCH), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 119.6 (C), 44.3 (CH), 43.0 (CH₂). **Microanalyse:** calculé pour C₁₈H₁₄BrClN₂O: C, 54.35; H, 3.22; N, 7.46. Trouvé: C, 54.55; H, 3.12; N, 6.91.

***N*-benzyl-2-bromo-2-(6-chloro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinoléin-7-yl)acétamide 13b**

C₁₉H₁₄BrClN₂O₃
Masse moléculaire: 433.68
Rendement:85%
Solide blanc
T.Fus.=220-223°C



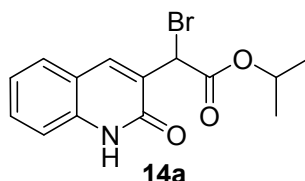
IR (ATR) σ_{\max} (cm⁻¹) = 1498, 1615, 2357, 3956, 3407. **RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆):** δ 8.18 (s, 1H, H₄), 7.41-7.35 (m, 5H, H_{arom.}), 7.32 (s, 1H, H₈), 7.16-7.07 (m, 1H, NH), 7.01 (s, 1H, H₅), 6.17 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.64 (dd, *J*=14.7, 5.8, 1H), 4.53 (dd, *J*=14.7, 5.6, 1H). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃):** δ 166.0 (C), 152.5 (C), 148.8 (C), 146.8 (C), 145.9 (C), 138.2 (CH), 137.2 (C), 129.0 (2xCH), 128.0 (2xCH), 127.4 (CH), 124.4 (C), 119.8 (C), 104.8 (CH), 102.9 (CH₂), 102.4 (CH), 46.7 (CH), 44.7 (CH₂).

I.2.6.3.2. Par HBr/ROH : synthèse de dérivés de 2-bromo-2-(2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl) acétate d'alkyle

Mode opératoire : À une solution de 600 mg (2.34 mmol.) de 3-(2-chloroquinoléin-3-yl) oxirane-2,2-dicarbonitrile **8a** dans 15 mL d'alcool, on ajoute 0.48 mL de l'acide bromhydrique à 47% et on porte le mélange à reflux. Après trois heures (consommation de l'époxyde) on évapore l'alcool sous pression réduite, on reprend par le dichlorométhane, on lave la phase organique avec de l'eau distillée puis on la sèche sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le résidu jaune obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice avec un mélange acétate d'éthyle / n-hexane (1/2) comme éluant.

2-bromo-2-(2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl) acétate d'isopropyle **14a**

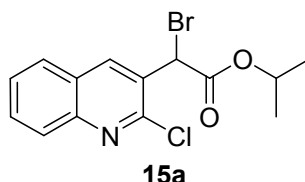
C₁₄H₁₄BrNO₃
Masse moléculaire: 324.17
Rendement: 62%
Solide jaune
T.Fus.=135-136°C



IR (ATR) σ_{\max} (cm⁻¹) = 1537, 1651, 1740, 2108, 3275. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 12.97 (s_L, 1H, NH), 8.65 (s, 1H, H₄), 7.66-7.46 (m, 3H, H₈, H₅, H₇), 7.30-7.24 (m, 1H, H₆), 5.84 (s, 1H), 5.16 (sept, $J=6.2$, 1H), 1.30 (d, $J=6.2$, 6H). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃):** δ 167.8 (C), 163.1 (C), 141.0 (CH), 138.3 (C), 131.4 (C), 128.4 (C), 127.7 (CH), 123.1 (CH), 119.7 (CH), 116.2 (CH), 70.4 (CH), 41.6 (CH), 21.6 (CH₃), 21.5 (CH₃).

2-bromo-2-(2-chloroquinoléin-3-yl) acétate d'isopropyle **15a**

C₁₄H₁₃BrNO₂
Masse moléculaire: 342.62
Rendement: 22%
Huile jaune

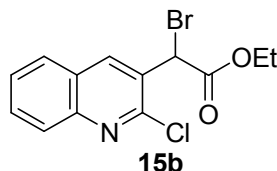


IRMN ¹H (250 MHz, CD₃COCD₃): δ 8.76 (s, 1H, H₄), 8.13 (d, $J=8.1$, 1H, H₈), 8.04-7.96 (m, 1H, H₅), 7.89 (ddd, $J=8.4, 6.8, 1.4$, 1H, H₇), 7.76-7.68 (m, 1H, H₆), 6.12 (s, 1H), 5.12 (sept, $J=6.2$, 1H), 1.29 (d, $J=6.4$, 3H), 1.26 (d, $J=6.4$, 3H). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CD₃COCD₃):**

δ 167.2 (C), 147.9 (C), 140.8 (CH), 139.9 (C), 132.4 (CH), 129.5 (C), 129.1 (CH), 128.6 (2xCH), 127.9 (C), 71.4 (CH), 44.8 (CH), 21.5 (CH₃), 21.4 (CH₃).

2-bromo-2-(2-chloroquinoléin-3-yl) acétate d'éthyle 15b

C₁₃H₁₁BrClNO₂
Masse moléculaire: 328.59
Rendement: 27%
Huile jaune



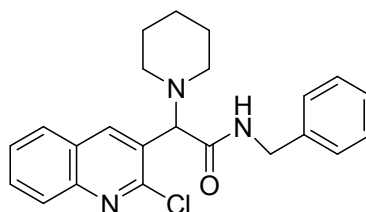
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.66 (s, 1H, H₄), 8.03 (d, $J=8.3$, 1H, H₈), 7.89 (d, $J=8.0$, 1H, H₅), 7.78 (t, $J=7.8$, 1H, H₇), 7.61 (t, $J=7.8$, 1H, H₆), 5.94 (s, 1H), 4.31 (q, $J=7.1$, 2H, CH₂CH₃), 1.33 (t, $J=7.1$, 3H, CH₂CH₃). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃):** δ 167.6 (C), 147.4 (C), 140.2 (CH), 139.9 (C), 131.6 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (C), 127.7 (CH), 127.2 (C), 63.1 (CH₂), 42.6 (CH), 14.0 (CH₃).

I.2.6.4. Substitution nucléophile de l'atome de brome

Mode opératoire général: À une solution contenant 0.5 mmol. du composé 2-bromé **13** (**14** ou **15**) dans l'acétonitrile (30 mL), on ajoute 0.75 mmol. (1.5 éq.) du nucléophile approprié (4.1 éq. Pour NaN₃) et 0.75 mmol. (1.5 éq.) de bicarbonate de potassium (uniquement pour la pipéridine et la morpholine) et on abandonne le mélange sous agitation à température ambiante. L'avancement de la réaction est suivi par CCM, quand le réactif bromé est totalement consommé, on évapore l'acétonitrile et on reprend par le dichlorométhane, qu'on le lave avec de l'eau distillée. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, on évapore le solvant sous pression réduite. Le solide obtenu est ensuite lavé avec de l'acétonitrile glacé pour donner le produit pur correspondant.

***N*-benzyl-2-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)acétamide 16a**

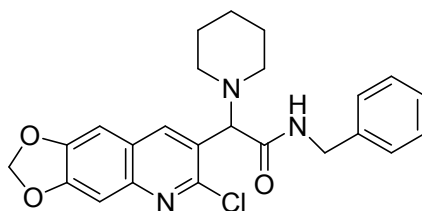
C₂₃H₂₄ClN₃O
 Masse moléculaire: 393.91
 Rendement:98%
 Solide blanc
 T.Fus.=140-142°C

**16a**

IR (ATR) σ_{\max} (cm⁻¹) = 1546, 1644, 1749, 3271. **RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆)**: δ 8.58 (s_L, 1H, NH), 8.44 (s, 1H, H₄), 7.93 (d, *J*=8.4, 1H, H₈), 7.84 (d, *J*=8.1, 1H, H₅), 7.71 (ddd, *J*=8.4, 7.0, 1.2, 1H, H₇), 7.56 (dd, *J*=8.1, 7.0 Hz, 1H, H₆), 7.29-7.11 (m, 5H, H_{arom.}), 4.70 (s, 1H), 4.39 (d, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.53-2.49 (m, 4H), 1.64-1.48 (m, 4H), 1.32-1.47 (m, 2H). **RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆)**: δ 168.0 (C), 149.5 (C), 145.4 (C), 138.4 (C), 137.5 (CH), 129.4 (C), 127.1 (CH), 126.8 (2xCH), 126.4 (CH), 126.2 (2xCH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 118.7 (C), 68.8 (CH), 50.8 (2xCH₂), 41.7 (CH₂), 24.5 (2xCH₂), 22.6 (CH₂).

***N*-benzyl-2-(6-chloro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinoléin-7-yl)-2-(piperidin-1-yl)acétamide 16b**

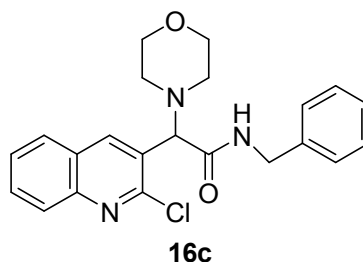
C₂₄H₂₄ClN₃O₃
 Masse moléculaire: 437.92
 Rendement:94%
 Solide blanc
 T.Fus.=184°C

**16b**

IR (ATR) σ_{\max} (cm⁻¹) = 1544, 1647, 1745, 3270. **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 8.19 (t, *J*=5.7, 1H, NH), 8.04 (s, 1H, H₄), 7.28-7.19 (m, 5H, H_{arom.}), 7.17 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.58 (dd, *J*=15.0, 6.0, 2H), 2.45-2.34 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 4H), 1.40-1.28 (m, 2H). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃)**: δ 169.4 (C), 150.9 (C), 148.1 (C), 147.5 (C), 144.4 (C), 137.8 (C), 137.5 (CH), 127.7 (2xCH), 126.7 (2xCH), 126.4 (CH), 125.2 (C), 123.3 (C), 103.5 (CH), 102.0 (CH), 101.3 (CH₂), 69.5 (CH), 51.3 (2xCH₂), 42.3 (CH₂), 25.3 (2xCH₂), 23.2 (CH₂).

***N*-benzyl-2-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2-morpholinoacetamide 16c**

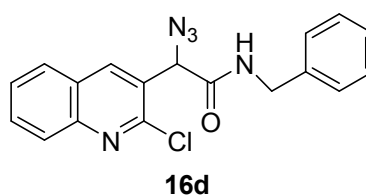
C₂₂H₂₂ClN₃O₂
Masse moléculaire: 395.88
Rendement: 93%
Solide blanc
T.Fus.=132-133°C



IR (ATR) σ_{\max} (cm⁻¹) = 1545, 1646, 1740, 3275. **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 8.11 (s, 1H, H₄), 8.01 (d, *J*=8.3, 1H, H₈), 7.85-7.73 (m, 2H, H₅, H₇), 7.60 (ddd, *J*=8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1H, H₆), 7.45-7.30 (m, 5H, H_{arom.}), 4.80 (s, 1H), 4.62 (dd, *J*=14.7, 6.0 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J*=14.7, 5.7, 1H), 3.72 (t, *J*=4.6, 4H), 2.70-2.50 (m, 4H). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃)**: δ 169.4 (C), 151.1 (C), 147.3 (C), 139.8 (C), 138.0 (CH), 131.2 (CH), 129.0 (2xCH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (3xCH), 127.5 (CH), 127.1 (C), 127.0 (C), 70.6 (CH), 67.1 (2xCH₂), 51.5 (2xCH₂), 43.8 (CH₂). **Microanalyse**: calculé pour C₂₂H₂₂ClN₃O₂: C, 66.75; H, 5.60; N, 10.61. Trouvé: C, 66.81; H, 5.57; N, 10.65.

***N*-benzyl-2-(2-chloroquinoléin-3-yl)acétamide 16d**

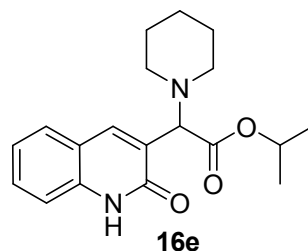
C₁₈H₁₄ClN₅O
Masse moléculaire: 351.79
Rendement: 96%
Solide blanc
T.Fus.=173-174°C



IR (ATR) σ_{\max} (cm⁻¹) = 1547, 1646, 1740, 3275. **RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆)**: δ 8.93 (t, *J*=5.8, 1H, NH), 8.28 (s, 1H, H₄), 7.93 (d, *J*=8.3, 1H, H₈), 7.83 (d, *J*=7.9, 1H, H₅), 7.73 (ddd, *J*=8.3, 7.0, 1.3, 1H, H₇), 7.58 (dd, *J*=7.9, 7.0, 1H, H₆), 7.28-6.93 (m, 5H, H_{arom.}), 5.46 (s, 1H), 4.40 (d, *J*=5.8, 2H). **RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆)**: δ 166.2 (C), 148.6 (C), 146.0 (C), 137.4 (C), 137.2 (CH), 130.2 (C), 127.4 (2xCH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 126.9 (2xCH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 125.7 (C), 61.5 (CH), 42.5 (CH₂).

2-(2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl) acétate d'isopropyle 16e

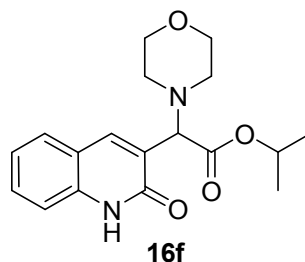
C₁₉H₂₄N₂O₃
 Masse moléculaire: 328.41
 Rendement: 97%
 Solide blanc
 T.Fus.=152-154°C



IR (ATR) σ_{\max} (cm⁻¹) = 1546, 1644, 1743, 2927, 3275. **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ 12.51 (s_L, 1H), 7.93 (s, 1H, H₄), 7.63 (d, $J=7.8$, 1H, H₈), 7.56-7.40 (m, 2H, H₅ et H₇), 7.24 (ddd, $J=8.2, 7.1, 1.2$, 1H, H₆), 5.15 (sept, $J=6.2$, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 4H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 6H). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃):** δ 169.9 (C), 163.9 (C), 138.1 (C), 138.0 (CH), 130.3 (C), 128.1 (C), 122.6 (CH), 120.0 (CH), 119.8 (CH), 115.9 (CH), 68.3 (CH), 66.9 (CH), 52.2 (2xCH₂), 26.4 (2xCH₂), 24.5 (CH₂), 22.2 (CH₃), 21.9 (CH₃). **Microanalyse:** calculé pour C₁₉H₂₄N₂O₃: C, 69.49; H, 7.37; N, 8.53. Trouvé: C, 70.01; H, 7.36; N, 8.55.

2-morpholino-2-(2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl) acétate d'isopropyle 16f

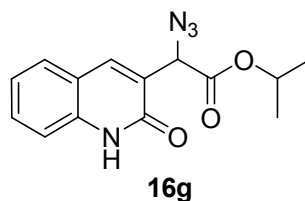
C₁₈H₂₂N₂O₄
 Masse moléculaire: 330.38
 Rendement: 98%
 Solide blanc
 T.Fus.=180°C



IR (ATR) σ_{\max} (cm⁻¹) = 1568, 1649, 1717, 2927, 3279. **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ 12.59 (s_L, 1H, NH), 8.05 (s, 1H, H₄), 7.63 (d, $J=7.8$, 1H, H₈), 7.59-7.40 (m, 2H, H₅ et H₇), 7.28-7.22 (m, 1H, H₆), 5.15 (sept, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.82 (t, $J=4.5$, 4H), 2.84-2.67 (m, 4H), 1.30 (d, $J=6.2$, 3H), 1.25 (d, $J=6.2$, 3H). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃):** δ 169.8 (C), 163.8 (C), 139.0 (CH), 138.1 (C), 130.7 (C), 128.2 (C), 127.6 (CH), 122.8 (CH), 119.8 (CH), 115.9 (CH), 68.7 (CH), 67.3 (2xCH₂), 66.1 (CH), 51.3 (2xCH₂), 22.1 (CH₃), 21.8 (CH₃). **Microanalyse:** calculé pour C₁₈H₂₂N₂O₄: C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48. Trouvé: C, 65.74; H, 6.46; N, 8.36.

2-azido-2-(2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl) acétate d'isopropyle 16g

C₁₄H₁₄N₄O₃
Masse moléculaire: 286.29
Rendement: 98%
Solide jaune
T.Fus.=119-120°C



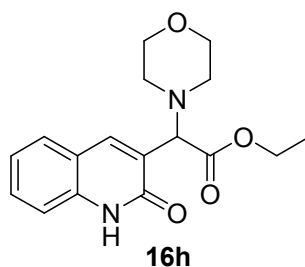
IR (ATR) σ_{\max} (cm⁻¹) = 1549, 1646, 1738, 2109, 3277. **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ 12.88 (s_L, 1H, NH), 7.94 (s, 1H, H₄), 7.63 (d, $J=7.5$, 1H, H₈), 7.57 (dd, $J=7.9$, 0.8, 1H, H₅), 7.48 (d, $J=8.0$, 1H, H₇), 7.33-7.24 (m, 1H, H₆), 5.28 (s, 1H), 5.24 (sept, $J=6.2$, 1H), 1.34 (d, $J=6.2$, 3H), 1.25 (d, $J=6.2$, 3H). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃):** δ 168.2 (C), 163.1 (C), 139.2 (CH), 138.5 (C), 131.4 (C), 128.3 (C), 126.8 (CH), 123.2 (CH), 119.4 (CH), 116.3 (CH), 70.4 (CH), 60.8 (CH), 21.9 (CH₃), 21.7 (CH₃). **Microanalyse:** calculé pour C₁₄H₁₄N₄O₃: C, 58.73; H, 4.93; N, 19.57. Trouvé: C, 59.02; H, 4.85; N, 19.60.

I.2.6.5. La réaction one pot

Mode opératoire : À 600 mg (2.34 mmol.) de 3-(2-chloroquinoléin-3-yl) oxirane-2,2-dicarbonitrile **8a** dissous dans 15 mL d'éthanol absolu, on ajoute 0.48 mL d'acide bromhydrique à 47% et on porte le mélange à reflux. Après 45 minutes (consommation de l'époxyde) on évapore l'alcool sous pression réduite, et on ajoute le nucléophile (1.5 éq.) dissous dans l'acétonitrile et le bicarbonate de potassium (1.5 éq.) puis abandonne le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante. Après évaporation du solvant, on extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, filtre puis évapore le solvant. Le résidu obtenu est dissous dans l'acétonitrile puis abandonné au réfrigérateur pendant quelques jours : le composé **16h** précipite.

2-morpholino-2-(2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl) acétate d'éthyle 16h

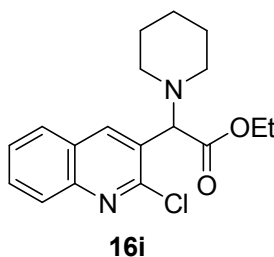
C₁₈H₂₀N₂O₄
Masse moléculaire: 316.35
Rendement: 14%
Solide blanc
T.Fus.=157°C



RMN ^1H (250 MHz, pyridine- d_5): δ 13.60 (s, 1H, NH), 8.64 (s, 1H, H₄), 8.08 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, H₈), 7.90-7.86 (m, 2H, H₅ et H₇), 7.61-7.53 (m, 1H, H₆), 5.37 (s, 1H), 4.70-4.63 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.19 (t, $J=4.4$, 4H), 3.37-3.17 (m, 4H), 1.54 (td, $J=7.0$, 1.2, 3H, CH_2CH_3). **RMN ^{13}C (62.9 MHz, pyridine- d_5):** δ 170.3 (C), 162.8 (C), 139.4 (C), 138.3 (CH), 130.6 (C), 129.3 (C), 128.6 (CH), 123.2 (CH), 120.0 (CH), 115.4 (CH), 67.5 (2x CH_2), 66.8 (CH), 60.8 (CH_2), 51.6 (2x CH_2), 14.4 (CH_3).

2-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)acétate d'éthyle **16i**

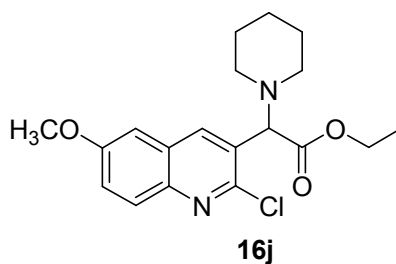
$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$
Masse moléculaire: 332.82
Rendement: 9%
Solide marron
T.Fus. >260°C



RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 8.51 (s, 1H, H₄), 8.04 (d, $J=8.4$, 1H, H₈), 7.90 (d, $J=8.1$, 1H, H₅), 7.79-7.72 (m, 1H, H₇), 7.62-7.54 (m, 1H, H₆), 4.70 (s, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.57-2.49 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 4H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.33 (t, $J=7.1$, 3H, CH_2CH_3).

2-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-2-(piperidin-1-yl)acétate d'éthyle **16j**

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$
Masse moléculaire: 362.85
Rendement: 42%
Solide jaune
T.Fus. =147-148°C

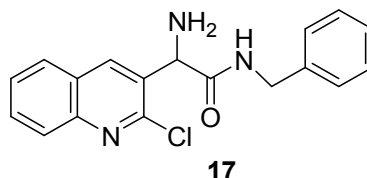


RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.69 (s, 1H, H₄), 8.65 (s, 1H, H₅), 8.03 (d, *J*=9.1, 1H, H₈), 7.34 (dd, *J*=9.0, 2.7, 1H, H₆), 4.90 (s, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H, CH₂CH₃), 3.78 (s, 3H), 2.90-2.52 (m, 4H), 1.67-1.47 (m, 4H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.18 (td, *J*=7.1, 1.3, 3H, CH₂CH₃).

1.2.6.6. Réduction de l'azide: synthèse de 2-amino-*N*-benzyl-2-(2-chloroquinoléin-3-yl) acétamide **17**

Mode opératoire: A une solution prérefroidie de 2-azido-*N*-benzyl-2-(2-chloroquinoléin-3-yl) acétamide **16c** (86.3 mg, 0.24 mmol.) dans le THF (5 mL), puis on ajoute, goutte à goutte, à 0°C une solution de triphénylphosphine (64.3 mg, 1 éq.) dans le THF (5 mL), suivie de quatre gouttes d'eau. On abandonne le mélange sous agitation à la température ambiante pendant 24 heures. On chasse le solvant sous pression réduite, puis le solide rose obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en utilisant un mélange acétate d'éthyle / *n*-hexane (1/2) comme éluant.

C₁₈H₁₆ClN₃O
Masse moléculaire: 325.79
Rendement: 58%
Solide jaune
T.Fus.=144-145°C



IR (ATR) σ_{\max} (cm⁻¹) =1547, 1646, 1741, 3276, 3368. **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ 8.11 (s, 1H, H₄), 8.01 (d, *J*=8.3, 1H, H₈), 7.85-7.45 (m, 4H, NH, H₅, H₇, H₆), 7.40-7.30 (m, 5H, H_{arom.}), 4.97 (s, 1H), 4.61 (dd, *J*=14.7, 6.0, 1H), 4.51 (dd, *J*=14.7, 5.8, 1H), 2.07 (s_L, 2H, NH₂). **RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃):** δ 171.4 (C), 149.8 (C), 147.0 (C), 138.1 (C), 137.8 (CH), 133.5 (C), 130.8 (CH), 128.8 (2xCH), 128.2 (CH), 128.0 (2xCH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (C), 57.3 (CH), 43.7 (CH₂).

PARTIE II :

*SYNTHESE ET ETUDE DE LA
TRANSPOSITION DU GROUPEMENT
NITRO DE DERIVES DE 1-METHYL-
5-NITROIMIDAZOLES-2-
SUBSTITUES*

II.1. Introduction

L'imidazole est un hétérocycle aromatique à cinq chaînons porteur de deux atomes d'azote (diazole). C'est un alcaloïde hautement polaire, soluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques polaires. C'est également un noyau essentiel dans les systèmes biologiques puisqu'il entre dans la composition de la théophylline, qui est un stimulant du système nerveux central et qu'on retrouve dans les feuilles de thé et les grains de café. On retrouve cette molécule de structure particulière dans d'importants blocs de construction biologiques, tels que l'adénine, la guanine, l'histidine, la thiamine (vitamine B1) et plusieurs autres biomolécules.³²⁴ L'imidazole et ses dérivés, dont l'origine peut être naturelle, semi-synthétique ou totalement synthétique, présentent également des propriétés biologiques et pharmaceutiques intéressantes d'où son utilisation dans divers domaines tels que celui de la pharmacie, la médecine, des cosmétiques, la parfumerie, ainsi que dans celui de la chimie de coordination, la photoluminescence, la biochimie des métalloenzymes (métalloprotéases),...³²⁵ En effet, la présence de cet hétérocycle de grande stabilité thermique confère à certains composés imidazoliques des propriétés physicochimiques uniques d'où leur utilisation dans la synthèse des OLEDs.³²⁶ Le noyau imidazole de l'histidine est reconnu comme un ligand intéressant en chimie bio-inorganique (hémoprotéines).³²⁷ De même, les composés à noyau imidazole ont trouvé également des applications dans le domaine de la synthèse organique (intermédiaire-clé, solvants verts (liquides ioniques), ...), de la catalyse et dans le secteur industriel et technologique (inhibiteurs de corrosion, retardateur de flammes, photographie, électronique...)⁹.

Parmi les dérivés de l'imidazole, les nitroimidazoles représentent une classe particulière composée principalement de substances bioactives dont le spectre d'action est, en général, lié à la position du groupement nitro sur le noyau imidazole. Nous donnerons dans ce qui suit un aperçu sur l'intérêt des dérivés de l'imidazole en général et des nitroimidazoles en particulier

³²⁴ (a) M. Boiani, M. Gonzalez, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 409-424; (b) L. De Luca, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1-23; (c) H. Du, Y. He, S. Rasapalli, C. J. Lovely, *Synlett*, **2006**, *7*, 965-992; (d) A. Das, S. A. Trammell, M. H. Hecht, *Biophys. Chem.* **2006**, *123*, 102-112; (e) G. Ataie, A. A. Moosavi-Movahedi, A. A. Saboury, G. H. Hakimelahi, J. R. Hwu, S. C. Tsay, *Int. J. Biol. Macromol.* **2000**, *27*, 29-33.

³²⁵ (a) Y. Sato, Y. Onozaki, T. Sugimoto, H. Kurihara, K. Kamijo, C. Kadowaki, T. Tsujino, A. Watanabe, S. Otsuki, M. Mitsuya, M. Iida, K. Haze, T. Machida, Y. Nakatsuru, H. Komatani, H. Kotani, Y. Iwasawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4673-4678; (b) C. Foulon, C. Danel, C. Vaccher, S. Yous, J. -P. Bonte, J. -F. Goossens, *J. Chromatogr. A*, **2004**, *1035*, 131-136; (c) W. Lin, L. Long, L. Yuan, Z. Cao, B. Chen, W. Tan, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5577-5588; (d) Y. -P. Tong, S. -L. Zheng, X. -M. Chen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3734-3741; (e) L. Bu, T. Sawada, Y. Kuwahara, H. Shosenji, K. Yoshida, *Dyes Pigments*, **2003**, *59*, 43-52.

³²⁶ T. -T. Wang, G. -C. Zeng, H. -P. Zeng, P. -Y. Liu, R. -X. Wang, Z. -J. Zhang, Y. -L. Xiong, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6325-6329.

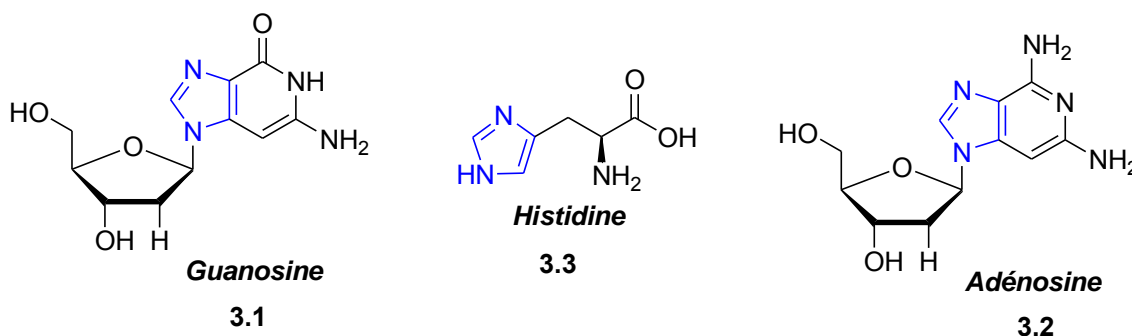
³²⁷ W. N. Lipscomb, N. Starter, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2375-2433.

(propriétés physicochimiques, synthèse, réactivité, applications), et nous exposerons les résultats obtenus dans notre étude de la réaction de transposition de 5-nitroimidazole-2-substitués en leurs dérivés correspondants, les 4-nitroimidazoles.

II.2. Les dérivés de l'imidazole : intérêt et application

II.2.1. Les dérivés de l'imidazole

L'imidazole se réfère à la molécule mère, tandis que les dérivés imidazoliques représentent une classe d'hétérocycles possédant une structure en anneau similaire, mais porteurs de divers substituants.³²⁸ Le noyau imidazolique constitue le motif de base d'une importante variété de composés naturels bioactifs tels que : la purine, la guanosine, l'histidine et autres protéines et hormones associées, et les acides nucléiques. De même de nombreux médicaments contiennent un noyau imidazole.^{329,330,331}



Le plus connu est l'histidine qui est un acide aminé naturel présent dans de nombreuses protéines et autres enzymes. L'histidine peut être convertie en histamine (décarboxylation),³³² qui est une composante de la toxine responsable d'allergies (urticaires). La relation entre ces deux molécules est représentée sur le schéma 3.1.

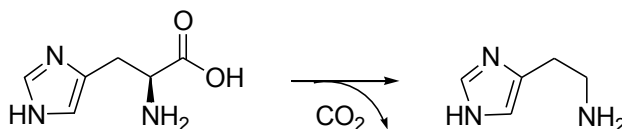


Schéma 3.1

³²⁸ R. A. Katritzky, C. W. Rees, «*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*»; Ed. Pergamon Press, **1984**, Vol. 5, 469-498.

³²⁹ M. R. Grimmett, «*Imidazole and Benzimidazole Synthesis*»; Ed. Academic Press, **1997**.

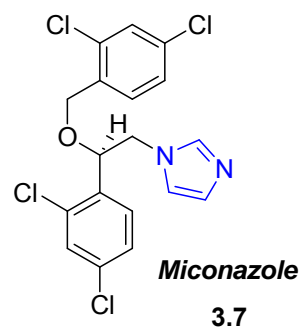
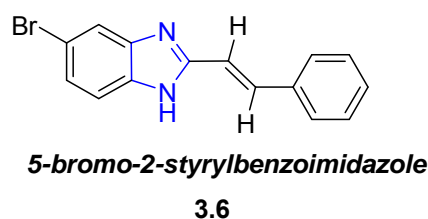
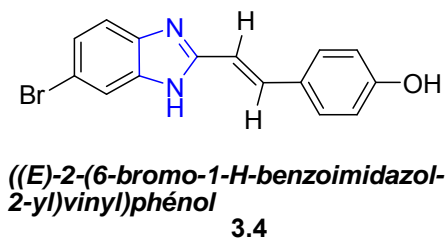
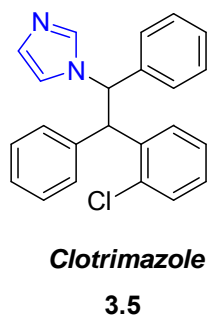
³³⁰ E. G. Brown, «*Ring Nitrogen and Key Biomolecules*»; Ed. Kluwer Academic Press, **1998**.

³³¹ A. F. Pozharskii, «*Heterocycles in Life and Society*»; Ed. John Wiley & Sons, **1997**.

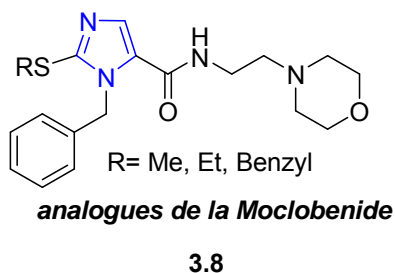
³³² R. D. Crouch, J. L. Howard, J. L. Zile, K. H. Barker, *J. Chem. Educ.* **2006**, 83, 1658-1660.

Ainsi l'incorporation du noyau imidazole est d'une importance stratégique dans la synthèse de médicaments à spectre pharmacologique aussi large que diversifié.³³³ Un certain nombre de dérivés de l'imidazole synthétiques sont présents dans de nombreux fongicides,³³⁴ bactéricides,³³⁵ anti-inflammatoires, analgésiques,³³⁶ et autres antihypertenseurs,³²⁶..... Il est également présent dans les médicaments anticancéreux³³⁷ telle la mercaptopurine qui est un analogue de la purine qui possède des propriétés immunosuppressives et cytostatiques remarquables, et qui a trouvé son utilisation dans le traitement de leucémies.³³⁸ Nous donnerons dans ce qui suit quelques exemples choisis parmi les dérivés de l'imidazole et autres composés apparentés d'importance médicinale.

➤ Antifongiques et Antibactériens :



➤ Antidépresseifs:



³³³ K. Shalini, B. Kumarsharma, N. Kumar, *Der chemica sinika*, **2010**, *1*, 36-47.

³³⁴ D. Zampieri, M. G. Mamolo, L. Vio, E. Banfi, G. Scialino, M. Fermeglia, M. Ferrone, S. Pricl, *Bioor. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7444-7458.

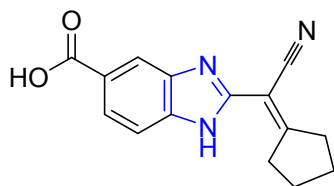
³³⁵ P. Gupta, S. Hameed, R. Jain, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 805-814.

³³⁶ A. Puratchikodya, M. Doble, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1083-1090.

³³⁷ H. M. Refaat, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2949-2956.

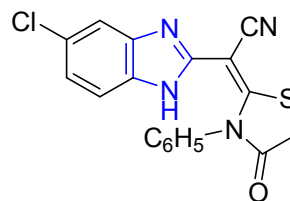
³³⁸ E. V. Aleksandrova, P. M. Kochergin. *Pharma. Chem. J.* **2010**, *44*, 381-386.

➤ Anti-cancéreux :



2-(cyano(cyclohexylidene)methyl)-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxylic acid

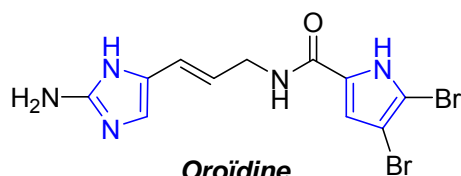
3.9



(Z)-2-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)acetonitrile

3.10

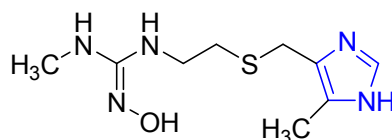
Les dérivés de pyrrole-2-aminoimidazoles comme l'oroïdine **3.11**, présents dans les éponges marines du genre *Gambusia affinis*³³⁹ et *Thalassomabi fasciatum*,³⁴⁰ les protègent contre les poissons prédateurs.



Oroïdine

3.11

La cimétidine **3.12** par exemple, médicament de synthèse contenant le motif imidazole, est largement utilisé dans le traitement des ulcères.³⁴¹



3.12

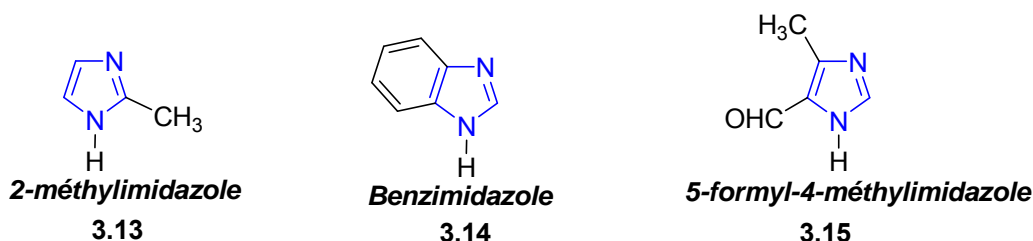
En dehors de la chimie médicinale, les imidazoles et leurs dérivés apparentés trouvent des applications dans d'autres domaines tels que la corrosion ou comme solvants ioniques à tâches spécifiques... Le 2-méthylimidazole **3.13** ou le benzimidazole **3.14** par exemple, sont utilisés comme inhibiteurs de la corrosion acide de l'acier et l'acier au carbone. L'influence de ces dérivés sur la pénétration de l'hydrogène et la corrosion de l'acier en milieu chlorhydrique et sulfurique normal a été étudiée par Muralidharan et *al.*^{9b} Le benzimidazole

³³⁹ I. Nèeman, L. Fishelson, Y. Kashman, *Mar. Biol.* **1975**, *30*, 293-296

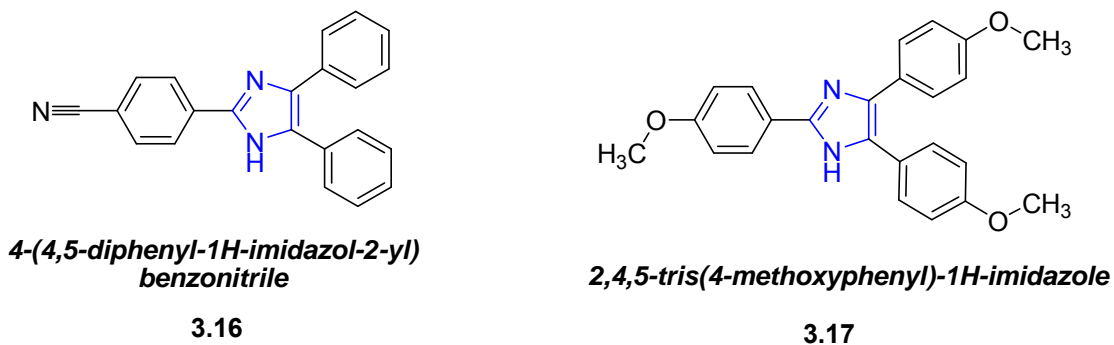
³⁴⁰ M. Assmann, E. Lichte, E. Pawlik, J. R. Köck, *Mar. Ecol. Prog. Ser.* **2000**, *207*, 255-262.

³⁴¹ (a) C. R. Ganellin, *Drug Discov. Dev.* **2006**, *1*, 295-311; (b) R. A. Silverman, «*The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*»; Ed. Elsevier Academic Press: Amsterdam, Pays-Bas, **2004**, p. 159.

donne une efficacité supérieure à 84% en milieu sulfurique, alors que le 1-méthylimidazole joue le rôle d'accélérateur de corrosion de l'acier dans le même milieu. D'autre part, le 4-méthylimidazol-5-carbaldéhyde **3.15** a révélé une meilleure efficacité inhibitrice en milieu chlorhydrique 5N pour le fer.³⁴²



De nombreux composés d'importance industrielle et technologique contiennent des dérivés d'imidazole. Le polybenzimidazole (PBI) est un polymère thermostable qui agit comme un retardateur de flamme.³⁴³ D'autres composés tel que certains imidazoles fonctionnalisés sont utilisés dans la synthèse de polymères,³⁴⁴ de même des 2,4,5-triarylimidazoles, de par leur côté accepteur d'électrons, sont utilisés dans l'électronique organique.⁴ Les figures ci-après représentent deux exemples de ces composés:



Nombre de dérivés de l'imidazole quaternisés sous forme de sels d'imidazolium **3.18**, ont montré des activités biologiques avérées,³⁴⁵ et trouvé des applications aussi bien dans le domaine de la synthèse organique (solvants verts)³⁴⁶ que dans celui de la catalyse.³⁴⁷

³⁴² F. Bentiss, M. Traisnel, M. Lagrenée, *J. Appl. Electrochem.* **2001**, 31-41.

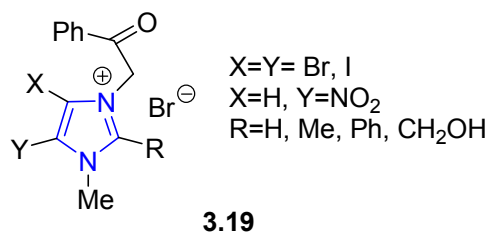
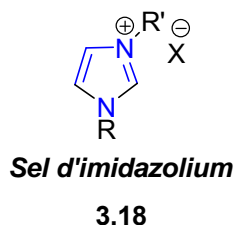
³⁴³ Y. Katou, A. Shiga, N. Tomihashi, Y. Yoshida, *Eur. Patent* 2123725A1, 10/07/2008.

³⁴⁴ (a) S. Kobayashi, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B: Phys. Biol. Sci.* **2010**, 86 (4), 338-365; (b) R. Marcilla, M. De Geus, D. Mecerreyes, C. J. Duxbury, C. E. Koning, A. Heise. *Eur. Polym. J.* **2006**, 42, 1215-1221.

³⁴⁵ D. Demberelnyamba, K. S. Kim, S. Choi, S. Y. Park, H. Lee, C. J. Kim, I. D. Yoo, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 853-857.

³⁴⁶ A. E Visser, R. P. Swatloski, S. T Griffin, D. H. Hartman, R. D. Rogers, *Sep. Sci. Technol.* **2001**, 39, 4596-4603.

Dans ce contexte, notre équipe de recherche a récemment procédé à la synthèse et la caractérisation de sels d'imidazolium quaternarisés et hautement fonctionnalisés **3.19**, et dont certains composés ont montré une activité antibactérienne significative (CMI < 25 µg/mL).³⁴⁸



Les benzimidazoles, composés apparentés à l'imidazole, représentent également une classe de composés possédant une activité remarquable comme agents anti-tumoraux potentiels, antimicrobiens, inhibiteurs de la prolifération de cellules malignes dans les muscles lisses, ainsi que dans le traitement de cystites intestinales et autres domaines de la chimie.³⁴⁹

II.2.2. Les nitroimidazoles

Du point de vue pharmacologique, l'histoire des nitroimidazoles n'a commencé qu'en 1953 par l'étude d'une souche de *streptomyces* « *Nocardia mesenterica* » par Maeda et *al.* qui ont réussi à en extraire un principe actif, le 2-nitroimidazole ou azomycine,³⁵⁰ dont l'étude et la détermination de structure ont été réalisées par la suite par Nakamura.³⁵¹ La position du groupement nitro sur le noyau imidazole définit, en général, leur spectre d'action.

II.2.2.1. Les 2-nitroimidazoles

En 1956, Horie³⁵² d'une part, et Depois et *Coll.*³⁵³ d'autre part, ont rapporté les premières études portant sur l'activité du 2-nitroimidazole envers certains protozoaires et

³⁴⁷ K. R. Seddon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 351-356.

³⁴⁸ M. Bahnous, A. Bouraiou, M. Chelghoum, S. Bouacida, T. Roisnel, F. Smati, C. Bentchouala, P. C. Gros, A. Belfaitah, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1274-1278.

³⁴⁹ (a) S. A. Galal, A. S. Abdelsamie, M. L. Rodriguez, S. M. Kerwin, H. I. El Diwani, *Eur. J. Chem.* **2010**, *1*, 67-72; (b) K. F. Ansari, C. Lal, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2294-2299; (c) V. R. Kumar, S. D. Vaidya, B. V. S. Kumar, U. N. Bhise, S. B. Bhirud, U. C. Mashelkar, *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 986-995; (d) H. Goker, S. Ozden, S. Yildiz, D. W. Boykin, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1062-1069.

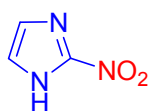
³⁵⁰ K. Maeda, T. Osato, H. Umezawa, *J. Antibiotics. Ser. A.* **1953**, *6*, 182-196.

³⁵¹ S. Nakamura, *Pharm. Bull.* **1955**, *3*, 379-383.

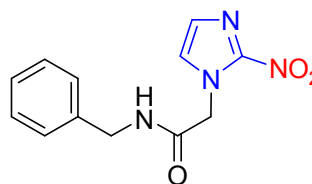
³⁵² H. Horie, *J. Antibiotics, Ser. A.* **1956**, *9*, 168-174.

³⁵³ R. Despois, S. Pinnert-Sindico, L. Ninet, J. Preud'homme, *Giorn. Microbiol.* **1956**, *21*, 76-90.

particulièrement sur *Trichomonas vaginalis*. Le 2-nitroimidazole synthétisé pour la première fois par Beaman et Coll.³⁵⁴ est un antibiotique actif sur certains protozoaires responsables de pathologies qui restent fatales dans certaines contrées du monde telle que : la maladie de Chagas provoquée par *Trypanosoma cruzi* (Amérique du sud) ou certaines amibiases et autre giardiase dues au protozoaire *Trichomonas vaginalis* (Afrique sub-saharienne).³⁵⁵ Certains dérivés de 2-nitroimidazole sont également utilisés en cancérologie pour leur action radio-sensibilisante.³⁵⁶



Azomicyne
3.20



Benznidazole
3.21

II.2.2.2. Les 5-nitroimidazoles

Les 5-nitroimidazoles représentent une famille de composés semi-synthétiques dont l'intérêt pharmacologique n'est plus à démontrer, et ils sont connus principalement pour leur activité anti-infectieuse.³⁵⁷ Leur action antibactérienne a été découverte fortuitement, car les dérivés de l'imidazole étaient avant tout, utilisés comme des agents antiparasitaires. En effet, le métronidazole, chef de file et premier né de la série des 5-nitroimidazoles commercialisé en 1959 sous le nom de Flagyl®, est toujours utilisé dans le traitement des infections à *Trichomonas vaginalis*, *contreambiase*, *lamblia* et autre *amibiase*. Il s'est avéré être actif envers les bactéries pathogènes anaérobies, et il est aussi efficace dans le traitement de la *giardiase*.³⁵⁸ En réalité, les 5-nitroimidazoles, outre leur action antiparasitaire, sont spécifiquement utilisés contre les organismes anaérobies stricts, il faut donc leur associer d'autres antibiotiques afin de lutter contre les germes aérobies associés. Malgré que nombreux composés contenant le noyau 5-nitroimidazole sont aujourd'hui utilisés en thérapeutique, ils

³⁵⁴ A. G. Beaman, W. Tautz, T. Gabriel, R. Duschinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 389-390.

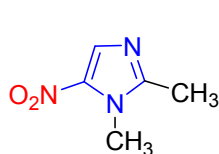
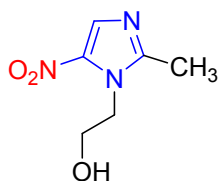
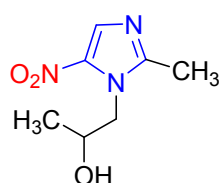
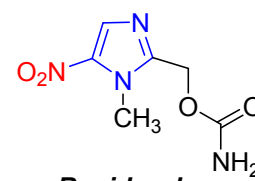
³⁵⁵ M. Develoux, C. Faurant, B. Alarou, A. Maazou, *Médecine d'Afrique Noire*, **1990**, *37*, 412-413.

³⁵⁶ J. L. Foster, P. J. Conroy, A. J. Searle, R.L. Wilsson, *Br. Cancer*, **1976**, *33*, 485-490.

³⁵⁷ (a) K. Benakli, T. Terme, P. Vanelle, *Molecules*, **2002**, *7*, 382-385; (b) D. M. Citron, K. L. Tyrell, Y. A. Warren, H. Fernandez, C. V. Merriam, E. J. C. Goldstein, *Anaerobe*, **2005**, *11*, 315-317; (c) P. Kim, L. Zhang, U. H. Manjunatha, R. Singh, S. Patel, J. Jiricek, T. H. Keller, H. I. Boshoff, C. E. III. Barry, C. S. J. Dowd, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1329-1344.

³⁵⁸ A. Breccia, B. Cavalerri, G. E. Adams, «*Nitromidazoles: Chemistry, Pharmacology and chemical application*»; Ed. Plenum Press: New York. **1982**. Vol. 42, pp. 1-211.

sont confrontés à des limites d'utilisation ce qui nécessite leur remplacement par de nouvelles molécules plus actives, mieux tolérées et moins mutagènes.

**Dimétridazole**(Entry^R)**3.22****métronidazole**(Flagyl^R)**3.23****Secnidazole**(SecnoI^R)**3.24****Ronidazole**(Trichorex^R)**3.25**

II.2.2.3. Les 4-nitroimidazoles

Bien que moins répandus que les 5-nitroimidazoles du fait de leur difficulté d'accès, certains dérivés de 4-nitroimidazoles ont montré des activités biologiques intéressantes. Des 4-nitroimidazoles tel que l'azathioprine (6-(1-méthyl-4-nitro-5-imidazolyl)-mercaptapurine ou Imurel®) possède une action immunosuppressive dans la prévention du rejet des organes transplantés³⁵⁹ et les maladies auto-immunes.³⁶⁰ Le 2-bromo-4-nitroimidazole est un anesthésique qui est utilisé aussi comme un agent antiallergique, antibiotique et antimicrobien, alors que le 1-méthyl-2-méthylsulphonyl-4-nitroimidazole est un antiprotozoaire et antibactérien. Des études récentes effectuées au sein du DNDi (Drug for Neglected Diseases initiative) ont révélé leur activité sur *Trypanosoma cruzi*, le parasite responsable de la maladie de Chagas.^{355,361} Certains 4-nitroimidazoles ont également montré une activité antimicrobienne remarquable, et prouvé leur utilité dans le domaine de la chimiothérapie.^{357c,362} Les 1-méthyl-4-nitroimidazoles substitués en position 5 par exemple, ont montré des activités biologiques intéressantes (anti-leishmania, anti-amoebique, antiparasitaire et anthelminthique).³⁶³

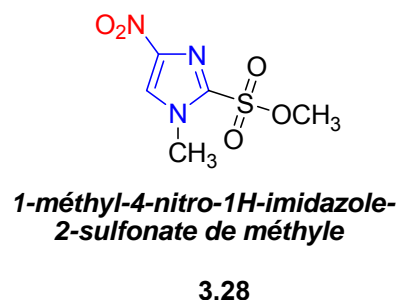
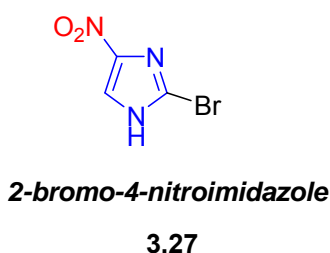
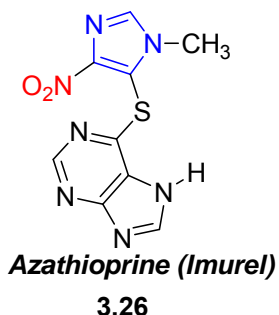
³⁵⁹ (a) M. N. Trivedi, S.Y.Gabhe, U. D. Vachhani, R. Brijesh Patel, C. P. Shah, *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 313-319; (b) A. Kandel, A. G. Fraser, B. I. Korelitz, C. Brensinger, J. D. Lewis, *Gut*, **2005**, *54*, 1121-1125.

³⁶⁰ (a) M. E. Watts, R. I. Hodgkiss, D. S. Semi, M. Woodcock. *Int. J. Radiat. Biol.* **1980**, *38*, 673-675; (b) S. I. Rockwell, M. Nierenburg, *Cancer Treat. Rep.* **1986**, *70*, 411-413.

³⁶¹ B. Bourdin Trunz, R. Jedrysiak, D. Tweats, R. Brun, M. Kaiser, J. Suwiński, E. Torreale, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1524-1534.

³⁶² (a) A. Mukherjee, S. Kumar, M. Seth, A. P. Bhaduri, *Indian J. Chem. Section B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1989**, *28B*, 391-396; (b) A. H. Thomas, *J. Antimicrob. Chemother.* **1986**, *17*, 269-279; (c) R. A. Egolf, N. D. Heindel, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 577-582.

³⁶³ (a) A. Shafiee, S. Shahocini, *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1627-1629; (b) A. S. Carvalho, D. Gibaldi, A. C. Pinto, M. Bozza, N. Boechat, *Lett. Drug Design Discov.* **2006**, *3*, 98-101; (c) H. A. Saadeh, I. M. Mosleh, M. M. El-Abadelah, *Molecules*, **2009**, *14*, 2758-2767.



Enfin, on notera que les polynitroazoles sont l'objet d'une grande attention de la part des chimistes en raison de leurs propriétés diverses (antibiotique, radiosensibilisateur, anti-protozoaire, et, surtout, leurs propriétés énergétiques (explosifs, propulseurs, et autres pyrotechniques) qui sont utilisés à la fois dans le domaine civil et à des fins militaires.^{358,364}

II.3. Synthèse, propriétés et réactivité des imidazoles:

II.3.1. Propriétés physico-chimiques

L'imidazole est un cycle à cinq chaînons qui contient deux atomes d'azote séparés par un atome de carbone. De structure plane, l'imidazole est un composé aromatique ce qui lui confère une très grande stabilité thermique, il ne se décompose qu'à partir de 500°C. Il est toutefois aussi stable que le 1,3-thiazole, moins stable que le benzène, et plus stable que le 1,3-oxazole. Parmi les 6 électrons délocalisés, figure une paire d'électrons fournie par un des deux atomes d'azote ($2e\ n$) comme dans le cas du pyrrole, et $4e\ \pi$. Dans la mesure où les 6 électrons sont répartis sur 5 atomes, l'hétérocycle est dit « π -excédentaire ». Les structures de résonance de l'imidazole (forme limites) sont représentées dans le schéma ci-dessous.³⁶⁵

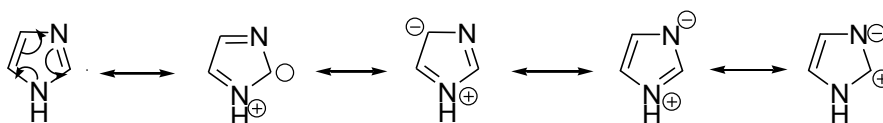


Schéma 3.2

³⁶⁴ (a) A. R. Katritzky, E. F. V. Scriven, S. Majumder, *ARKIVOC*, **2005**, (iii), 179-191, (b) M. B. Talawar, R. Sivabalan, M. Anniyappan, *Combust. Explos. Shock Waves*, **2007**, 43, 62-72; (c) Y. G. Huang, H. X. Gao B. Twamley, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2560-2568.

³⁶⁵ (a) A. Bhatnagar, P. K. Sharma, N. Kumar, *Inter. J. Pharm. Tech. Res.* **2011**, 3(1), 268-282; (b) R. Milcent, F. Chau, « *Chimie organique hétérocyclique* » ; EDP sciences, **2003**, p. 524.

Cette tautomérie explique les déplacements chimiques identiques en RMN des hydrogènes en positions 4 et 5 ($\delta_{\text{H}}=7.14$ ppm), et des carbones porteurs de ces hydrogènes ($\delta_{\text{C}}=121.9$ ppm) (Fig. 3.1).³⁶⁶

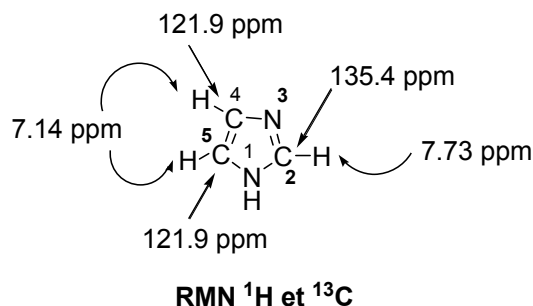


Figure 3.1

L'imidazole possède un caractère basique assez fort (pK_a de l'acide conjugué = 7.00) et un caractère acide faible ($\text{pK}_a= 14.52$), mais plus élevé que celui du pyrrole et autres 1,3-oxazole et 1,3-thiazole (schéma 3.3).

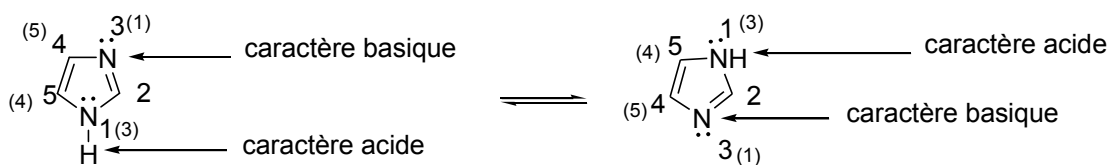


Schéma 3.3

Ce caractère amphotère³⁶⁷ de l'imidazole, non substitué en position 1 (ou 3), a pour conséquence un transfert très rapide d'un proton de la position 1 (3) à la position 3 (1) et inversement, ce qui entraîne le réarrangement des imidazoles substitués en position 4 en imidazoles substitués en position 5, et inversement (tautomérie annulaire). Si le groupe substituant est un groupe alkyle comme l'éthyle, le composé sera dénommé 4(5) éthylimidazole en raison de l'équilibre rapidement établi entre les deux formes tautomères, en solution (schéma 3.5). Cette tautomérie se retrouve aussi dans les imidazoles mono ou *di*-substitués en positions 4 et/ou 5 et non substitués en position 1 (schéma 3.4). La prédominance d'un tautomère est parfois observée, c'est le cas du 4-nitroimidazole et du 5-méthoxyimidazole.

³⁶⁶ R. Milcent, F. Chau, « *Chimie organique hétérocyclique* »; EDP sciences, **2003**, p. 525.

³⁶⁷ P. P. Schmidtchen, *Bioorganic Chemistry: Models and Applications*; Ed. Springer Verlag: Berlin, **2000**.

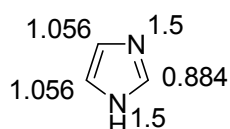


Schéma 3.4

L'imidazole et ses dérivés non substitués en position 1 ont des points de fusion et d'ébullition plus élevés que ceux des dérivés du pyrrole et aussi des oxazoles et autres thiazoles correspondants. Cela est principalement dû à la formation de ponts « hydrogène » intermoléculaires, liés au caractère amphotère (donneur-accepteur) de cet hétérocycle. La grande hydrosolubilité de ces composés est le résultat de la formation de liaisons N-H---OH₂. En phase solide, ces composés sont associés sous forme de chaînes très structurées qui composent le système « fibreux » dans les cristaux.³⁶⁸ Ce caractère donneur-accepteur des imidazoles joue un rôle particulièrement important en biologie.

L'imidazole possède une énergie d'ionisation de 8.78 eV et un moment dipolaire en phase gazeuse de 3.70 D, ce qui induit une forte polarisation. En solution, la formation de liaisons intermoléculaires de type « hydrogène » fait que la valeur du moment dipolaire sera fonction de la concentration.

Le calcul des densités électroniques montre que les atomes d'azote ont la plus forte densité électronique parmi les atomes du cycle, suivis des carbones 4 et 5 qui ont la même densité électronique, la plus faible est celle du carbone en position 2 (Fig. 3.2).³⁶⁹



densités électroniques

Figure 3.2

Ces valeurs laissent supposer que théoriquement les attaques électrophiles concerneront principalement les positions riches en électrons, les atomes d'azote et/ou les carbones 4 ou 5,

³⁶⁸ K. W. Bladh, R. A. Bideaux, E. Anthony-Morton, B. G. Nichols «*The Handbook of Mineralogy: Mineralogical Society of America*»; Ed. Cambridge University Press, **2000**, Vol. 4.

³⁶⁹ R. Milcent, F. Chau, «*Chimie organique hétérocyclique* » ; EDP sciences, **2003**, p. 526.

et celle des réactifs nucléophiles se fera en position 2, bien que la dernière soit rarement rencontrée.³⁷⁰

II.3.2. Méthodes de synthèse des dérivés de l'imidazole

Les dérivés de l'imidazole ont été découverts dans les années 1840, mais la première synthèse de l'imidazole a été réalisée par Debus en 1858.³⁷¹ Cette réaction qui porte le nom de procédé de Debus, permet d'introduire des substituants en différentes positions du noyau imidazole: en (1,2), (3,4), et (1,5). Depuis, plusieurs méthodes aussi diverses que variées ont été développées. La plupart d'elles sont communes aux hétérocycles à cinq chaînons comportant deux hétéroatomes en position 1,3 : les azoles. Nous décrirons dans ce qui suit, les méthodes de synthèse les plus significatives communes aux 1,3-diazole et autres spécifiques à l'imidazole et ses dérivés rapportées dans la littérature.

II.3.2.1. Méthodes de synthèse communes aux 1,3-azoles³⁷²

II.3.2.1.1. Addition de dérivé α -halo ou α -diazocarbonylé à des composés portant un groupement amide, amidine ou thioamide

La synthèse de Hantzsch est particulièrement importante pour la synthèse des 1,3-thiazoles et de leurs dérivés, mais elle trouve aussi des applications dans celles des autres 1,3-diazoles. Les thioamides réagissent, à chaud, avec les composés carbonylés α -halogénés pour former, dans le cas des aldéhydes ou des cétones, les 1,3-thiazoles correspondants (schéma 3.5).

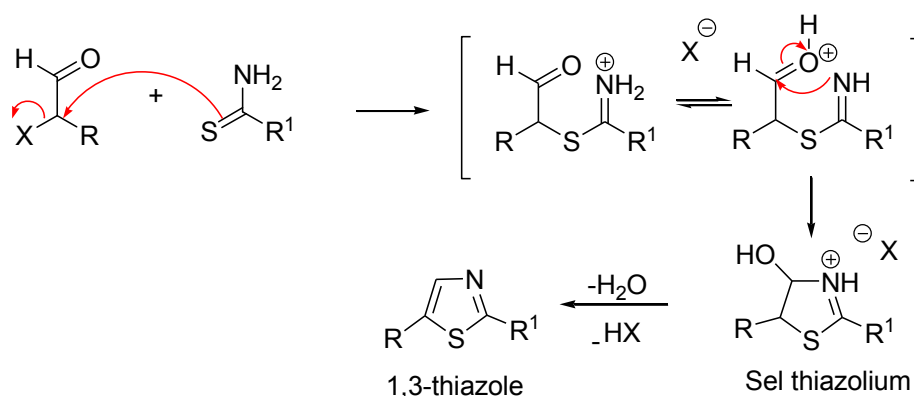


Schéma 3.5

³⁷⁰ G. R. Newcome, W.W. Paudler, «*Contemporary Heterocyclic Chemistry*»; Ed. John Wiley & Sons: New York, 1982.

³⁷¹ H. Debus, *Annal. Chem. Pharm.* **1858**, 107, 199-208.

³⁷² R. Milcent, F. Chau, «*Chimie organique hétérocyclique*»; EDP sciences, **2003**, pp. 511-513.

Une méthode de synthèse similaire à celle de Hantzsch des 1,3-thiazoles, a été rapportée par Blimlein-Levy dans laquelle l'aldéhyde α -halogéné est remplacé par une cétone et le thioamide par un amide, donnant les 1,3-oxazoles. Les 2-aminoimidazoles sont également préparés par action de dérivés de la guanidine sur des cétones α -halogénées (schéma 3.6).

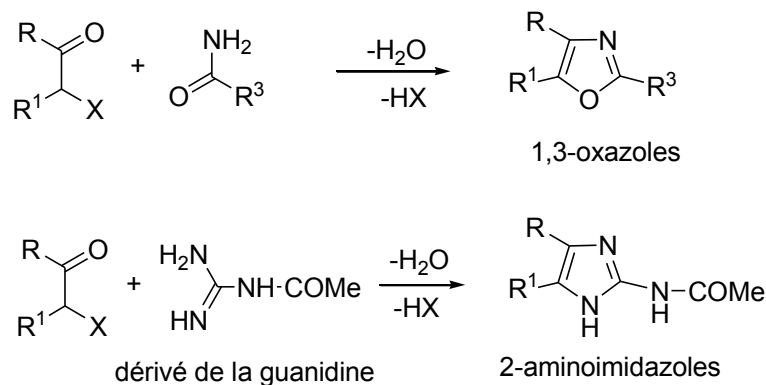


Schéma 3.6

L'interaction entre une amidine et une cétone α -halogénée conduit à la formation d'un cycle imidazolique. Cette méthode a été appliquée pour la synthèse de 2,4 - ou 2,5 - biphenyle imidazole selon le schéma réactionnel représenté ci-dessous:³⁷³

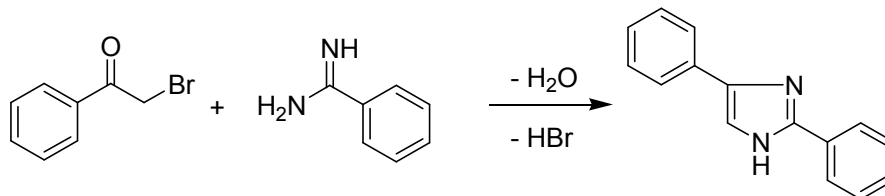


Schéma 3.7

Certaines variantes de cette réaction permettent d'accéder soit à des 2-amino-1,3-thiazoles en utilisant la thiourée ou ses dérivés, soit à des 2-thiol-1,3-thiazoles (ou 2-sulfanylthiazoles) par l'emploi de sels d'acides thiocarbamiques (schéma 3.8).

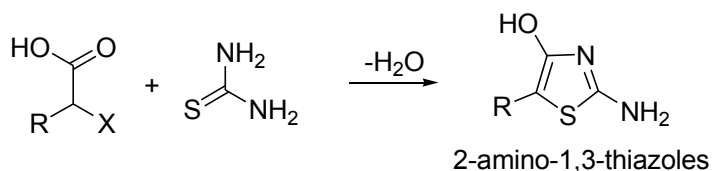


Schéma 3.8

³⁷³ R. C. Elderfield, *Heterocycl. Compd.* **1957**, 5, 744.

Dans ces réactions, les α -diazocétones peuvent remplacer les composés α -halocarbonylés (schéma 3.9).

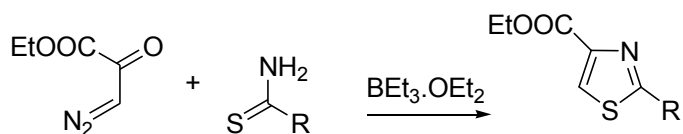


Schéma 3.9

II.3.2.1.2. Addition d'isocyanures à des imines ou des aldéhydes

L'addition du tosylméthylisocyanure (TosMIC) en présence de base (K_2CO_3) à des imines ou des aldéhydes conduit aux dérivés de 1,3-diazole respectifs. Le mécanisme de la réaction invoque le passage par un intermédiaire carbanion lequel par chauffage élimine une molécule de sulfinate de tolyle, pour former un dérivé d'imidazole (ou de 1,3-oxazole) (schéma 3.10).³⁷⁴

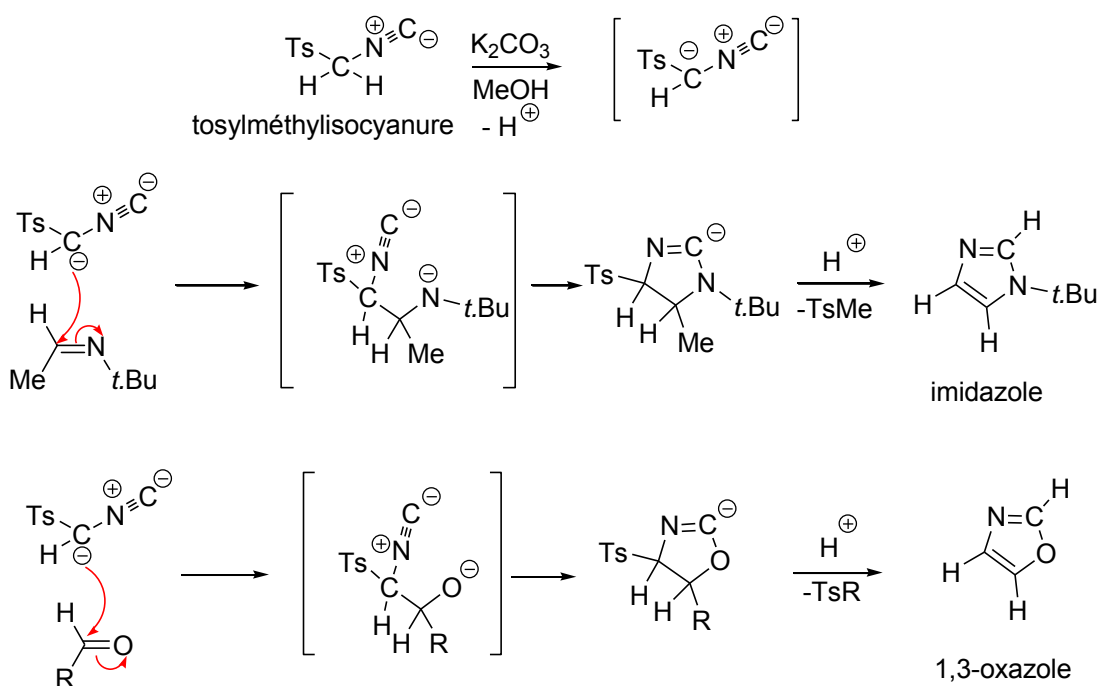


Schéma 3.10

³⁷⁴ A. M. Van Leusen, J. Wildeman, O. H. Oldenzel, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153-1159.

II.3.2.2. Méthodes spécifiques à l'imidazole et dérivés ³⁷⁵

II.3.2.2.1. A partir d' α -hydroxycétones

Les α -hydroxycétones réagissent avec deux équivalents de formamide (synthèse de Bredereck), d'amidines ou de la guanidine et ses dérivés, pour former respectivement des imidazoles non substitués en position 2, ou substitués par un groupe amine (schéma 3.11).

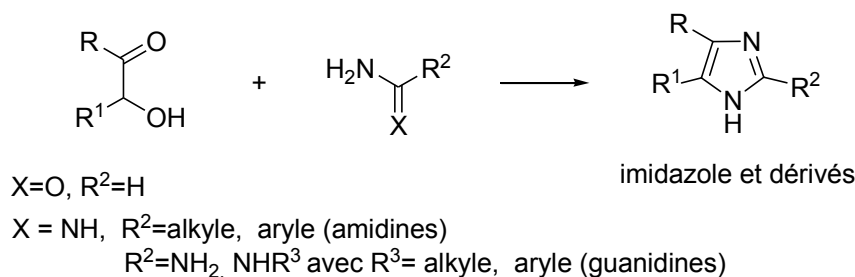


Schéma 3.11

En présence d'urée (ou de la thiourée), cette réaction conduit à l'imidazol-2(3*H*)-one (ou à l'imidazole-2(3*H*)-thione), qui est en équilibre avec la forme tautomère correspondante, l'imidazol-2-one et imidazole-2-thione (schéma 3.12).³⁷⁶

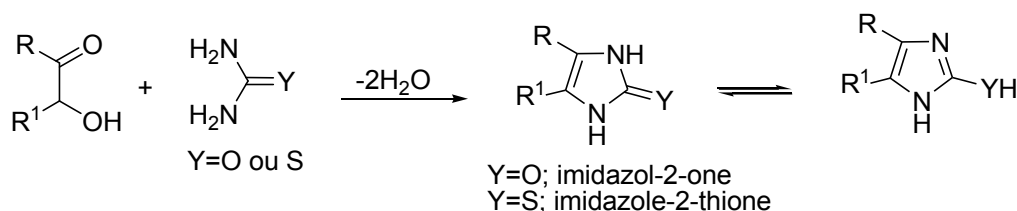


Schéma 3.12

II.3.2.2.2. A partir d' α -dicétones

La cyclocondensation d' α -dicétones avec un aldéhyde en présence d'une source d'ammoniac, fournit les imidazoles correspondants (schéma 3.13). L'utilisation par exemple, du glyoxal, de l'ammoniac et du formaldéhyde conduit à l'imidazole. C'est la première synthèse historique de cet hétérocycle.³⁷¹

³⁷⁵ R. Milcent, F. Chau, « Chimie organique hétérocyclique » ; EDP sciences, 2003, pp. 513-516.

³⁷⁶ Beilsteins, «Handbuch der Organischen Chemie, Heterocyclische Reihe»; Ed. Verlag von Julius Springer: Berlin, Vol. 17.

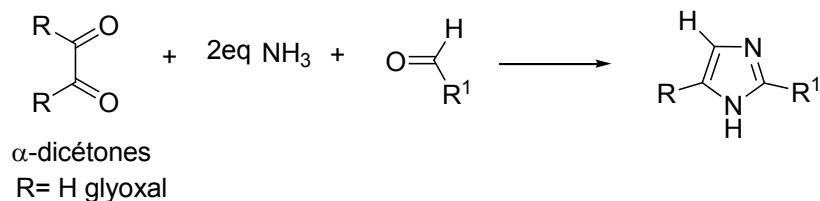


Schéma 3.13

II.3.2.2.3. A partir d' α -aminocétone et de cyanamide

La synthèse de Marckwald a lieu entre une α -aminocétone et la cyanamide pour conduire à un 2-aminoimidazole. Le groupe amino de l' α -aminocétone s'additionne sur le groupe CN de la cyanamide pour former le dérivé de la guanidine. La condensation intramoléculaire qui s'en suit (entre les fonctions amine et cétone), conduit par prototropie, au 2-aminoimidazole (schéma 3.14).

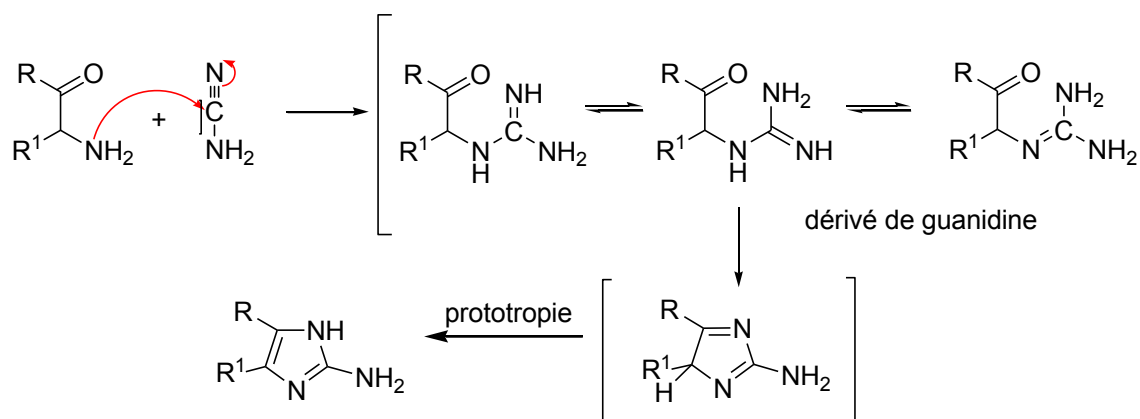


Schéma 3.14

La cyanamide, remplacé par des alkylthiocyanates fournit des 1*H*-imidazol-2(3*H*)-thiones (schéma 3.15).

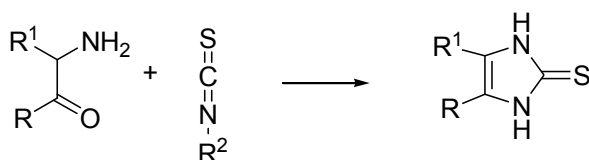


Schéma 3.15

II.3.2.2.4. A partir de 2-isocyano-3-bromoacrylates

L'addition de dérivés aminés au 2-isocyano-3-bromoacrylates donne les dérivés d'imidazole correspondants, et des 1-aminoimidazoles avec les dérivés de l'hydrazine telle la benzyloxy carbonylhydrazine. Le mécanisme de cette réaction consiste en une addition de Michael du groupe amino, suivie d'une cyclisation intramoléculaire (attaque nucléophile du groupe isocyanure), avec élimination d'une molécule de HBr. Le schéma 3.16 illustre cette réaction.³⁷⁷

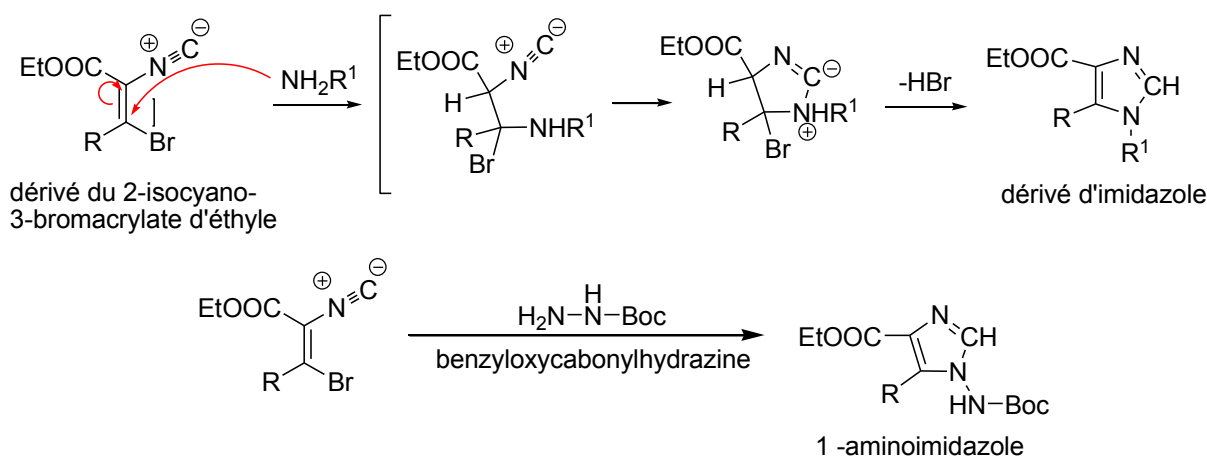


Schéma 3.16

II.3.2.2.5. A partir d'iminoéthers

La réaction d'iminoéthers avec les amines donne des amidines qui, par cyclisation intramoléculaire, fournissent les 4,5-dihydroimidazoles. Après acidification, on forme l'imidazole.

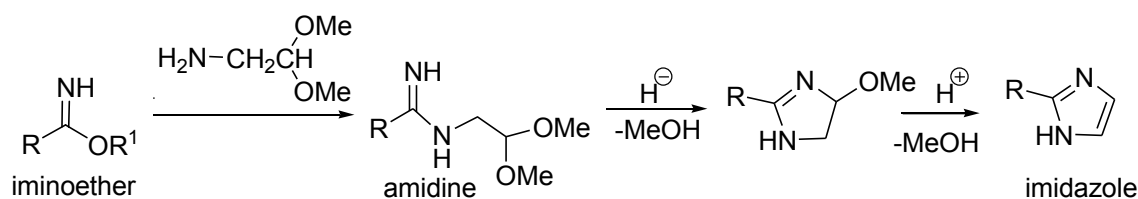


Schéma 3.17

³⁷⁷ M. Yamada, T. Fukui, K. Nunami, *Synthesis*, **1995**, 1365-1369.

II.3.3. Réactivité de l'imidazole

II.3.3.1. Réactions acido-basiques ³⁷⁸

De par son caractère amphotère, l'imidazole forme en présence d'acides forts des sels stables, avec protonation de l'azote en position 3. L'ion imidazolium qui en résulte a une structure symétrique, facilement observable en RMN ¹H. Le caractère basique plus fort (pKa = 7.0) que celui de la pyridine (pKa = 5.2) résulte de la participation des deux atomes d'azote à la rétention de la charge positive (Schéma 3.18).

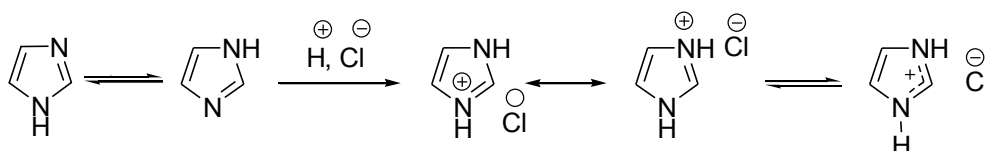


Schéma 3.18

Il est à signaler que la protonation d'imidazoles *N*-protégés par un hydracide conduit directement aux sels d'imidazolium correspondants (schéma 3.19). ³⁷⁹

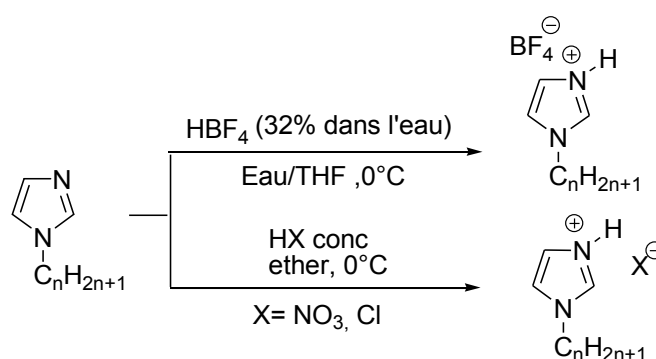


Schéma 3.19

La faible acidité de l'imidazole nécessite l'utilisation de bases fortes en solution aqueuse (NaOH/H₂O), EtONa/EtOH ou NaH/DMF) pour former les sels alcalins (schéma 3.20). L'anion imidazolyle ainsi formé a encore une structure symétrique et il peut réagir avec les agents électrophiles de type RCO⁺ ou R⁺ pour conduire à une *N*-acylation ou une *N*-alkylation.

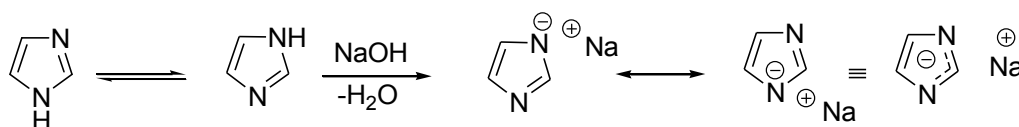


Schéma 3.20

³⁷⁸ R. Milcent, F. Chau, « Chimie organique hétérocyclique » ; EDP sciences, 2003, pp. 526-527.

³⁷⁹ C. L. Hessay, « Room Temperature molten Salts Systems, in Advances in Molten Salt Chemistry »; Ed. Elsevier: Amsterdam, 1983, Vol.5, pp. 185-230.

II.3.3.2. Réactions électrophiles sur l'atome d'azote ³⁸⁰

Lorsqu'on ajoute un équivalent d'halogénure d'alkyle à l'imidazole, il se forme d'abord un halogénure de *N*-alkylimidazolium selon le modèle de la pyridine. Ce composé est ensuite déprotoné pour donner un 1-alkylimidazole avec élimination d'une molécule de HX. L'addition d'un second équivalent d'halogénure d'alkyle conduit à un sel de 1,3-dialkylimidazolium (schéma 3.21). En utilisant les sulfates d'alkyles, on obtient des résultats semblables.

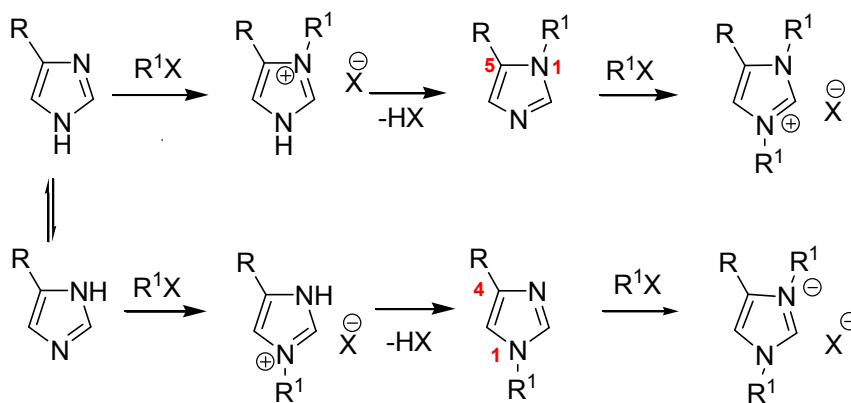


Schéma 3.21

Un mécanisme identique est invoqué lors de l'addition d'un chlorure d'acide, on a formation du 1-acylimidazole sans qu'il y ait de réaction supplémentaire (pas de double *N*-acétylation). Les 1-acylimidazoles ont la propriété d'être très facilement attaqués par les nucléophiles sur le carbone du groupe carbonyle en raison de l'effet électro-attracteur du cycle. Ils peuvent donc servir de réactifs d'acylation. L'hydrolyse fournit l'imidazole et l'acide correspondant au groupement acyle. Le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), produit commercial préparé par action du phosgène sur l'imidazole et d'emploi plus facile et moins toxique que le phosgène, utilise doublement cette propriété.

L'addition d'acides carboxyliques conduit aux 1-acylimidazoles correspondants qui, en présence d'alcools ou d'amines, donne respectivement des esters et autres amides d'où son utilisation en synthèse peptidique (schéma 3.22).

³⁸⁰ R. Milcent, F. Chau, « Chimie organique hétérocyclique », EDP sciences, 2003, pp. 527-529.

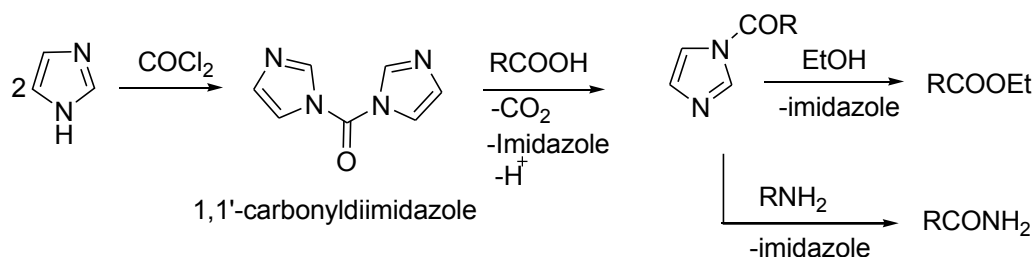


Schéma 3.22

La *N*-alkylation se fait dans de meilleures conditions quand la réaction est réalisée en présence d'une base forte, ou mieux, si l'on utilise un sel alcalin de l'imidazole dans un solvant organique anhydre comme l'acétone, le CH_3CN ou le DMSO. Dans ces conditions, les imidazoles substitués en position 4 ou 5 conduisent à des mélanges d'isomères di-substitués en positions 1,4 et 1,5 (schéma 3.23).

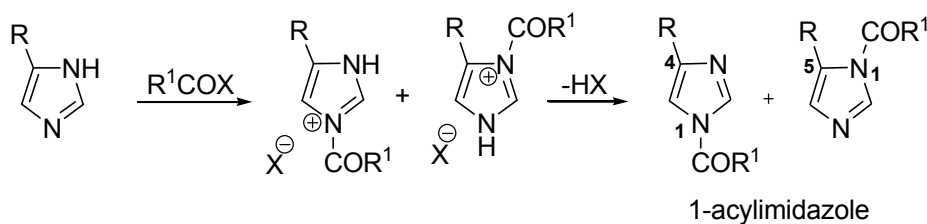


Schéma 3.23

Les imidazoles 4,5-di-substitués par deux groupes différents fournissent également un mélange d'isomères, alors que les imidazoles 2,4(5)-*di*-substitués sont plutôt acylés en 1-acylimidazole-2,4-*di*-substitués en raison de l'empêchement stérique (encombrement) par rapport à leurs isomères 1-acylimidazole-2,5-*di*-substitués (schéma 3.24).

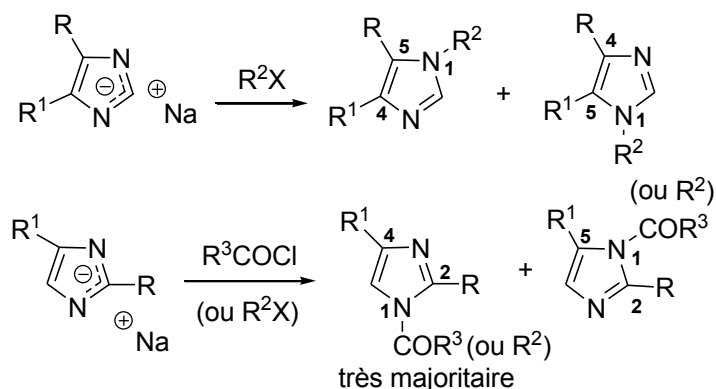


Schéma 3.24

En milieu sodé, les halogénures vinyliques réagissent avec l'imidazole en formant des 1-vinylimidazoles. Le 4,5-dicyanoimidazole réagit avec l'oxyde d'éthylène pour former, après élimination d'une molécule d'eau, le 4,5-dicyano-1-vinylimidazole (schéma 3.25).

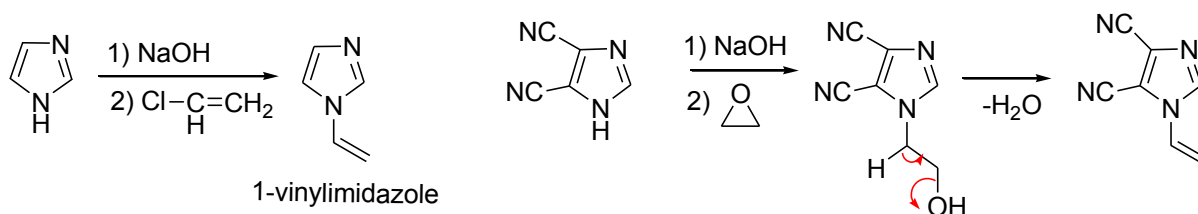


Schéma 3.25

Comme avec la pyridine, l'imidazole forme également des complexes métalliques avec le Cd(II), Co(II), Zn(II), Pt(II), Mn(II), Cu(II) et Cu(I) entre autres. Le chlorure de cobalt peut retenir deux ou quatre ligands imidazolyles (Fig. 3.3).

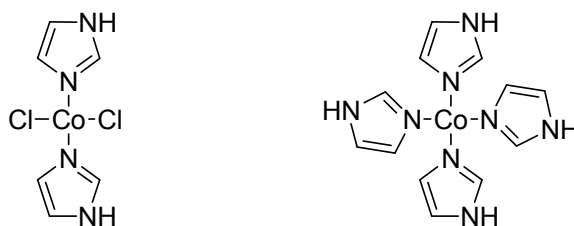


Figure 3.3

L'introduction de groupements tels des halogènes (Br, I, Cl, F), chaînes alkyles et/ou aryles, alcools, thiols...ou de groupement nitro, dans les positions autres que celle de l'azote confère à l'imidazole une activité et/ou utilité particulière.

II.3.3.3. Réactions électrophiles sur les carbones du cycle ³⁸¹

II.3.3.3.1. La réaction d'acylation

La réaction d'acylation Friedel et Crafts n'est pas possible avec les imidazoles, car les acides de Lewis qui la catalysent réagissent avec les atomes d'azote basiques. Cependant, en présence de chlorure de benzoyle et de triéthylamine (Et₃N), l'imidazole forme un composé bi-cyclique *N*-acylé. L'addition de HCl/MeOH suivie de l'hydrogénation catalytique réduit la liaison carbone-carbone du cycle portant deux groupes benzoyles, conduit à un composé

³⁸¹ R. Milcent, F. Chau, « Chimie organique hétérocyclique », EDP sciences, 2003, pp. 529-532.

intermédiaire, lequel soumis à l'action de l'acide chlorhydrique à chaud fournit le 2-formylimidazole. La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma ci-dessous (schéma 3.26).

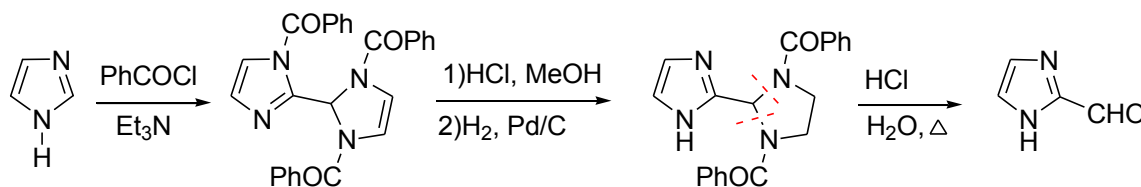


Schéma 3.26

En revanche, les 1-alkylimidazoles peuvent être benzoylés en position 2, dans les mêmes conditions, selon un mécanisme complexe qui invoque le passage par un ylure. Ce mécanisme est décrit dans le schéma qui suit.³⁸²

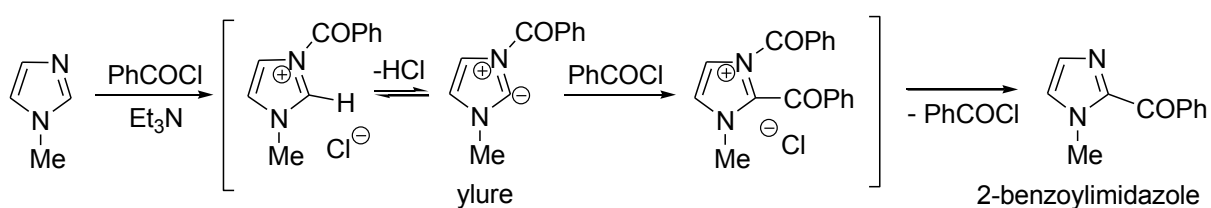


Schéma 3.27

II.3.3.3.2. L'halogénéation³⁸³

La chloration en position 4(5) est effectuée par l'hypochlorite de sodium (NaClO), mais aussi par le *N*-chlorosuccinimide (NCS) dans le chloroforme (CHCl₃). L'iodation en milieu alcalin, à 0°C, produit le 4,5-diiodoimidazole, alors qu'à chaud, c'est le 2,4,5-triiodoimidazole qui est formé. Son traitement par le sulfite de sodium permet d'obtenir le 4(5)-iodoimidazole. Le brome réagit rapidement sur l'imidazole et ses dérivés 1-alkylés, en milieu acétique et en présence d'acétate de sodium, en substituant tous les carbones du cycle. L'action d'une solution aqueuse de sulfite de sodium permet l'obtention du 4(5)-bromoimidazole. De même,

³⁸² L. A. M. Bastiaansen, E. F. Godefroi, *Synthesis*, **1978**, 675-676.

³⁸³ B. Iddon, B. L. Lim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1983**, 735-739.

l'action du brome dans le diméthylformamide (DMF) en présence de carbonate de potassium, donne un résultat analogue. L'ensemble de ces réactions est illustré dans le schéma 3.28.

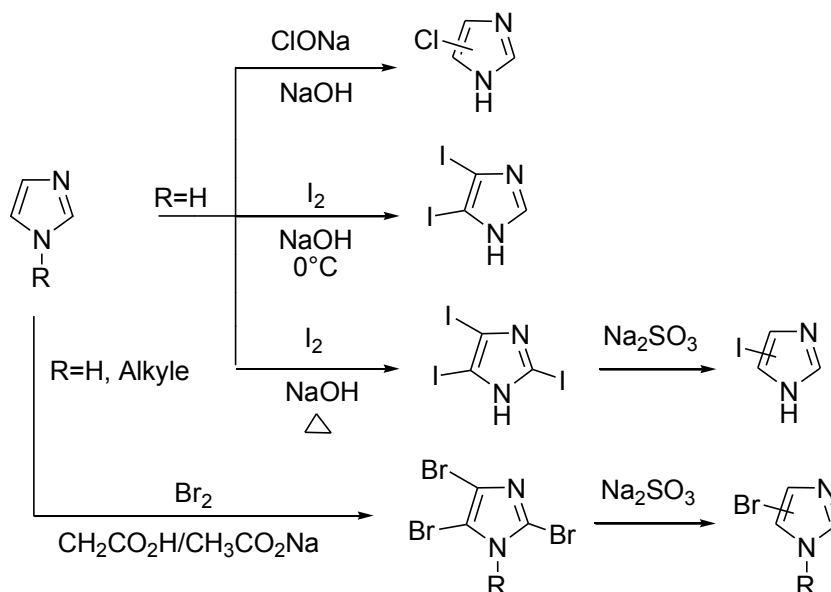


Schéma 3.28

Si l'halogénéation en position 4(5) semble relativement aisée, l'accès aux 2-halogénoimidazoles nécessite des conditions rigoureuses. Ces derniers sont préparés par action de la *N*-iodo ou la *N*-bromosuccinimide, ou pour les dérivés chlorés en présence de l'hypochlorite de *t*-butyle, sur le dérivé lithié de l'imidazole préalablement *N*-protégé. La déprotection de l'azote porteur du groupement trityle par exemple, s'effectue correctement en milieu acide chlorhydrique concentré (schéma 3.29).

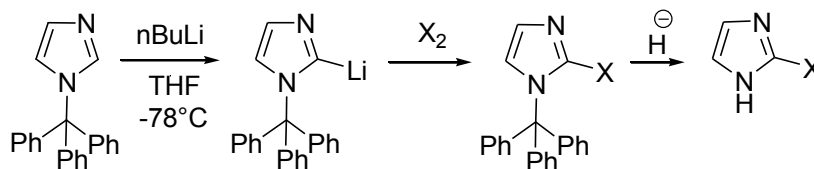


Schéma 3.29

II.3.3.3. Réactions avec les aldéhydes et cétones³⁸¹

Hormis le formaldéhyde, dans la majorité des cas les imidazoles ne réagissent pas avec les aldéhydes et les cétones. Le formaldéhyde réagit avec l'imidazole, en tube scellé, en donnant un mélange de 2-hydroxyméthylimidazole et de 2,4,5-trihydroxyméthylimidazole (schéma 3.30).

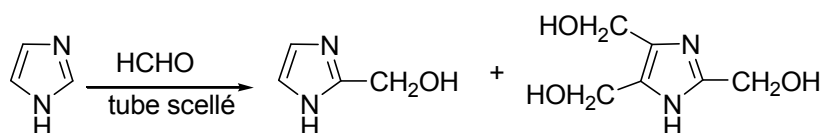


Schéma 3.30

Cependant on notera que la présence de groupements alkyles sur le cycle imidazole et leurs positions respectives, influent sur la réaction avec le formaldéhyde. Ainsi l'introduction du groupement hydroxyméthyle de 4(5)-alkylimidazoles se fera en position 5(4) tandis que pour les 1,5-dialkylimidazoles, l'incorporation se fait en position 2 (schéma 3.31).

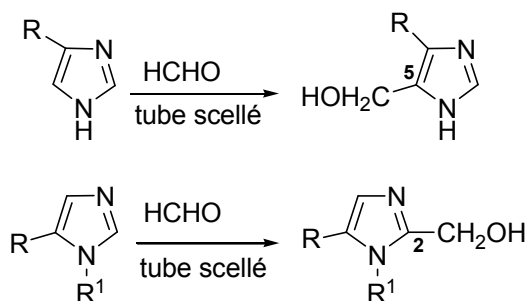


Schéma 3.31

II.3.3.4. Réactions de couplage³⁸¹

Les réactions de couplage avec les composés azoïques ont lieu en présence de soude et se font très facilement. C'est l'anion imidazolyle qui intervient dans ces réactions (schéma 3.32). Aucune réaction n'a lieu avec les *N*-alkylimidazoles.³⁸⁴

³⁸⁴ J. J. Li, G. W. Cribble, «*Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist*»; Ed. Elsevier: Oxford, U. K. 2000.

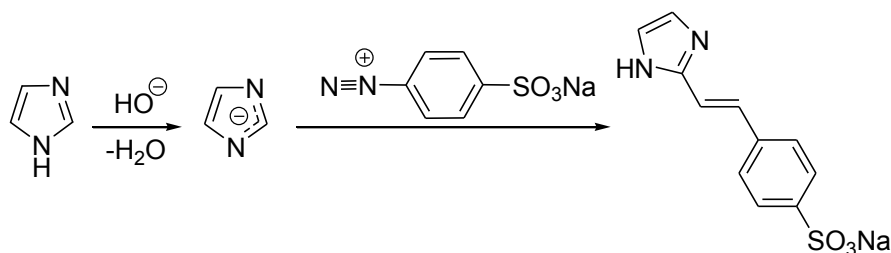


Schéma 3.32

Les réactions de couplage catalysées par le palladium de dérivés de l'imidazole *N*-protégé s'effectuent en général correctement, et donnent de bons résultats. Les quelques exemples qui suivent illustrent ce type de réactions.

Le 1-diméthylaminosulfonylimidazole est converti en chlorure de 1-diméthylamino sulfonylimidazol-2-yl-zinc par une réaction de *trans*-métallation à l'aide du chlorure de zinc du composé lithié intermédiaire. Le composé organozincique réagit ensuite avec la 2-bromopyridine en présence de *tétrakis*phosphinopalladium (réaction de couplage de Negishi) pour former le pyridinyl-2-imidazole correspondant. Le groupement protecteur porté par l'azote est ensuite facilement éliminé en présence d'acide dilué (schéma 3.33).³⁸⁵

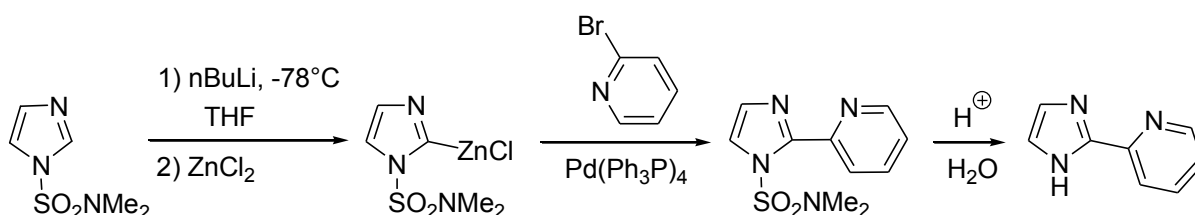


Schéma 3.33

De même, le 1-méthyl-2-*tributylstannylimidazole* est obtenu par la réaction de *trans*-métallation du dérivé lithié en position 2. Ce composé réagit avec le bromobenzène, selon la réaction de Stille,³⁸⁶ pour donner 1-méthyl-2-phénylimidazole (schéma 3.34).

³⁸⁵ A. R. Katritzky, A. J. Boulton, éditeurs, «*Advances in Heterocyclic Chemistry*»; Ed. Academic Press: New York, 2001, Vol.1.

³⁸⁶ J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508-524.

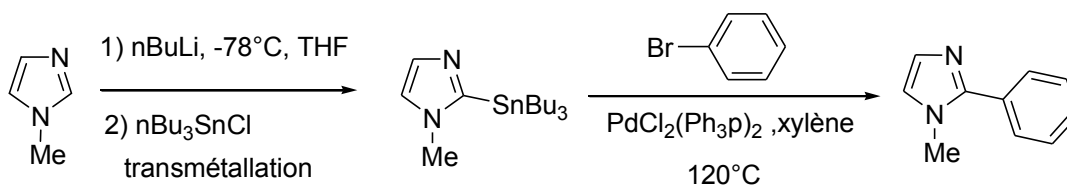


Schéma 3.34

La réaction de Heck qui a lieu entre l'acrylate de méthyle et le 5-bromo-1-méthyl-2-thio phénylimidazole en présence de Pd(PPh₃)₄, conduit au dérivé 5-substitué correspondant (schéma 3.35).³⁸⁷

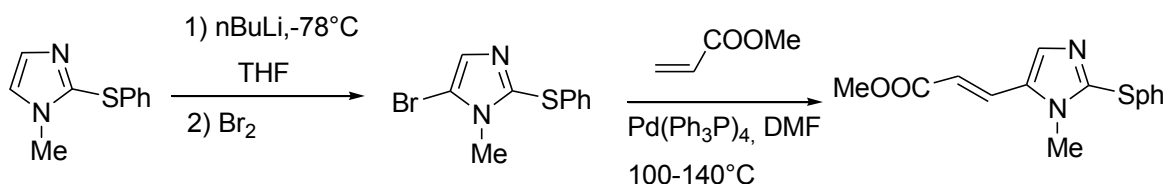


Schéma 3.35

II.3.3.3.5. La nitration et la sulfonation

L'utilisation de l'oléum, à 160°C, conduit à la sulfonation de l'imidazole en position 4(5), alors que le 1-méthylimidazole est sulfoné en général, en position 5 par l'action de l'acide sulfurique à haute température. Cette réaction nécessite l'utilisation du sulfate de mercure (II) comme catalyseur (schéma 3.36).³⁸⁸

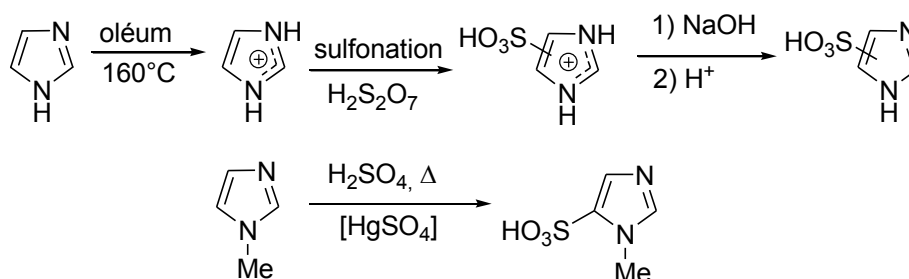


Schéma 3.36

³⁸⁷ H. Suschitzky, E. F. V. Scriven, «*Progress in Heterocyclic Chemistry*»; Ed. Pergamon: Oxford, **1989**, Vol. 1.

³⁸⁸ H. Erlenmeyer, H. Kiefer, *Helv. Chim. Acta.* **1945**, 28, 985.

La réaction de nitration de l'imidazole a été décrite dès 1919 par Pyman *et al.*³⁸⁹ L'acide nitrique concentré, en présence de 1% d'oléum ($H_2SO_4 + SO_3 \rightleftharpoons H_2S_2O_7$) à 160°C, conduit au 4(5)-nitroimidazole avec un rendement de 90%.³⁹⁰ La réaction est lente car la formation d'un ion imidazolium réduit la réactivité de l'hétérocycle. L'obtention du dérivé nitré nécessite un traitement par la soude en raison de la formation de l'ion imidazolium. Une seconde nitration peut avoir lieu en position 5(4) (schéma 3.37).

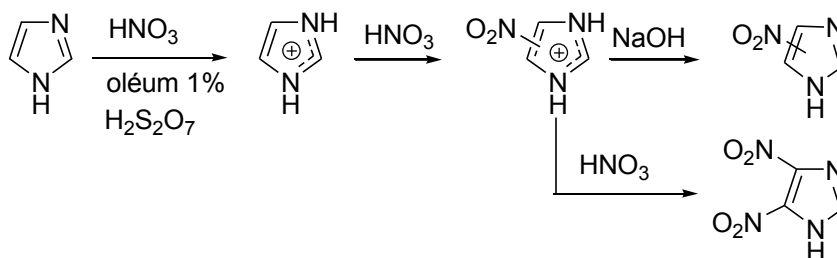


Schéma 3.37

On notera que le 4(5)-nitroimidazole existe en solution sous 2 formes tautomères en équilibre prototropique et que les conditions d'existence en solution de deux formes ont été étudiées par Grimson *et Coll.* et par Laviron (schéma 3.38).³⁹¹

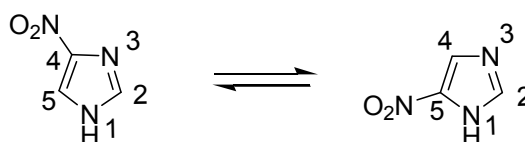


Schéma 3.38

De même, la nitration de 1-alkylimidazole conduit à un mélange de 4(5)-nitroimidazole, et ce quelque soit la taille du groupement alkyle porté par l'azote.³⁹² Le même résultat est observé lors de la nitration de dérivés d'imidazole 1,2-disubstitués, on obtient un mélange de 4 et de 5-nitroimidazoles,³⁹³ et ce quelque soit la nature du substituant porté par le carbone en position 2.³⁹⁴ Il n'est pas possible d'introduire un groupement nitro en position 2. Toutefois,

³⁸⁹ R. G. Fargher, F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.* **1919**, 115, 217-260.

³⁹⁰ C. E. Hazeldine, F. L. Pyman, J. Wenchester. *J. Chem. Soc.* **1924**, 125, 1431-1441

³⁹¹ (a) B. Grimson, J. H. Ridd, B. V. Smith. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1352-1356; (b) E. Laviron, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 2840-2846.

³⁹² Y. Takeuchi, Y. J. C. Teh, K. L. Kirk. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3565-3570.

³⁹³ K. Krowicki, J. W. Lown, *J. Org. Chem.* **1987**, 52(16), 3493-3501.

³⁹⁴ (a) K. Butler, H. L. Howers, J. E. Lynch, D. K. Pirie, *J. Med. Chem.* **1967**, 10(5), 891-897; (b) A. Shafiee, N. Rastkary, A. Foroumadi, *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, 35(3), 607-610.

le chauffage d'un mélange de 4,5-diphénylimidazole, de HNO₃ (1-2-mole) et AcOH (1.0 éq.) invoque le passage par le 4,5-diphényl-2-nitroimidazole qui évolue par la suite en benzile.³⁹⁵

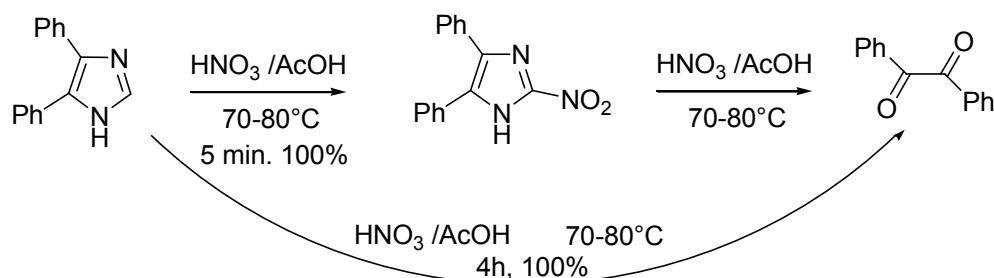


Schéma 3.39

Pyman et *Coll.*^{390,396} ont constaté les premiers que par addition du diméthylsulfate sur le 4(5)-nitroimidazole, on obtient, selon que l'on opère en présence d'une base ou non, soit le 1-méthyl-4-nitroimidazole, soit le 1-méthyl-5-nitroimidazole (schéma 3.40).

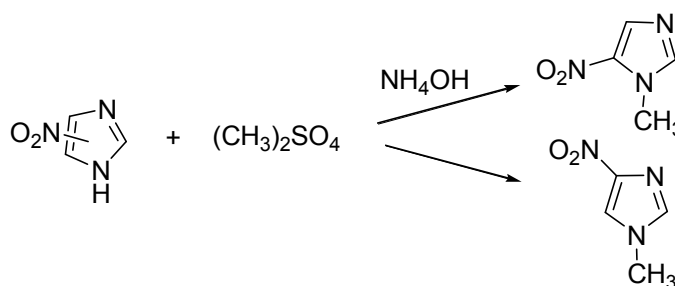


Schéma 3.40

II.3.3.4. Réactions avec les réactifs nucléophiles³⁹⁷

Ces réactions sont rares et difficiles. Le 4,5-diphénylimidazole réagit avec l'hydroxyde de sodium à 300°C, pour former le 4,5-diphénylimidazolin-2-one (schéma 3.41).

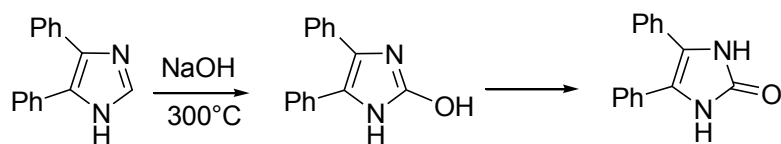


Schéma 3.41

³⁹⁵ A. Yu Yagovkin, A. A. Bakibaev, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1995**, *31*, 1474.

³⁹⁶ W. G. Forsyth, F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.*, **1925**, *127*, 573.

³⁹⁷ R. Milcent, F. Chau, « *Chimie organique hétérocyclique* », EDP sciences, **2003**, pp. 532-533.

Toutefois, on peut accéder aux imidazolin-2-one (2-thione) par une réaction de substitution du brome en position 2 par l'ion hydroxyde (thiolate) (schéma 3.42).

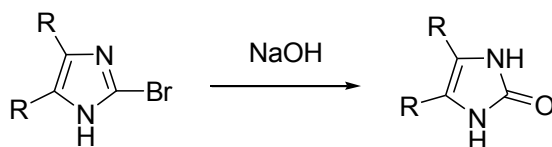


Schéma 3.42

La réaction d'une amine secondaire telle la pipéridine à 200°C sur le dérivé 2-halogéné, conduit à un dérivé de 2-aminoimidazole. La présence de groupes électro-attracteurs en positions 4 et/ou 5 facilite la réaction par une augmentation du caractère électrophile du carbone C-2. L'amination directe par la réaction de Chichibabine n'est pas possible.³⁹⁸

La réaction de Minisci, qui utilise un acide aliphatique, le nitrate d'argent et le persulfate d'ammonium, permet d'alkyler en position 2 l'imidazole et les 1-alkylimidazoles, malgré le caractère π -excédentaire de l'hétérocycle. Avec les radicaux tels le *tertio*-butyle ou l'*iso*-propyle, les rendements sont supérieurs à 80 %.³⁹⁹

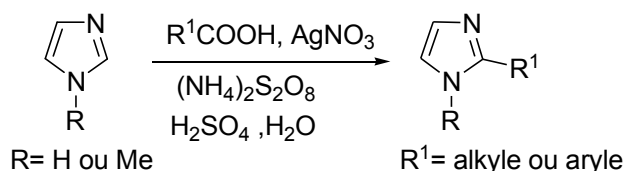


Schéma 3.43

II.3.3.5. Le noyau imidazole et la catalyse

Le noyau imidazole qui joue un rôle important en biologie, peut être également utilisé comme catalyseur dans la réaction d'hydrolyse des esters par exemple. Deux mécanismes sont possibles. Le premier fait intervenir le caractère basique de l'imidazole et, son action sur l'ester s'effectue *via* l'activation d'une molécule d'eau. Le second fait appel au caractère

³⁹⁸ J. Fuhrhop, G. Penzlin, «*Organic Synthesis*»; 2nd ed. Eds. VCH, Weinheim: Germany, 1994.

³⁹⁹ E. K. Krakowiak, M. Reed, M. Izatt, J. S. Bradshaw, *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, 38, 1239-1468.

nucléophile de l'hétérocycle, qui consiste en une attaque directe de l'ester conduisant à la formation d'un 1-acylimidazole, qui est ensuite hydrolysé en imidazole et acide carboxylique.

Lorsque le groupe aryloxy (alcoolate) de l'ester est un bon nucléofuge, la catalyse nucléophile prédomine, par exemple pour un acétate de *p*-nitrophényle. Dans le cas de l'acétate de *p*-crésol, c'est la catalyse basique qui devient effective (schéma 3.44).⁴⁰⁰

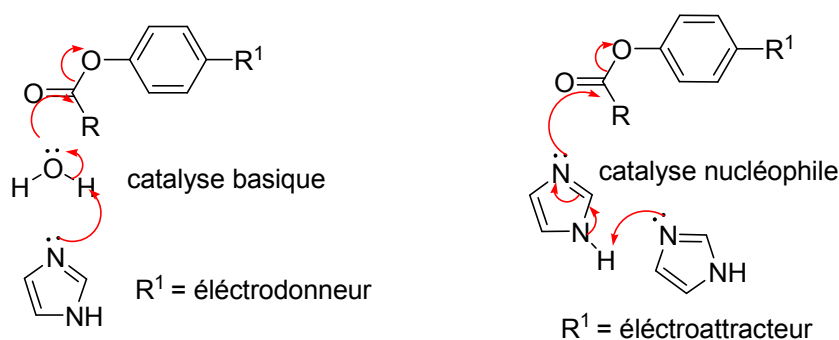


Schéma 3.44

II.3.3.6. Autres réactions (quaternisation, réduction, oxydation)

Depuis quelques années, l'utilisation massive des solvants organiques classiques, leur caractère volatile, leur toxicité et leur dangerosité sont particulièrement remis en cause. La nécessité de développer des méthodes de production qui obéissent à la fois à des contraintes économiques et écologiques sont à la base du concept de la « chimie propre ». Ces contraintes expliquent les efforts considérables consacrés au remplacement de ces solvants organiques par des liquides ioniques « dit solvants verts ». Jusqu'à la fin des années 80, ces milieux ioniques étaient principalement utilisés en électrochimie.⁴⁰¹ Les applications de ces solvants en synthèse organique étaient notamment limitées par leur forte acidité et par leur extrême sensibilité vis-à-vis de l'eau. Ce n'est qu'en 1992 que Zaworolko et Wilkes décrivent la première préparation de liquides ioniques stables à l'air et à l'humidité.⁴⁰² Les liquides ioniques sont considérés comme des solvants respectueux de l'environnement (solvants verts) en raison d'un certain nombre de propriétés physiques et chimiques remarquables telles que : une haute stabilité thermique et chimique, une pression de vapeur négligeable, leur non-

⁴⁰⁰ D. Voet, J. Voet, « Biochimie », 2^{ème} édition. Ed. ; De Boeck Université: Bruxelles, 1998.

⁴⁰¹ C. G. Swain, A. Ohno, D. K. Roe, R. Brown, T. Maught, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2648-2649.

⁴⁰² J. S. Wilkes, M. J. Zaworolko, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 965-967.

volatilité, leur résistance à la flamme, une polarité élevée et leur recyclabilité.⁴⁰³ Depuis, les liquides ioniques ont trouvé une large utilisation dans le domaine de la chimie organique, les organométalliques (réactions nucléophiles, électrophiles...), en tant que solvants et/ou catalyseurs et aussi dans le domaine industriel. Les liquides ioniques sont des sels constitués d'associations cations/anions diverses, où le cation peut être un ion ammonium ou phosphonium, ou un noyau aromatique : imidazolium (pyridinium), par exemple. La nature du contre ion est très variable (I^- , Br^- , Cl^- , BF_4^- , PF_6^- , $CF_3SO_3^-$, $CF_3CO_2^-$...)

La synthèse des liquides ioniques à base d'imidazolium (ou de pyridium) s'effectue en deux étapes :

La première consiste en l'addition d'halogénures d'alkyle à des imidazoles *N*-protégés conduit aux halogénures d'imidazolium correspondants avec de bons rendements. En fait il s'agit en fait d'une réaction de quaternisation du second atome d'azote de la molécule. La réactivité des halogénures d'alkyles augmente dans l'ordre : Cl , Br , I .

La seconde étape est une réaction d'échange du contre-ion (réaction de métathèse) dans l'objectif est d'obtenir des composés plus stables à l'air et à l'humidité que ne l'étaient les sels d'halogénure.

Les sels les plus utilisés dans la réaction d'échange sont : $NaBF_4$, $NaPF_6$, $LiN(SO_2CF_3)_3$, $LiOSO_2CF_3$ (schéma 3.45).⁴⁰⁴

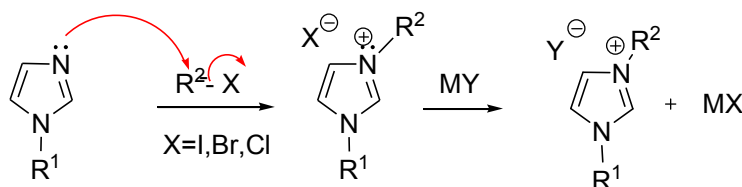


Schéma 3.45

Notre équipe de recherche a récemment montré que l'utilisation de liquides ioniques (RTILs) comme solvants verts et catalyseurs recyclables, représente une méthode efficace dans la réaction d'isomérisation de 2-aminochalcones en aza-flavanones avec d'excellents rendements.⁴⁰⁵

⁴⁰³ (a) M. T. Tetz, W. Wiesenhöfer, G. Francio, W. Leitner, *Chem. Commun.* **2002**, 992-993; (b) T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071-2083

⁴⁰⁴ (a) H. Oliver-Bourbigon, L. Magna, *J. Mol. Cat. A.: Chem.* **2002**, 419, 182-183; (b) J. S. Wilkes, M. J. Zwartok, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 965-967.

⁴⁰⁵ M. Chelghoum, M. Bahnous, A. Bouraiou, S. Bouacida, A. Belfaitah, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4059-4061.

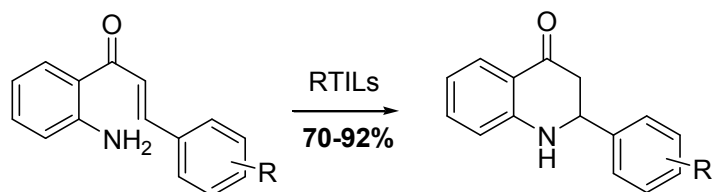


Schéma 3.46

La réduction du cycle imidazole ne semble pas avoir fait l'objet d'études approfondies, et le cycle imidazole est très résistant à l'action destructive d'agents oxydants classiques, y compris le HNO_3 . Cependant, en présence de H_2O_2 , le cycle imidazole est détruit et conduit à l'oxamide.⁴⁰⁶

II.4. Résultats et discussion

II.4.1. Préparation de 1,2-diméthyl-5-nitroimidazole

Le nombre de méthodes d'alkylation en position 2 de 1*H*-imidazole est très limité et il n'existe pas, à notre connaissance de réaction d'introduction directe de groupements alkyles en position 2 sur les dérivés de 1*H*-nitroimidazole. Pour notre étude de la réaction de transposition de groupement nitro, notre stratégie est basée sur l'utilisation de la réaction de *N*-méthylation du 4(5)-nitro-2-méthyl-1*H*-imidazole (produit commercial).

Concernant la nitration de 2-substitué imidazoles, celle-ci conduit à un mélange de 4-nitro et 5-nitroimidazole correspondants,^{393,407} et la présence de substituants de structure diverse en position 2 ne change pas la direction de la nitration.⁴⁰⁸ En effet, la nitration du 2-éthylimidazole,⁴⁰⁹ 2-isopropylimidazole⁴¹⁰ et 2-styrylimidazole^{394b} se déroule de manière similaire. Le 2-méthyl-1*H*-imidazole **3.28** présente une grande stabilité et peut être nitré par un mélange sulfonitrique.³⁸⁹ La synthèse du 1,2-diméthyl-5-nitroimidazole a été décrite pour

⁴⁰⁶ A. Bhatnagar, P. K. Sharma, N. Kumar, *Int. J. PharmTech Res.* **2011**, 3(1), 268-282.

⁴⁰⁷ (a) C. Jeanmart, M. Messer, *Ger. Offen.* **1971** 2,107,435; *Chem. Abstr.* **1971**, 75, 151785; (b) R. C. Tweit, E. M. Kreider, R. D. Muir, *J. Med. Chem.* **1973**, 16(10), 1161-1169; (c) K. Nagarajan, V. P. Arya, T. George, V. Sudarsanam, R. K. Shah, A. N. Goud, S. J. Shenoy, V. Honkan, Y. S. Kulkarni, M. K. Rao, *Indian J. Chem.* **1982**, 21B, 928-940.

⁴⁰⁸ (a) D. R. Hoff, *Ger. Patent* **1973**, 2,243,015; *Chem. Abstr.* **1973**, 78, 136285; (b) A. M. Lutz, M. Township, S. County, *US. Patent* **1970**, 3,499,001; *Chem. Abstr.* **1970**, 73, 25465.

⁴⁰⁹ (a) K. Butler, H. L. Howers, J. E. Lynch, D. K. Pirie, *J. Med. Chem.* **1967**, 10(5), 891-897; (b) H. Spaenig, T. Dockner, A. Frank, *Ger. Patent* **1973**, 2,208,924; *Chem. Abstr.* **1973**, 79, 137157.

⁴¹⁰ (a) M. W. Miller, *US. Patent* **1971**, 3,629,431; *Chem. Abstr.* **1972**, 76, 117525; (b) V. J. Grenda, W.A. Sklarz, G. W. Lindberg, *Ger. Offen.* **1970**, 1,953,999; *Chem. Abstr.* **1970**, 73, 25472.

la première fois par B. K. Bhawat et F. L. Pyman en 1925,⁴¹¹ la séquence réactionnelle est représentée dans le schéma ci-dessous, et se déroule en deux étapes:

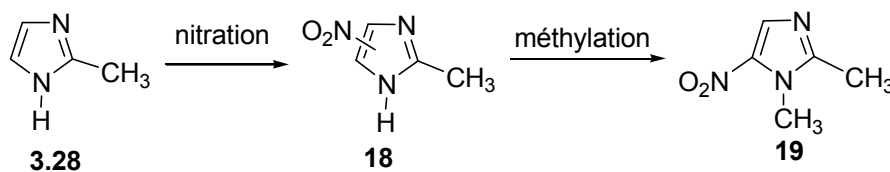


Schéma 3.47

La première étape est une réaction de substitution électrophile aromatique classique (SE_{Ar}) conduite en milieu acide fort (HNO_3/H_2SO_4). Le mécanisme de cette réaction est illustré dans le schéma 3.48.

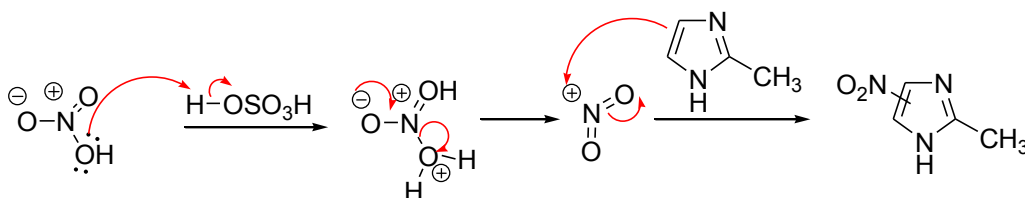
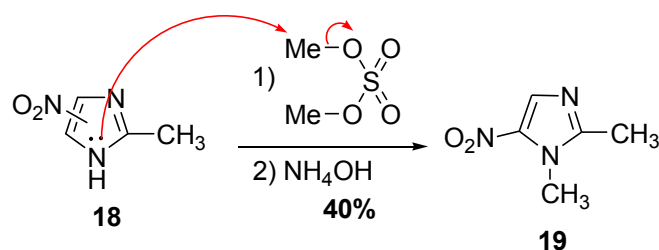


Schéma 3.48

Il est bien connu que la réaction d'alkylation d'un noyau imidazole possédant un azote hydrogéné se fait principalement sur l'atome d'azote (*N*-alkylation) et qu'une deuxième alkylation est possible et donne accès au sel d'imidazolium (voir paragraphe II.3.3.2. Réactions électrophiles sur l'atome d'azote). La formation de ce dernier peut être évitée en contrôlant la quantité de l'agent alkylant.

Divers agents d'alkylation tel que : le diméthylsulfate, les esters, les halogénures d'alkyles (chlorures, bromures...) et autres tosylates d'alcoyles.... sont rapportés dans la littérature. Parmi ces derniers, le diméthylsulfate représente le réactif approprié pour la préparation du l'intermédiaire-clé, le 1,2-diméthyl-5-nitro imidazole, nécessaire pour nos investigations. La réaction de *N*-méthylation est réalisée par action du diméthylsulfate sur le composé nitré **18**, suivie de l'alcanisation du milieu par addition d'ammoniaque. Le 1,2-diméthyl-5-nitroimidazole **19** avec un rendement de 40%, le 2-méthyl-4(5)-nitroimidazole n'ayant pas réagit étant récupéré par filtration. Cette étape est illustrée dans le schéma ci-dessous:

⁴¹¹ B. K. Bhawat, F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.* **1925**, 127, 1832-1836.



La structure du composé **19** a été établie sur la base de ses spectres IR, RMN ^1H (voir partie expérimentale), et confirmée par diffraction des rayons X. (Figure 3.4).

II.4.2. Etude cristallographique du composé **19**

a- Etude préliminaire

Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X mesurant $0.43 \times 0.24 \times 0.13$ mm pour a été choisi.

b- Enregistrement des données de diffraction :

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre *Enraf-Nonius* KAPPA CCD à 150 K. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène $\lambda \text{K}\alpha = 0.71073$ Å). Pour chacun des deux composés, un cristal adéquat, immergé au préalable dans une huile hydrocarbonée puis placé sur une tige en verre, est introduit dans le diffractomètre. En utilisant les scans psi et oméga, un nombre de 3645 réflexions pour le composé **19** ont été mesurées, qui sont réduites à respectivement 1299 réflexions uniques, avec $F_o > 2\sigma(F_o)$. Les structures ont été résolues en utilisant une méthode directe (SIR2002).¹⁴⁹ 797 réflexions ont été utilisées pour l'affinement des moindres carrés sur F2 avec les paramètres thermiques anisotropiques pour les atomes autres que l'hydrogène. Les atomes d'hydrogène ont été localisés sur les cartes de fourrier. L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97.¹⁵⁰ Les résultats (tableaux et dessins) ont été obtenus par utilisation des logiciels ORTEP3¹⁵¹ et DIAMOND.¹⁵² Les données cristallographiques sont rassemblées dans le tableau 3.1.

Tableau 3.1: Données cristallographiques et conditions d'enregistrement

Paramètres structuraux	Conditions d'enregistrement	Conditions d'affinement
$C_5 H_7 N_3 O_2$ $M = 141.14$ Orthorhombique <i>Pmcn</i> $a = 6.4401 (4) \text{ \AA}$ $b = 9.2017 (8) \text{ \AA}$ $c = 10.8633 (7) \text{ \AA}$ $V = 643.76 (8) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$	$D_x = 1.456 \text{ g cm}^{-3}$ Radiation $K\alpha$ Mo $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ 3645 réflexions mesurées. $\theta = 3.86\text{-}27.43^\circ$ $\mu = 0.115 \text{ mm}^{-1}$ $T = 150 (2) \text{ K}$ prisme incolore $0.43 \times 0.24 \times 0.13 \text{ mm}$	63 paramètres $R = 4.13 \%$ $R_w = 9.02 \%$ $S = 1.083$ $\Delta/\rho_{\text{max}} = 0.272 \text{ e \AA}^{-3}$ $\Delta/\rho_{\text{min}} = -0.206 \text{ e \AA}^{-3}$ 797 réflexions

c-Description de la structure :

L'étude cristallographique du composé **19** montre la présence d'une unité asymétrique qui contient un noyau imidazole porteur en position 5 un groupement nitro, et de deux groupements méthyles en position 1 et 2 respectivement (Fig. 3.4).

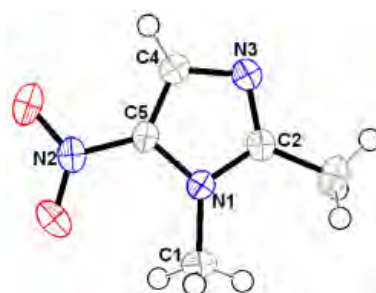


Figure 3.4 : ORTEP-plot du composé **19**

La figure 3.5 représente l'empilement de la structure cristalline du composé **19**. Les couches se développent dans des plans parallèles le long de l'axe c, et la structure est stabilisée par des liaisons intermoléculaires [C-H \cdots O] fortes et autres interactions de type van Der Waals formant un réseau bidimensionnel de molécules reliées entre elles, renforçant ainsi la cohésion de la structure.

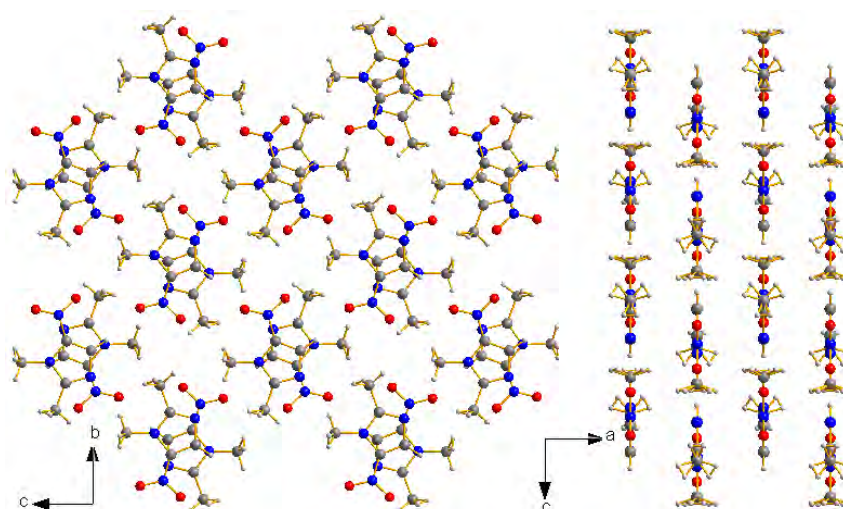


Figure 3.5 : Empilement de la structure cristalline du composé **19**

II.4.3. Réaction de condensation

La réaction d'aldolisation représente l'une des méthodes de synthèse des plus importantes et des plus utilisées pour l'introduction de nouvelle liaison carbone-carbone, de façon efficace et sélective. Elle consiste à faire réagir un aldéhyde (aromatique le plus souvent) avec une cétone ou un aldéhyde possédant en position α un hydrogène mobile (la présence d'hydrogène mobile (acide) est indispensable pour que cette réaction ait lieu) en présence de base ou d'un acide.

Cette réaction d'aldolisation mixte (aldéhyde aromatique-composé à hydrogène mobile) a été utilisée avec succès dans la préparation de dérivés de 2-styrylimidazoles à partir de 2-méthylimidazole. Cette réaction de condensation n'est réalisée avec des rendements jugés convenables, qu'avec les dérivés du benzaldéhyde substitués par des groupements électro-donneurs.⁴¹²

Il existe deux voies principales permettant l'accès aux 1-méthyl-2-styrylimidazoles. La première, qui a été rapportée par Shafeiee *et coll.*,^{394b} est réalisée en chauffant le 2,4-dichlorobenzaldéhyde et le 2-méthylimidazole à 140°C pendant 24 heures, en présence d'anhydride acétique (schéma 3.50).

⁴¹² W. J. Ross, W. B Jamiesson, M. C. Mc Cowen, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1035-1040.

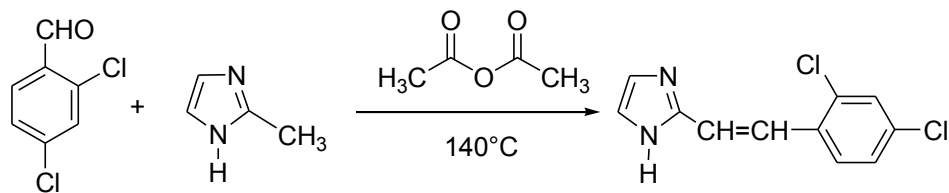


Schéma 3.50

La seconde et la plus employée, se fait en présence de base forte. En effet les hydrogènes du méthyle en position 2 sont acides, et la présence de bases fortes, tel que NaOH ou KOH par exemple, permet d'arracher un proton pour former un carbanion qui ira s'additionner sur le carbonyle. La déshydratation qui s'en suit donne le styryle. La réaction est représentée dans le schéma réactionnel ci-dessous :

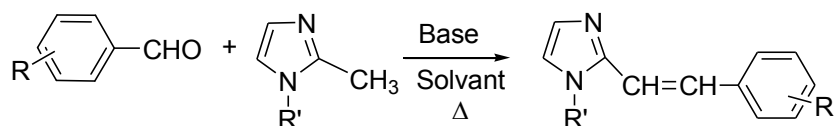


Schéma 3.51

II.4.3.1. Préparation des 1-méthyl-2-styryl(phényléthanol)-5 nitroimidazoles

La condensation de 1,2-diméthyl-4(5)-nitroimidazole avec les dérivés du benzaldéhyde est régiosélective, et a été réalisée en présence de KOH (des bases fortes telle que l'hydroxyde sodium, l'éthylate (ou méthylate) de sodium (ou potassium) peuvent également être utilisées), dans l'éthanol absolu (cette réaction peut être réalisée dans divers solvants y compris : DMF, DMSO, toluène, xylène....).

On notera cependant que le contrôle de la température à laquelle s'effectue la réaction de condensation est très important. En effet, en opérant à une température supérieure à 30°C, la réaction du 1,2-diméthyl-5-nitroimidazole avec le benzaldéhyde conduit à un mélange de 1-méthyl-2-styryl-5-nitroimidazole et de 2-(1-méthyl-5-nitroimidazol-2-yl)-1-phényléthanol. La réaction doit également être contrôlée au niveau de la quantité utilisée de la base. En effet, la formation de l'alcool nécessite l'utilisation d'une quantité catalytique de KOH afin d'éviter la réaction de déshydratation (voie 1), tandis qu'un excès de base conduit aux dérivés de 1-méthyl-2-styryl-5-nitroimidazole (voie 2). La préparation de ces derniers peut également être réalisée en chauffant le composé intermédiaire, le 2-(1-méthyl-5-nitroimidazol-2-yl)-1-phényléthanol correspondant, à 110°C dans l'acide acétique glacial en présence d'une

quantité catalytique d'acide sulfurique.⁴¹³ Ces différentes réactions sont représentées dans le schéma 3.52.

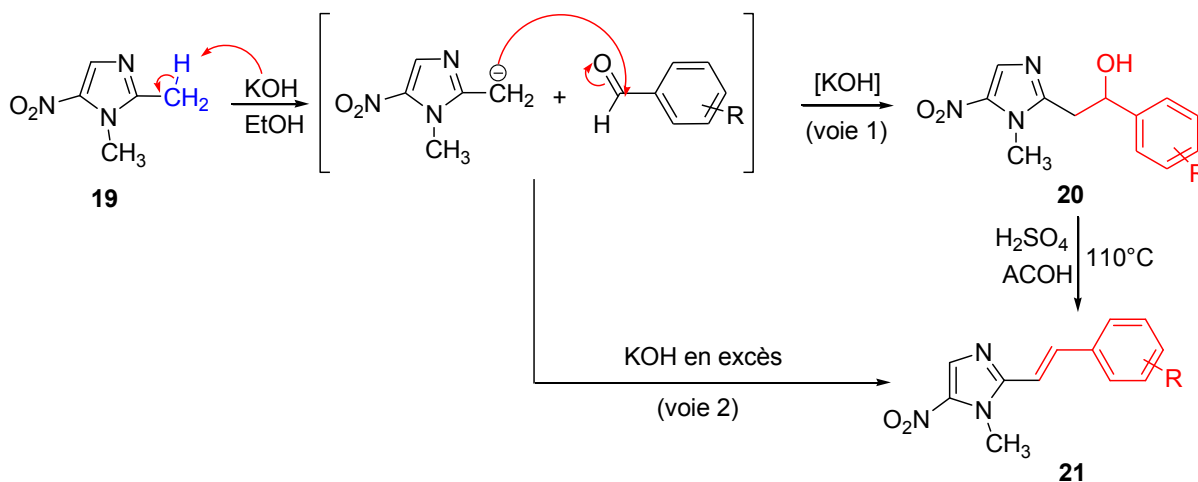


Schéma 3.52

II.4.3.1.1. Préparation de 2-(1-méthyl-5-nitroimidazol-2-yl)-1-phényléthanol

Le 2-(1-méthyl-5-nitroimidazol-2-yl)-1-phényléthanol **20** a été préparé avec un rendement de 81% en faisant réagir le 1,2-diméthyl-5-nitroimidazole **19** avec le benzaldéhyde. La réaction a été menée dans l'éthanol absolu à la température ambiante en présence d'une quantité catalytique (11 mol%) d'hydroxyde de potassium.

Le spectre RMN ¹H du composé **20** montre à champ faible (8.05 ppm) un signal singulet attribué au proton unique du cycle imidazole. La présence de deux signaux doublet dédoublé d'intégration 1H à respectivement 3.14 et 3.03 ppm avec des constantes de couplage de 14.6, 8.4 et 14.6 et 5.0 Hz (système ABq), d'un signal à 4.98 ppm (ddd, $J = 8.2, 4.1$ et 4.0 Hz) attribué au proton du carbone porteur de la fonction OH. Le proton de l'hydroxyle apparaît sous forme d'un doublet d'intégration 1H à 5.61 ppm avec une constante de couplage de 4.0 Hz. Les protons du groupement méthyle porté par l'atome d'azote résonnent à 3.75 ppm (s, 3H). En RMN du carbone 13, on observe en particulier un pic très déblindé à 152.3 ppm caractéristiques du carbone quaternaire de la position 2. Les deux autres carbones du cycle imidazole apparaissent à 139.1 et 132.9 ppm attribués respectivement aux carbones C₅ et C₄, alors que le carbone hybridé sp³ résonne à 33.7 ppm.

Pour confirmer la structure, le composé **20a** a été soumis à une étude de détermination de structure par diffraction des rayons X.

⁴¹³ S. P. Miller, M. C. Sharman, N. J. Piscataway, *US. Patent* **1972**, 3,686,203; *Chem. Abstr.* **1972**, 77, 152187.

II.4.3.1.1. Etude cristallographique des composés **20a** et **20d**

Le composé **20a** est obtenu à partir de *1,2-diméthyl-5-nitroimidazole* **19** selon la procédure décrite (condensation du composé **19** avec le benzaldéhyde). Les monocristaux de ce composé ont été obtenus par évaporation lente à température ambiante d'une solution eau / MeOH.

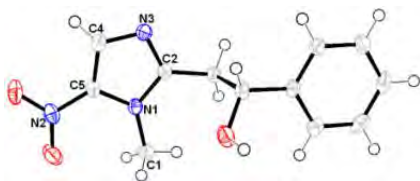
La même procédure appliquée au 4-chlorobenzaldéhyde conduit au 2-(1-méthyl-5-nitroimidazol-2-yl)-1-(4-chlorophényl) éthanol **20d**. Les monocristaux de ce composé ont été obtenus par évaporation lente à température ambiante d'une solution eau / MeOH.

Le même appareillage, les mêmes techniques et autres logiciels nécessaires à la détermination de structure que ceux décrits précédemment, ont été utilisés, et un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X pour le composé **20a**, ainsi que pour le composé **20d** a été choisi.

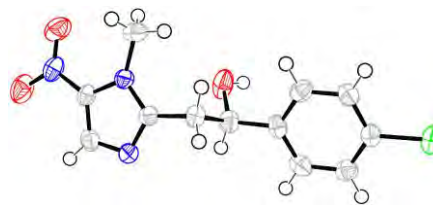
L'essentiel des résultats de l'étude cristallographique par diffraction des rayons X des composés **20a** et **20d** sont résumés dans les tableaux 3.2 et 3.3.

Tableau 3.2 : Données cristallographiques de **20a**

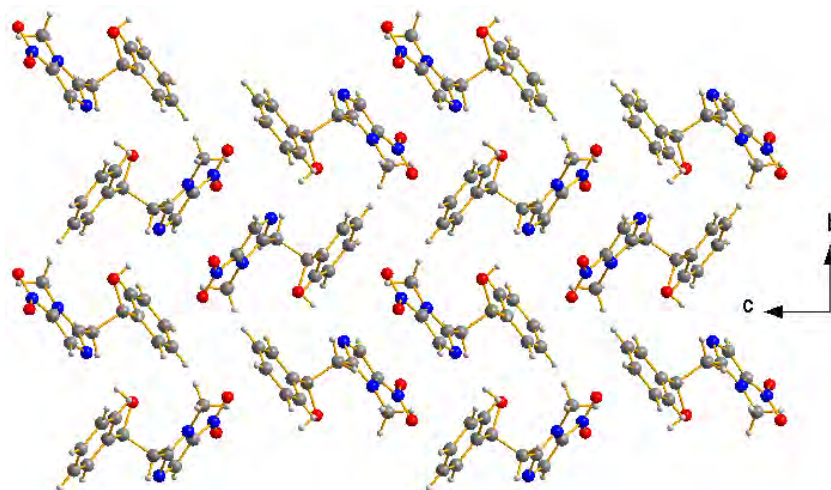
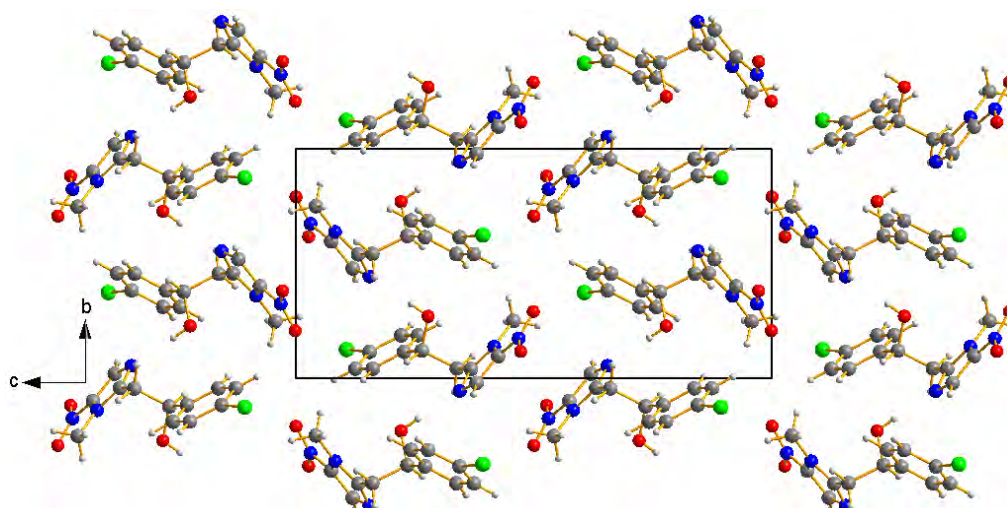
$C_{13}H_{13}N_3O_3$	$Z = 4$
$M = 247.26$	$D_x = 1.416 \text{ g cm}^{-3}$
Monoclinique, $P2_1/n$	Radiation Mo $K\alpha$
$a = 7.5076 (5) \text{ \AA}$	2648 réflexions mesurées
$b = 10.1643 (6) \text{ \AA}$	$S = 1.049$
$c = 15.2589 (9) \text{ \AA}$	$\mu = 0.104 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 95.080 (2)^\circ$	$T = 150 (2)^\circ\text{K}$
$V = 1159.83 (12) \text{ \AA}^3$	$0.38 \times 0.29 \times 0.15 \text{ mm}$

Figure 3.6: ORTEP-plot du composé **20a**Tableau 3.3: Données cristallographiques de **20d**

$C_{12}H_{10}ClN_3O_3$	$Z = 4$
$M = 279.68$	$D_x = 1.490 \text{ g cm}^{-3}$
Monoclinique, $P2_1/n$	Radiation Mo $K\alpha$
$a = 7.6064 (9) \text{ \AA}$	2184 réflexions mesurées
$b = 8.9097 (10) \text{ \AA}$	$S = 0.9945$
$c = 18.420 (2) \text{ \AA}$	$\mu = 0.314 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 92.112 (8)^\circ$	$T = 150 (2) \text{ K}$
$V = 1247.0 (3) \text{ \AA}^3$	$0.1 \times 0.1 \times 0.1 \text{ mm}$

Figure 3.7: ORTEP-plot du composé **20d**

Les figures 3.8 et 3.9 représentent l'empilement de la structure des composés **20a** et **20d** respectivement. Dans chacun de ces deux cas, la structure cristalline se développe dans des plans parallèles au plan bc le long de l'axe a.

Figure 3.8: Empilement de la structure de **20a**Figure 3.9: Empilement de la structure de **20d**

Chacune de ces deux structures cristalline est stabilisée par des liaisons intramoléculaires [C-H \cdots O] fortes, et autres interactions intermoléculaires de type [C-H \cdots O], [C-H \cdots N] et de type van Der Waals formant un réseau bidimensionnel de molécules reliées entre elles, renforçant ainsi la cohésion de la structure.

II.4.3.1.2. Préparation de *1-méthyl-2-styryl-5 nitroimidazoles*

Le (*E*)-1- méthyl-2-styryl-5-nitroimidazole **21a** est facilement obtenu par une réaction de déshydratation catalysée par l'acide sulfurique en milieu AcOH du 2-(1-méthyl-5-

nitroimidazol-2-yl)-1-phényléthanol **20a**, avec une stéréosélectivité *E* et un excellent rendement en produit pur (92%). La déshydratation du (*E*)-1-méthyl-5-nitroimidazole-2-(4-chlorophényl)éthanol **20d** donne le composé **21d**, avec une stéréosélectivité *E* et un rendement de 88%.

La réaction du 1,2-diméthyl-5-nitroimidazole a été ensuite étendue à des dérivés du benzaldéhyde porteurs de groupes divers dans des positions différentes (2-méthoxyle, 4-bromo, et 4-méthyle), à température ambiante et en présence d'une quantité croissante de KOH dans l'éthanol absolu (50-75%). Cette réaction reproductible, conduit dans les trois cas, directement à la formation des dérivés de 1-méthyl-2-styryl-5-nitroimidazole **21b**, **21c** et **21e** (sans obtention de dérivés de 2-phényléthanol correspondants) et avec des rendements variables (la réaction de crotonisation a bien lieu à température ambiante, et ce en présence de KOH/EtOH).

Le tableau 3.4 résume l'ensemble des résultats obtenus.

Tableau 3.4 : Dérivés de 1-méthyl-5-nitro-2-styrylimidazole préparés

Entrée	R	Composé	Rdt (%)*	T _f (°C)
1	H	21a	75 ^a	172-174
2	4-Me	21b	29	205-206
3	4-Br	21c	38	245-246
4	4-Cl	21d	53 ^a	248
5	2-OMe	21e	42	212

* Rendement en produit pur

^a Rendement global (2 étapes)

L'analyse des résultats montre que la nature et la position des substituants portés par le benzaldéhyde n'influe pas de façon significative, hormis la présence d'un atome de chlore en *para* (60%), sur la réaction de condensation. On notera cependant que l'absence de la substitution sur le benzaldéhyde donne un rendement global en 1-méthyl-2-styryl-5-nitroimidazole **21a** de l'ordre de 75% (processus en deux étapes).

Tous les dérivés de 1-méthyl-2-styryl-5-nitroimidazole **21** sont isolés du milieu réactionnel par une simple filtration, et leurs structures ont été parfaitement élucidées par des méthodes spectroscopiques et analytiques, et confirmées par diffraction des rayons X pour certains d'entre eux.

L'analyse spectrale en RMN ^1H des composés **21a-e** montrent tous les signaux caractéristiques attendus : le proton aromatique du noyau imidazole sort dans l'intervalle [8.20-8.12] ppm, et les protons du groupement méthyle lié à l'atome d'azote résonnent dans l'intervalle [4.11-3.89] ppm sous forme d'un signal singulet d'intégration 3H. La présence de deux signaux doublet à [8.09-7.74] et [7.46-6.89] ppm liés entre eux par une constante de couplage de l'ordre de 16 Hz confirme la configuration *E* de la double liaison.

Le spectre RMN ^{13}C des styryles préparés montre entre autres, un signal à champ faible dans l'intervalle [150.3-146.0] ppm attribué au carbone 2, un second signal dans la zone [139.5-138.7] ppm assigné au carbone porteur du groupement nitro, le carbone adjacent (C_5) alors résonnant entre 134.9 et 134.3 ppm. Les signaux du carbone du groupement méthyle lié à l'azote, est détecté entre 33.5 et 32.7 ppm.

II.4.3.1.2.1. Etude cristallographique du composé **21a**

Le composé **21a** est obtenu avec 92% de rendement à partir de 2-(1-méthyl-5-nitroimidazol-2-yl)-1-phényléthanol **20a** selon la procédure décrite (voir partie expérimentale). Les monocristaux de ce composé ont été obtenus par évaporation lente à température ambiante d'une solution eau / MeOH.

Le même appareillage, les mêmes techniques et autres logiciels nécessaires à la détermination de la structure du composé **21a** que ceux décrits précédemment ont été utilisés. Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X mesurant $0.38 \times 0.16 \times 0.11$ mm a été choisi.

L'essentiel des résultats de l'étude cristallographique par diffraction des rayons X du composé **21a** sont résumés dans les tableaux 3.5.

Tableau 3.5 : Données cristallographiques de **21a**

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$	$Z = 4$
$M = 229.24$	$D_x = 1.409 \text{ g cm}^{-3}$
Monoclinique, $P2_1/n$	Radiation Mo $K\alpha$
$a = 6.4969 (5) \text{ \AA}$	2467 réflexions mesurées
$b = 12.3713 (10) \text{ \AA}$	$S = 1.058$
$c = 13.7871 (8) \text{ \AA}$	$\mu = 0.099 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 102.732 (3)^\circ$	$T = 150 \text{ K}$
$V = 1080.89 (14) \text{ \AA}^3$	$0.38 \times 0.16 \times 0.11 \text{ mm}$

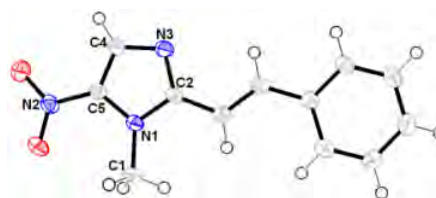


Figure 3.10: ORTEP-plot du composé **21a**

La représentation ORTEP du composé **21a**, illustrée dans la figure 3.10, montre sans ambiguïté que la configuration de la double liaison qui lie le noyau 1-méthyl-5-nitroimidazole au groupement phényle est bien *trans*.

L'empilement de la structure cristalline du composé **21a** montre que la couche dernière se développe le long de l'axe b dans le plan bc (Fig. 3.11).

La structure cristalline est stabilisée par des liaisons intramoléculaires [C-H \cdots O] fortes, des interactions intermoléculaires de type [C-H \cdots O], [C-H \cdots N], et autres interactions de type van Der Walls formant un réseau bidimensionnel de molécules reliées entre elles, renforçant ainsi la cohésion de la structure.

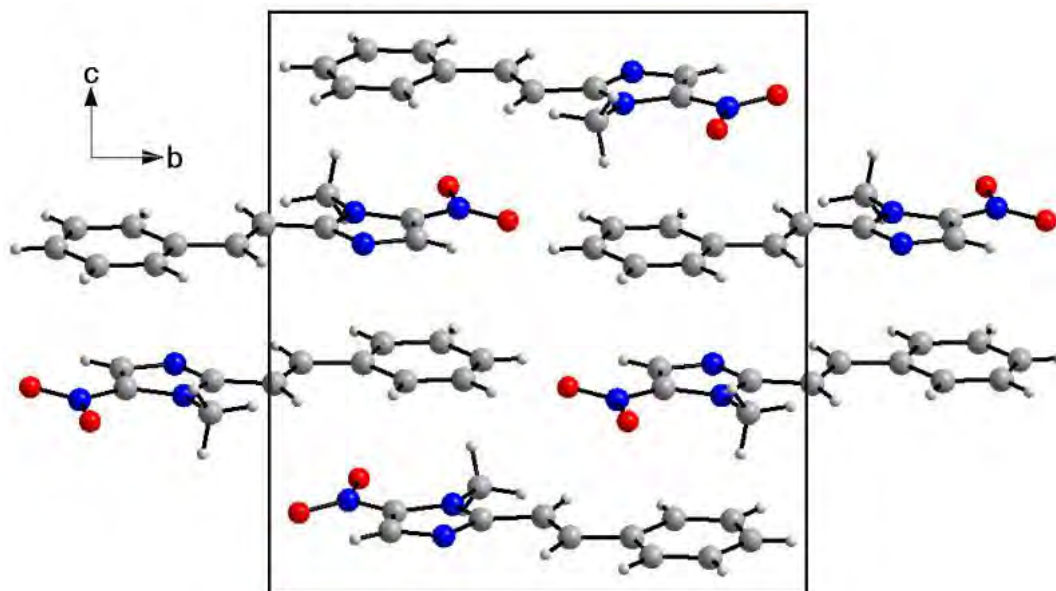


Figure 3.11: Empilement de la structure de **21a**

II.4.4. La réaction de transposition

La transposition du groupement nitro de la position 5 à la position 4 de 5-nitroimidazoles est décrite dans la littérature, et elle représente un procédé de synthèse efficace.^{390,414} Toutefois, seules quelques investigations ont été rapportées sur l'utilisation l'iodure de méthyle comme catalyseur.^{414a}

⁴¹⁴ (a) P. Vanelle, O. Jentzer, M. Bahnous, P. M. Crozet, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29(42), 5361-5364; (c) S. Földeák, M. Molnár, M. Lökös, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, (2), 211-212.

Nous avons donc soumis les dérivés de 5-nitro-imidazoles substitués en position 2 par un groupement phényléthanol **20a** ou styryle **21a** préparés précédemment, à l'action de l'iodure de méthyle dans le nitrobenzène.

II.4.4.1. Préparation de 1-méthyl-4-nitro-2-phényléthanol(styryl)imidazoles

Aucune évolution de la réaction n'est observée lorsque les 1-méthyl-5-nitro-2-phényléthanol (styryl)imidazoles **20a** et **21a**, sont mis en présence de quantité catalytique de CH₃I (10 % mole) à la température ambiante, on récupère les produits de départ inchangés. En revanche, portés à 160 °C durant 24h, les composés **20a** et **21a** sont convertis en 4-nitromidazoles correspondants **22** et **23a** avec des rendements en produits purs respectifs de 89 et 94%. On notera que ces composés sont isolés par simple filtration après addition au milieu réactionnel d'un mélange hexane/Et₂O. L'utilisation de cette procédure fournit pour la réaction de conversion du composé **20a** par exemple, un rendement nettement supérieur (89%) comparé à celui observée en présence du radical $\cdot\text{CBr}_3$ comme catalyseur (65%).^{416b}

Dans le but de confirmer les résultats obtenus et de démontrer l'efficacité de la présente méthode, nous avons étendue cette réaction à des dérivés de 1-méthyl-5-nitro-2-styrylimidazole porteurs de groupements divers sur le noyau phényle. Les dérivés de 4-nitroimidazoles correspondants sont obtenus avec de bons rendements en produits isolés (83-97%).

Le mécanisme probable invoqué dans la réaction de transposition du groupement nitro en présence de l'iodure de méthyle comme catalyseur est représenté dans le schéma 3.53.

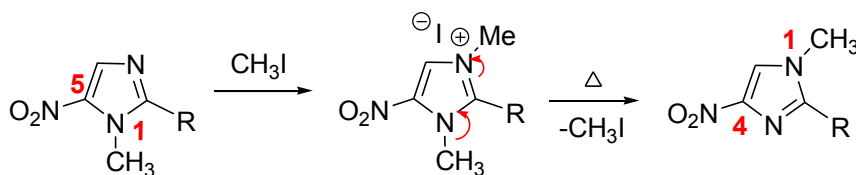


Schéma 3.53

La réaction de transposition est représentée dans le schéma qui suit, et l'ensemble des résultats obtenus sont réunis dans le tableau 3.6.

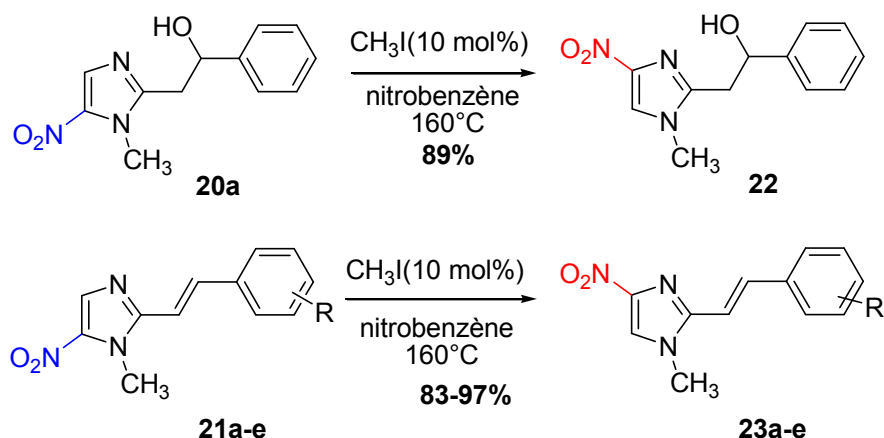


Schéma 3.54

Tableau 3.6 : Dérivés de 1-méthyl-4-nitro-2-phényléthanol(styryl)imidazoles préparés

Entrée	R	Composé	Rdt (%)*	T _f (°C)
1	H	22	89	161-162
2	H	23a	94	174
3	4-Me	23b	94	209-210
4	4-Br	23c	96	205-206
5	4-Cl	23d	97	158-161
6	2-OMe	23e	83	202-204

* Rendement en produit pur

Le tableau ci-dessus montre clairement que la réaction de transposition a bien lieu et qu'elle s'effectue correctement avec de bons voire d'excellents rendements, et que la nature et la position des substituants portés par le groupement phényle n'ont pratiquement aucun effet sur la réaction.

Tous les composés ont été isolés par simple filtration, et présentent des points de fusion élevés tout comme leurs isomères 5-nitro. Les structures de ces composés ont été attribuées sur la base de leurs spectres RMN ¹H et RMN ¹³C respectifs, et confirmées par une étude spectroscopique comparative approfondie et notamment cristallographique pour les composés **22** et **23a**.

En spectroscopie RMN ¹H, on constate la présence de signaux identiques à ceux de leurs isomères 5-nitro: un signal singulet à champ faible entre 8.82 et 7.74 ppm attribué au proton aromatique du cycle imidazole (H₅), deux signaux doublets avec une constante de couplage de l'ordre de 16 Hz dans l'intervalle [7.86-7.53] et [7.31-6.81] ppm caractéristiques

respectivement des protons oléfiniques H_β et H_α ce qui confirme que la stéréochimie de la double liaison est conservée. Les protons du groupement méthyle portés par l'atome d'azote résonnent à champ fort dans le domaine [4.08 -3.83] ppm.

On constate en RMN du ^{13}C un glissement du déplacement chimiques des carbones 2 et 5 vers les champs magnétiques relativement fort ([145.4-144.7] et [124.2-123.8]) respectivement, alors que le carbone hybridé sp^3 lié à l'atome d'azote sort toujours dans la zone des champs forts entre 33.9 et 33.4 ppm.

En résumé, on observe que la présence du groupement nitro a pour effet de déblindier le carbone porteur ainsi que le proton aromatique du cycle imidazole. En revanche, on constate la position du groupement nitro n'affecte pratiquement pas les déplacements chimiques des autres carbones, ni celui des protons méthyles portés par l'atome d'azote.

II.4.4.2. Etude cristallographique de quelques composés **22** et **23**

Les composés **22** et **23** sont obtenus avec de bons rendements (tableau 3.5) à partir de leurs isomères 5-nitro **20** et **21** correspondants. Les monocristaux de ces composés ont été obtenus par évaporation lente à température ambiante d'une solution eau / MeOH.

Le même appareillage, les mêmes techniques et autres logiciels nécessaires à la détermination des structures des composés **22** et **23** que ceux décrits précédemment ont été utilisés. Un cristal adéquat de chaque composé a été choisi.

La représentation ORTEP du composé **22** montre la présence d'une unité asymétrique qui contient quatre molécule/maille. Chaque molécule contient un noyau 1-méthylimidazole porteur d'un groupement phényléthanol en 2 et d'un groupement nitro en position 4.

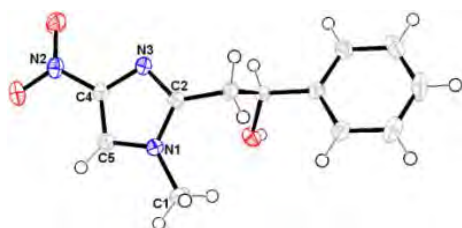


Figure 3.12: ORTEP-plot du composé **22**

Tableau 3.6 : Données cristallographiques de **22**

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$	$Z = 4$
$M = 229.24$	$D_x = 1.409 \text{ g cm}^{-3}$
Monoclinique	Radiation Mo $K\alpha$
$P 21/n$	2467 réflexions
$a = 6.4969 (5) \text{ \AA}$	mesurées
$b = 12.3715 (10) \text{ \AA}$	$S = 1.058$
$c = 13.7871 (8) \text{ \AA}$	$\mu = 0.099 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 102.732 (3)^\circ$	$T = 150 \text{ K}$
$V = 1080.89 (14) \text{ \AA}^3$	$0.38 \times 0.16 \times 0.11 \text{ mm}$

La figure 3.13 représente l'empilement de la structure cristalline du composé **22a**. La cohésion de la structure est stabilisée par des liaisons de type hydrogène intramoléculaires [CH \cdots O] et intermoléculaires [CH \cdots O] et [OH \cdots N] fortes, et autres interactions intermoléculaires de type van Der Waals formant un réseau bidimensionnel de molécules reliées entre elles, renforçant ainsi la cohésion de la structure.

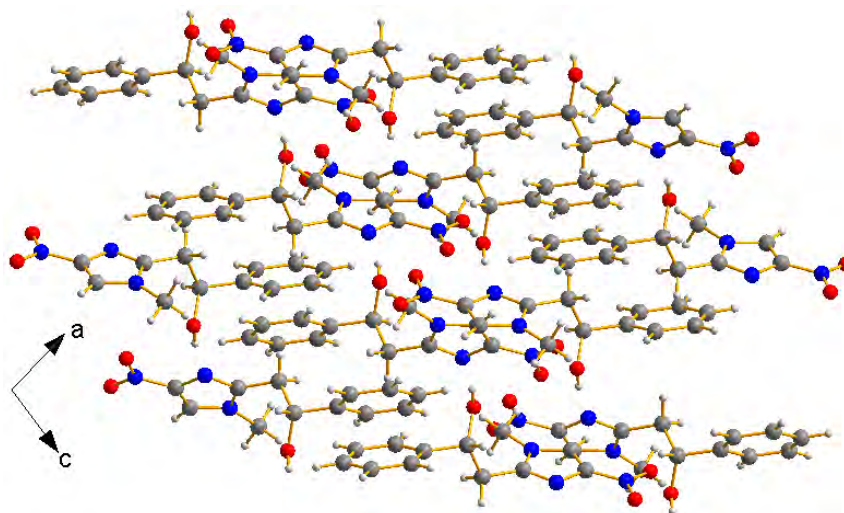


Figure 3.13: Empilement de la structure de **22**

La représentation ORTEP des composés **23a**, **23b**, et **23e** (Fig. 3.14-3.16) montre que chaque molécule contient un motif 1-méthyl-4-nitroimidazole lié à un groupement styryle en position 2 différemment substitué sur le noyau phényle. Elle montre également et sans ambiguïté d'une part que la géométrie de la double liaison est conservée (*trans*) et d'autre part la transposition du groupement nitro de la position 5 à la position 4 du noyau imidazole a bien eu lieu. L'essentiel des données cristallographiques sont résumés dans les tableaux 3.7-3.9.

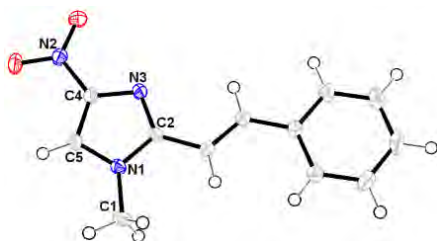
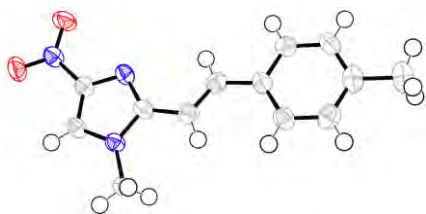
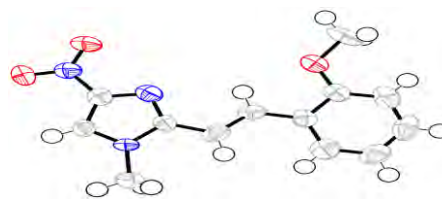


Figure 3.14: ORTEP-plot du composé **23a**

Tableau 3.7: Données cristallographiques de **23a**

$C_{12}H_{11}N_3O_2$	$V = 539.68 (4) \text{ \AA}^3$
$M = 229.24$	$Z = 2$
Triclinique	$D_x = 1.411 \text{ g cm}^{-3}$
P_1	Radiation Mo $K\alpha$
$a = 6.7430 (3) \text{ \AA}$	2397 réflexions
$b = 7.2223 (3) \text{ \AA}$	mesurées
$c = 11.6924 (5) \text{ \AA}$	$S = 1.103$
$\alpha = 94.535 (2)^\circ$	$\mu = 0,100 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 104.866 (2)^\circ$	$T = 150 (2)^\circ \text{ K}$
$\gamma = 98.808 (2)^\circ$	$0.34 \times 0.19 \times 0.07 \text{ mm}$

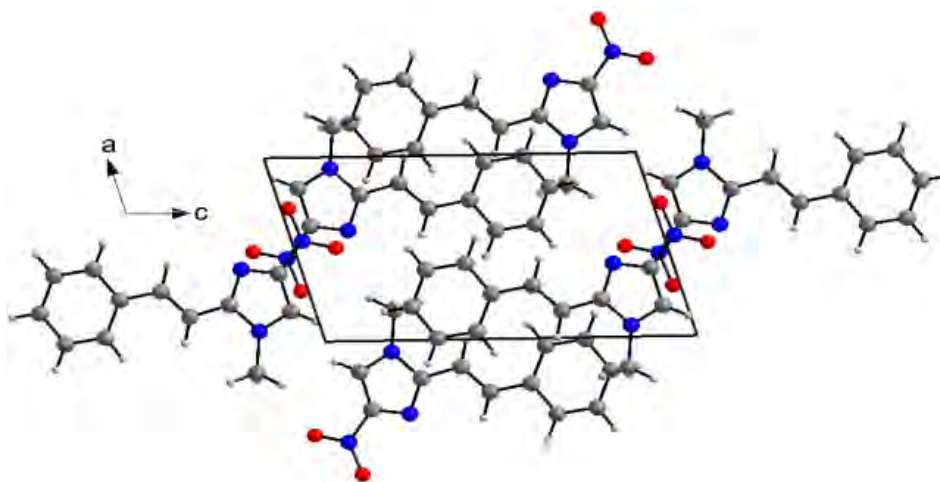

 Figure 3.15: ORTEP-plot du composé **23b**

 Figure 3.16: ORTEP-plot du composé **23e**
Tableau 3.8 : Données cristallographiques de **23b**

$C_{12}H_{13}N_3O_2$	$Z = 4$
$M = 243.26$	$D_x = 1.35 \text{ g cm}^{-3}$
Monoclinique, $P21/c$	Radiation Mo $K\alpha$
$a = 7.1774 (8) \text{ \AA}$	2113 réflexions mesurées
$b = 15.7931 (16) \text{ \AA}$	$S = 1.045$
$c = 10.7901 (11) \text{ \AA}$	$\mu = 0.094 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 101.798 (6)^\circ$	$T = 293 (2) \text{ K}$
$V = 1197.3 (2) \text{ \AA}^3$	$0.1 \times 0.1 \times 0.1 \text{ mm}$

Tableau 3.9: Données cristallographiques de **23e**

$C_{12}H_{13}N_3O_3$	$V = 604.7 (2) \text{ \AA}^3$
$M = 259.26$	$Z = 2$
Triclinique, P_1	$D_x = 1.424 \text{ g cm}^{-3}$
$a = 7.9339 (18) \text{ \AA}$	Radiation Mo $K\alpha$
$b = 8.1994 (19) \text{ \AA}$	5171 réflexions mesurées
$c = 10.452 (3) \text{ \AA}$	$S = 1.062$
$\alpha = 68.877 (17)^\circ$	$\mu = 0.104 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 75.037 (17)^\circ$	$T = 273 (2) \text{ K}$
$\gamma = 76.182 (17)^\circ$	$0.1 \times 0.1 \times 0.1 \text{ mm}$

Les empilements des structures cristallines respectives des composés **23a**, **23b**, et **23e**, représentées ci-dessous, montre chacune de ces structures est stabilisée par des liaisons intramoléculaires [C-H \cdots O], et intermoléculaires de type hydrogène [C-H \cdots O] et [C-H \cdots O] fortes, et autres interactions de type van Der Waals et $\pi\cdots\pi$ classiques formant un réseau bidimensionnel de molécules reliées entre elles, renforçant ainsi la cohésion de la structure.


 Figure 3.17: Empilement de la structure de **23a**

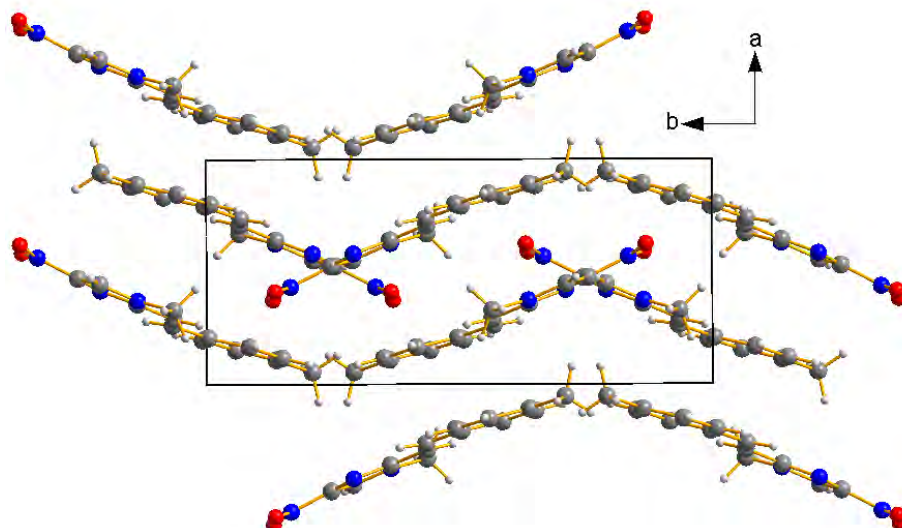


Figure 3.18: Empilement de la structure de **23b**

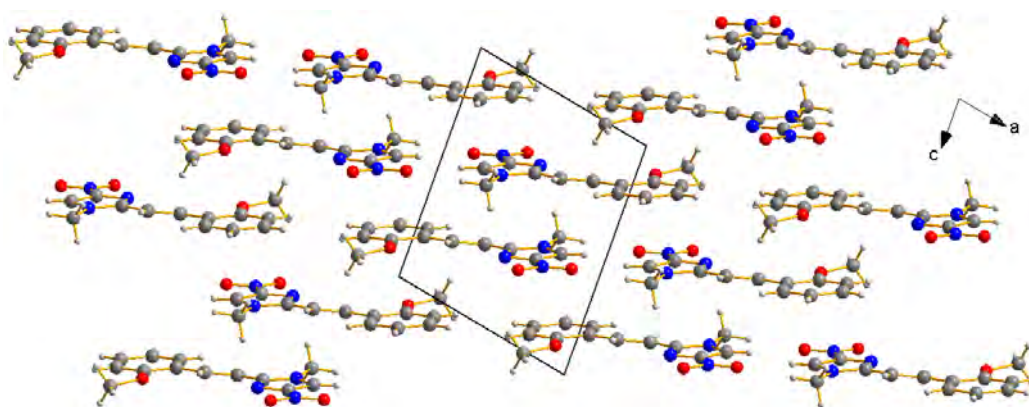


Figure 3.19: Empilement de la structure de **23e**

Une étude approfondie de la littérature des nitroimidazoles et dérivés montre que dans la grande majorité des cas, elle est centrée sur la synthèse et l'activité biologique, et que seulement quelques investigations ont porté sur une étude structurale de ce type de composés. Pour comprendre la relation structure-activité, diverses méthodes de collecte et d'extraction de données informatiques ont été effectuées ces dernières années, à partir de la structure cristalline. L'analyse de ces données peut aider également à prévoir la réactivité et aussi l'activité biologique de composés de structures différentes. Les études cristallographiques

peuvent contribuer à comprendre la réactivité, l'affinité et les propriétés de liaisons de ces molécules.⁴¹⁵

On se propose dans ce qui suit, de procéder à étude structurale des dérivés de nitroimidazoles préparés précédemment par l'analyse de leurs caractéristiques respectives et leur comparaison avec une étude de composé similaire pris comme référence.

II.4.5. Etude de l'influence de la présence du groupement nitro et de sa position sur les caractéristiques atomiques (longueur de liaison et angles de valence) du cycle imidazole

L'étude entreprise concerne les deux couples d'isomères (**20a/22**) et (**21a/23a**) qui cristallisent dans deux systèmes cristallins différents, et qui présentent des empilements de structure très différenciables. L'analyse des données cristallographiques de ces quatre composés nous a permis de déterminer l'effet du groupement nitro et de sa position dans le cycle imidazole sur les distances interatomiques et autres angles de valence localisé sur cet hétérocycle. Une recherche bibliographique approfondie axée sur la description de données cristallographiques d'une molécule renfermant un cycle imidazole, et où seules les positions 1 et 2 sont occupées par des groupements alkyles, nous permettrait d'effectuer une étude comparative. Seul un composé à notre connaissance, le *bis* (2-méthylimidazo-1-yl)méthane **3.24** remplit ces conditions,⁴¹⁶ et sera par conséquent pris comme molécule de référence.

Les différentes structures cristallines sont représentées dans le schéma qui suit, et les différentes mesures (longueurs des liaisons et angles de valence) des composés **19**, **20a**, **21a**, **22**, **23a** et **3.24** sont résumés le tableau 3.10.

⁴¹⁵ (a) T. Kamenecka, J. Habel, D. Duckett, W. Chen, Y. Y. Ling, B. Frackowiak, R. Jiang, Y. Shin, X. Song, P. LoGrasso, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 12853-12861; (b) J. Chin, M. Drouin, A. G. Michel, *Acta Crystallogr. C*, **1990**, *46*, 1022-1025; (c) A. S. Edwards, D. J. Bennett, E. L. Carswell, A. J. Cooke, O. Nimz, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 195-209.

⁴¹⁶ C. M. Jin, C. R. Gong, *Acta Cryst.* **2005**, *E61*, o1494-o1495.

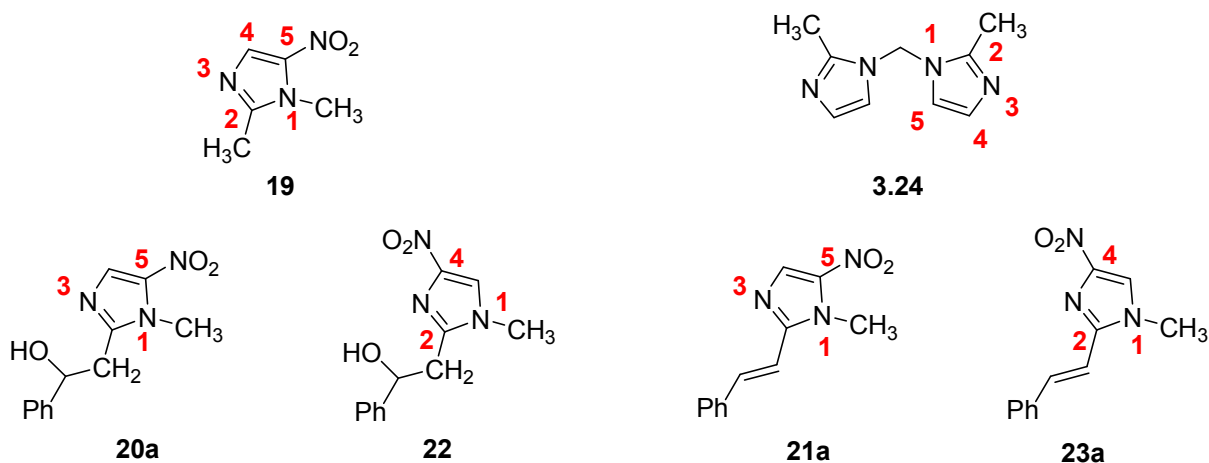


Schéma 3.55

Tableau 3.10 : Longueurs de liaisons et angles de valence mesurés

Longueur de liaison	19	20a	21a	22	23a	3.24
N ₁ -C ₂	1.3571(19)	1.3524(15)	1.358(2)	1.3680(17)	1.3752(15)	1.362(2)
C ₂ -N ₃	1.3367(19)	1.3409(16)	1.345(2)	1.3225(16)	1.3272(16)	1.309(3)
N ₃ -C ₄	1.361(2)	1.3545(17)	1.348(2)	1.3649(16)	1.3570(15)	1.368(3)
C ₄ -C ₅	1.3679(19)	1.3647(18)	1.370(2)	1.3561(18)	1.3736(17)	1.341(3)
C ₅ -N ₁	1.3824(18)	1.3848(16)	1.376(2)	1.3559(16)	1.3595(16)	1.374(3)
N ₁ -C ₁	1.4712(18)	1.4724(16)	1.466(2)	1.4656(16)	1.4631(15)	1.445(2)
Angle						
N ₁ -C ₂ -N ₃	112.22(14)	111.97(10)	111.69(16)	111.08(11)	111.49(10)	110.62(16)
C ₂ -N ₃ -C ₄	105.68(12)	105.95(10)	105.67(14)	103.90(10)	103.81(10)	105.69(15)
N ₃ -C ₄ -C ₅	109.40(13)	109.29(11)	109.86(15)	112.59(11)	112.89(11)	111.0(2)
C ₄ -C ₅ -N ₁	107.51(13)	107.65(11)	107.28(15)	104.42(11)	104.11(11)	105.35(17)
C ₅ -N ₁ -C ₂	105.19(12)	105.14(10)	105.49(14)	108.01(11)	107.70(10)	107.29(15)

L'analyse des données figurant sur le tableau ci-dessus montre que :

Les longueurs des liaisons de 1,2-diméthyl-5-nitro-imidazole **19** ont été comparées à celles du *bis* (2-méthylimidazol-1-yl) méthane **3.24** correspondantes.

➤ Cet examen montre que les longueurs de liaison de N₁-C₂, N₃-C₄ et N₁-C₅ dans le cycle imidazole sont pratiquement inchangées lorsque le groupe nitro est incorporé en position 5. En revanche, cette introduction affecte les angles de valence du cycle imidazole.⁴¹⁷ Cette variation est due à l'effet électro-accepteur du groupement nitro.

➤ Les longueurs de liaison des entités 4- et 5-nitroimidazole comparées avec ceux du *bis*(2-méthylimidazol-1-yl) méthane **3.24** montrent que les longueurs de liaisons C₄-C₅ et C₂-N₃ des 5-nitroimidazoles **20a** et **21a**, et de leurs isomères les 4-nitro **22** et **23a**, sont plus

⁴¹⁷ I. K. Larsen, *Acta Cryst.* **1984**, *40C*, 285-287.

longues que celles observées au sein du composé **3.24**. De même, la position du groupe nitro influe sur la longueur de la liaison de C5-N1. En effet, la longueur de la liaison C5-N1 du composé **3.24** qui est de 1.374 (3) Å, est plus longue que celle des dérivés 4-nitro (1.3559 (16) Å pour **22** et 1.3595 (16) Å pour **23a**), mais plus courte que celle des 5-nitroisomères (1.3848 (16) Å pour le composé **20a**, et 1.376 (2) Å pour **21a**).

➤ Il est intéressant de noter pour les deux séries d'isomères, que les distances interatomiques C4-C5 et N1-C1 sont pratiquement égales, et les liaisons N1-C2 et N3-C4 sont plus longues dans les 2-substitué-4-nitroimidazoles que dans leurs isomères 5-nitro.

➤ Les longueurs des deux autres liaisons des 5-nitroimidazoles, C2-N3 (1.3409 (16) Å) et C5-N1 (1.3848 (16) Å) pour le composé **20a**, et C2-N3 (1.345 (2) Å), C5-N1 (1.376 (2) Å) pour **21a**, sont plus longues que les liaisons correspondantes des 4-nitroimidazoles (C2-N3 : 1.3225 (16) Å, C5-N1 : 1.3559 (16) Å pour le composé **22**, et C2-N3 : 1.3272 (16) Å, C5-N1 : 1.3595 (16) Å pour **23a**).

Les angles de valence des composés préparés ont fait également l'objet de la même étude comparative.

➤ L'examen des angles de valence du composé **19** montre une augmentation de l'angle C4-C5-N1, et une diminution de l'angle adjacent N3-C4-C5 comparé avec le composé **3.24**.

➤ L'analyse des données cristallographiques des composés **20a**, **22**, **21a** et **23a** confinés dans le tableau 3.8 indiquent que le cycle à cinq chaînons (imidazole) est pratiquement plan, et que le groupement nitro subit une légère déviation par rapport à ce plan, de 2.15 (1)°, 5.03 (12)°, 6.06 (1) et 1.33 (9)°, respectivement.

➤ Une augmentation de l'angle de valence des 4 ou 5-nitroimidazoles au niveau de l'atome de carbone porteur du groupement nitro C4 (ou C5), ainsi que la diminution des angles adjacents C5 (ou C4) par rapport à ceux du *bis* (2- méthylimidazol-1-yl) méthane **3.24** ont été relevées. Par conséquent, les deux angles adjacents à C4 (C5-N1-C2) et C5 (C4-N3-C2) sont affectés. Un effet similaire a été observé dans d'autres nitroimidazoles.⁴¹⁸ Cependant, les angles de valence N1-C2-N3 mesurés dans les dérivés du 1-méthylimidazole 4- et 5-nitro-2-substitués ne sont pas affectés, et sont similaires à ceux observés dans le composé **3.24**.

Ces données spectroscopiques fournissent des informations structurales intéressantes sur l'effet de l'introduction d'un groupement nitro et de sa position, sur les caractéristiques structurales du noyau imidazole.

⁴¹⁸ L. Larina, V. Lopyrev, «*Nitroazoles: Synthesis, Structure and Applications, Topics in Applied Chemistry*»; Springer Science and Business Media, LLC **2009**, p. 166.

II.5. Conclusion

Dans cette partie, nous avons souligné l'intérêt des dérivés de l'imidazole en général, et des nitroimidazoles en particulier, dans le domaine pharmaceutique et thérapeutique ainsi que dans le domaine industriel et technologique, et que nous avons illustré par quelques exemples choisis. Les méthodes de synthèse des dérivés de l'imidazole les plus significatives ont été mises en exergue et la réactivité du noyau imidazole a été également évoquée.

La synthèse de dérivés de nitroimidazole porteurs de groupement méthyle en 1 et d'un groupement alkyle en 2, a été entreprise et réalisée en utilisant des méthodes appropriées. La réaction d'aldolisation du 1,2-diméthyl-5-nitroimidazole avec des dérivés du benzaldéhyde différemment substitués nous a permis d'accéder aux 1-méthyl-5-nitro-2-phényléthanol (styryl)imidazoles avec des rendements variables. L'action de quantité catalytique d'iodure de méthyle dans le nitrobenzène à une température élevée conduit à leurs isomères 4-nitro. Cette méthode de conversion intramoléculaire est simple, efficace et donne d'excellents rendements. Cette approche devrait contribuer à la synthèse de nouveaux dérivés 4-nitroimidazoles et peut ouvrir de nouvelles perspectives pour leur utilisation dans le domaine des biomolécules.

Les structures de tous les composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ^1H et ^{13}C , et par diffraction des rayons X pour certains d'entre eux).

L'analyse spectroscopique en RMN ^1H et RMN ^{13}C ainsi que l'analyse comparative des informations extraites des données cristallographiques des structures préparées avec celles d'un composé de référence, et les conclusions auxquels on a abouti, serait potentiellement utile dans une transformation éventuelle de ces composés.

II.6. Partie expérimentale

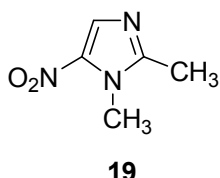
II.6.1. Préparation de 1,2-diméthyl-5-nitroimidazole

Mode opératoire : Dans un ballon de 250 mL, muni d'un barreau magnétique et surmonté d'un réfrigérant, on introduit 8 mL (8.12 g, 176 mmole, 2.5 éq.) d'acide formique (85%), 9 g (1.0 éq.) de 2-méthyl-4(5)-nitroimidazole et 19.7 mL (24g, 2.7éq.) de diméthylsulfate, puis on porte à reflux pendant 5 heures. L'acide formique résiduel est ensuite distillé sous vide, et le précipité résultant est dissous dans 40 mL d'eau distillé. On refroidit le mélange réactionnel en utilisant un bain de glace, puis on ajoute de l'ammoniaque jusqu'à un pH de 1.8, le 2-méthyl-4(5)-nitro-1*H*-imidazole n'ayant pas réagit précipite. Après élimination du solide par

filtration, on procède à la précipitation du 1,2-diméthyl-5-nitroimidazole par ajout, portion par portion, de NH_4OH jusqu'à un pH de 10 (la température ne doit pas dépasser 10°C durant l'ajout). Le solide est filtré, lavé avec de l'eau plusieurs fois, puis séché à l'air libre.

1,2-diméthyl-5-nitroimidazole 19

$\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$
Masse moléculaire: 141.13
Rendement: 40%
Solide blanc
T.Fus. = 140°C



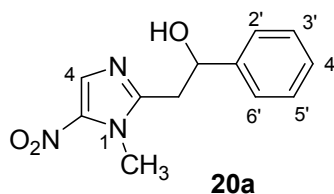
IR σ_{max} (KBr) (cm^{-1}) = 3121, 3120, 1527, 1469, 1369, 1261, 1176, 883. **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3)**: 7.75 (s, 1H, H_4), 3.79 (s, 3H, NCH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3).

II.6.2. Préparation des dérivés de 1-méthyl-5-nitro-2-phényléthanol (styryl)imidazoles

Mode opératoire : A une solution contenant 8.50 mmol. (1.0 éq.) de dérivé du benzaldéhyde dans 15 mL d'éthanol absolu, et d'hydroxyde de potassium, on ajoute 4.25 mmol. (0.5 éq.) de 1,2-diméthyl-5-nitroimidazole puis on abandonne le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante (suivi par CCM). On refroidit le mélange dans un bain de glace, puis on filtre le solide qu'on lave abondamment avec de l'éthanol glacé. Le dérivé de 1-méthyl-5-nitro-2-phényléthanol(styryl)imidazole est ensuite séché à l'air libre.

2-(1-méthyl-5-nitro-1H-imidazol-2-yl)-1-phényléthanol 20a

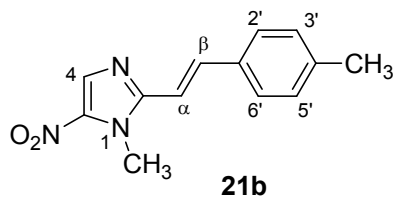
$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$
Masse moléculaire: 247.25
Rendement: 81%
Solide jaune
T.Fus. = $195\text{-}196^\circ\text{C}$



RMN ^1H (400MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 8.05 (s, 1H, H_4), 7.38-7.26 (m, 5H, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 5.61 (d, $J=4.0$, 1H, OH), 4.98 (ddd, $J = 8.4, 5.0, 4.0$, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.14 (dd, $J=14.6, 8.4$, 1H), 3.03 (dd, $J=14.6, 5.0$, 1H). **RMN ^{13}C (100MHz, $\text{DMSO } d_6$)**: δ 152.3 (C), 144.9 (C), 139.1 (C), 132.9 (CH), 128.6 (2CH), 127.7 (CH), 126.2 (2CH), 71.9 (CH), 37.7 (CH_2), 33.7 (CH_3).

(E)-1-méthyl-2-[(4-méthylphényl)-1-éthényl]-5-nitroimidazole 21b

C₁₃H₁₃N₃O₂
 Masse moléculaire: 243.26
 Rendement: 29%
 Solide jaune
 T.Fus.= 205-206°C

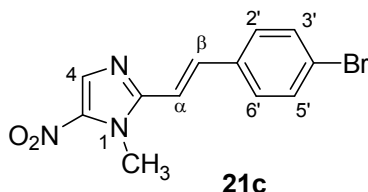


IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 486, 810, 1141, 1303, 1446, 1523, 1697, 3035, 3413.

RMN ¹H (250MHz, DMSO d₆): δ 8.20 (s, 1H, H₄), 7.75 (d, $J=16.0$, 1H, H _{α}), 7.70 (d, $J=8.5$, 2H, H_{2'} et H_{6'}), 7.35 (d, $J=16.0$, 1H, H _{β}), 7.26 (d, $J=7.9$, 2H, H_{3'} et H_{5'}), 4.03 (s, 3H, NCH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃).

(E)-1-méthyl-2-[(4-bromophényl)-1-éthényl]-5-nitroimidazole 21c

C₁₂H₁₀BrN₃O₂
 Masse moléculaire: 308.13
 Rendement: 38%
 Solide jaune
 T.Fus.= 245-246°C



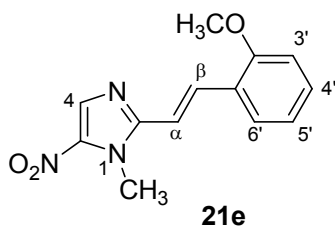
IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 505, 810, 1180, 1265, 1377, 1458, 1512, 1624, 3413.

RMN ¹H (250MHz, DMSO d₆): δ 8.20 (s, 1H, H₄), 7.77 (d, $J=8.5$, 2H, H_{3'} et H_{5'}), 7.74 (d, $J=15.7$, 1H, H _{α}), 7.63 (d, $J=8.5$, 2H, H_{2'} et H_{6'}), 7.46 (d, $J=15.7$, 1H, H _{β}), 4.11 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO d₆): δ 149.6 (C), 139.2 (C), 136.6 (CH), 134.8 (C), 134.2 (CH), 131.8 (2CH), 129.7 (2CH), 122.7 (C), 114.0 (CH), 32.9 (CH₃).

(E)-1-méthyl-2-[(2-méthoxyphényl)-1-éthényl]-5-nitroimidazole 21e

C₁₃H₁₃N₃O₃
 Masse moléculaire: 259.26
 Rendement: 42%
 Solide jaune-marron
 T.Fus.= 212°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 597, 752, 810, 1226, 1396, 1454, 1527, 1620, 3452.

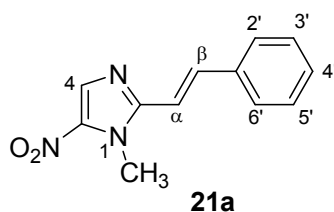
RMN ^1H (250MHz, DMSO d_6): δ 8.18 (s, 1H, H_4), 8.09 (d, $J=15.8$, 1H, H_α), 7.90 (d, $J=7.3$, 1H, H_5), 7.40 (d, $J=6.7$ Hz, 1H, H_3), 7.33 (d, $J=15.8$ Hz, 1H, H_β), 7.13-6.98 (m, 2H, H_4' et H_6'), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, NCH_3). RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO d_6): δ 157.2 (CO), 150.3 (C), 139.0 (C), 134.3 (CH), 132.5 (CH), 131.0 (CH), 127.4 (CH), 123.7 (C), 120.6 (CH), 112.8 (CH), 111.6 (CH), 55.6 (CH_3), 32.7 (CH_3).

II.6.3. Préparation des dérivés de (*E*)-1-méthyl-2-[phényl-1-éthényl]-5-nitroimidazole 21a et 21d

Mode opératoire : A 0°C , on ajoute par portions 300 mg (1.19 mmol.) de dérivé de 1-méthyl-2-phényléthanol-5-nitroimidazole (**20a** ou **20d**) à un mélange contenant 0.5 mL d'acide acétique glacial et 0.2 mL d'acide sulfurique concentré (98%). Une fois l'addition terminée, on chauffe le mélange réactionnel à 110°C . Après deux heures (temps nécessaire à la consommation complète de l'alcool), on laisse revenir le mélange réactionnel à la température ambiante, puis on verse le contenu du ballon dans un mélange glace-eau, le composé **21a** (ou **21d**) précipite. Le solide est ensuite lavé abondamment avec de l'éthanol glacé puis séché à l'air libre.

(*E*)-1-méthyl-2-[phényl-1-éthényl]-5-nitroimidazole 21a

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$
Masse moléculaire: 229.23
Rendement: 92%
Solide jaune
T.Fus. = $172-174^\circ\text{C}$

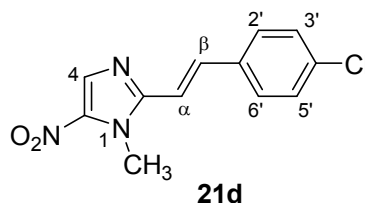


IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 810, 1141, 1392, 1446, 1527, 1697, 3143, 3417.

RMN ^1H (400MHz, DMSO d_6): δ 8.19 (s, 1H, H_4), 7.80 (dd, $J=6.9, 1.5$, 2H, H_2' et H_6'), 7.78 (d, $J=15.8$, 1H, H_α), 7.46-7.38 (m, 4H, $\text{H}_\beta, \text{H}_3', \text{H}_4'$ et H_5'), 4.04 (s, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (100MHz, DMSO d_6): δ 150.2 (C), 139.5 (C), 138.4 (C), 135.9 (CH), 134.6 (CH), 129.9 (CH), 129.3 (2CH), 128.2 (2CH), 113.6 (CH), 33.2 (CH_3).

(E)-1-méthyl-2-[(4-chlorophényl)-1-éthényl]-5-nitro-imidazole 21d

C₁₂H₁₀ClN₃O₂
 Masse moléculaire: 263.68
 Rendement: 88%
 Solide vert
 T.Fus.= 248°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 501, 813, 1184, 1269, 1380, 1450, 1508, 1627, 3413.

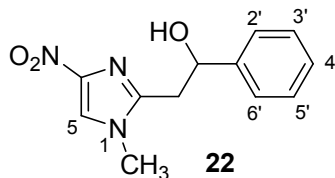
RMN ¹H (250MHz, CDCl₃): δ 8.12 (s, 1H, H₄), 7.86 (d, *J*=15.7, 1H, H _{α}), 7.53 (d, *J*=8.5, 2H, H_{3'} et H_{5'}), 7.41 (d, *J*=8.5, 2H, H_{2'} et H_{6'}), 6.89 (d, *J*=15.7, 1H, H _{β}), 4.10 (s, 3H, CH₃). **RMN** ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 149.6 (C), 138.4 (C), 135.7 (CH), 134.3 (C), 133.8 (CH), 133.4 (C), 129.4 (2CH), 128.7 (2CH), 130.0 (C), 111.8 (CH), 32.9 (CH₃).

II.6.4. Transposition des dérivés de 5-nitro-2-phényléthanol(styryl)imidazole:**Préparation des 1-méthyl-4-nitro-2-phényléthanol(styryl)imidazoles**

Mode opératoire général : A 160°C, on introduit le dérivé 5-nitroimidazole dissous dans le minimum du nitrobenzène (1 mmol. dans 0.75 mL) et 0.1 mmol. (10 mol. %) d'iodure de méthyle, puis on maintient le mélange à cette température pendant 24 heures. On laisse revenir à la température ambiante, puis on ajoute un mélange d'hexane / THF, un précipité se forme et il est collecté par simple filtration.

2-(1-méthyl-4-nitro-1H-imidazol-2-yl)-1-phényléthanol 22

C₁₂H₁₃N₃O₃
 Masse moléculaire: 247.25
 Rendement: 83%
 Solide jaune
 T.Fus.= 161-162°C

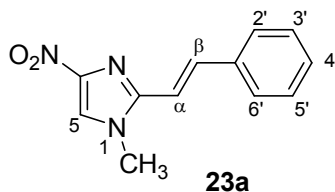


IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 797, 1254, 1366, 1452, 1524, 1617, 3206.

RMN ¹H (400MHz, DMSO d₆): δ 8.26 (s, 1H, H₅), 7.38-7.32 (m, 3H, H_{arom.}), 7.28-7.24 (m, 2H, H_{arom.}), 5.58 (s_L, 1H, OH), 4.93 (dd, *J*=8.8, 4.8, 1H), 3.58 (s, 3H, CH₃), 3.04 (dd, *J*=14.6, 8.8, 1H), 2.94 (dd, *J*=14.6, 4.8 Hz, 1H). **RMN** ¹³C (100MHz, DMSO d₆): δ 147.0 (C), 145.6 (C), 145.2 (C), 128.6 (2CH), 127.6 (CH), 126.1 (2CH), 123.5 (CH), 72.2 (CH), 36.9 (CH₂), 33.9 (CH₃).

(E)-1-méthyl-2-[phényl-1-éthènyl]-4-nitroimidazole 23a

C₁₂H₁₁N₃O₂
Masse moléculaire: 229.23
Rendement: 94%
Solide vert
T.Fus.= 174°C

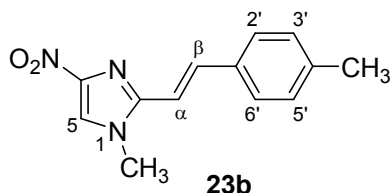


IR v σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) = 823, 1251, 1389, 1452, 1534, 1649, 3101, 3381.

RMN ¹H (400MHz, DMSO d₆): δ 8.40 (s, 1H, H₅), 7.75 (dd, $J=7.2, 1.1$, 2H, H_{2'} et H_{6'}), 7.57 (d, $J=15.9$, 1H, H _{α}), 7.42 (t, $J=7.6$, 2H, H_{3'} et H_{5'}), 7.39-7.33 (m, 1H, H_{4'}), 7.27 (d, $J=15.9$, 1H, H _{β}), 3.86 (s, 3H, CH₃). **RMN ¹³C (100MHz, DMSO d₆):** δ 146.4 (C), 145.4 (C), 136.1 (C), 135.3 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (2CH), 127.8 (2CH), 124.2 (CH), 113.4 (CH), 33.9 (CH₃).

(E)-1-méthyl-2-[(4-méthylphényl)-1-éthènyl]-4-nitroimidazole 23b

C₁₃H₁₃N₃O₂
Masse moléculaire: 243.26
Rendement: 94%
Solide jaune
T.Fus.= 209-210°C

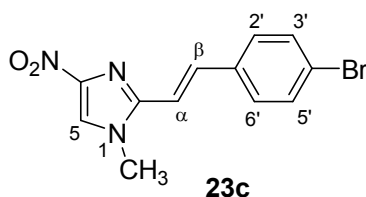


IR σ_{\max} (KBr) (cm⁻¹) =505, 802, 1153, 1292, 1477, 1523, 1631, 3093, 3417.

RMN ¹H (250MHz, DMSO d₆): δ 8.80 (s, 1H, H₅), 7.64 (d, $J=8.0$, 2H, H_{2'} et H_{6'}), 7.53 (d, $J=16.0$, 1H, H _{α}), 7.22 (d, $J=7.8$, 2H, H_{3'} et H_{5'}), 7.20 (d, $J=16.0$, 1H, H _{β}), 3.84 (s, 3H, NCH₃), 3.42 (s, 3H, CH₃). **RMN ¹³C (62.9MHz, DMSO d₆):** δ 146.0 (C), 145.2 (C), 138.7 (C), 134.8 (CH), 132.9 (C), 129.4 (2CH), 127.4 (2CH), 123.8 (CH), 111.9 (CH), 33.5 (CH₃), 21.0 (CH₃).

(E)-1-méthyl-2-[(4-bromophényl)-1-éthènyl]-4-nitroimidazole 23c

C₁₂H₁₀BrN₃O₂
Masse moléculaire: 308.13
Rendement: 96%
Solide marron
T.Fus.= 205-206°C



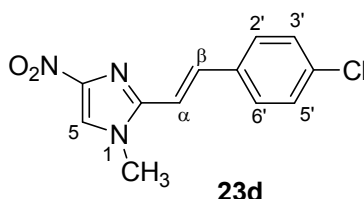
IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 501, 813, 1157, 1292, 1388, 1481, 1523, 1631, 3093, 3413.

RMN ^1H (250MHz, DMSO d_6): δ 8.82 (s, 1H, H₅), 7.72 (d, $J=8.5$, 2H, H_{3'} et H_{5'}), 7.60 (d, $J=8.4$, 2H, H_{2'} et H_{6'}), 7.53 (d, $J=15.9$, 1H, H _{α}), 7.31 (d, $J=15.9$, 1H, H _{β}), 3.85 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO d_6): δ 146.0 (C), 144.7 (C), 134.9 (C), 133.4 (CH), 131.7 (2CH), 129.4 (2CH), 124.0 (CH), 122.1 (C), 113.8 (CH), 33.5 (CH₃).

***(E)*-1-méthyl-2-[(4-chlorophényl)-1-éthènyl]-4-nitroimidazole 23d**

C₁₂H₁₀ClN₃O₂
Masse moléculaire: 263.68
Rendement: 97%
Solide vert
T.Fus. = 158-161°C



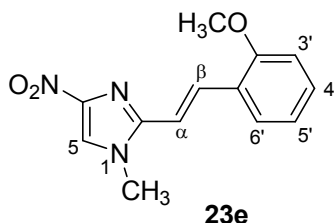
IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 501, 813, 1184, 1269, 1380, 1450, 1508, 1627, 3413.

RMN ^1H (250MHz, CDCl₃): δ 7.74 (s, 1H, H₅), 7.74 (d, $J=15.9$, 1H, H _{α}), 7.47 (d, $J=8.2$, 2H, H_{3'} et H_{5'}), 7.35 (d, $J=8.2$, 2H, H_{2'} et H_{6'}), 6.81 (d, $J=15.9$, 1H, H _{β}), 3.83 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 145.1 (C), 135.9 (CH), 135.2 (C), 133.9 (C), 129.2 (C), 129. (2CH), 128.4 (2CH), 121.5 (CH), 111.3 (CH), 33.9 (CH₃).

***(E)*-1-méthyl-2-[(2-méthoxyphényl)-1-éthènyl]-4-nitroimidazole 23e**

C₁₃H₁₃N₃O₃
Masse moléculaire: 259.26
Rendement: 83%
Solide jaune verdâtre
T.Fus. = 202-204°C



IR σ_{\max} (KBr) (cm^{-1}) = 594, 744, 825, 1261, 1373, 1473, 1616, 3433.

RMN ^1H (250MHz, DMSO d_6): δ 8.39 (s, 1H, H₅), 7.85 (d, $J=16.0$, 1H, H _{α}), 7.82 (dd, $J=7.5$, 1.1, 1H, H_{6'}), 7.35 (td, $J=8.3$, 1.1, 1H, H_{4'}), 7.21 (d, $J=16.0$, 1H, H _{β}), 7.07 (d, $J=8.3$, 1H, H_{3'}), 7.00 (t, $J=7.5$, 1H, H_{5'}), 3.89 (s, 3H, O-CH₃), 3.83 (s, 3H, N-CH₃).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO d_6): δ 157.1 (CO), 146.0 (C), 145.4 (C), 130.5 (CH), 129.3 (CH), 127.1 (CH), 123.9 (CH), 123.8 (CH), 120.6 (C), 112.7 (CH), 111.6 (CH), 55.6 (CH₃), 33.4 (CH₃).

CONCLUSION GENERALE

L'objectif recherché à travers cette thèse s'intègre dans un cadre de continuité et de développement d'axes de recherche développés dans notre laboratoire relatifs à la mise au point de méthodologies adéquates dans la synthèse de composés hétérocycliques originaux à visée thérapeutique, comportant le noyau quinoléine ou imidazole comme structure de base.

Au cours de ce travail, deux parties différentes ont été développées. La première, qui est constituée de deux chapitres, est consacrée à la synthèse et à l'étude de la réactivité de composés hybrides quinoléine-oxirane hautement fonctionnalisés. Dans le premier chapitre, nous avons procédé à la synthèse de quelques dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine suivant la méthode décrite par O. Meth-Cohn par l'action du réactif de Vilsmeier (DMF/POCl₃) sur les anilides correspondants. Toute une série d'esters quinoléiques α,β -insaturés de géométrie *E* (**4a-i**) ont été obtenus avec de bons rendements à partir des aldéhydes quinoléiques dans les conditions de la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons ((EtO)₂(O)PCH₂CO₂R, NaH, DME, reflux). Plusieurs tentatives de réduction par LiAlH₄ comme agent réducteur, dans des conditions diverses (THF (-20 à 25°C), Et₂O (25°C)), ont donné des résultats jugés non satisfaisants (rendements faibles, mélange d'alcools allyliques *E* et *Z*). La réduction de la fonction ester par le DIBAL-H à basse température conduit à la formation des alcools allyliques correspondants, avec conservation de la stéréochimie *E* de la double liaison avec des rendements variables (42-88%). On notera que lors de la réduction du (*E*)-3-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)acrylate de méthyle **5c**, nous avons isolé un second produit identifié à l'aldéhyde α,β -insaturé correspondant **5'c**. Deux essais d'époxydation ont été réalisés à l'aide du *m*.CPBA sur les alcools **5a** et **5b**, et ont donné les époxydes allyliques correspondantes **6a** et **6b** avec respectivement 71% et 63% de rendement.

La condensation des aldéhydes quinoléiques avec des composés à méthylène activé (malononitrile ou cyanoacétate d'éthyle) à la température ambiante dans l'éthanol ou au reflux du toluène, nous a permis de préparer une série de dérivés oléfiniques (**7a-o**) avec de très bons rendements (72-97%). L'oxydation de ces derniers par le *m*.CPBA, à la température ambiante ou à 0°C, s'effectue correctement et conduit aux composés hybrides quinoléine-oxirane (**8a-m**) avec des rendements compris entre 64 et 98 %.

Le deuxième chapitre est réservé exclusivement à l'étude de la réaction d'ouverture de l'hétérocycle à trois chaînons de 2,2-dicyanooxiranes et 2-cyano-2-alkoxycarboxyloxiranes quinoléiques par l'action de diverses espèces nucléophiles azotées. Les diverses tentatives d'ouverture du cycle époxyde de 2-cyano-2-éthoxycarboxyloxiranes quinoléiques par des nucléophiles se sont avérées non concluantes (réactivité faible, mélanges complexes...).

Par contre les essais d'ouverture des *gem*-dicyanoépoxydes se sont révélés très fructueux. Deux approches synthétiques différentes ont été utilisées: l'ouverture directe en milieu neutre ou indirecte par l'utilisation du milieu acide, et nous avons pu accéder à une série très diversifiée de composés quinoléiques originaux.

Dans la première approche, la transformation de la liaison carbone-chlore en carbone-méthoxyle s'est avérée très appropriée pour une conversion significative des époxydes correspondants. En effet, l'action de l'isopropylamine en excès sur le 3-(2,7-diméthoxyquinoléin-3-yl) oxirane-2,2-dicarbonitrile **8g** conduit à la formation de l' α -aminoamide correspondant. De même, l'addition directe de 1,2-phénylènediamine comme réactif bi-nucléophile sur les dérivés de 2,2-dicyano-3-(2-méthoxyquinolin-3-yl) époxyde **8g** et **8i** fournit un mélange de composés hybrides quinoléine-benzimidazole et quinoléine-quinoxaline dont le rapport dépend des conditions de la réaction. Cette dernière peut être orientée de manière sélective vers la formation majoritaire de l'un ou de l'autre de ces hybrides en fonction du solvant utilisé.

Dans la seconde approche, nous avons pu procéder à une ouverture hautement régiosélective du cycle *gem*-dicyanoépoxyde par addition du bromhydrate de la benzylamine ou d'un alcool en présence d'acide bromhydrique (éthanol ou isopropanol). Les dérivés d' α -bromo- α -amides et α -bromo- α -esters obtenus, soumis à une réaction de substitution nucléophile, conduisent à la formation d' α -quinoléin-3-yl- α -aminoamides et - α -amino esters correspondants (**16a-g**), précurseurs d' α -aminoacides, avec d'excellents rendements (>93%). La synthèse de ce type de composés a été également abordée en utilisant la même séquence réactionnelle mais en un seul pot, nous avons constaté que les rendements obtenus sont moindres que ceux obtenus en deux étapes.

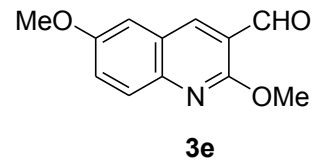
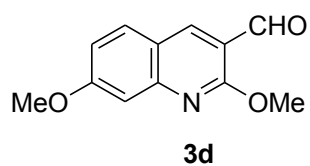
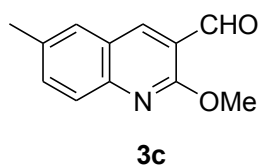
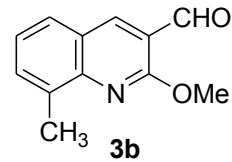
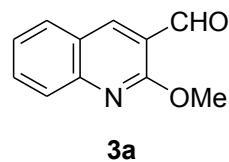
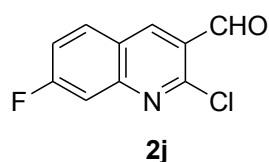
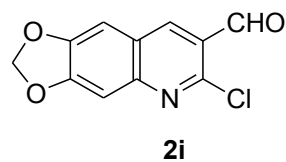
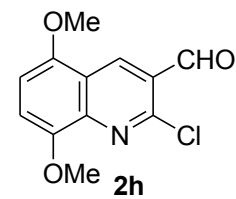
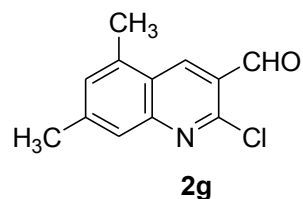
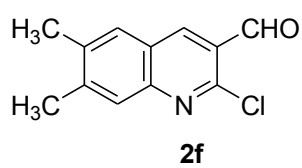
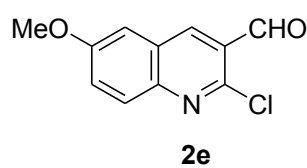
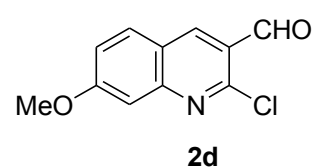
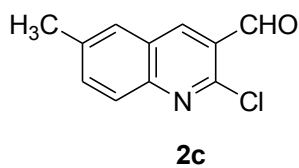
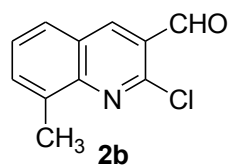
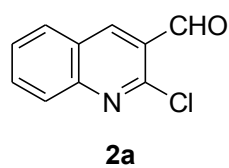
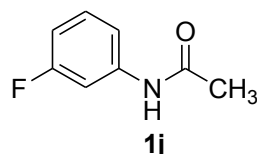
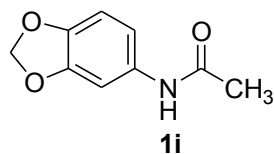
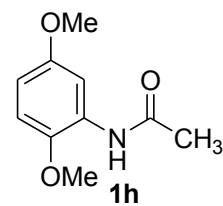
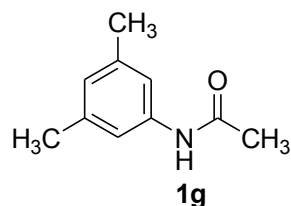
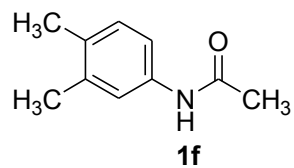
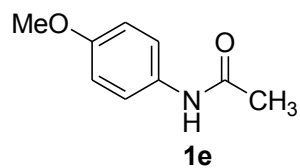
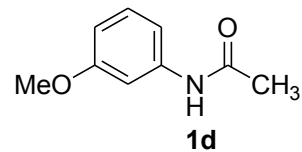
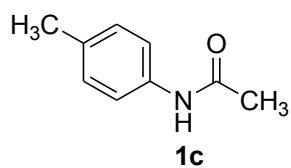
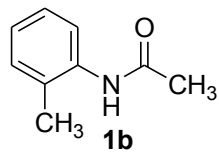
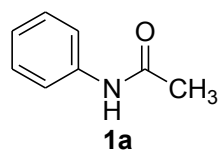
La deuxième partie de ce manuscrit, est consacrée à l'étude de la réaction de transposition intramoléculaire du groupement nitro de dérivés de 1-méthylimidazole-2-substitués porteurs d'un groupement nitro en position 5. Ces composés sont obtenus par une réaction de *N*-méthylation de 2-méthyl-4(5)-imidazoles, suivie d'une aldolisation (addition en milieu basique de dérivés du benzaldéhyde). Les 5-nitro-2-phényléthanol(styryl)imidazoles (**20**, **21b-c** et **21e**) sont obtenus avec des rendements variables (29 à 92%). L'utilisation d'une quantité catalytique d'hydroxyde de potassium (11%), lors de la réaction de condensation du benzaldéhyde et du 4-chlorobenzaldéhyde avec le 1,2-diméthyl-5-nitroimidazole conduit à la formation du 5-nitro-1-méthylimidazole-2-phényléthanol correspondant avec des rendements respectifs de 81 et 60%. La réaction de déshydratation catalysée par H₂SO₄ des dérivés 5-

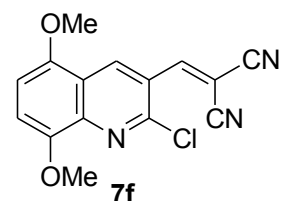
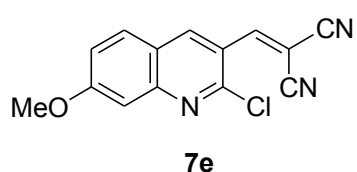
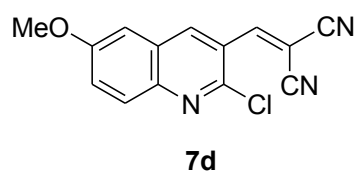
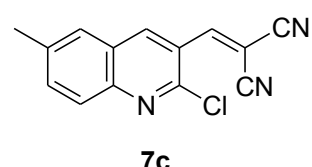
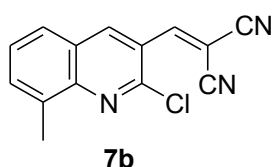
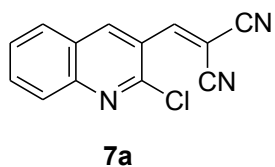
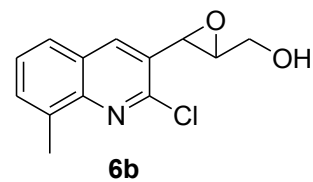
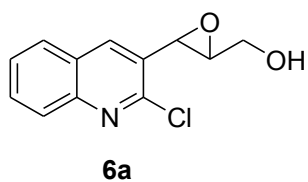
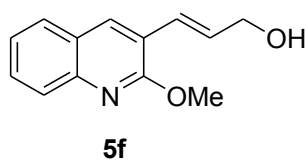
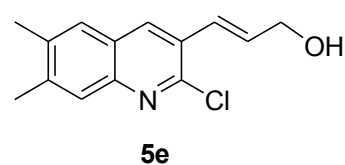
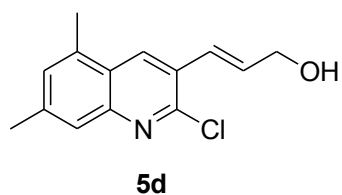
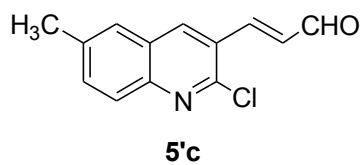
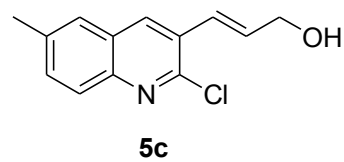
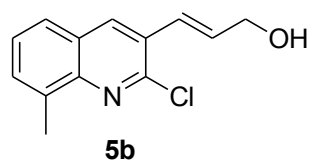
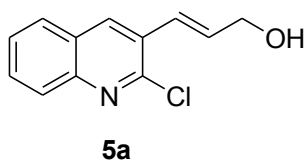
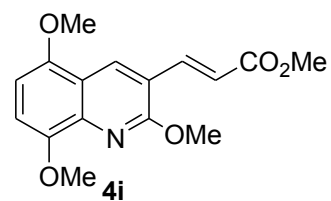
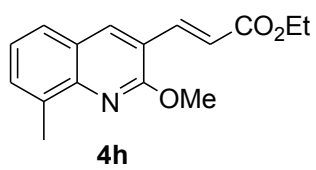
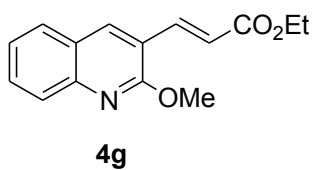
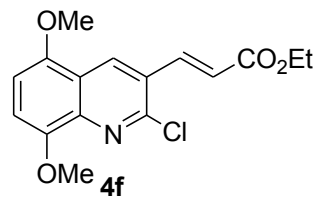
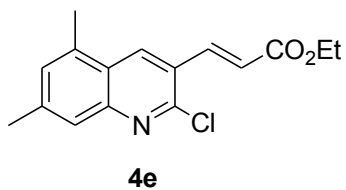
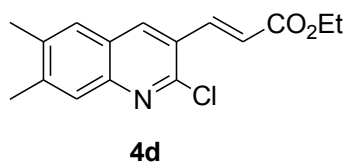
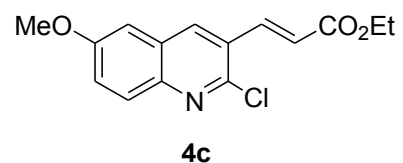
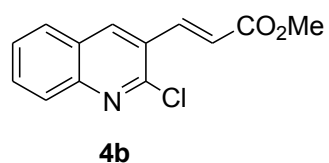
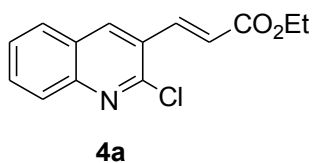
nitro-2-phényléthanolimidazole **20a** et **20d**, conduit au (*E*)-1-méthyl-2-[phényl-1-ethenyl]-5-nitroimidazole correspondant **21a** et **21d** avec un excellent rendement (92% et 88%). Une augmentation de la quantité de KOH (50-75%) / EtOH donne le dérivé du styrile correspondant de configuration *E* ($J= 16\text{Hz}$). Nous avons ensuite exploré la réaction de transposition du groupement nitro de la position 5 à la position 4 des dérivés de 5-nitroimidazole synthétisés précédemment, par addition d'une quantité catalytique d'iodure de méthyle dans le nitrobenzène, à 160°C. Les dérivés de 4-nitro-2-phényléthanol **22** et 4-nitro-2-styrylimidazole **23a-e** sont obtenus avec des rendements excellents (83-97%). Ces investigations nous ont permis l'élaboration d'une voie de synthèse de dérivés de 1-méthyl-4-nitroimidazole-2-substitués simple, efficace et peu coûteuse, à partir de leur isomères 5-nitro. Cette approche devrait contribuer à la synthèse de nouveaux dérivés 4-nitro imidazoles et peut ouvrir de nouvelles perspectives pour leur utilisation dans le domaine des biomolécules. Certains composés préparés ont été soumis à une analyse comparative de leurs données spectroscopiques respectives (RMN ^1H , RMN ^{13}C et RX). Les informations extraites en particulier des données cristallographiques des structures cristallines, et leur comparaison avec celles d'un composé référence, seraient potentiellement utiles dans la prévision de transformations futures de ces composés.

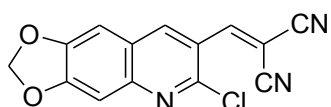
Les structures de tous les composés préparés ont été aisément élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C), par l'utilisation de l'analyse élémentaire ainsi que la diffraction des rayons X pour certains d'entre eux.

ANNEXE

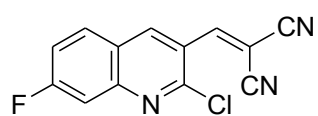
Formulaire



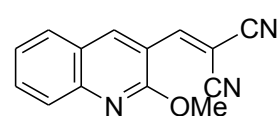




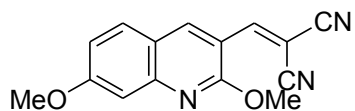
7g



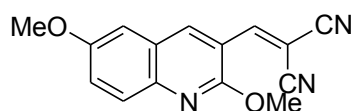
7h



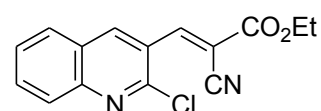
7i



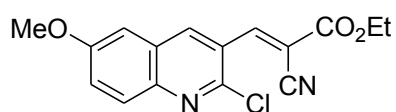
7j



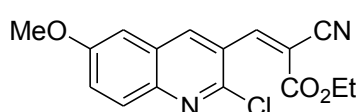
7k



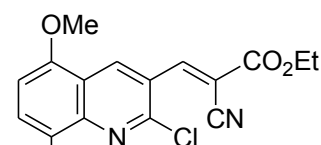
7L



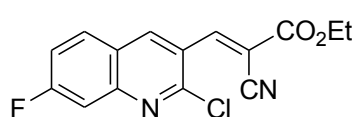
7m



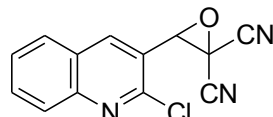
7m'



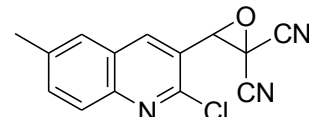
7n



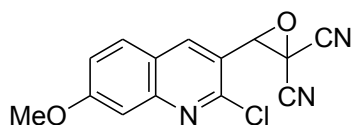
7o



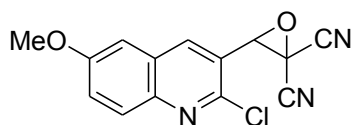
8a



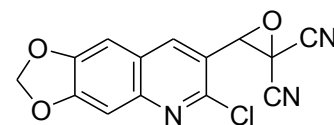
8b



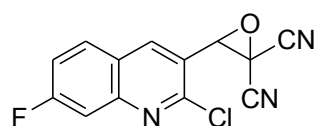
8c



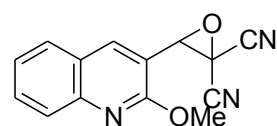
8d



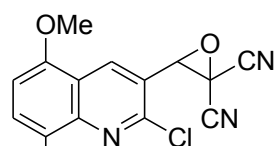
8e



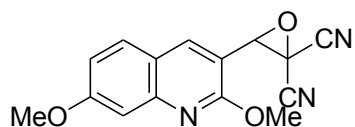
8f



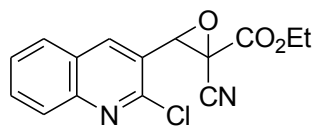
8g



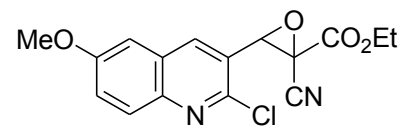
8h



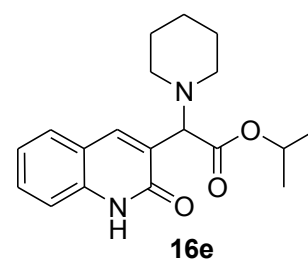
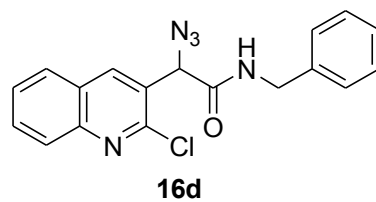
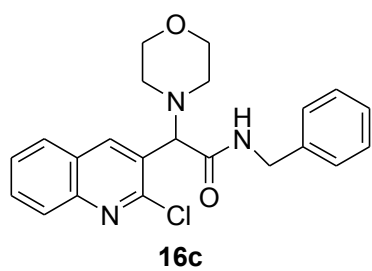
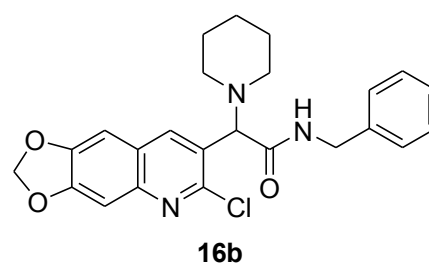
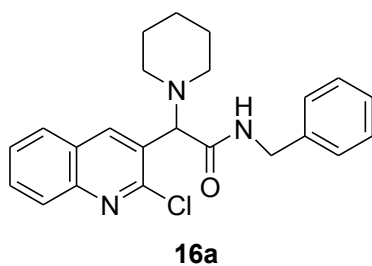
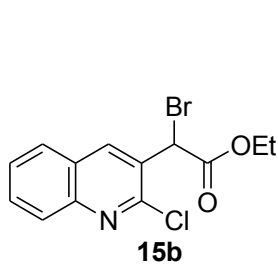
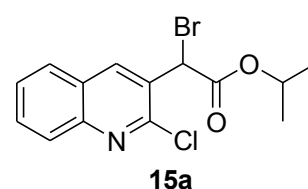
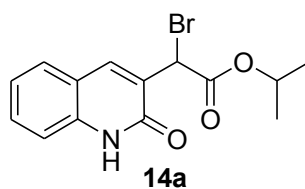
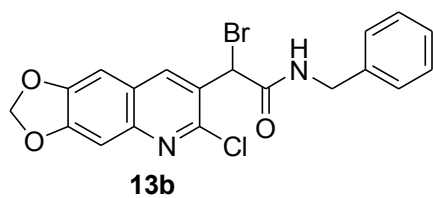
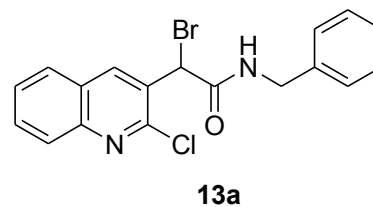
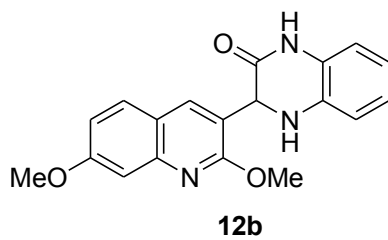
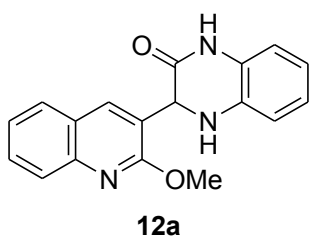
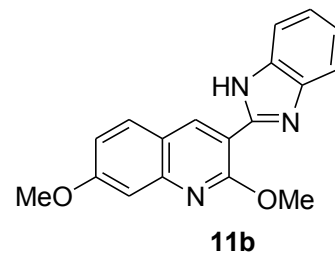
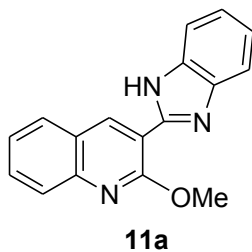
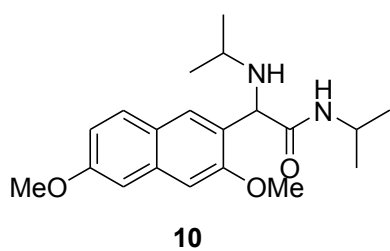
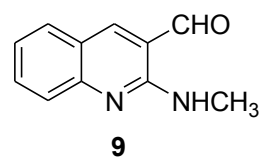
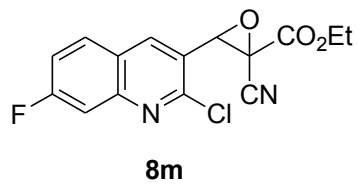
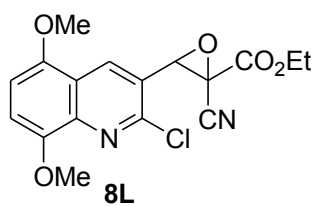
8i

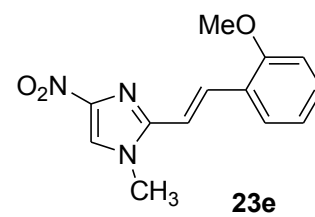
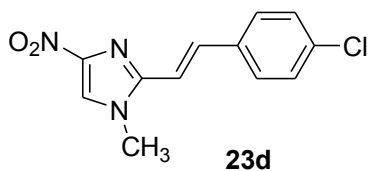
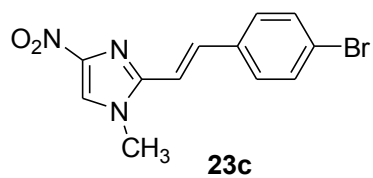
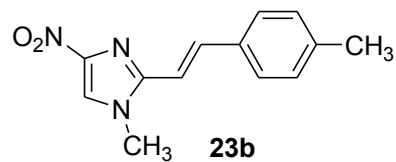
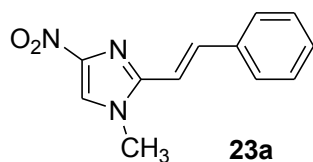
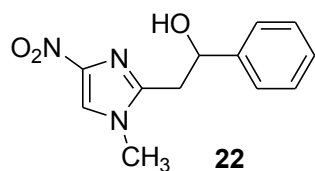
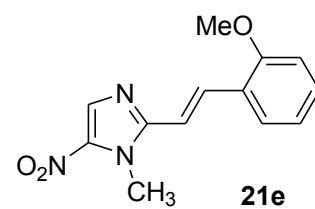
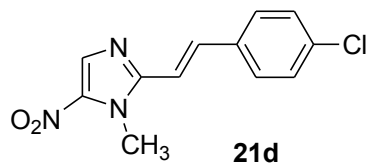
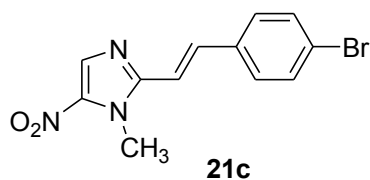
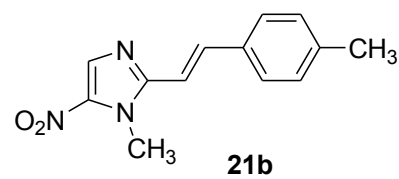
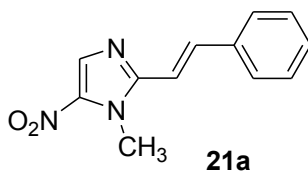
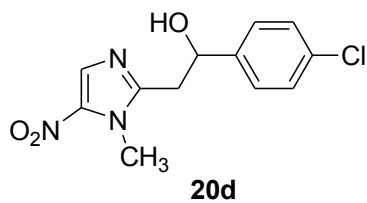
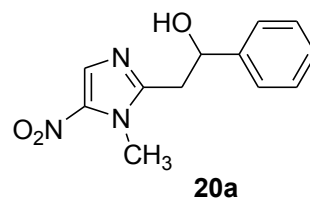
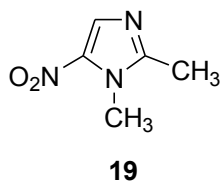
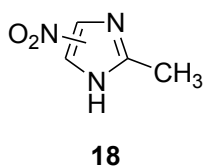
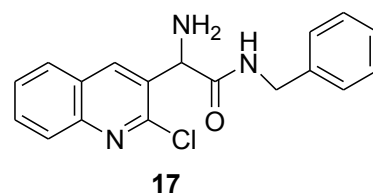
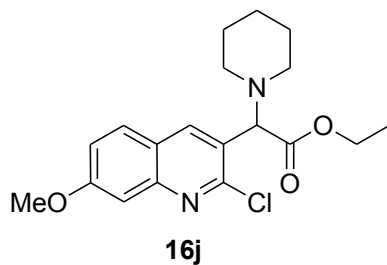
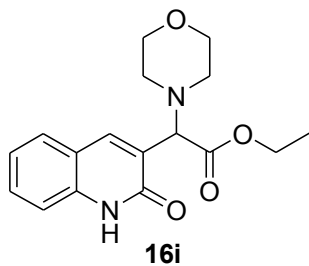
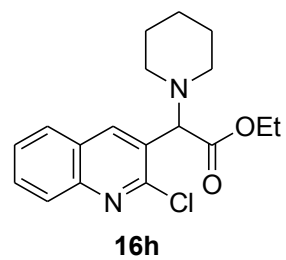
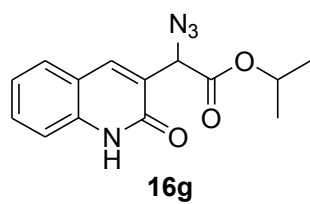
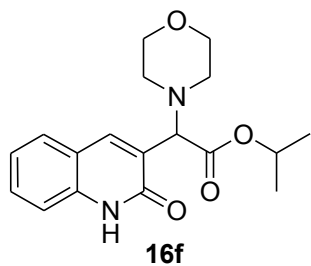


8j



8k





Abstract:

A series of new highly functionalized epoxide derivatives linked to a quinoline subunit were prepared by oxidation of the corresponding Knoevenagel products (α -cyanoacrylates and α -cyanoacrylonitriles) with m.CPBA. The addition of appropriate reagents in specified conditions leads to the formation of new compounds derived from α -quinolin- α -aminocids (α -aminoamides and α -aminoesters), with diversified structures in high yields. The direct addition of 1,2-phenylenediamine on 3-(2-methoxyquinolin-3-yl)oxirane-2,2-dicarbonitriles affords a mixture of quinoxaline- and benzimidazole-quinoline hybrids whose the ratio depends on the solvent used, and without the need for acid halide or catalyst.

The study of the transposition reaction of the nitro group in 5-nitro-1-methylimidazoles to the corresponding 4-nitroisomers was examined. This reaction was achieved in nitrobenzene at 160°C using a catalytic amount of methyl iodide, and some novel 4-nitro-2-phenylethanol(styryl)imidazole derivatives were obtained in good to excellent yields (83-97%). These investigations have allowed us to develop an effective, simple and inexpensive synthetic route toward unknown 4-nitro-2-phenylethanol or styrylimidazole derivatives from their corresponding 5-nitroisomers, which could be prepared independently. This approach should contribute to the synthesis of new 4-nitroimidazole derivatives and can open new prospects for their use in the field of the chemistry of biomolecules.

Some prepared compounds were subjected to a comparative analysis of their spectroscopic data (^1H NMR, ^{13}C NMR and RX). Extracted informations in particular the crystallographic data of the prepared crystal structures, and their comparison with a reference compound, would be potentially useful in predicting future transformations of these compounds.

The structures of all prepared compounds were easily elucidated by the usual spectroscopic methods (IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR), and some of them were confirmed by elemental analysis and X-ray diffraction.

Keywords: quinoline; epoxidation reaction; ring opening; benzimidazole; quinoxaline; nitroimidazole; transposition reaction.

Résumé:

Une série de dérivés d'époxydes hautement fonctionnalisés associés à un noyau quinolyle inédits a été préparée par oxydation des produits de Knoevenagel (α -cyanoacrylates et α -cyanoacrylonitriles) correspondants à l'aide du *m*.CPBA. L'addition de réactifs appropriés dans des conditions bien déterminées conduit à la formation de composés nouveaux dérivés d' α -quinolyl- α -aminoacides (α -aminoamides et α -aminoesters), de structures diversifiées. Des dérivés hybrides benzimidazole- et quinoxaline-quinoléine sont obtenus en une seule étape par addition de 1,2-phénylènediamine, sous forme de mélange dont le rapport reste lié à la nature du solvant utilisé, et sans avoir recours à un hydracide et autre catalyseur.

L'étude de la réaction de transposition intramoléculaire du groupement nitro de dérivés de 1-méthylimidazole-2-substitués porteurs d'un groupement nitro en position 5 vers la position 4, montre que cette réaction se déroule correctement en présence de quantité catalytique d'iodure de méthyle dans le nitrobenzène à 160°C. Les dérivés de 4-nitro-2-phényléthanol et 4-nitro-2-styrylimidazole sont obtenus avec des rendements excellents (83-97%). Ces investigations nous ont permis l'élaboration d'une voie de synthèse de dérivés de 1-méthyl-4-nitroimidazole-2-substitués simple, efficace et peu coûteuse, à partir de leur isomères 5-nitro. Cette approche devrait contribuer à la synthèse de nouveaux dérivés 4-nitroimidazoles et peut ouvrir de nouvelles perspectives pour leur utilisation dans le domaine de la chimie des biomolécules.

Certains composés préparés ont été soumis à une analyse comparative de leurs données spectroscopiques respectives (RMN ^1H , RMN ^{13}C et RX). Les informations extraites en particulier des données cristallographiques des structures cristallines préparées, et leur comparaison avec celles d'un composé référence, seraient potentiellement utiles dans la prévision de transformations futures de ces composés.

Les structures de tous les composés préparés ont été aisément élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C), et aussi pour certains d'entre eux par l'utilisation de l'analyse élémentaire ainsi que la diffraction des rayons X.

Mots-clé : quinoléine, réaction d'époxydation, ouverture de cycle, benzimidazole, quinoxaline, nitroimidazole, réaction de transposition.