

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

UNIVERSITÉ MENTOURI-CONSTANTINE
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

MÉMOIRE

N° d'ordre.....
Série.....

PRÉSENTÉ POUR OBTENIR LE DIPLÔME DE MAGISTER
EN CHIMIE ORGANIQUE
OPTION :
SYNTHÈSE ORGANIQUE

THÈME :

SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ DES DÉRIVÉS DE LA QUINOLÉINE :
PRÉPARATION DES ISOXAZOLES ET ISOXAZOLINES
QUINOLÉIQUES PAR DES RÉACTIONS DE CYCLOADDITION 1,3-
DIPOLAIRES.

PAR :

Nacera BELLOULA

Devant le jury :

| | | | | |
|-------------------|---------------------|-------------|-----------------------|--------------------|
| Président | A. BELFAITAH | M.C | Univ. Mentouri | Constantine |
| Rapporteur | S. RHOUATI | Prof | Univ. Mentouri | Constantine |
| Examineur | A. DEBACHE | M.C | Univ. Mentouri | Constantine |
| Examineur | M. LAABASSI | Prof | Univ. Batna | Batna |

A la mémoire de mon cher regretté père.

Pour le sacrifice de ma mère.

Avant propos

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

Que ce mémoire soit l'occasion de lui exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir accueillie au sein de son équipe et pour toute la confiance qu'il m'a accordée tout le long de ce parcours.

Je tiens aussi à adresser tous mes remerciements à Monsieur **A. Belfaitah** maître de conférence à l'université Mentouri-Constantine, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ce travail, ainsi que pour ses conseils avisés et l'intérêt qu'il a manifesté pour ce travail.

Mes vifs remerciements sont également adressés à Monsieur **A. Debache** maître de conférence à l'université Mentouri-Constantine et à Monsieur **M. Laabassi** professeur à l'université de Batna pour avoir accepté de juger ce travail.

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

Je remercie profondément tout les membres de ma promotion: Fatima, Chérifa, Amira, Hamza, Leila, Wissaf, Ratiba, Amel, Souad, Samia, Linda, Assia, Lamia, Nassima et hanine. Un grand merci également à mes collègues de laboratoire : Wassima, Souheila, Saida, Radia, Mouna et Charaf pour leur contribution, leur gentillesse et leur soutien au cours de la réalisation de ce travail.

Mes sincères remerciements et ma profonde gratitude et toute ma reconnaissance s'adressent particulièrement à ceux qui ont manifesté un grand intérêt pour ce travail, qui m'ont orienté, m'ont soutenue et dirigé mes premiers pas en Synthèse Organique et qu'il m'ont fait partager les difficultés et les moments délicats, ainsi pour leurs différentes expressions de fraternité, je destine R. Boulcina et A. Bouraiou.

Notes Techniques

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

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

L'appareil utilisé est :

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

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne.

Les spectres sont enregistrés dans le DMSO deutéré ou le chloroforme deutéré CDCl_3 .

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

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

Spectrométrie Infra Rouge :

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

Point de fusion :

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

Chromatographie :

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

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

Les solvants et réactifs utilisés :

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation.

- L'oxychlorure de phosphore (POCl_3) et le dichlorométhane (CH_2Cl_2), le chloroforme (CHCl_3) sont distillés sur le pentoxyde de phosphore (P_2O_5).
- Le N,N-diméthylformamide (DMF) est conservé quelques heures sur le chlorure de calcium (CaCl_2) puis distillé et conservé sur tamis moléculaire (4 Å).
- Le toluène et tétrahydrofurane sont distillés sur sodium en présence de benzophénone.
- L'éthanol et le méthanol sont distillés sur du magnésium en tournures, en présence d'iode.
- Les réactifs commerciaux sont utilisés dans la majorité des cas sans purification préalable.

Abréviations utilisées

| | |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| Ac₂O | Anhydride acétique |
| AcONa | Acétate de sodium |
| a-hét-b | Hétéroatome |
| CCM | Chromatographie sur couche mince |
| DMAD | Diméthylacétylènedicarboxylate. |
| DMF | N,N-diméthylformamide |
| DMSO | Diméthylsulfoxyde |
| Et | Ethyl |
| éq. | équivalent |
| HOMO | Hight Occupad Molecular Orbital |
| IR | Infra-Rouge |
| LUMO | Low unoccupad Molecular Orbital |
| Me | méthyl |
| min | min |
| NBS | N-Bromosuccinimide |
| NCS | N-Clorosuccinimide |
| POCl₃ | Oxychlorure de phosphore |
| PTSA | Para toluène sulfoxide acide |
| ppm | partie par million |
| <i>i</i>-Pr | Iso-propyl |
| P₂O₅ | Pentoxyde de phosphore |
| Rdt | Rendement |
| R_f | Facteur de retardement |
| RMN | Résonance Magnétique Nucléaire |
| T.amb. | Température ambiante |
| T.fus. | Température de fusion |
| TMS | Tétraméthylsilane |
| <i>t</i>BuOK | Tertio-butylate de potassium |

Sommaire

| | |
|----------------------------|---|
| Introduction générale..... | 1 |
|----------------------------|---|

Chapitre I : Synthèse des dérivés de la quinoléine et des oximes quinoléique

| | |
|--|----|
| I-1 Introduction..... | 4 |
| I-2 Synthèse des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine..... | 6 |
| I-2-a Intérêt biologique des dérivés de la quinoléique..... | 6 |
| I-2-b Méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine..... | 13 |
| I-2-c Résultats et discussion..... | 26 |
| I-3 Synthèse des dérivés des oximes quinoléiques..... | 30 |
| I-3-a Intérêt en tant qu'intermédiaires réactionnels des oximes..... | 30 |
| I-3-b Intérêt biologique des oximes quinoléiques | 30 |
| I-3-c Méthodes de synthèse des oximes quinoléiques | 32 |
| I-3-d Résultats et discussion..... | 36 |
| I-4 Conclusion | 39 |
| Partie expérimentale | 40 |
| A) Préparation des acétanilides..... | 40 |
| B) Préparation des dérivés 2-chloro-3-formylquinoléines..... | 42 |
| C) Préparation des dérivés de la (2-chloroquinoléin-yl) oxime..... | 45 |

Chapitre II : Synthèse des dérivés de l'isoxazoles et isoxazolines quinoléique

| | |
|--|----|
| II-1 Introduction..... | 47 |
| II-2 Intérêt biologique des dérivés de l'isoxazole et de l'isoxazoline.... | 49 |
| II-3 Méthodes de synthèse des dérivés de l'isoxazole..... | 53 |
| II-3-1 La cycloaddition 1,3-dipolaire..... | 54 |

| | |
|--|----|
| II-3-1-1 Méthodes de génération de l'oxyde de nitrile..... | 56 |
| II-3-1-1-a Déshydratation des nitroalkanes primaires..... | 57 |
| II-3-1-1-b Déshydrohalogénéation des chloraldoximes | 58 |
| II-3-1-1-c Thermolyse de furoxane..... | 59 |
| II-3-2 Nouvelles méthodes de synthèse..... | 60 |
| II-4- Le mécanisme de la cycloaddition 1,3-dipolaire..... | 62 |
| II-5- Résultats et discussion..... | 68 |
| III-5-1- Préparation des dérivés de l' isoxazole..... | 68 |
| II-5-2- Préparation des dérivés isoxazoline..... | 72 |
| II-6- Conclusion..... | 77 |
| Partie expérimentale..... | 78 |
| A- Préparation des dérivés de l' isoxazole..... | 78 |
| B- Préparation des dérivés de l' isoxazoline..... | 81 |
| Référence bibliographique..... | 84 |
| Conclusion générale..... | 94 |
| Annexe..... | |

Introduction générale :

On ne saurait trop souligner l'importance de la chimie hétérocyclique. Elle occupe en effet une place prédominante dans l'industrie des colorants et des produits pharmaceutiques, et son rôle s'accroît constamment dans le domaine des plastiques, des produits chimiques agricoles et dans divers autres secteurs.

Les hétérocycles quinoléiques sont parmi les divisions classiques de la chimie organique qui se développe le plus rapidement. Cette découverte s'est traduite par la synthèse d'un grand nombre de composés nouveaux. Ainsi l'introduction de groupements fonctionnels nouveaux hétérocycliques dans des structures quinoléiques, par exemple, a permis la préparation d'une large variété de composés.

Depuis plusieurs années, le laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique a développé un axe de recherche consacré principalement à la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux composés de la famille de la quinoléine, une classe de laquelle découle la fameuse molécule naturelle : « la quinine », isolée à partir de l'écorce du *quinquina*, et utilisée depuis fort longtemps pour ces propriétés fébrifuges ainsi que la cinchonine, la cinchonidine et la quinidine qui font tous partie de la famille des alcaloïdes de *quinquina*.

Les furano-quinoléines, extraits des *Rutacées*, constituent également une famille des alcaloïdes à intérêt biologique important, dont on peut citer la dictamine extraite des racines de *Dictamnus albus*. Parmi les dérivés synthétiques, on trouve les oxyquinoléines, antibiotiques utilisés en clinique humaine comme médicaments dermiques, antiseptiques intestinaux et comme agents de conservation. Le jaune de quinoléine est un colorant doué d'une remarquable stabilité et très utilisé dans le domaine des cosmétiques.

On retrouve également les hydroxyquinoléines, parmi ces derniers on citera le quinosol, le sunoxol, l'argentol, le vioforme, ..., utilisés comme antiseptiques.

Certains aldéhydes quinoléiques sont également doués de propriétés antiseptiques et sont des inhibiteurs de radicaux libres, donc potentiellement anticancéreux.

Dans ce travail, nous avons synthétisé de nouveaux composés de la famille de quinoléine en couplant le motif quinoléique à d'autres hétérocycles à cinq chaînons. Cette approche est basée sur l'introduction d'un hétérocycle à cinq chaînons sur la fonction aldéhyde du noyau quinoléique afin de préparer de nouveaux composés hautement fonctionnalisés et qui seront par la suite soumis à une étude d'activité biologique.

La stratégie suivie consiste à préparer des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine 2 par addition du réactif de Vilsmeier sur les acétanilides correspondants 1. Les produits obtenus seront transformés en oximes, par une réaction simple et efficace à l'aide de l'hydroxyle.

Le deuxième chapitre sera consacré à soumettre les oximes quinoléiques obtenus dans le chapitre précédent à une réaction de cycloaddition de type 1,3-dipolaire. En effet, la méthode introduite en 1960 par R. Huisgen, a ouvert la voie à de nombreuses études consacrées à ce type de réactions. Cette méthode nous a conduit à la préparation d'un grand nombre de dérivés d'isoxazoles et isoxazolines dont de structures très diversifiées. Ce type de composés réunissant un noyau quinoléine et un hétérocycle contenant deux hétéro atomes différents pourraient s'avérer d'un intérêt appréciable et ouvrir la voie à d'autres applications.

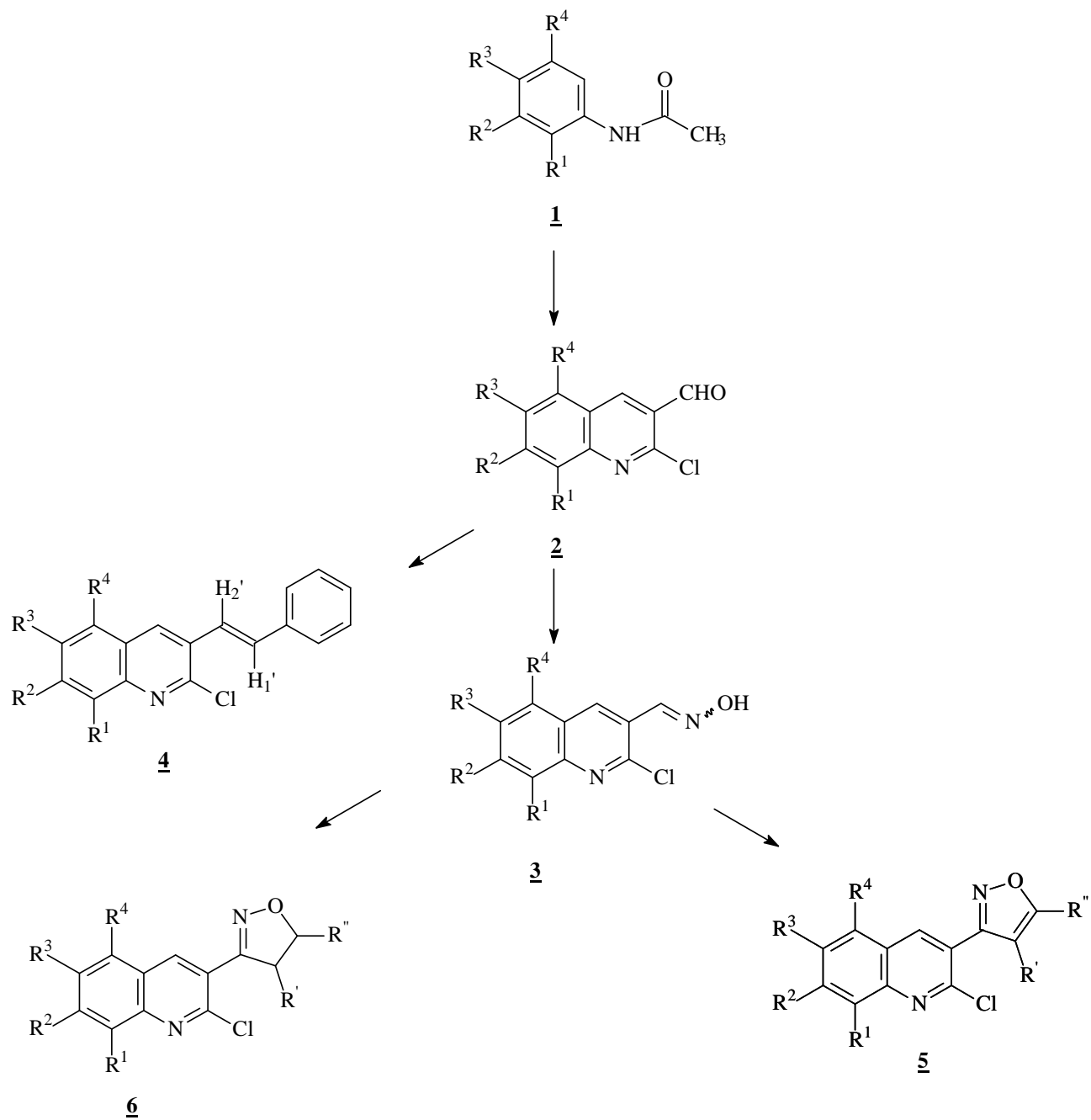


Schéma synthétique général

CHAPITRE I

*Synthèse des dérivés de la
quinoléine et des oximes
quinoléiques*

I-1 Introduction :

Les alcaloïdes comportant le noyau quinoléique sont moins répandus dans la nature comparée avec d'autres alcaloïdes (isoquinoléine et tétrahydroisoquinoléine).

Ce fait ne diminue nullement la grande importance liée à ces composés dans plusieurs domaines notamment en thérapeutique.

Certains alcaloïdes ont comme précurseurs les aminoacides, parmi ceux-ci on peut citer la quinoléine, dont le motif résulte de la jonction latérale entre un noyau benzénique et la pyridine. Les dérivés naturels de la quinoléine ont montré un profil pharmacologique plus favorable et un pouvoir bactéricide confirmé sur certaines souches sensibles. En effet, les dérivés quinoléiques ont été souvent utilisés en pharmacopée dans le traitement de la malaria et des tumeurs. Les activités anti-inflammatoire, antibactérienne, immuno-modulatrice et autres ont été également prouvées. D'autre part, les propriétés chimiques des dérivés quinoléiques ont été exploitées aussi bien dans le domaine de la synthèse organique que dans l'industrie.

Depuis quelques années, notre laboratoire a développé un axe de recherche consacré particulièrement à la synthèse et l'évaluation biologique des dérivés de la quinoléine. Ainsi toute une série de 2-chloro-3-formylquinoléines ont été préparées à partir des amines aromatiques selon la méthode décrite par O. Meth-cohn et Coll. Ces produits présentent également un intérêt certain en tant qu'intermédiaires réactionnels.

Dans ce premier chapitre, nous allons décrire les principales méthodes de préparation des quinoléines et particulièrement les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine 2, et ce après avoir exposé un rappel bibliographique portant essentiellement sur l'intérêt biologique de quelques dérivés quinoléiques synthétiques ou extraits de plantes et leurs usages dans les domaines de la chimie et de la biologie. Le bilan réactionnel de ce premier chapitre est représenté dans le **schéma 1**.

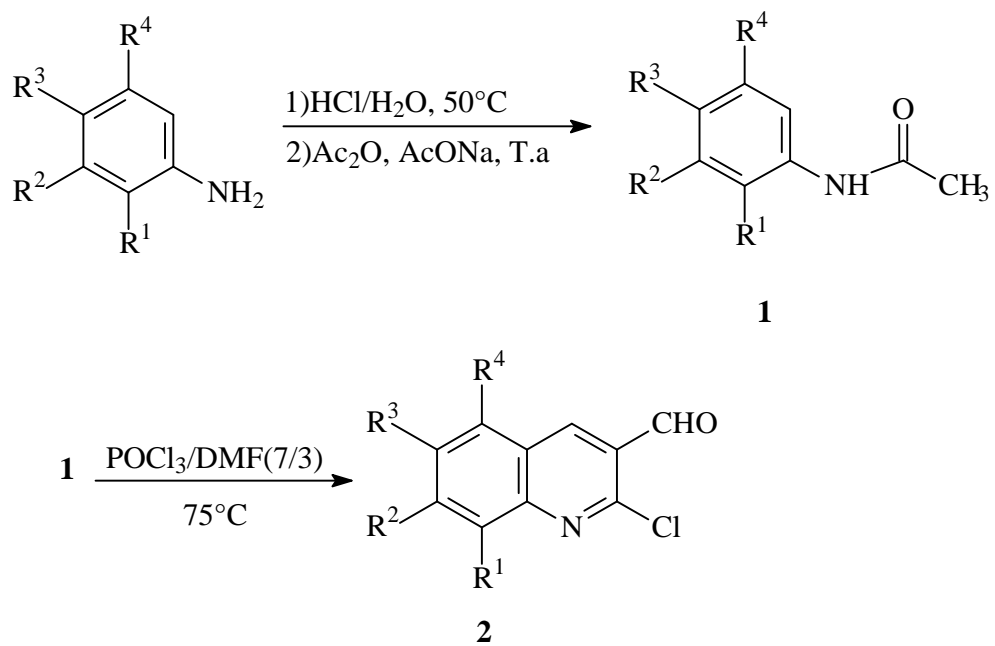


Schéma 1

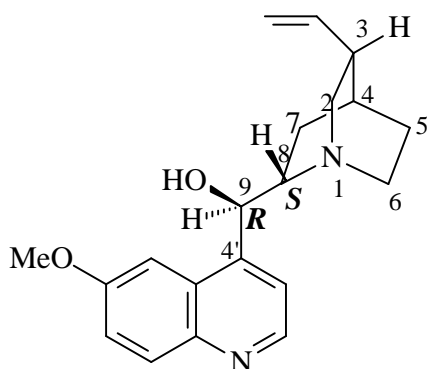
I-2 Synthèse des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine

I-2-a Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine :

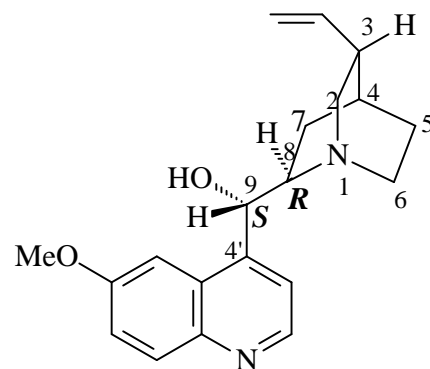
La quinoléine, extraite du goudron de houille, est une base organique, constituée de la juxtaposition d'un noyau pyridinique et d'un noyau benzénique. Elle constitue même le motif structural principal d'un grand nombre de molécules présentant des propriétés pharmacologiques, et qui ont trouvé leur utilisation dans le domaine thérapeutique.

La quinine, introduite en Europe en 1643, est la plus ancienne et la plus connue des dérivés de la quinoléine, principe actif extrait de l'écorce d'un arbuste d'Amérique de sud, le quinquina jaune ou *Cinchona succiruba* (Rubiaceae). La quinine représente jusqu'à nos jours, le médicament le plus utilisé dans le traitement de la malaria. C'est un toxique cellulaire qui a prouvé ses efficacités sur des protozoaires, en particulier sur les plasmodiums sous forme de chlorhydrate, elle a une bonne résorption au niveau de l'intestin grêle, et possède une action aussi bien préventive que curative contre le paludisme. La quinine est également utilisée comme vasodilatateur coronarien.

La quinidine, énantiomère de la quinine, est un régulateur du rythme cardiaque. Elle a pour effet de freiner l'entrée du sodium dans la cellule et de réduire par conséquent, la vitesse de dépolarisation cellulaire, c'est une substance anti arythmique. Le sulfate de la quinidine est employé dans le traitement des tachycardies et de l'arythmie.



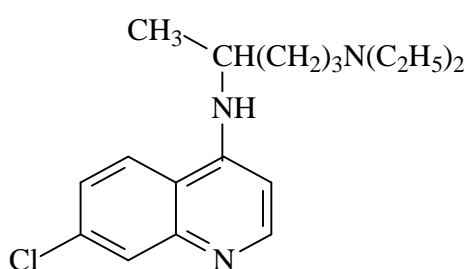
Quinine (8*S*, 9*R*)



Quinidine (8*R*, 9*S*)

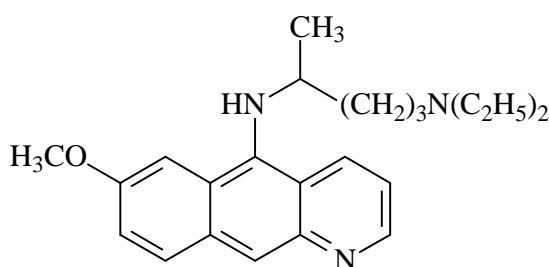
Pendant la seconde guerre mondiale, l'approvisionnement en *Cinchona* était devenu difficile et plusieurs équipes de recherches se sont consacrées à la synthèse de cet alcaloïde. En 1944, R. B. Woodward et W. E. Doering réussissent la synthèse totale de la quinine. Actuellement, l'extrait naturel demeure la source principale d'approvisionnement de cet alcaloïde pour des raisons exclusivement économiques.

La Chloroquine a été décrite en Allemagne en 1939. C'est un anti-paludéen efficace, utilisé sur certains plasmodiums.⁹



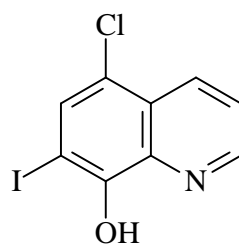
Chloroquine

La Méfloquine, commercialisé sous le nom LARIAM, est un agent antimalarique très efficace, mais très toxique. Plusieurs antimalariques ont été préparés tel La Mécaprine qui est un médicament très efficace contre la malaria malgré ces effets secondaires : nausée, couleur jaune de la peau, ...etc.



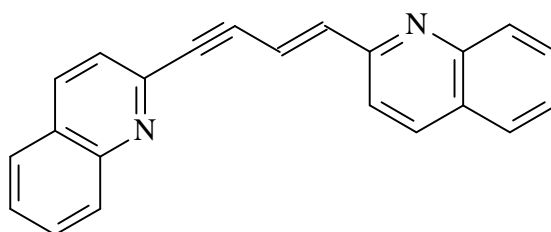
Mécaprine

Un dérivé halogéné, le (5-chloro-7-iodo-8-hydroxyquinoléine) commercialisé sous le nom de Clioquinol (Pays Bas), Colicid (Suisse), Domform (USA) est un antiseptique intestinal très efficace.



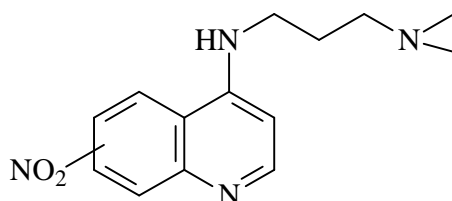
Clioquinol

Les quinoléines substituées en position 2 (exemple ci-dessous) ont, à côté de leur propriété anti-protozoaire, un pouvoir antiretroviral contre les cellules transformées des virus HIV-1, et HTLV-1.

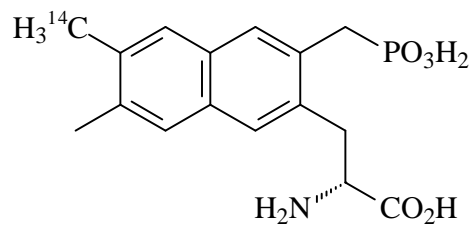


(E)-2-(4-quinolin-2-yl) but-3-en-1-ynyl) quinoléine

Les aminoquinoléines tels les dérivés de la 4-(3-diméthylamino) propylaminonitroquinoléine sont des composés utilisés pour la première fois en tant qu'agents anti-tumoraux.

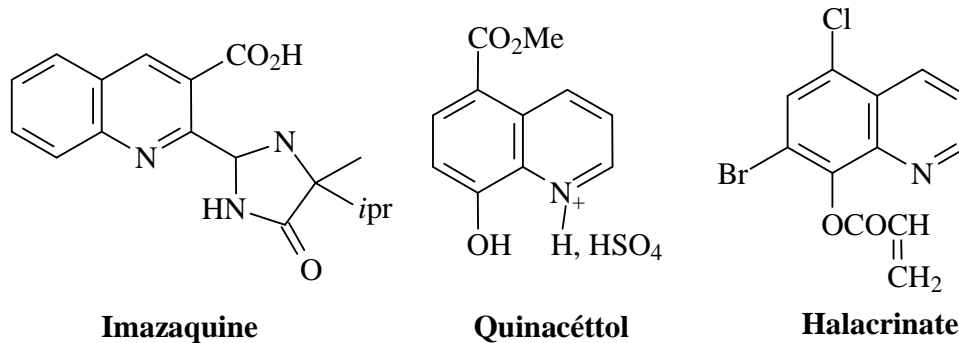


Certains composés quinoléiques dérivant d'acides aminés ont été synthétisés et ont prouvé une efficacité agoniste pour des récepteurs présents au niveau du système nerveux central.

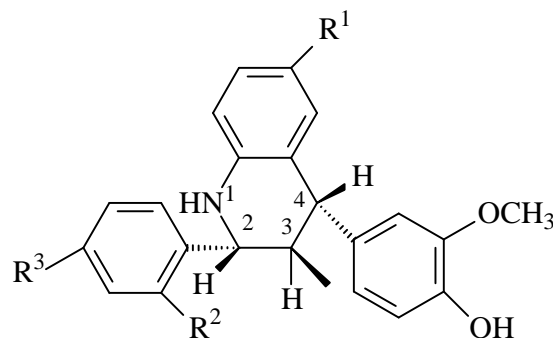


D'autres composés comportant le noyau de la quinoléine sont utilisés également dans le domaine de l'agrochimie. Nous citons comme exemples :

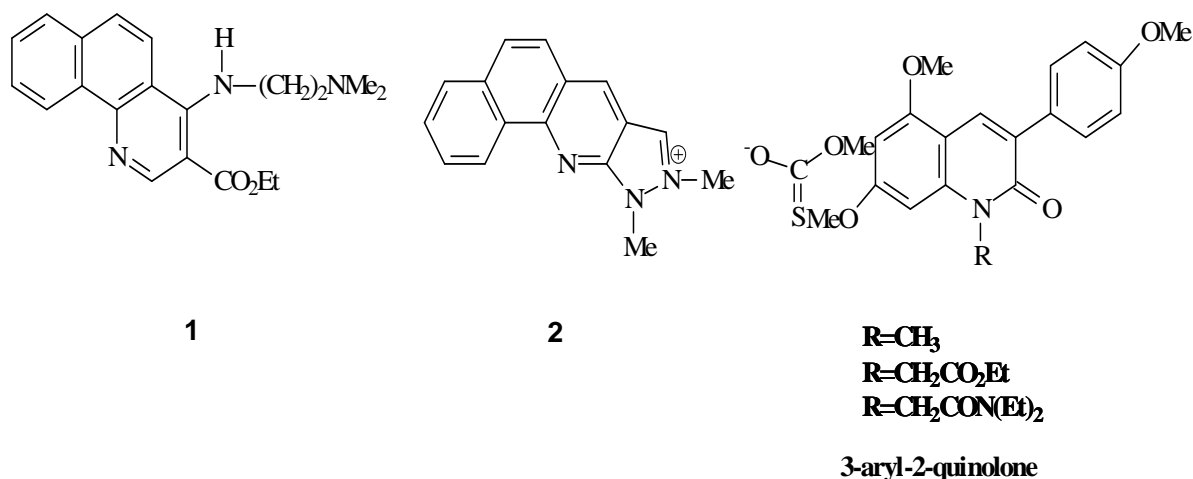
- 1 l'imazaquine qui est un herbicide très puissant ayant un large spectre d'action.
- 2 le quinacétol et l'halacrinat sont des agents antifongiques très employés en agriculture.



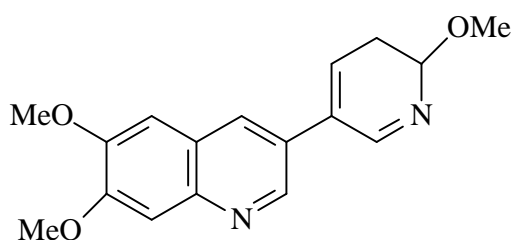
L'intérêt que représente les tétrahydroquinoléines naturelles et même synthétiques repose sur leurs propriétés pharmacologiques et leurs applications industrielles. Ce sont également d'excellents précurseurs dans la synthèse de nouveaux composés susceptibles de présenter une activité biologique.



Les Benzo[h]quinoléines **1** et **2** possèdent des propriétés biologiques intéressantes. Ils sont utilisés comme inhibiteurs de la *topoisomérase* et comme agents anti-tumoraux. Egalement, certains dérivés de 3-aryl-2-quinolone présentent une activité anti-tumorale.

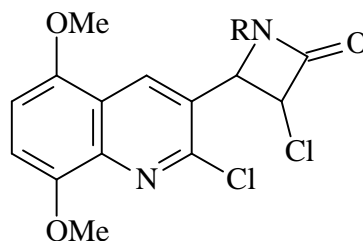
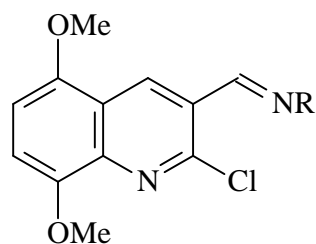


Le 6,7-diméthoxy-3-(6-méthoxyl-5,6-dihydropyridin-3-yl) quinoléine, est un inhibiteur de la prolifération anormale des cellules. Il est préconisé dans le traitement de certaines maladies tels le psoriasis, l'artériosclérose et l'occlusion vasculaire.



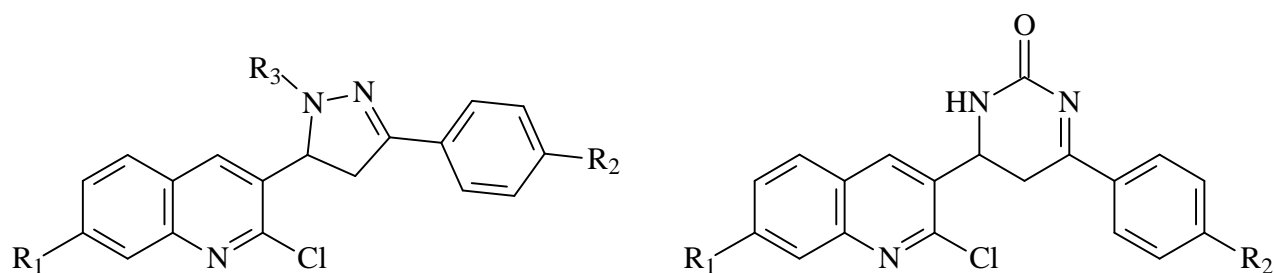
6,7-diméthoxy-3-(6-méthoxy-5,6-dihydropyridin-3-yl)quinoléine

La majorité des ylures d'azométhine préparés par l'action des amines aromatiques sur le 2-chloro-5,8-diméthoxy-3-formylquinoléine, et les azétidinones qui sont obtenus par une réaction de cyclisation des imines correspondantes, en présence des cétènes, étaient modérément actifs contre différentes souches bactériennes et fongiques. Cependant, quelques uns ont une activité comparable à celle des antibiotiques.



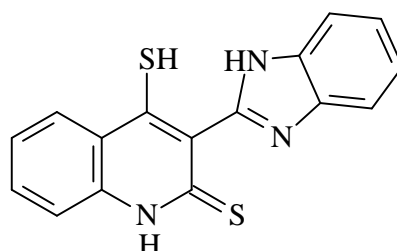
R = 4-MeC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 4-BrC₆H₄, 2,4-Me₂C₆H₃, 3,4-Me₂C₆H₃, 4-OMeC₆H₄, 2,5-(OMe)₂C₆H₃, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄

De nouveaux composés pyrazoliques et pyrimidiques contenant le motif quinoléique préparés par O. A. El-sayed et coll. possèdent une activité anti-inflammatoire.



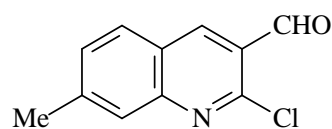
R₁ = H, OMe
R₂ = H, Cl, Br
R₃ = H, Ph

Le 3-(benzoimidazol-2-yl)-4-mércaptoquinoléin-2-thione a prouvé son efficacité thérapeutique dans le traitement de la pathologie thyroïdienne (anti-thyroidien).



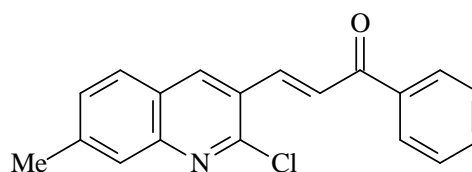
3-(benzoimidazol-2-yl)-4-mércaptoquinoléine-2-thione

Une étude portant sur la détermination de l'activité biologique des dérivés de la quinoléine préparée dans notre laboratoire a été réalisée au département de biologie de l'université Mentouri-Constantine. Cette étude a montré que certaines molécules, substance I et II par exemple, possèdent certaines potentialités immunomodulatrices *in vivo* en stimulant les macrophages de la muqueuse ainsi que d'autres cellules telles les lymphocytes. Il a été démontré également, que le 2-chloro-3-formyl-7-méthylquinoléine (substance I) présente une bonne activité anti-oxydante (effet Scavenger > 85 % à une concentration de 80mM), alors que son analogue α,β -insaturé, le 1-phényl[3-(2chloro7-méthylquinolyl)]2-propen-1-one (substance II) n'en possède pas.



2-Chloro-3-formylquinoléine

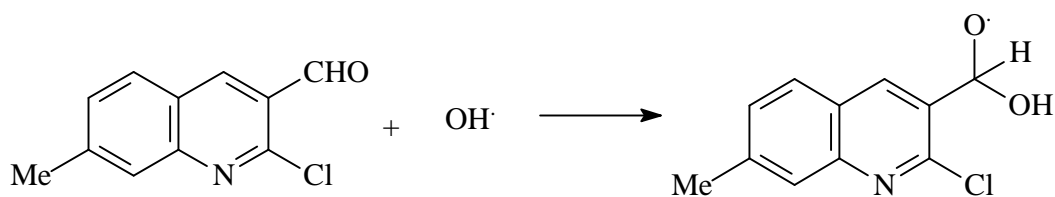
Substance I



1-phényl[3-(2-Chloro-7-méthylquinolyl)]2-propen-1-one

Substance II

Cette étude comparative a permis de montrer que la structure responsable de cette activité, est la fonction aldéhyde qui capte le radical hydroxyle HO^\cdot . La constante de vitesse K_s est de l'ordre de $4500 \times 10^9 \text{ m}^{-1} \text{ s}^{-1}$ à une concentration de 80 mmol, Cette réaction est illustrée dans le schéma ci-dessous.



I-2-b Méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine :

La synthèse des quinoléines a été entreprise depuis longtemps. Elle est réalisée selon une réaction de condensation d'amines aromatiques, avec des dérivés carbonylés suivie d'une cyclisation intramoléculaire. Les différents modes de préparation de la quinoléine sont représentés dans le schéma rétrosynthétique suivant :

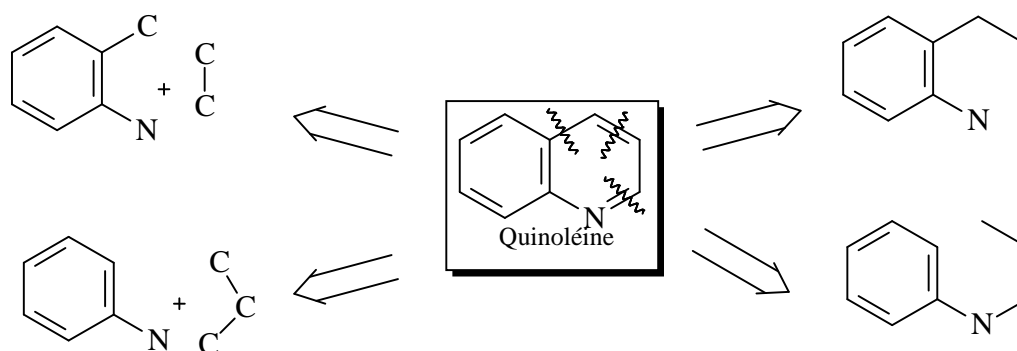
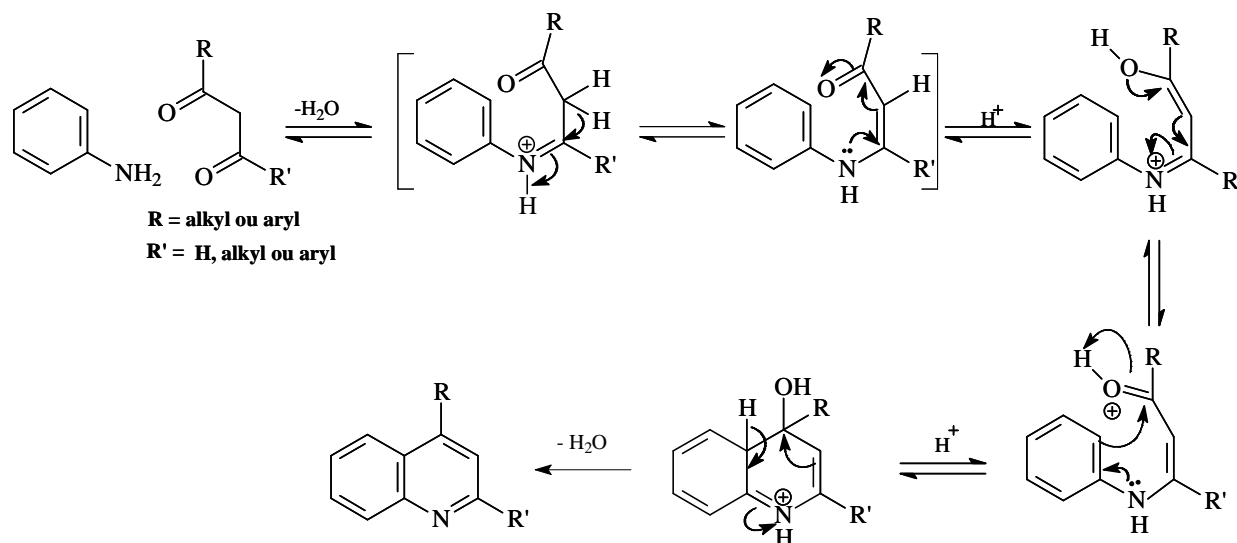


Schéma 2

En raison de l'intérêt pharmacologique des dérivés de cet hétérocycle, il existe un nombre considérable de méthodes de synthèse. Seules les plus importantes sont rassemblées dans ce chapitre.

I-2-b-1 A partir d'arylamines et de composés 1,3-dicarbonylés :

Les β -dicétones ou les aldéhydes β -cétoniques se condensent avec les arylamines, par chauffage à 100°C , pour former des β -aminoétones. En présence d'acide fort, elles sont O-protonées ce qui permet une substitution électrophile du cycle aromatique avec production de quinoléines. La présence de substituants électrodonneurs sur le cycle aromatique, en position méta, favorisent cette réaction. C'est la **synthèse de Combes**.



•
Schéma 3

Pour les aldéhydes β-cétoniques, il est préférable d'effectuer la réaction avec un chlorhydrate d'amine et le chlorure de zinc comme catalyseur. Dans ce cas, le mécanisme est un peu différent.

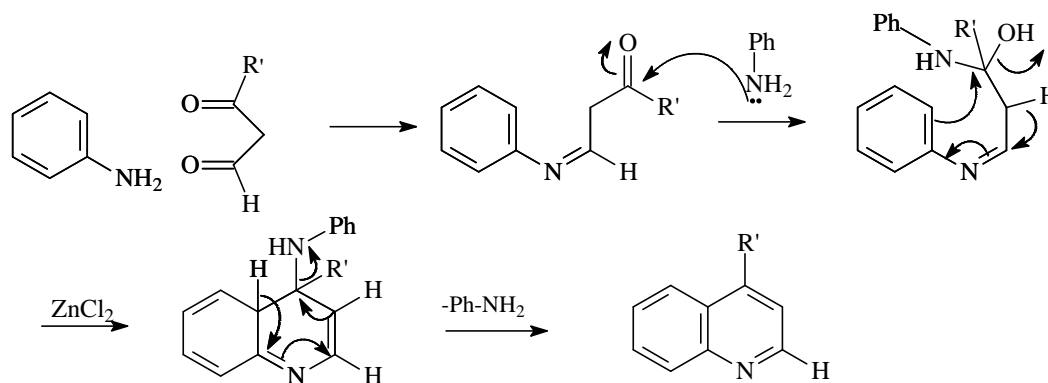
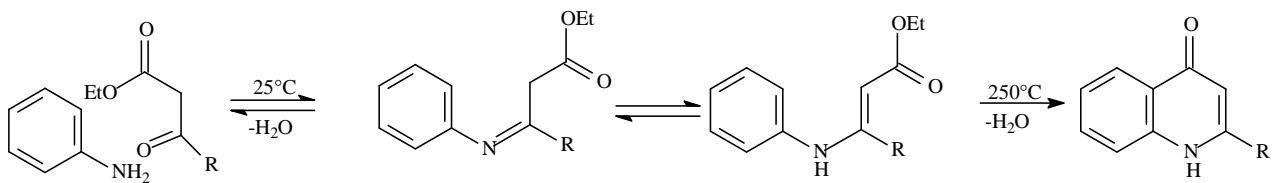
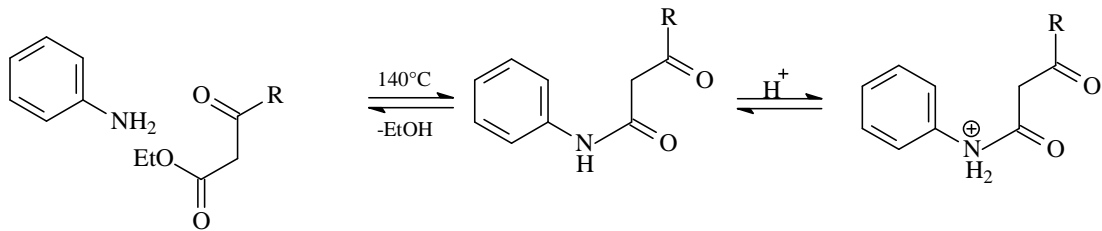


Schéma 4

Dans cette réaction, un β-cétoester peut remplacer une 1,3-dicétone. Selon les conditions de la réaction, les produits formés sont différents. A 25°C, un β-arylaminoacrylate est le résultat de la condensation. Il est cyclisé en 4-quinolone. C'est la synthèse de **Conrad-Limpach**. Au-dessus de 100°C, un β-cétoanilide est formé, de préférence à l'acrylate, et la cyclisation conduit à une 2-quinolone. Elle nécessite un milieu acide fort. C'est la **synthèse de Knorr**.



Synthèse de Conrad-Limpach



Synthèse de Knorr

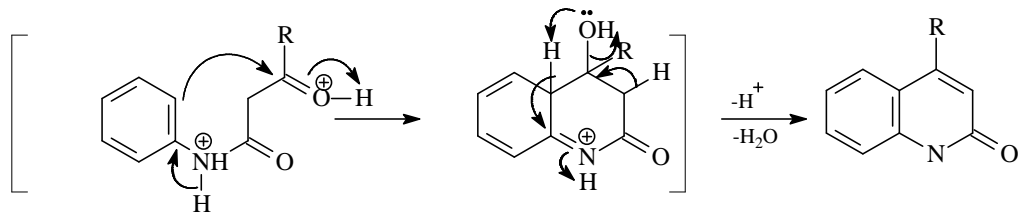


Schéma 5

L'accès aux aminoacrylate nécessaires à la synthèse de Conrad-Limpach peut faire intervenir l'action des arylamines sur les esters acétyléniques ou sur l'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle.

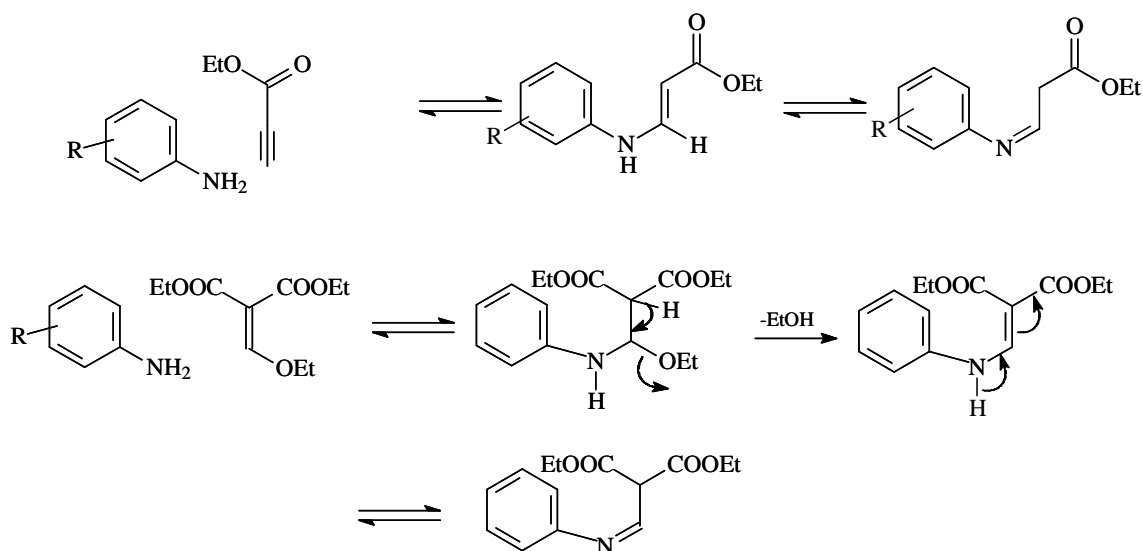


Schéma 6

De nombreuses variantes de la synthèse de Conrad-Limpach ont été publiées telle que celle utilisant l'aniline. L'orthoformiate d'éthyle et un composé comportant un méthylène activé (malonate d'éthyle, malononitrile...). Le milieu basique favorise la condensation de l'orthoformiate avec l'aniline, d'une part, et le malonate d'éthyle, d'autre part. Le composé ainsi produit se cyclise selon le mécanisme de la synthèse de **Conrad-Limpach**

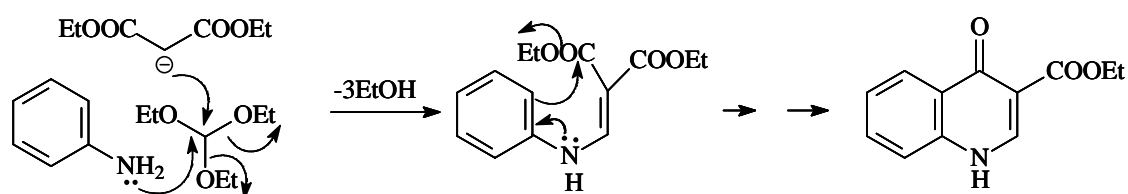
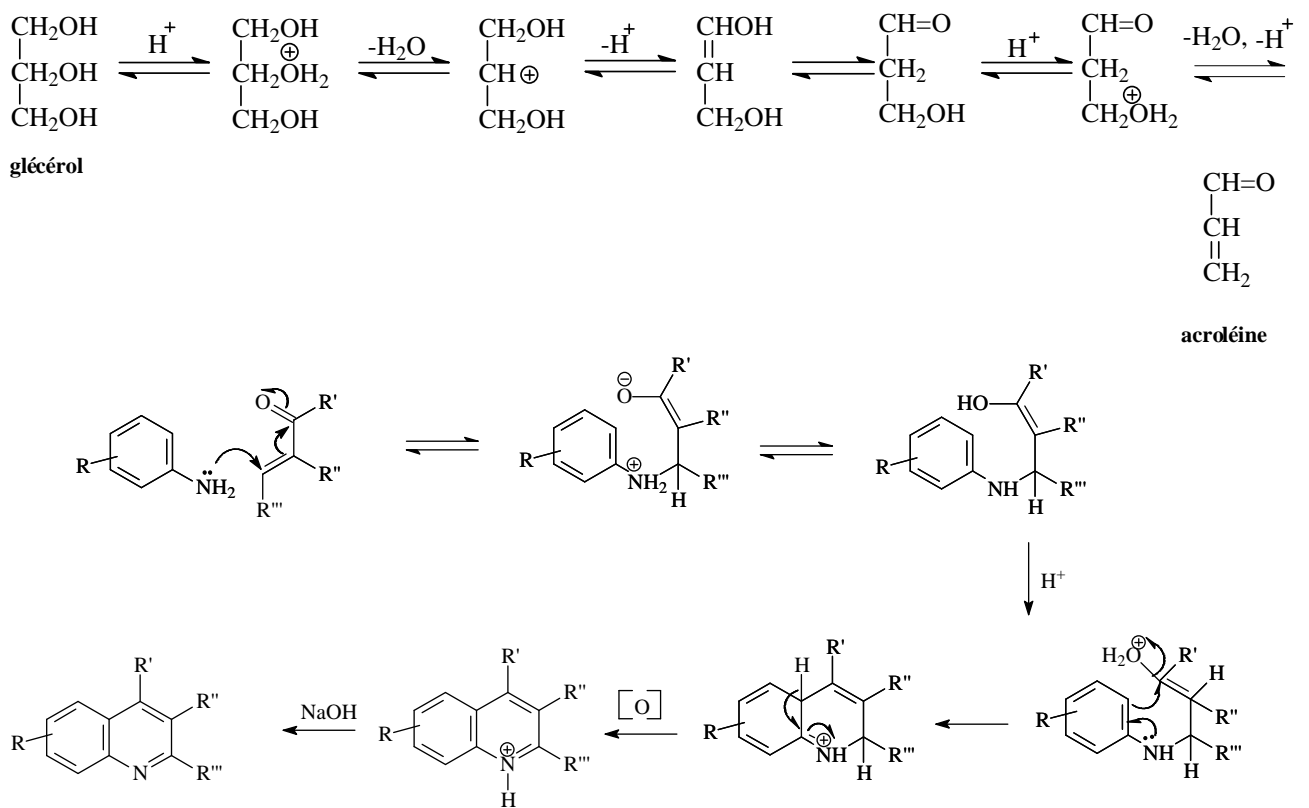


Schéma 7

I-2-b-2 A partir d'arylamines et de composés carbonylés α,β - insaturés:

Deux méthodes de synthèse des quinoléines utilisent la réaction entre un arylamine primaire (et pour quelque cas, des dérivés de la diphenylamine) et des aldéhydes ou cétones α,β insaturés : la synthèse de Skraup et celle de Doebner et Von Miller diffèrent par l'emploi d'acroléine synthétisée *in situ*, pour la première, et de cétones ou aldéhyde α,β insaturés (autres que l'acroléine) pour la seconde.



D'une manière plus générale, l'aldéhyde (ou cétone) intermédiaire dans les réactions classiques peut être préparé par une addition de *Michael* d'une arylamine sur un aldéhyde (ou cétone) α, β -insaturé. L'aldéhyde est ensuite mis en réaction avec l'acide sulfurique et l'oxydant pour former la quinoléine.

Les arylamines substituées en *méta* par des groupes donneurs pourraient conduire à deux quinoléines substituées, soit en position 5, soit en position 7. En fait, C'est toujours la quinoléine substituée en position 7 qui est obtenue.

Un groupe attracteur en position *méta* sur l'arylamine oriente la réaction vers la formation de la quinoléine substituée en position 5.

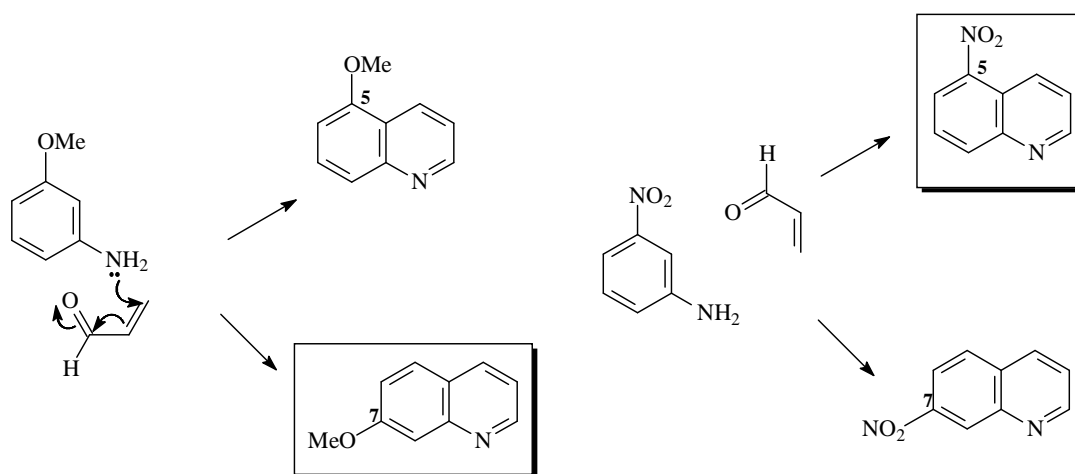


Schéma 9

Une réaction qui semble très proche de celle de Doebner et Von Miller est celle utilisée pour la synthèse de la 6-éthoxy-2,2,4-triméthyl-1,2-dihydroquinoléine, composés utilisée dans l'industrie alimentaire comme antioxydant. Il résulte de l'action de l'acétone sur la *p*-éthoxyaniline, réaction catalysée par l'iode ou l'acide *p*-toluène sulfonique. L'intermédiaire est sans doute l'oxyde de méesityle $(Me)_2C=CH-CO-Me$, puisque l'acétone peut être remplacée par cette cétone α, β -insaturée avec un résultats identique.

Généralement, les 2,2,4-triméthyl-1,2-dihydroquinoléines éliminent une molécule de méthane en fournissant la 2,4-diméthyl-1,2-dihydroquinoléine correspondante, soit par chauffage (mécanisme radicalaire accéléré par la présence de chlorure d'hydrogène), soit par action de l'amidure de sodium.

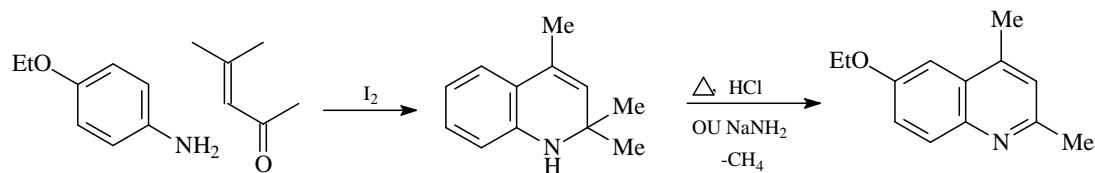


Schéma 10

I-2-b-3 À partir d'*o*-acylanilines et de composés monocarboxylés ayant un groupe méthylène en du groupe carbonyle

En présence de potasse ou d'acide sulfurique, les *o*-acylanilines réagissent avec les composés monocarboxylés possédant un méthylène en position α du groupement carbonyle, pour donner des quinoléines. Selon les conditions expérimentales, et le milieu utilisés, basique ou acide, l'orientation de la réaction et son mécanisme sont différents (formation d'énolate ou d'énol) ce qui conduit à des quinoléines substituées différemment. Il s'agit de la synthèse de Friedlander, qui fait réagir La méthyléthylcétone avec une *o*-acylaniline en milieu acide pour donner 2,3- diméthyle quinoléine. La même réaction en milieu basique fournit un dérivé de 2-éthylquinoléine.

Dans certains cas, la réaction s'effectue par simple chauffage des deux réactifs. C'est le cas des aldéhydes à longues chaînes.

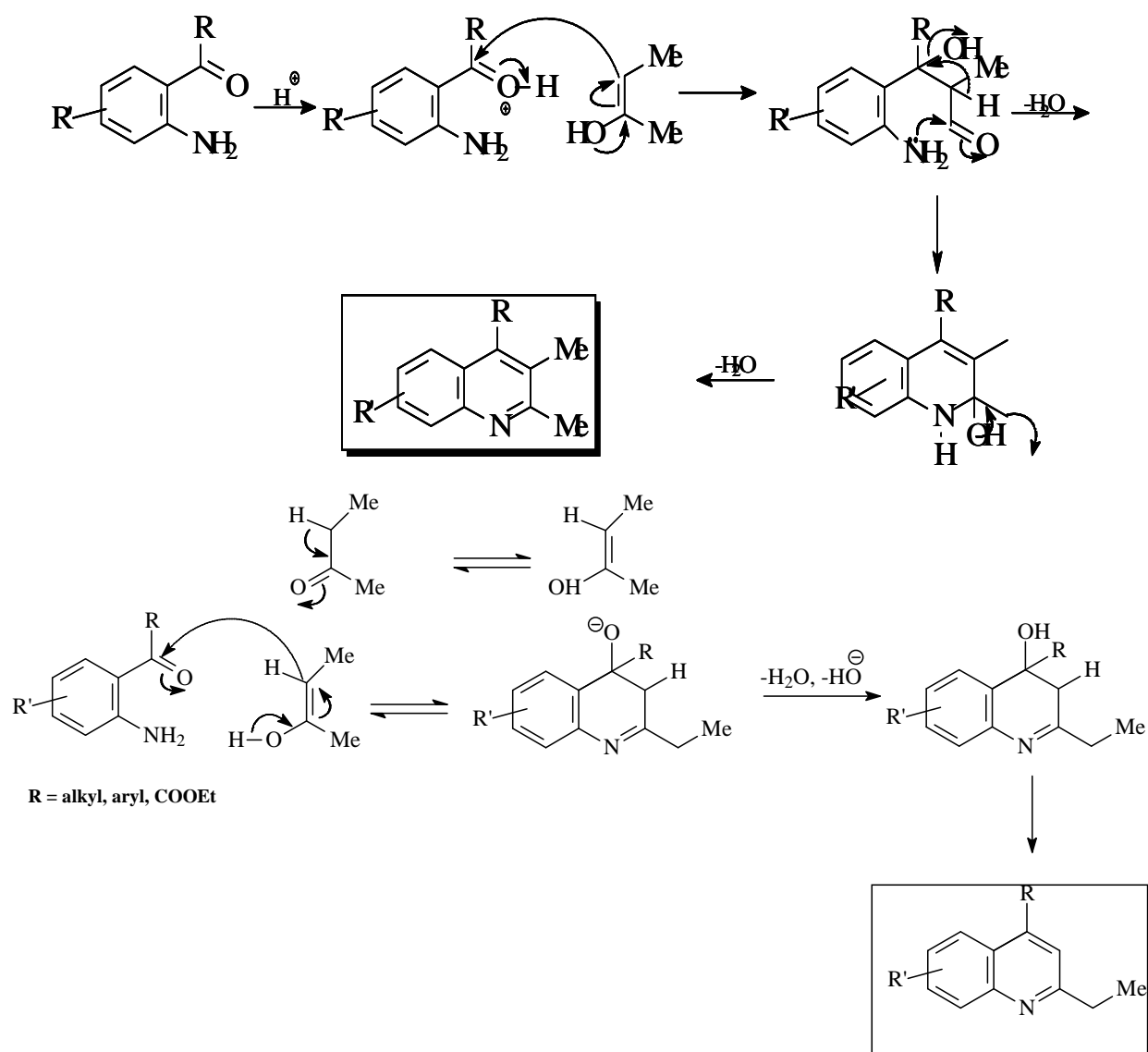


Schéma 11

L'*o*-aminobenzaldéhyde n'est pas très stable. On peut le remplacer par son imine formée à partir de l'aniline et l'*o*-aminobenzaldéhyde. La réaction avec les composés carbonylés, dans ce cas, a lieu dans des conditions plus douces.

Quelques exemples de ces réactions, effectuées en milieu basique, sont donnés. L'*o*-aminobenzaldéhyde réagit avec les aldéhydes et α -cétoacides ayant un groupe méthylène en α de la fonction cétonique ce qui conduit respectivement à une quinoléine substituée en position 3 ou à un dérivés de l'acide quinoléine-2-carboxylique. Les *o*-acylanilines forment des quinoléines trisubstituées en position 2,3 et 4, par réaction avec des 1,3-dicétones des β -cétoesters, des β -

cétonitriles ou des β -cétoamides dans la mesure où un groupe méthylène est présente en α de la fonction cétonique. En raison des difficultés rencontrées pour préparer et stocker l'*o*-aminobenzaldéhyde, une variante de la réaction de Friedlander a été proposée. Elle consiste à utiliser, à la place des *o*-aminobenzaldéhydes, les isotogénates. Dans la synthèse **synthèse de Pfitzinger**.

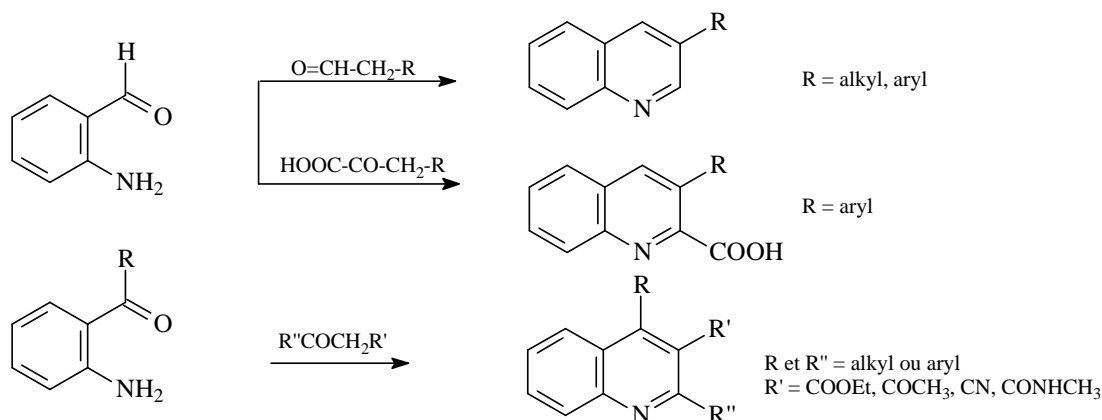


Schéma 12

L'isatine est un hétérocycle facilement accessible. Soumis à l'action de la potasse, cet hétérocycle ou ses dérivés fournissent des isotogénates ou *o*-aminoarylglyoxylates. Ces composés remplacent avantageusement les *o*-aminobenzaldéhydes, et réagissent selon la synthèse de Friedlander avec les cétones. Dans cette réaction, les aldéhydes ne peuvent pas être utilisés car ils produisent des réactions d'aldolisation dans les conditions expérimentales exigées par cette synthèse. Dans ce cas, les aldoximes correspondants les remplacent avantageusement.

La limitation de cette méthode résulte surtout du nombre peu élevé des dérivés isatiniques d'accès facile.

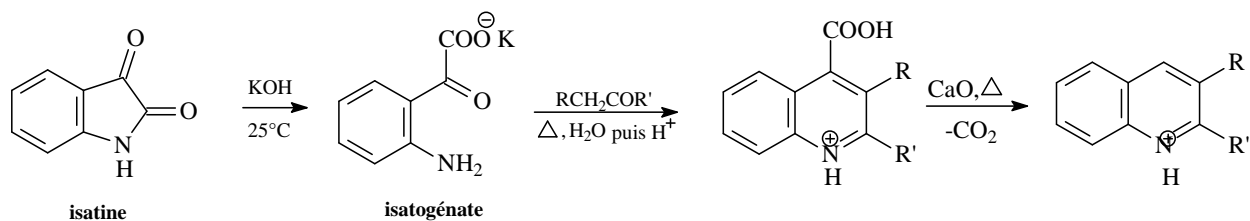


Schéma 13

I-2-b-4 À partir d'imines aromatiques ou bases de *Schiff* et d'alcynes :

Les réactions entre bases de Schiff et alcynes sont complexes et les mécanismes sont mal élucidés. En effet, la réaction semble être une addition de [4 + 2] mais, dans la mesure où elle nécessite la présence d'acides de *Lewis* ou des sels métalliques divers, il est vraisemblable de penser qu'il s'agit plutôt d'une réaction de substitution du cycle aromatique.

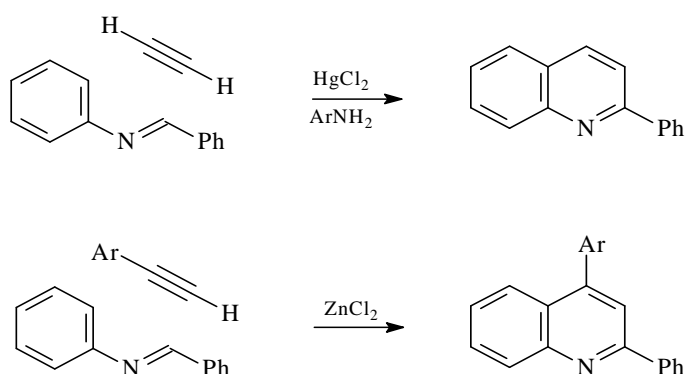


Schéma 14

I-2-b-5 par transformation d'autres hétérocycles :

Il existe de nombreux exemples de transformations d'hétérocycles en quinoléines. La réaction du dichlorocarbène sur l'indole conduit à la 3-chloroquinoléine quelques exemples sont donnés dans le schéma ci-dessous. Les mécanismes ne sont pas toujours élucidés. Le chauffage du 2-méthylindole conduit à la quinoléine. Une 2-quinolone est produite lorsqu'un 3,3-diméthoxyindole *N*-substitué est chauffé à haute température. Le mécanisme de cette réaction serait radicalaire. Elle s'accompagne de l'élimination d'une molécule de méthane. Enfin certains phénylazides substitués en *ortho* par un groupe cyclopropyle fournissent des quinoléines *via* la formation d'un nitrène.

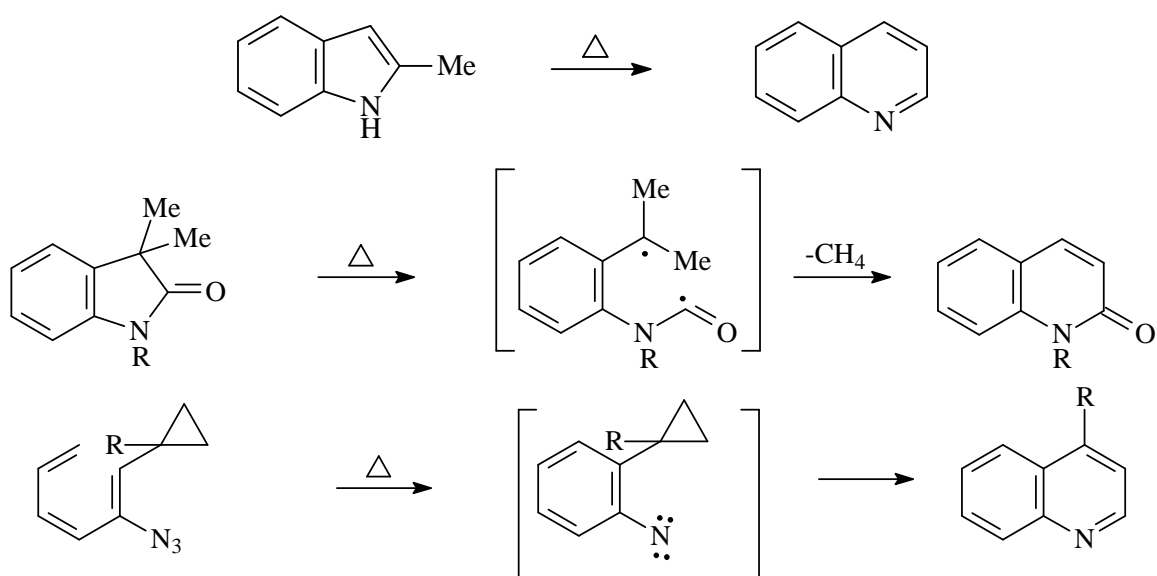


Schéma 15

O. Meth-Cohn et **coll.** utilisent l'action du réactif de Vilsmeier (POCl_3 /DMF) sur des dérivés de *N*-phénylacétanilide pour accéder à des dérivés de la quinoléines qui présentent la particularité de posséder un atome de chlore en position 2 et un substituant (alkyl, nitrile ou formyl) en position 3. La nature du groupement substituant reste lié au rapport POCl_3 / DMF. On peut accéder soit aux 2-chloro-3-cyanoquinoléines en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine, soit aux 2-chloro-3-alkylquinoléines en utilisant le 1,1,2,2-tetrachloroéthane ou aux 2-chloro-3-formylquinoléines. Ces réactions sont représentées dans le schéma qui suit :

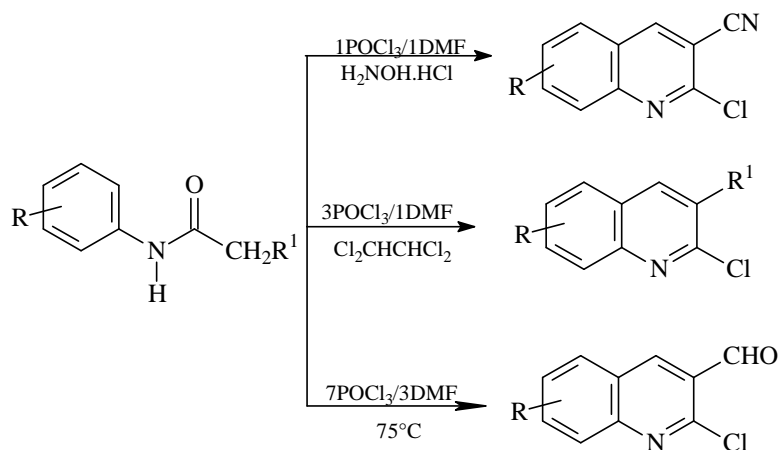


Schéma 16

Cette méthode constitue donc une voie d'accès simple et efficace à cette catégorie de composés. A partir de molécules simples (dérivés de l'aniline), on accède aux acétanilides correspondants par addition d'anhydride acétique et l'acétate de sodium, suivie par une réaction d'hydrolyse avec l'acide chlorhydrique. Les dérivés du N-phénylacétamide obtenus sont soumis à l'action du réactif de Vilsmeier (7POCl₃/3DMF) et conduits aux 2-chloro-3-formylquinoléines correspondantes. (**Schéma 17**).

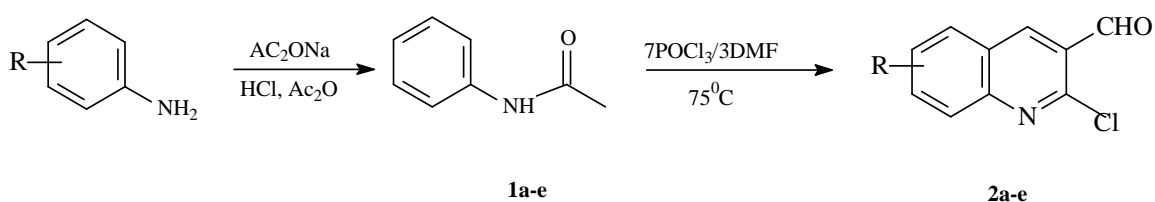


Schéma 17

Le mécanisme réactionnel détaillé de la formation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine selon la procédure de O. Meth-Cohn et Coll. est représenté ci-dessous :

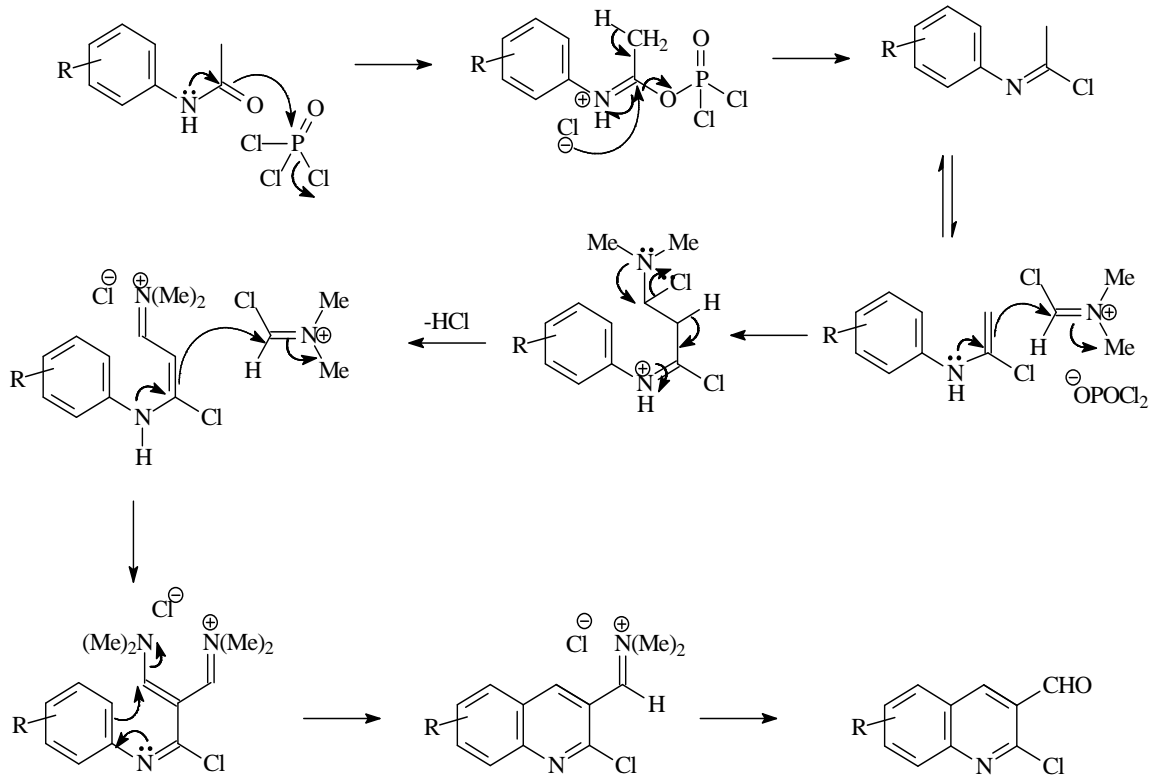
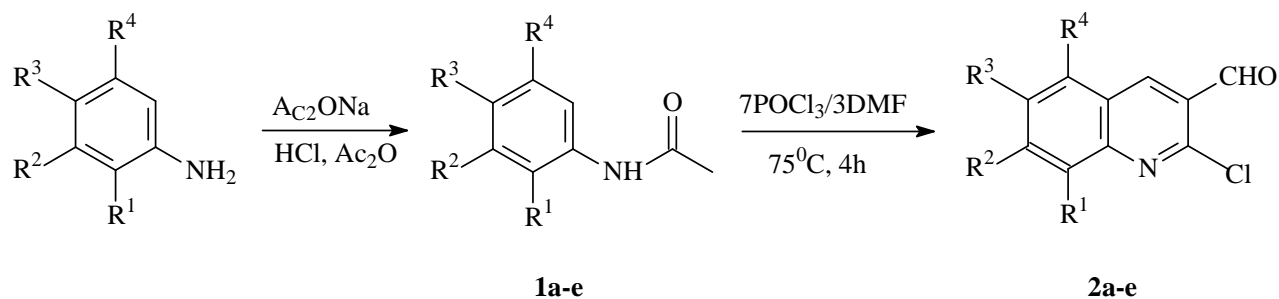


Schéma 18

I-2-c Résultats et discussion :

La procédure utilisée pour la préparation des aldéhydes quinoléiques a été réalisée suivant une méthode simple décrite par O. Meth-Cohn.⁴⁶ à partir des dérivés de l'aniline, on accède aux acétanilides correspondants par addition d'anhydride acétique et d'acétate de sodium suivie par une réaction d'hydrolyse avec l'acide chlorhydrique. Les dérivés de N-phénylacétamide obtenus soumis à l'action du réactif de Vilsmeier (POCl₃ / DMF) dans un rapport 7/3 respectivement conduisent aux 2-chloro-3-formylquinoléines correspondantes. Ces deux étapes sont résumées dans le schéma qui suit (**Schéma 19**) et les résultats obtenus sont réunis dans le **tableau 1**.



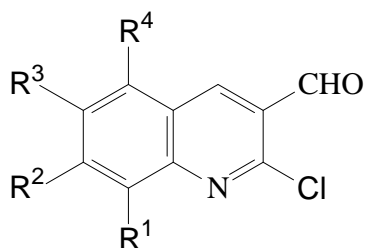
Schema19

Tableau 1 : propriété physique et rendements

| Rdt* (%) | T. fus. (°C) | Quinoléine | R ⁴ | R ³ | R ² | R ¹ | Acétanilide |
|----------|--------------|------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|
| 60 | 143 | 2a | H | H | H | H | 1a |
| 51 | 138 | 2b | H | H | H | CH ₃ | 1b |
| 62 | 193 | 2c | H | H | OCH ₃ | H | 1c |
| 65 | 126 | 2d | H | CH ₃ | H | H | 1d |
| 66 | 178 | 2e | OCH ₃ | H | H | OCH ₃ | 1e |

* Rendement en produit pur.

Les résultats spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone 13) des composés préparés sont réunis dans les **tableaux 2** et **3**.



2 a-e

- 2a-** R¹=R²=R³=R⁴=H
2b- R¹=Me, R²=R³=R⁴=H
2c- R¹=R²=R⁴=H, R³=OMe
2d- R¹=R²=R⁴=H, R³=Me
2e- R¹=R⁴=OMe, R³=R²=H

Tableau 2 : RMN ¹H (δ ppm, J Hz).

| Quinoléine | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | H-4 | CHO |
|------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------|--------------|
| 2a | 8.07-7.66, m, 4H | | | | 8.80, s, 1H | 10.59, s, 1H |
| 2b | 2.81, s, 3H, CH ₃ | 7.75, dd, 1H, J = 7.2 et 2.4 | 7.56, dd, 1H, J = 8.1 et 7.2 | 7.74, dd, 1H, J = 8.1 et 2.4 | 8.84, s, 1H | 10.60, s, 1H |
| 2c | 8.05, d, 1H, J = 2.3 | 3.99, s, 3H, OCH ₃ | 7.35, dd, 1H, J = 8.1, 2.1 | 8.13, d, 1H, J = 8.1 | 8.88, s, 1H | 10.60, s, 1H |
| 2d | 7.97, d, 1H, J = 7.7 | 7.74, dd, 1H, J = 7.7 et 2.4 | 2.57, s, 3H, CH ₃ | 7.75, d, 1H, J = 2.3 | 8.58, s, 1H | 10.57, s, 1H |
| 2e | 4.05, s, 3H, OCH ₃ | 7.15, d, 1H, J = 8.6 | 6.84, d, 1H, J = 8.6 | 4.00, s, 3H, OCH ₃ | 9.15, s, 1H | 10.56, s, 1H |

Tableau 3 : RMN ¹³C (δ ppm)

| quinoléine | C-arom | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | CHO |
|------------|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| 2a | 126.3-150.1 | - | - | - | - | 189.2 |
| 2b | 125.9-148.8 | 17.8 | - | - | - | 189.3 |
| 2c | 106.7-164.2 | - | 55.8 | - | - | 189.3 |
| 2d | 126.2-149.2 | - | - | 21.5 | - | 189.3 |
| 2e | 105.2-150.1 | 55.7 | - | - | 55.0 | 189.3 |

La spectroscopie Infra rouge montre que tous les composés synthétisés présentent deux bandes d'absorption caractéristiques de groupements fonctionnels majeurs, l'une dans l'intervalle [1685-1687] cm^{-1} correspondant à la fonction aldéhyde et une deuxième entre 1611 et 1631 cm^{-1} attribuée à la fonction imine ν_{CN} du cycle quinoléique.

L'analyse des spectres RMN du proton des composés obtenus, montre les deux signaux caractéristiques attendus. Un signal singulet à champs faible entre 10.5 et 10.6 ppm correspondant au proton de l'aldéhyde et un autre signal singulet dans l'intervalle [8.58-9.15] ppm correspondant au proton H-4 caractéristique des composés quinoléiques, les autres protons aromatiques sortent normalement entre 7.32 et 8.08 ppm mais sous différentes formes selon la substitution de chaque composé :

Composé 2b : deux doublets dédoublés (dd) à 7.84 ppm et 7.75 ppm, correspondant aux protons H-5 ($J = 8.1$ et 2.4Hz) et H-7 ($J = 7.2$ et 2.4Hz) respectivement, et un autre doublet dédoublé à 7.56 ppm correspondant à H-6 avec $J = 8.1\text{Hz}$ et 7.2Hz . Les protons du groupement méthyle donnent un signal singulet à 2.81 ppm d'intégration 3H.

Composé 2c : se caractérise par : un doublet correspondant à H-5, sort à 8.13 ppm avec $J = 8.1\text{Hz}$. Le signal du proton H-6 sort sous forme d'un doublet dédoublé à 7.35 ppm avec une constante de couplage $J = 8.1\text{Hz}$ et 2.1Hz . Le proton H-8 sort sous forme de doublet à 8.05 ppm avec $J = 2.1\text{Hz}$.

Composé 2d : On distingue sur le spectre à 7.75 ppm un doublet avec $J = 2.3\text{Hz}$ correspondant à H-5. H-7 apparaît sous forme d'un doublet dédoublé à 7.74 ppm avec $J = 7.7, 2.4\text{Hz}$ et un doublet de H-8 qui sort à 7.97 ppm avec $J = 7.7\text{Hz}$

Composé 2e : les deux protons aromatiques H-7 et H-6 apparaissent respectivement à 7.15 ppm et 6.84 ppm sous forme de doublet avec une constante de couplage $J_{\text{H-6,H-7}}$ égale à 8.6Hz . Deux signaux singulets à 4.05 ppm et 4.00 ppm, correspondant aux deux groupements méthoxyles sont également présents.

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (**RMN** ^{13}C), l'analyse des spectres des composés préparés montre l'existence d'un signal à champ magnétique faible entre 189.2 et 189.3 ppm correspondant au carbone de la fonction aldéhyde. Les carbones tertiaires et quaternaires hybridés sp^2 et sp résonnent à champ faible, dans l'intervalle [105.2 et 150.1] ppm, alors que les carbones hybridés sp^3 apparaissent vers le champ fort. On observe également un déblindage particulièrement important des carbones hybridés sp^3 des groupements méthyles liés à l'atome d'oxygène (groupement électroattracteur) pour les composés 2c et 2e, ces derniers résonnent dans l'intervalle [55.0-56.3] ppm.

L'analyse des résultats spectroscopiques (**IR** et **RMN**) montre que les structures proposées sont conformes à celle attendues. De même, ces résultats sont en parfait accord avec ceux rapportés dans la littérature.

I-3 Synthèse des dérivés des oximes quinoléiques.

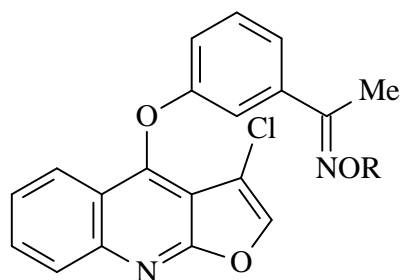
I-3-a Intérêt en tant qu'intermédiaires réactionnels

Les oximes sont utilisées largement dans la synthèse organique pour générer les oxydes de nitrile et les nitrones qui sont des intermédiaires réactionnelles clés dans la synthèse des hétérocycles à cinq chaînons. L'obtention des oximes est réalisée par des méthodes simples et pratiques, soit par la nitrosation suivie par la migration d'un proton vers l'oxygène, ou par une réaction classique qui consiste à faire réagir la fonction carbonyle avec le chlorhydrate de l'hydroxylamine ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) en présence de K_2CO_3 à reflux de l'éthanol pendant une heure. Le traitement des oximes par un agent d'halogénéation est suffisant de les transformer en oxydes de nitrile ou nitrones (1,3-dipôle) susceptible de s'ajouter à des systèmes à liaison multiples de liaison (dipolarophile) dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire.

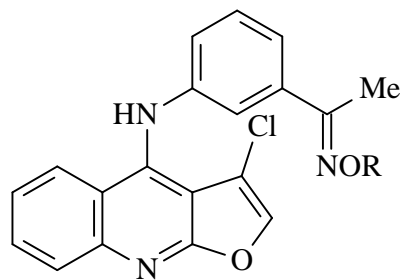
I-3-b Intérêt biologique des oximes quinoléiques :

L'oxime quinoléique constitue le squelette de base d'une large variété de composés naturels qui ont démontré une efficacité biologique élevée dans le traitement de différentes maladies. Parmi les plus significatifs, on peut citer :

Les furo [2,3-b] oxime quinoléiques (**C**) et (**D**) sont utilisés comme des agents anti-inflammatoires.



(C)

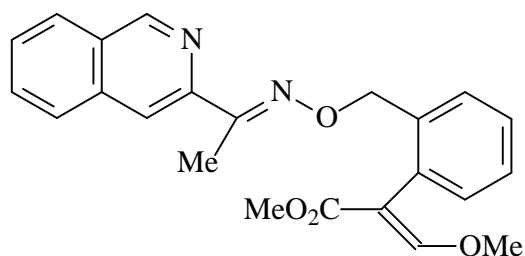


(D)

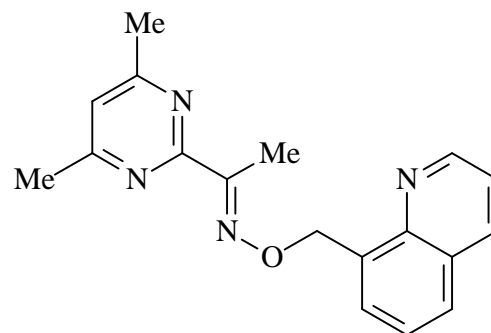
R = H, Me

Les dérivés de l'oxime quinoléique ont été largement utilisés comme des agents cytotoxiques, et antitumoraux. Récemment, l'oxime du Norfloxacin et ses dérivés ont montré une activité bactéricide très élevée.

La plupart des oximes quinoléiques et isoquinoléiques et leur éthers correspondants ont une activité fongicide très élevée. Parmi ces composés on trouve les composés (E) et (F) qui ont montré une activité fongicide notable.



(E)



(F)

I-3-c Méthode de synthèse des oximes quinoléiques:

La méthode classique de la préparation des oximes est basée sur la réaction des aldéhydes ou des cétones avec l'hydroxylamine chlorhydrate dans les systèmes: pyridine/éthanol, NaOH/EtOH, Na₂CO₃ ou K₂CO₃/EtOH/H₂O, KOH/EtOH, KOH/EtOH/H₂O, NaOH/ H₂O/dioxane, ou NaOH/ EtOH/ H₂O. Le sel de l'oxime est obtenu à partir de l'acétal correspondant et l'hydroxylamine chlorhydrate dans l'acide chlorhydrique aqueux ou en présence de carbonate de sodium. (Schéma 21).

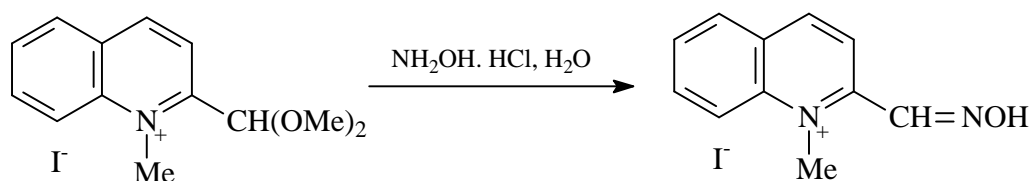


Schéma 21

La réaction de 2-(2-chloro-3-quinolyl)-1-cyano-1-éthoxycarbonyléthylène avec l'hydroxylamine chlorhydrate dans l'éthanol produit l'aldoxime correspondant avec un rendement de 50 %. (Schéma 22).

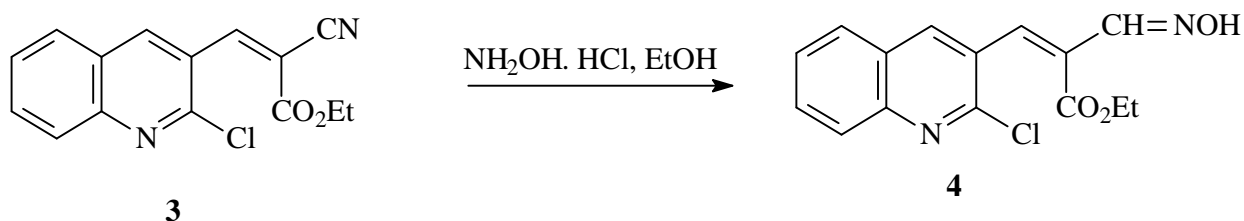


Schéma 22

La réaction de 7-amino-5-chloro-8-hydroxyquinoléine avec l'hydroxylamine chlorhydrate en présence de l'acétate de sodium conduit à la forme tautomérique de l'oxime avec un bon rendement (70%). (**Schéma 23**).

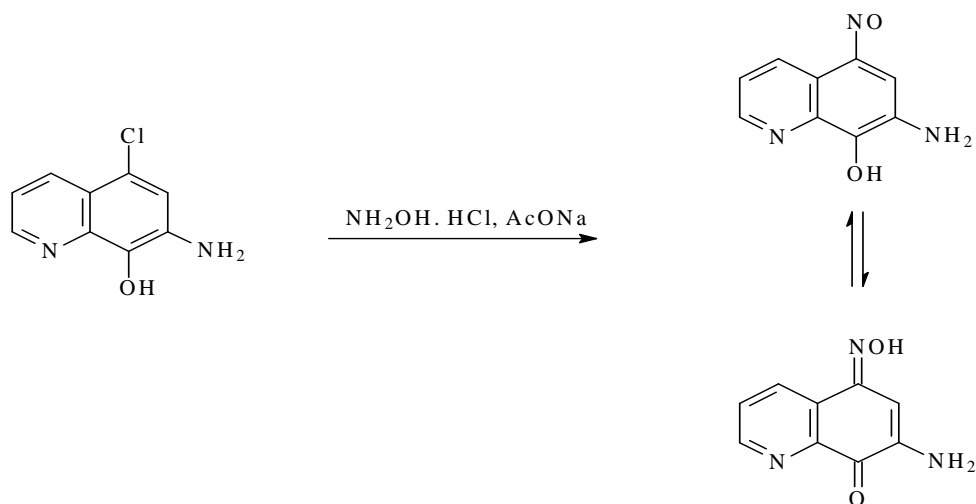


Schéma 23

Par une autre procédure, la préparation des oximes quinoléiques ou des oximes isoquinoléiques est basée sur la nitrosation des alkyles dans le milieu : $\text{NaNH}_2 / \text{NH}_3 / i\text{-PrONO}$. Les 4-alkylquinoléines et la 1-méthylisoquinoléine produisent les oximes correspondants avec des rendements supérieurs à 60%. (**Schéma 24**).

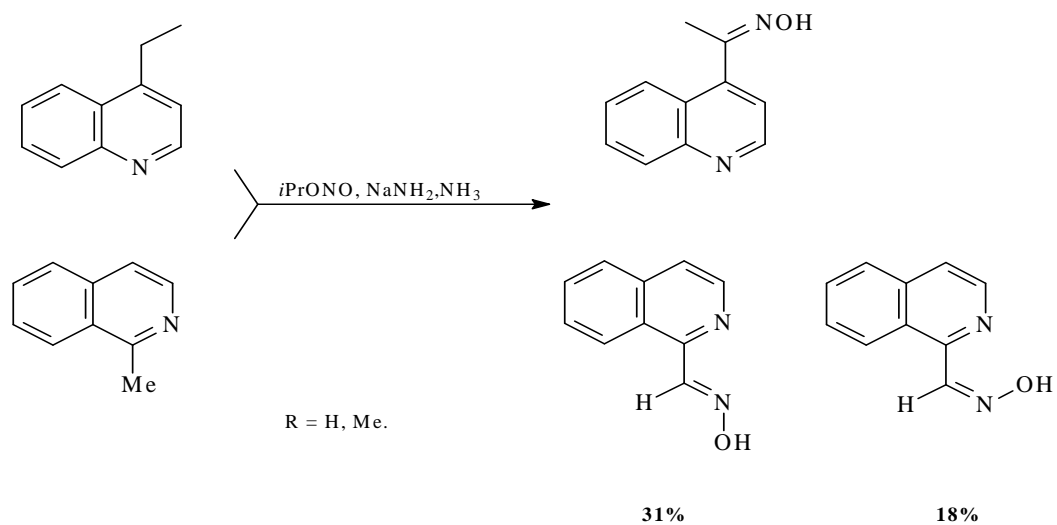


Schéma 24

Sous des conditions de nitrosation ($\text{NaNO}_2/\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$) les dérivés de l'acétylhydrazide quinoléique **1** et **2** produisent les composés de l'oxime azide **3** et **4** correspondant avec les rendements de 92 et 89% respectivement. (**Schéma 25**).

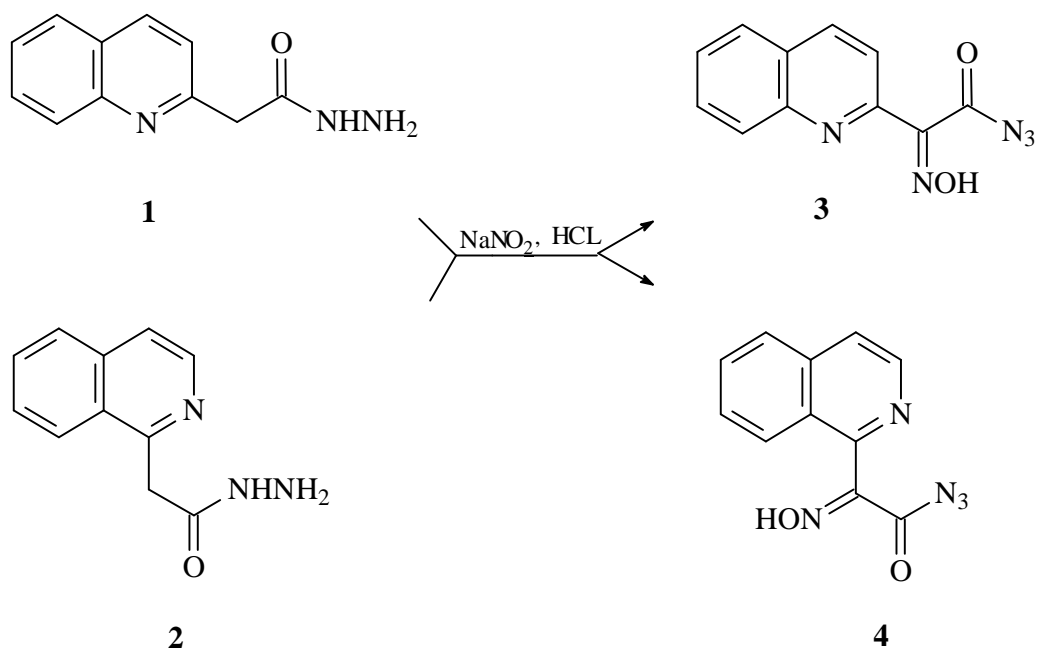


Schéma 25

Les 3-(2-quinolylamino)-1,2,5-oxadiazoles se réarrangent en présence de butoxide de potassium pour donner les oximes de 2-acyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]quinoléine (Rdt = 66-70%).(Schéma 26).

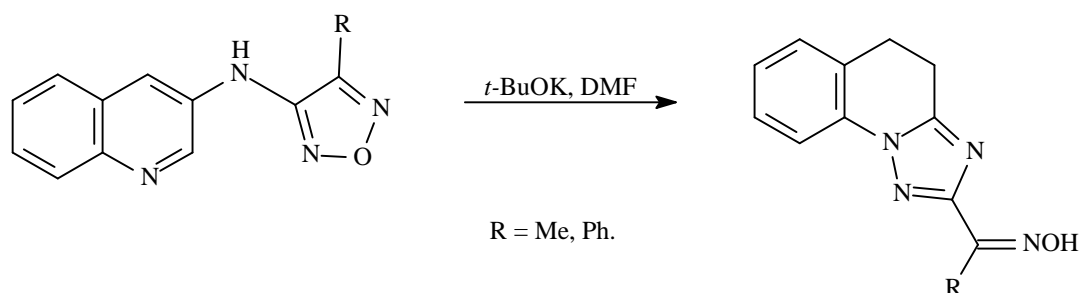


Schéma 26

l'isoxazole et ses dérivés traité par PhZnCl donnent un mélange de dérivés de l'oxime **1** (41%) et les dérivés de l'aniline **2** (49%).(Schéma 27).

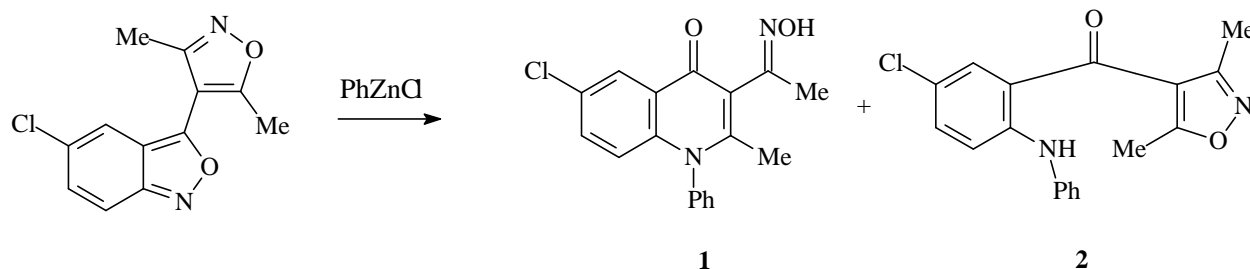


Schéma 27

Une ancienne méthode connue pour la préparation des oximes quinoléiques et isoquinoléiques est basée sur le traitement du nitrile de pyridine avec l'hydroxylamine chlorhydrate dans le système $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$, $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{pyridine}$.ou Na/MeOH et $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}/\text{MeONa}/\text{MeOH}$.

Les dérivés de 3,4-dihydro-2-(1H)-isoquinoléinecarbonitrile sont transformés également en amidoxime correspondant. (**Schéma 28**).

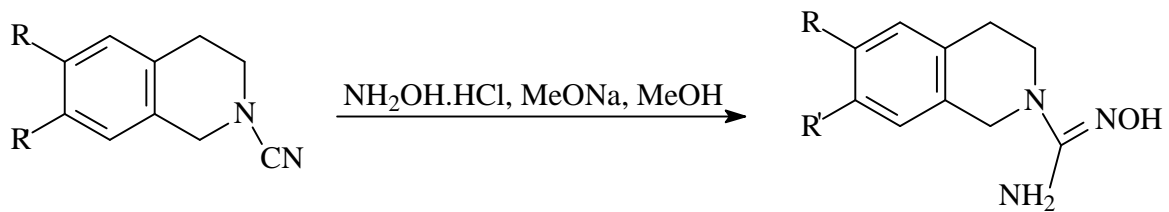


Schéma 28

E. C. Argyropoulou et Coll. ont utilisé une méthode simple et pratique. Elle est basée sur le traitement de l'aldéhyde par une solution aqueuse de l'hydroxylamine chlorhydrate en présence de carbonate de sodium dans l'éthanol absolu. Cette réaction schématisée ci-dessous donne les oximes d avec d'excellents rendements (70%).

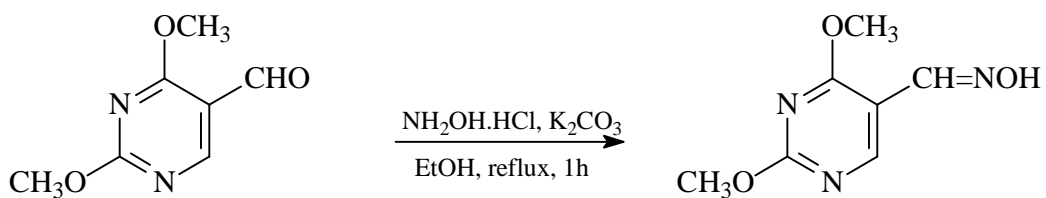


Schéma 29

I-3-d Résultats et discussion :

Synthèse des dérivés de 2-chloroquinoléin-3-yl oximes :

Les dérivés de (2-chloroquinoléin-3-yl) oxime sont obtenus suivant la méthode décrite par E. C. Argyropoulou et Coll. La procédure suivie consiste à faire réagir les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines (1.5eq) dissout dans l'éthanol absolu avec (2.5eq) de l'hydroxylamine chlorhydrate en présence de carbonate de potassium K_2CO_3 (1.5eq), le mélange est porté à reflux pendant une heure pour fournir les oximes correspondant avec d'excellent rendement. La réaction est résumée dans le schéma ci-dessous et les résultats obtenus sont exposés dans le **tableau 4**.

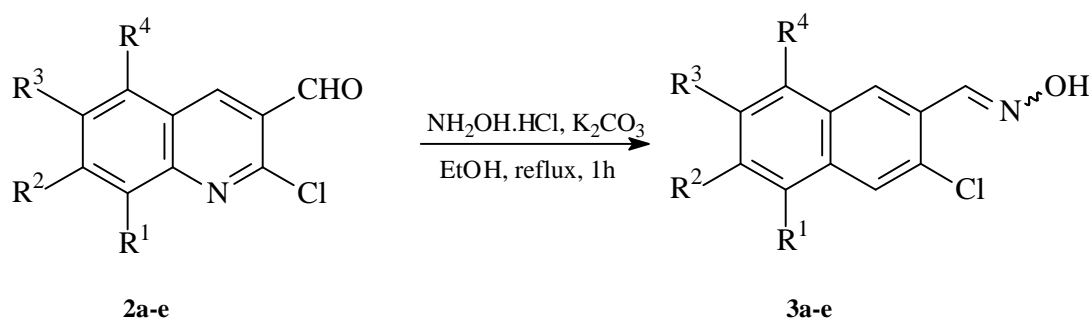


Schéma30

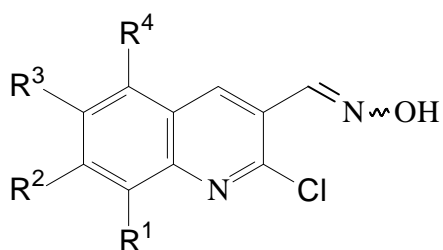
Tableau 4: les dérivés de (2-chloroquinoléin-3-yl) oxime.

| Rdt*(%) | T.fus. (°C) | R ⁴ | R ³ | R ² | R ¹ | Produit |
|---------|-------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------|
| 60 | 143 | H | H | H | H | 3a |
| 84 | 138 | H | H | H | CH ₃ | 3b |
| 90 | 193 | H | H | OCH ₃ | H | 3c |
| 65 | 126 | H | CH ₃ | H | H | 3d |
| 80 | 178 | OCH ₃ | H | H | OCH ₃ | 3e |

* Rendement en produit pur.

L'analyse des résultats obtenus montre qu'on obtient les dérivés recherchés avec de bon rendement (65-90 %) ce qui nous a confirmé l'efficacité de cette procédure.

Les résultats spectroscopiques des oximes quinoléiques sont en bon accord avec les structures attendus. Les données de la RMN ¹H et RMN ¹³C sont rassemblées dans les tableaux **5** et **6**.



3 a-e

3a-R¹ = R² = R³ = R⁴ = H
3b-R¹ = Me, R² = R³ = R⁴ = H
3c-R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = OMe
3d-R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = Me
3e-R¹ = R⁴ = OMe, R³ = R² = H

Tableau 5: les dérivés du (2-chloroquinoléin-3-yl) oxime : RMN ¹H (δ ppm, J Hz).

| OH | CH=N | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | H ₄ | Produit |
|--------------|-------------|------------------------------------|--|-------------------------------|------------------------------------|----------------|-----------|
| 11.59, s, 1H | 8.67, s, 1H | 7.60, ddd, 1H J = 7.0, 7.4, 1.5 | 7.93, td, 2H J = 7.7 et 0.7 | | 7.67, ddd, 1H J = 8.0, 7.9, 1.5 | 8.59, s, 1H | 3a |
| 10.68, s, 1H | 8.68, s, 1H | 2.84, s, 3H | 7.74, dd, 1H J = 8.1, 2.4 | 7.55, dd, 1H, J = 8.1, 7.2 | 7.82, dd, 1H J = 8.1, 2.3 | 8.57, s, 1H | 3b |
| 11.33, s, 1H | 8.60, s, 1H | 8.05, d, 1H, J = 2.1 | 4.00, s, 3H, OCH ₃ | 7.21, dd, 1H J = 8.1, 2.1 | 7.75, d, 1H J = 8.8 | 8.48, s, 1H | 3c |
| 12.00, s, 1H | 8.53, s, 1H | 7.79, d, 1H J = 7.7 | 7.74, dd, 1H J = 7.7, 2.4 | 2.50, s, 3H | 7.75, d, 1H J = 2.3 | 8.64, s, 1H | 3d |
| 11.17, s, 1H | 8.88, s, 1H | 3.88, s, 3H OCH ₃ | 7.16, d, 1H, J = 8.6 6.83, d, 1H, J = 8.6 | | 4.08, s, 3H OCH ₃ | 8.41, s, 1H | 3e |

Tableau 6: les dérivés du (2-chloroquinoléin-3-yl) oxime : RMN ¹³C (δ ppm)

| Prod. | C-arom | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ |
|-----------|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 3a | 125.2-150.4 | - | - | - | - |
| 3b | 126.0 -148.8 | 17.8 | - | - | - |
| 3c | 106.7-164.2 | - | 55.8 | - | - |
| 3d | 126.2 -149.2 | - | - | 21.5 | - |
| 3e | 105.2-150.1 | 55.7 | - | - | 55.0 |

Examen des résultats et discussion

-Spectroscopie RMN ^1H :

Les spectres RMN ^1H des composés (2-chloroquinoléin-3-yl) oximes présentent tous un signal singulet qui apparaît dans la zone du champ faible entre 10.68 -12.00 ppm correspondant au groupement hydroxyle de l'oxime (Litt. 9-12 ppm), ainsi que deux signaux singulets caractéristique attendus, l'un correspondant au proton H-4 du motif quinoléique et l'autre attribué au proton éthylénique du groupement oxime dans l'intervalle [8.53-8.88] ppm, le déplacement chimique de ce dernier, est facilement localisé par simple confrontation avec les spectres RMN du proton des substrats permettant alors de ce distinguer de H-4, celui-ci est nettement moins déblindé (8.41-8.64 ppm). Les protons aromatiques résonnent entre [6.83-8.05] ppm sous les mêmes allures décrites antérieurement pour les produits de départ (aldéhydes quinoléiques). Les groupements méthoxyles et méthyles liés au noyau quinoléique apparaissent sous forme de singulets aux environs de 2.50 à 4.08 ppm.

-Spectroscopie RMN ^{13}C :

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN ^{13}C) l'analyse des spectres des composés préparés montre l'apparition d'un nouveau signal dans la zone des carbones aromatique ([105.2-164.2] ppm) correspondant au groupement imine de la fonction oxime. Les signes des carbones primaires hybridés sp^3 sortent entre 17.8 et 55.7 ppm

I-4 Conclusion :

Dans la première partie de ce chapitre nous avons cité quelques exemples portant sur l'intérêt biologique de molécules à noyau quinoléique, ainsi qu'un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse de ces dérivés, parmi lesquelles nous avons sélectionné celle décrite par O. Meth-cohn et Coll.⁴⁶ qui paraît la plus satisfaisante pour l'obtention de 2-chloro-3-formylquinoléines. Ces dérivés peuvent être convertis aisément en oximes correspondantes, qui présentent un intérêt certain en biologie et sont utilisées comme des agents cytotoxiques, antitumoraux, anti-inflammatoires...etc. D'autre part, les oximes sont considérées comme produits de départ intéressants pour le travail entrepris dans la deuxième partie, et qui nous a permis de préparer des intermédiaires réactionnels qui seront soumis par la suite à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire.

Ces composés sont obtenus avec de bons rendements et les structures proposées ont été confirmées par les techniques spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H, RMN ¹³C).

*Partie
expérimentale*

Partie Expérimentale

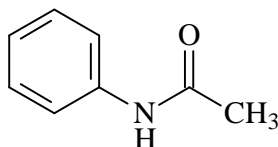
Partie expérimentale

A) Synthèse des acétanilides :

*Mode opératoire général*⁴⁶

Dans un ballon de 500 ml muni d'un barreau magnétique, contenant 250 ml d'eau et 0.108 mol. (1.01 éq., 15 ml) d'acide chlorhydrique 25%, on ajoute 0.108 mol. (1éq.) du dérivé d'aniline. Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 10 min. à température ambiante, on ajoute 0.108 mol. (1éq., 10.3 ml) d'anhydride acétique et 0.2 mol. (1.85 éq., 16.4 g) d'acétate de sodium. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 20 min. Le solide formé est filtré, séché à l'air libre, puis recristallisé dans un mélange eau/éthanol: 80/20.

N-Phénylacétamide: 1a



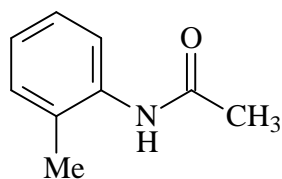
À partir de 10.05 g (0.108 mol) d'aniline fraîchement distillée et suivant la procédure générale, on obtient 12.40 g de l'acétanilide **1a** sous forme d'un solide de couleur blanche.

Rdt = 85 %.

T.fus. = 113 °C. (Litt.⁴⁶ T.fus. = 111-115 °C).

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 1645 (CO), 3215 (NH).

N-(2-méthylphényl)acétamide: 1b



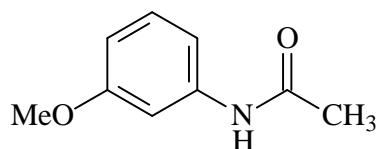
11.62 g de N-(2-méthylphényl)acétamide **1b** ont été obtenus à partir de 11.57 g (0.108 mol) de 2-méthylaniline, sous forme d'un solide blanc.

Rdt = 72 %.

T.fus. = 111°C (Litt.⁴⁶ T.fus. = 109-112 °C).

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 1662 (CO), 3294 (NH).

N-(3-méthoxyphényl) acétamide: 1c



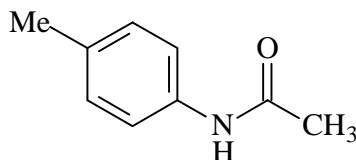
À partir de 13.30 g (0.108 mol) de 3-méthoxyaniline, on obtient selon la procédure générale 13.84 g de N-(3-méthoxyphényl) acétamide **1c** sous forme d'un solide blanc.

Rdt = 78 %.

T.fus. = 82-83°C

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 1654(CO), 3309 (NH).

N-(4-méthylphényl) acétamide: 1d



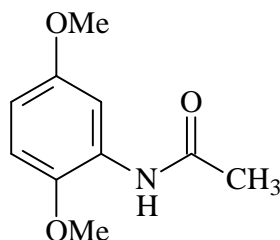
11.57 g (0.108 mol) de 4-méthylaniline, conduisent à la formation de 12.15 g de N-(4-méthylphényl)acétamide **1d**, sous forme d'un solide de couleur blanche.

Rdt = 75 %.

T.fus. = 148°C

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 1666(CO), 3294 (NH).

N-(2,5-diméthoxyphényl) acétamide: 1e



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

Rdt = 72 %.

T.fus. = 70°C

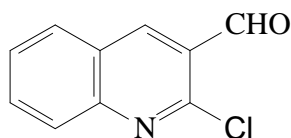
IR (KBr): ν (cm⁻¹): 1666(CO), 3257 (NH).

B) Synthèse des dérivés 2-chloro-3-formylquinoléines :⁴⁶

Mode opératoire général

Dans un bicol surmonté d'un réfrigérant et muni d'une ampoule à addition, on introduit 10ml (135mmol. 2.5 éq.) de N, N-diméthylformamide (DMF) anhydre. À 0°C, on ajoute sous agitation magnétique et à l'aide de l'ampoule à addition, goutte à goutte 374mmol (7éq.) d'oxychlorure de phosphore (POCl₃). Une fois l'ajout terminé, on laisse remonter la température et on abandonne le mélange réactionnel sous agitation durant 30 minutes. On ajoute ensuite 54 mmol. (1éq.) de l'acétanilide approprié et on chauffe le mélange réactionnel à 75°C pendant 4 heures. Une fois à température ambiante, le contenu du bicol est versé doucement et par petites portions dans un erlenmeyer contenant un mélange de glace / eau (200ml) maintenu sous agitation magnétique. Le précipité formé est filtré puis lavé avec de l'eau (100ml). On récupère les eaux de lavage qu'on traite par solution aqueuse de NaOH 40% jusqu'à pH=9, puis on étend la solution avec le chloroforme (200ml), sépare, lave la phase aqueuse avec 2 x 250ml de CHCl₃, on réunit les phases organiques, sèche sur MgSO₄ anhydre et concentre à l'évaporateur rotatif. Le résidu huileux, laissé à l'air libre une nuit se cristallise. Le solide est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

2-chloro-3-formylquinoléine : 2a



Suivant la procédure décrite, on obtient à partir de 7.29 g (54mmol) d'acétanilide 6.2 de 2-chloro-3-formylquinoléine **2a** sous forme de solide jaune.

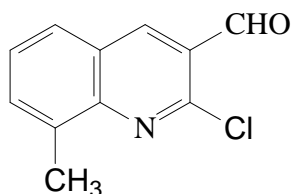
T.fus.: 143°C, **Rdt** = 60% (Litt. ⁴⁶ T.fus. = 148-149 °C, Rdt = 68%).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1632 (CO).

RMN ¹H (δ ppm, *J* Hz): 10.59 (CHO, s, 1H), 8.80 (H-4, s, 1H), 8.07-7.66 (m, 4H).

RMN ¹³C (δ ppm): 189.2 (CHO), 150.1 (C), 149.5 (C), 140.2 (CH), 133.6 (CH), 129.7 (C), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (C).

2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine: 2b



À partir de 8.05g (54mmol) de 2-méthylacétanilide, on obtient 5.7g de 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine **2b** sous forme de cristaux jaunes.

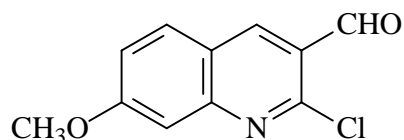
T.fus. = 138°C, **Rdt** = 51% (Litt. ⁴⁶ T.fus. = 137-138 °C, Rdt = 68%).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1646 (CO).

RMN ¹H (δ ppm, *J* Hz): 10.60 (CHO, s, 1H), 8.84 (H₄, s, 1H), 7.75 (H-7, dd, *J* = 7.2 et 2.4, 1H), 7.74 (H-5, dd, *J* = 8.1 et 2.4, 1H), 7.56 (H-6, dd, *J* = 8.1 et 7.2, 1H), 2.81 (CH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 189.3(CHO), 148.8(C), 148.5(C), 140.3(CH), 136.9(C), 133.5(CH), 127.7(C), 127.6 (CH), 126.4(CH), 125.9(C), 17.8(CH₃).

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



À partir de 8.91g (58mmol) de 3-méthoxyacétanilide on obtient 7.41g de de 2-chloro-3-formyl -8-méthoxyquinoléine **2c** sous forme d' un solide jaune.

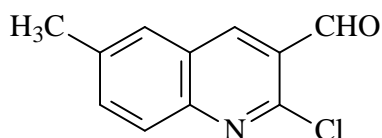
T.fus. = 193°C, Rdt = 62% (Litt. ⁴⁶ T.fus. = 197-198 °C, Rdt = 65%).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1680 (CO).

RMN ¹H (δ ppm, *J* Hz): 10.60 (CHO, s, 1H), 8.88 (H-4, s, 1H), 8.13 (H-5, d, *J* = 8.1, 1H), 8.05 (H-8, d, *J* = 2.3, 1H), 7.35 (H-6, dd, *J* = 8.1 et 2.1, 1H), 3.99 (OCH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 189.3 (CHO), 164.2 (C), 151.9 (C), 139.5 (C), 130.8 (CH), 124.3 (CH), 121.7 (C), 121.5 (C), 121.0 (CH), 106.7 (CH), 55.8 (OCH₃).

2-chloro -3-formyl -6-méthylquinoléine: 2d



8.05g (54mmol) de 4-méthyl acétanilide donnent après recristallisation 7.28g (35mmol) de 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine **2d** sous forme de solide jaune.

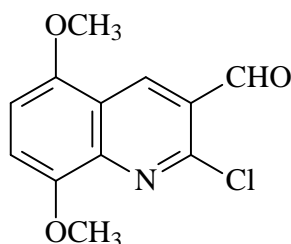
T.fus. = 126°C, **Rdt** = 65% (Litt. ⁴⁶ T.fus. = 124 °C, Rdt = 70%).

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1645 (CO).

RMN ¹H (δ ppm, *J* Hz): 10.57 (CHO, s, 1H), 8.58 (H-4, s, 1H), 7.97 (H-8, d, *J* = 7.7, 1H), 7.75 (H-5, d, *J* = 2.3, 1H), 7.74 (H-7, dd, *J* = 7.7 et 2.4, 1H), 2.57 (CH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 189.3 (CO), 149.2 (C), 148.1 (C), 139.5 (CH), 138.4 (C), 135.9 (CH), 128.3 (C), 128.1 (CH), 126.5 (C), 126.2 (CH), 21.5 (CH₃).

2-chloro-3-formyl-5, 8-diméthoxyquinoléine : 2e



L'action du réactif de **Vilsmeier** sur 10.53g (54mmole) de 2,5-diméthoxy acétanilide, permet d'obtenir 8.98g de dérivé quinoléique correspondant **2e** sous forme de poudre jaune verdâtre.

T.fus. = 178°C, **Rdt** = 66%.

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1691(CO).

RMN ¹H (δ ppm, *J* Hz): 10.56 (CHO, s, 1H), 9.15 (H-4, s, 1H), 7.15 (H-7, d, *J* = 8.6, 1H), 6.84 (H₆, d, *J* = 8.6, 1H), 4.05 (OCH₃, s, 3H), 4.00 (OCH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 189.3 (CHO), 150.1(C), 148.2 (C), 141.0 (C), 136.0 (CH), 135.9 (CH), 125.7(C), 120.0 (CH), 112.1 (C), 105.2 (C), 55.7 (OCH₃), 55.0 (OCH₃).

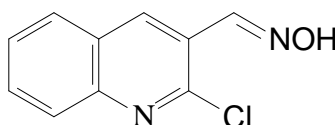
C) Préparation des dérivés de la (2-chloroquinoléin-yl) oxime⁸²:

Procédure générale :

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 1mmol (1éq.) de 2-chloro-3-formylequinoléine ou l'un de ses dérivés dans 10 ml de l'éthanol absolu, on ajoute une solution aqueuse de 2,25 mmol(2.25éq.) du chlorhydrate hydroxyle amine et 1,5 mmol (1.5éq.) de carbonate de sodium. On porte le mélange réactionnel à reflux pendant 2h. Lorsque on juge que la réaction est

totale terminée (suivie par CCM), on évapore l'éthanol, ajoute 10 ml d'eau distillée, et on procède à l'extraction par 3 x 15 ml de CH₂Cl₂. Les phases organiques réunies seront séchées sur MgSO₄ anhydre, le solvant est ensuite éliminé à température ambiante. L'oxime est obtenu pratiquement pur sous forme de solide blanc.

(2-chloroquinoléin-3-yl) oxime: 3a



Suivant la procédure générale, on obtient 0,14g de (2-chloroquinoléin-3-yl) oxime à partir de 191.5 mg (1mmol) de 2-chloro-3-formylquinoléine.

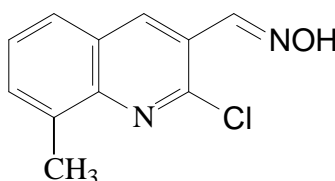
R_f = 0.91 (dans le dichlorométhane).

T. fus. = 143°C, **Rdt** = 60%

RMN ¹H (δppm, J Hz): 11.59 (OH, s, 1H), 8.67 (CH=N, s, 1H), 8.59 (H₄, s, 1H), 7.93 (H₆ et H₇, td, 2H, J = 7.7 et 0.7), 7.67 (H₅, ddd, J = 8.0, 7.9 et 1.5, 1H), 7.60 (H₈, ddd, J = 7.0, 7.4 et 1.5, 1H),

RMN ¹³C (δ ppm): 150.4(C), 148.0 (C), 144.2 (CH), 145.6 (CH), 131.9 (CH), 128.9 (CH), 127.6 (2C), 128.3 (CH), 125.2 (CH).

(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl) oxime : 3b



À partir de 0,20 g (1mmol) de 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine on obtient, 0,18 g de (2-chloro-8-méthylquinolinéin-3-yl) oxime sous forme d'un solide jaune.

R_f = 0.80 (dans le dichlorométhane).

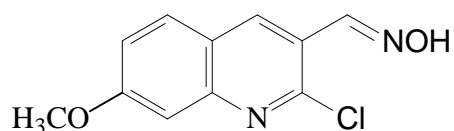
T.fus. = 138°C, **Rdt** = 84%

RMN ¹H (δppm, J Hz) : 10.68 (OH, s, 1H) 8.68 (CH=N, s, 1H), 8.57 (H₄, s, 1H), 7.82 (H₅, dd,

$J = 8.1, 2.3, 1\text{H}$), 7.74 (H_7 , dd, $J = 8.1, 2.4, 1\text{H}$), 7.55 (H_6 , dd, $J = 8.1, 7.2, 1\text{H}$), 2.84 (CH_3 , s, 3H).

RMN ^{13}C (δ ppm): 148.8 (C), 148.4 (C), 148.2 (2CH), 140.4 (CH), 136.9 (C), 133.5 (CH), 127.7 (C), 127.6 (CH), 126.0 (C), 17.8 (CH_3).

(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl) oxime: 3c



À partir de 0,22 g (1mmole) de 2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine on obtient 0,21 g de (2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl) oxime sous forme d'un solide blanc.

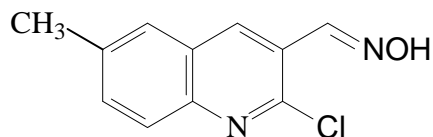
R_f = 0.20 (dans le dichlorométhane).

T.fus. = 193°C, **Rdt** = 90%

RMN ^1H (δ ppm, J Hz): 11.33 (OH , s, 1H), 8.60 ($\text{CH}=\text{N}$, s, 1H), 8.48 (H_4 , s, 1H), 8.05 (H_8 , d, $J = 2.1, 1\text{H}$), 7.75 (H_5 , d, $J = 8.8, 1\text{H}$), 7.21 (H_6 , dd, $J = 8.1, 2.1, 1\text{H}$), 4.00 (OCH_3 , s, 3H).

RMN ^{13}C (δ ppm): 164.2 (C), 151.9 (C), 148.6(CH), 139.5 (C), 130.8 (CH), 124.3 (CH), 121.7 (C), 121.5 (C), 121.0 (CH), 106.7 (CH), 55.8 (OCH_3).

(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) oxime : 3d



0.2g (1mmol) de 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine donnent après purification sur colonne de gel de silice (éluant : Acetate d'éthyle/héptane 1/2) fournit 0.16g (2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl) oxime de couleur jaune.

R_f = 0.91 (dans le dichlorométhane).

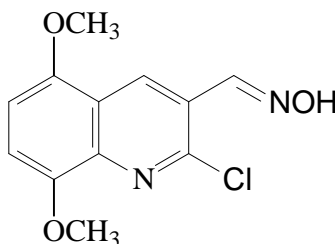
T.fus. = 126°C, **Rdt** = 65%

RMN ^1H (δ ppm, J Hz): 12.00 (OH , s, 1H), 8.64 ($\text{CH}=\text{N}$, s, 1H), 8.53 (H_4 , s, 1H), 7.79 (H_8 , d, J

= 7.7, 1H), 7.75 (H₅, d, *J* = 2.3, 1H), 7.74 (H₇, dd, *J* = 7.7, 2.4, 1H), 2.50 (CH₃, s, 3H)

RMN ¹³C (δppm): 149.2 (C), 148.8 (C), 148.1 (CH), 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-5,8-diméthoxyquinoléin-3-yl) oxime : 3e



On obtient à partir de 0.250 g (1mmol) de 2-chloro-5,8-diméthoxy-3-formylquinoléine, 0.173 g (2.5 mmol) de l'hydroxylamine et 0.158 g (1.5mmole) de Na₂CO₃, 0.24 g de l'oxime correspondant sous forme de solide vert.

R_f = 0.91 (dans le dichlorométhane).

T.fus. =178°C, **Rdt** = 80%

RMN ¹H (δ ppm, J Hz): 11.17 (OH, s, 1H) 8.88 (CH=N, s, 1H), 8.41 (H₄, s, 1H), 7.16 (H₆ ou H₇, d, *J* = 8.6, 1H), 6.83 (H₆ ou H₇, d, *J* = 8.6, 1H), 4.08 (OCH₃, s, 3H), 3.88 (OCH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 150.1(C), 149.4 (C), 148.2 (CH), 141.0 (C), 136.0 (CH), 135.9 (CH), 125.7(C), 120.0 (CH), 112.1 (C), 105.2 (C), 55.7 (OCH₃), 55.0 (OCH₃).

CHAPITRE II

***Synthèse des dérivés de
l'isoxazole et de
l'isoxazoline quinoléiques***

II-1 Introduction :

L'isoxazole est un hétérocycle insaturé à cinq chaînons dont l'atome d'azote et l'atome d'oxygène sont adjacents. A partir de cette se structure dérive l'isoxazoline et l'isoxazolidine, deux hétérocycles saturés partiellement ou totalement respectivement.

L'isoxazole a été découvert depuis longtemps mais n'a été identifié qu'en 1888 par Claisen, qu'il l'a baptisé **Monazole** puis modifié en isoxazole par Hantzsch. L'isoxazoline est le dérivé partiellement saturé de l'isoxazole, connu en 1898 et qui été synthétisé après 1960, tandis que l'isoxazolidine (totalement saturé) a été découvert en 1918, et préparé pour la première fois en 1942.

Depuis quelques années, l'intérêt de préparer des dérivés nouveaux de l'isoxazole n'a pas cessé de croître, cela étant lié à leurs diverses utilisations en synthèse organique, ainsi qu'à leurs vertus avérée dans plusieurs domaines notamment en pharmacie, biologie, agriculture, médecine et aussi dans l'industrie. Bien que de nouvelles méthodes conduisent aux hétérocycles à cinq chaînons où l'atome d'oxygène et l'atome d'azote sont consécutifs, la *cycloaddition 1,3-dipolaire* constitue une méthode non seulement générale mais encore la plus universelle et la plus employée pour l'obtention de ce type de composés.

Ce genre de réactions dépend d'un dipôle 1,3 a-het-b qui s'additionne à des systèmes à liaisons multiples (alcynes, oléfines et leurs dérivés) ou dipolarophiles pour former un cycle pentagonal selon la cycloaddition 1,3-dipolaire.

Dans ce chapitre, nous allons exposé un aperçu sur les principales méthodes de préparation des dérivés de l'isoxazole, et ce après avoir cité les exemples les plus représentatifs de l'utilisation de ces composés dans les domaines de la chimie et de la biologie.

Coté expérimental, nous avons pu synthétiser quelques dérivés de (2-chloroquinolin-3-yl) isoxazole (**4**) et (2-chloroquinolin-3-yl)isoxazoline (**5**). Le bilan réactionnel de notre travail est représenté dans le **schéma 31**.

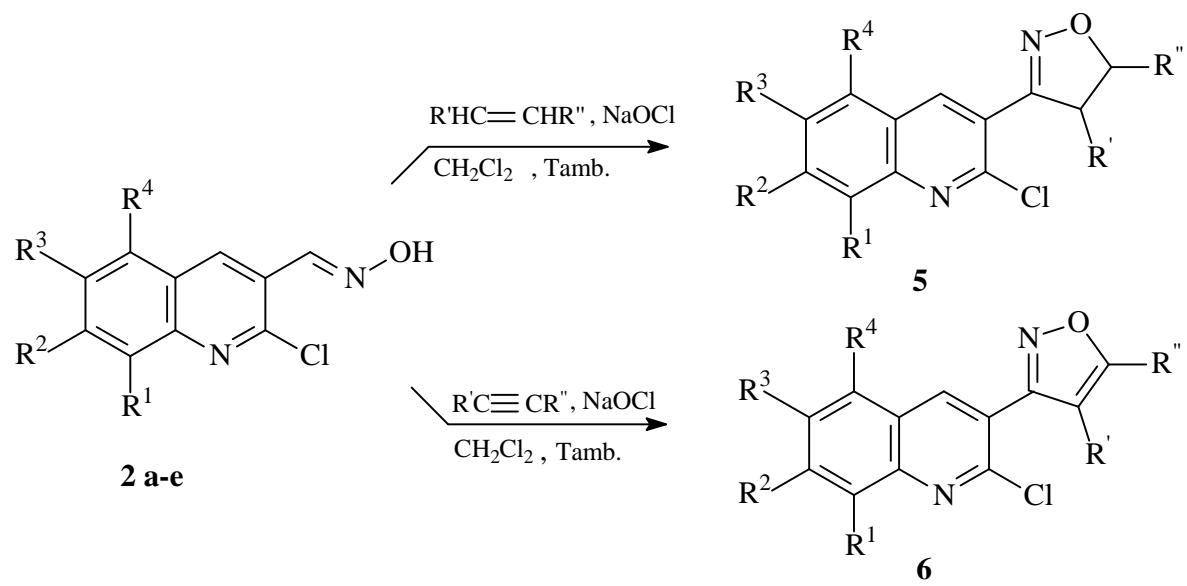


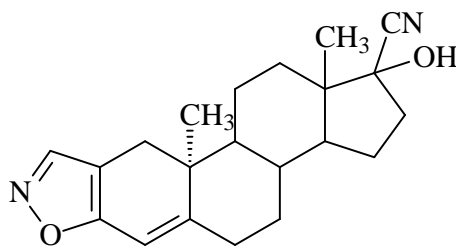
Schéma 31

II-2 Intérêt biologique des dérivés de l'isoxazole et de l'isoxazoline :

L'importance pharmacologique, médicale et industrielle des dérivés de l'isoxazole et l'isoxazoline, a suscité l'intérêt des chimistes et orienté leur recherches vers la synthèse de nouveaux composés dans le but d'améliorer leur efficacité biologique.

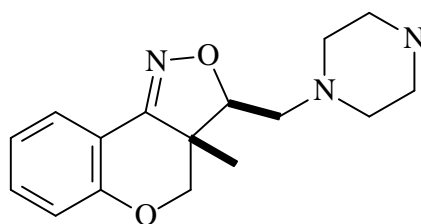
Depuis 1888 le potentiel biologique et les diverses applications des dérivés de l'isoxazole a été largement développé, dont le traitement de plusieurs maladies telles que l'hypercholestérolémie, l'hyperlipidémie, l'artériosclérose et également comme des hallucinogènes agissant sur les maladies du système nerveux central, et ils sont utilisés également pour leurs effets dans la relaxation des muscles. Ils sont employés aussi comme herbicides tels l'*Echinochloa crus-galli*, la *Sataria viridis*, et l'*Avena fatua*. Les dérivés de l'isoxazole représentent également des édifices structuraux universels et sont des partenaire-clé dans la synthèse organique, puisqu'ils peuvent être convertis en β -hydroxy-cétones, γ -aminoalcool, oxime α , β insaturé, β -hydroxycétones..... Nous examinons dans ce qui suit quelques exemples parmi les plus significatifs :

De nombreux dérivés synthétiques ont des applications pharmacologiques fort intéressantes. Le **Dantrolène** est un relaxant musculaire connu par son action directe sur les fibres striées sans diminuer nullement les réflexes.



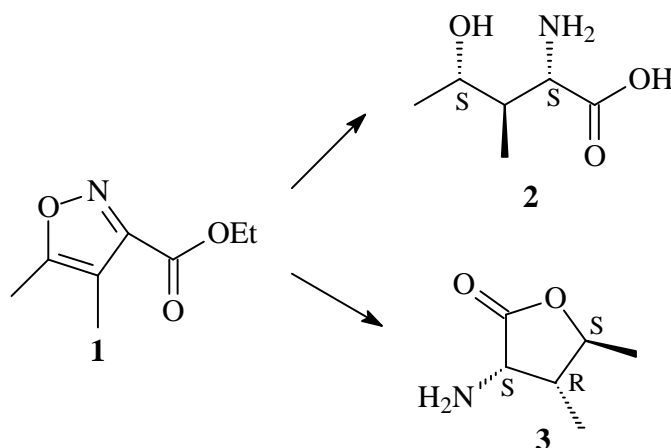
Dantrolène

Les isoxazoles tricycliques a démontré une activité pharmacologique importante, bien que les premiers tests effectués sur 3-piperazinylméthyl-3a,4-dihydro-3H-[1]benzopyrano[4,3-C] isoxazole confirme son efficacité dans le traitement de la dépression nerveuse.

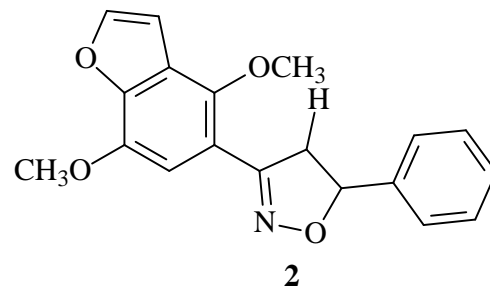
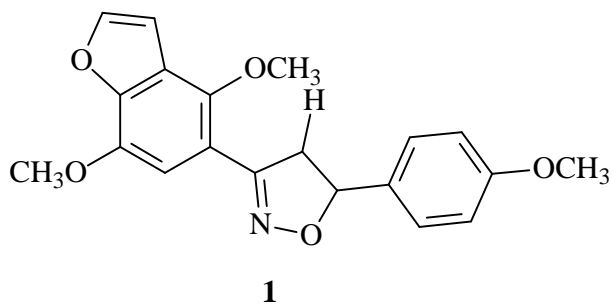


3-piperazinylmethyl-3a, 4-dihydro-3H-(1)benzopyrano(4,3-C)isoxazole

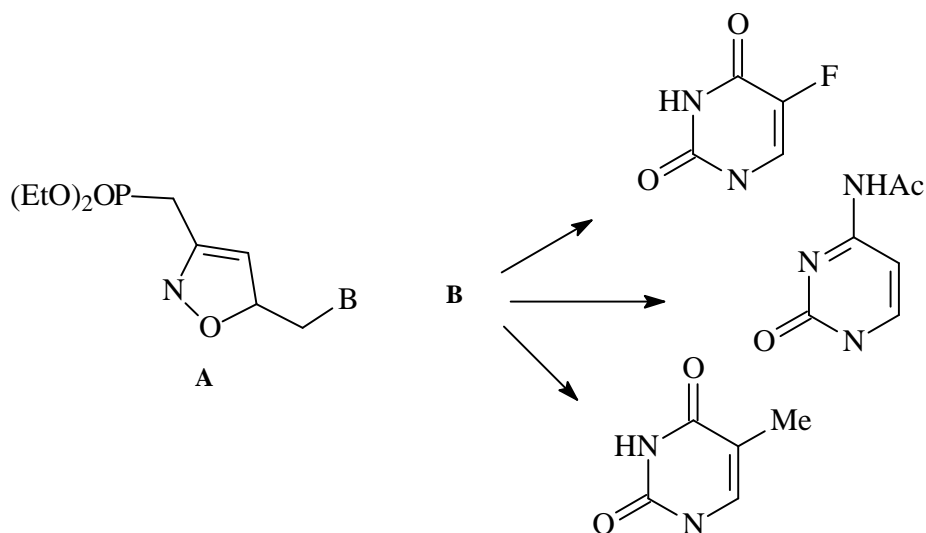
Le 4,5-diméthyl-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle **1** est un précurseur de composés qui ont trouvé une application dans le domaine pharmaceutique. En effet, cet ester se transforme par une synthèse simple et efficace en (2S, 3R, 4S)-4-Hydroxyisoleucine **2** ou en la lactone **3** correspondantes de la stéréochimie est contrôlée. Ces derniers constituent les principes actifs de plusieurs médicaments anti-diabétiques et occupent ainsi une place appréciable en chimie médicale.



Le diabète **millituse** est une maladie chronique et incurable. Il altère le métabolisme des lipides, carbohydrates et de la protéines chez l'humain. La ptpase (protéine tyrosine phosphate), considérée comme étant l'enzyme responsable du diabète **millituse** et de plusieurs maladies neurologiques tels l'Alzheimer et la maladie de Parkinson. De nouveaux isoxazolines benzofuraniques ont été évalués contre l'enzyme PTPase. Les composés **1** et **2** manifestent une activité inhibitrice significative.

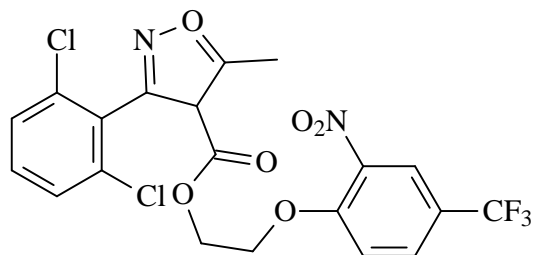


Le cycle dihydroisoxazole peut constituer le substituant convenable pour la synthèse de nouveaux composés antiviraux. L'hydroxyméthyl dihydroisoxazole nucléoside **A** a montré *in vitro* une activité anti-HIV ainsi qu'une cytotoxicité modérée.

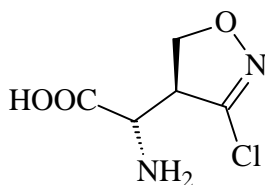


L'homéostasie des lipides et du glucose est gouvernée par Les **PPARs** (peroxidase proliferator activated receptors) qui sont des facteurs servant à régler cet équilibre interne.

R. Epple et Coll. sont parvenus à synthétiser l'isoxazole 3,4,5 trisubstitué, analogue des **PPARs** et dont le rôle biologique est avéré.



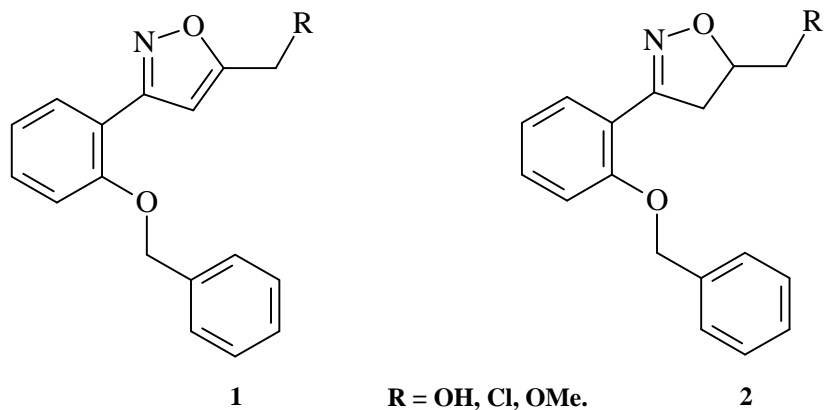
L'Avicine (AT-125) est un acide aminé substitué par le 3-chloroisoxazoline et isolé du *Streptomyce sviveus*, il a montré une activité significative contre plusieurs tumeurs. Plusieurs essais effectués *in vivo* ont confirmé cette activité.



Avicine

La mutation de la protéine **CFTR** (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) est la cause de la maladie génétique **CF** (*Cystic Fibrosis*).

R. E. Sammelson et Coll. Ont réussi à traiter cette maladie en procédant à la synthèse de nouvelles classes de composés : les dérivés 3-(2-benzyloxyphenyl) isoxazoles 1 et de 3-(2-benzyloxyphenyl) isoxazolines 2 en utilisant la réaction de la cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxide de nitrile avec différents alcènes et alcynes. Ces nouvelles formules ont prouvés leurs efficacités dans la régulation de la protéine **CFTR**.

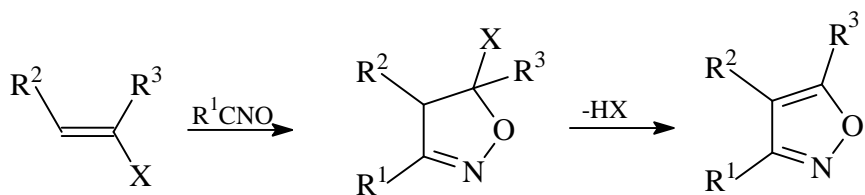


II-3 Méthodes de synthèse des dérivés de l'isoxazole:

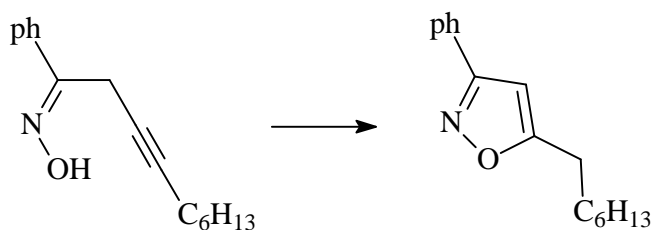
L'isoxazole et ses dérivés qui sont des hétérocycles à cinq chaînons, ayant un atome d'oxygène et un atome d'azote adjacents, constituent une classe de composés très importante en chimie organique. Qu'ils soient naturels ou synthétiques, certains d'entre eux, comme nous l'avons vu précédemment, ont trouvé des applications dans les domaines thérapeutique et biologique.

La synthèse de l'isoxazole peut être effectuée selon trois grandes voies principales :

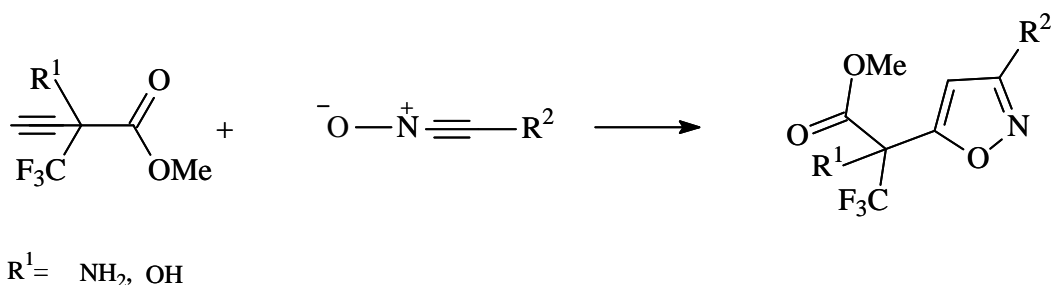
A°) La transformation des isoxazolines en isoxazoles.



B°) La condensation (inter) ou intramoléculaire des oximes avec les alcynes.”



C°) La cycloaddition des alcynes avec les oxydes de nitrile, obtenus à partir des oximes ou d'autres composés nitrés.



II-3-1 La cycloaddition 1,3-dipolaire :

La cycloaddition 1,3-dipolaire constitue une méthode générale de synthèse de l'isoxazole et ses dérivés. Elle représente l'une des méthodes les plus utilisées pour accéder à des hétérocycles à cinq chaînons de structures diversifiées et hautement fonctionnalisés. De nombreux travaux ont été consacrés à ces réactions depuis la découverte des 1,3-dipôles par R. Huisgen.

L'introduction de la notion de la cycloaddition 1,3-dipolaire par R. Huisgen a ouvert la voie sur de nombreuses études relatives à ce type de réactions. Ce qui a conduit à la préparation d'un très grand nombre d'hétérocycles à cinq chaînons ayant des applications dans divers domaines.'

R. Huisgen a défini le dipôle-1,3 comme étant une structure de résonance zwitterionique, portant une charge négative localisée sur une extrémité, qui réagit avec un système insaturé (dipolarophile) pour former un cycloadduit pentagonal. (**fig. 1**).

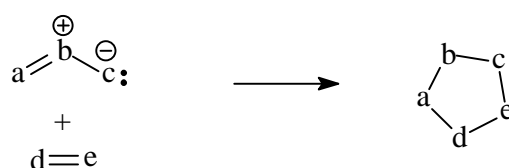


Fig. 1

En 1963, ce même auteur⁹¹ a montré, sur la base de modèles expérimentaux, que l'orbitale de type anion allylique (quatre électrons répartis sur trois orbitales π parallèles) était responsable de la réaction de cycloaddition et que les dipôles-1,3 contenant un hétéroatome présentent une propriété d'ambivalence (nucléophile et électrophile à la fois) suggérant qu'une

représentation de l'anion allylique portant deux charges de signes opposées localisées sur les extrémités du système serait plus conforme (**fig.2**).

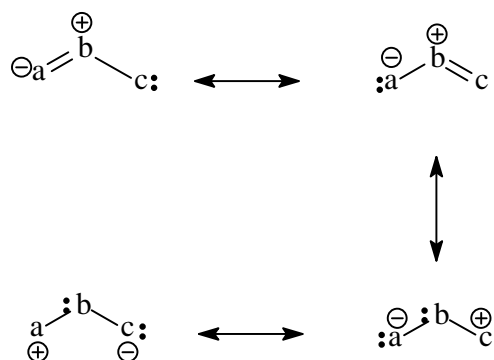


Fig. 2

Actuellement, la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire présente en synthèse organique l'une des méthodes les plus utilisées pour la construction d'hétérocycles à cinq chaînons de manière convergente et stéréocontrôlée. Ainsi, l'addition de dipôles-1,3 tels les azides, les oxydes de nitriles, les composés diazotés ou les nitrones sur des systèmes à liaisons multiples (alcènes, alcynes,...), conduit à la formation de triazolines, isoxazoles, pyrazolines, isoxazolines,...etc.

Si on se limite aux dérivés des isoxazoles, composés auxquels nous nous intéressons dans ce chapitre, nous allons concentrer notre attention sur les oxydes de nitrile qui sont des intermédiaires importants dans la synthèse de ces composés, et qui peuvent être générés selon deux voies. La première consiste à traiter les aldoximes avec des agents d'oxydation ou d'halogénéation, (ou bien à partir d'hydroxylamines chlorées suivies d'une élimination de HCl), alors que la deuxième voie fait réagir les alcanes primaires nitrés avec des agents de déshydratation tels les isocyanates aromatiques selon la méthode de Mukaiyama ou l'éthylchloroformate dans celle de Shimizu.

II-3-1-1 Méthodes de génération de l'oxyde de nitrile :

L'oxyde de nitrile est un dipôle généralement non isolable qui se prépare *in situ* en présence de dipolarophile. Cependant, quelques dérivés stables sont connus. La source commune des oxydes de nitriles est la conversion d'aldéhydes en oximes correspondants précurseurs.

La préparation du précurseur se fait, soit à partir des hydroxylamines halogénées ou des alcanes nitrés issus des dérivés halogénés primaires. A des températures élevées (110-140°C) les oxydes de nitrile (non dimérisables) se réarrangent pour former l'isocyanate.

Par une autre procédure, l'oxyde de nitrile se dimérise pour produire le furoxane, et parfois sous certaines conditions, il donne l'isomère 1,2,4-oxadiazole-4-oxyde ou le 1,4,2,5-dioxadiazines.

Pour éviter le problème de dimérisation, la préparation de l'oxyde de nitrile est réalisée en présence de l'oléfine ou l'alcyne du dipolarophile.

Les méthodes communes dans la préparation de l'oxyde de nitrile sont représentées dans la figure (fig. 3)

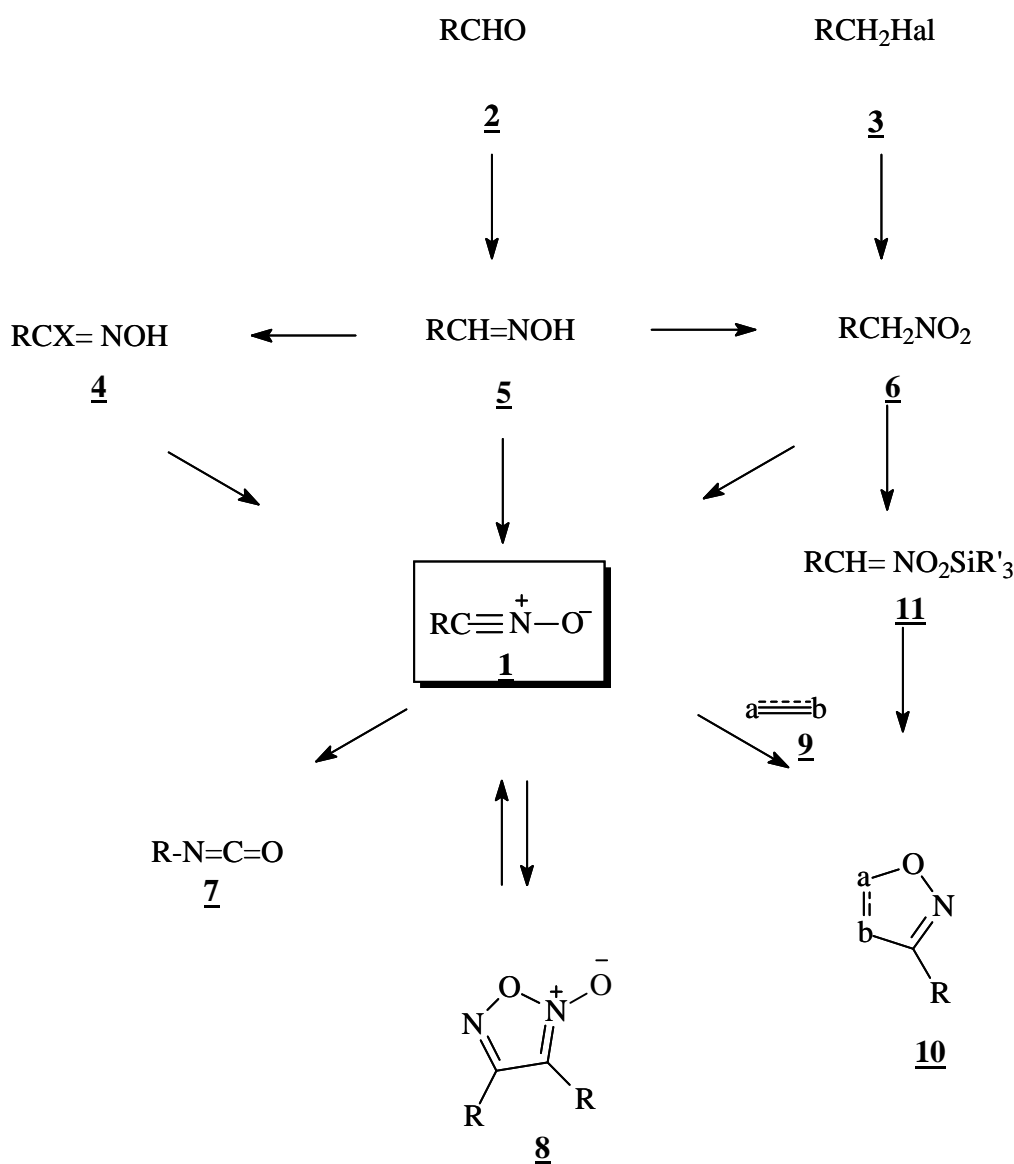


Fig. 3

II-3-1-1-a) Déshydratation des nitroalkanes primaires (*méthode de Mukaiyama*):

Les composés nitrés primaires sont une source très utilisée pour générer l'oxyde de nitrile. La déshydratation par le phénylisocyanate, ainsi que plusieurs autres procédures de déshydratation impliquant l'utilisation des acides forts ou des agents d'acylation ont été également rapportés. Les réactions avec l'acide sulfurique, le PTSA'' ou par les agents d'acylation (le chlorure du sulfonyle aryle, chlorure d'acétyle, chloroformate d'éthyle, phénylisocyanate) suivie d'un simple

chauffage ont été décrits. De même, la cycloaddition se produit après l'activation de certains composés nitrés par un excès de Cérium (III) nitrate d'ammonium en présence du dipolarophile

La majorité de ces réactions se déroulent à basse température. L'utilisation du di-tert-butyl dicarbonate (Boc_2O)¹³⁴, le chlorure de 4-(4, 6-diméthoxy [1,3,5] triazin-2-yl)-4-méthylmorpholinium (DMTMM) et du N,N-diméthylaminopyridine (DMAP) favorisent la déshydratation des nitroalcanes dans des conditions douces.

II-3-1-1-b) déshydrohalogénéation des chloraldoximes :(méthode de Huiss)

L'oxyde de nitrile est un intermédiaire important dans les réactions 1,3-dipolaires.¹³⁷ Huisgen fut le premier qui a introduit la déshydrohalogénéation de la chlorhydroxylamine pour générer l'oxyde de nitrile. Bien que l'utilité de ce dernier est devenue de plus en plus importante, les efforts des chercheurs se sont orientée vers d'autres réactifs comme le Cl_2 , le NBS, le NCS, le NaOCl, les hypochlorites d'alkyles, les chloramine-T, le 1-Chlorobenzotriazole¹³⁷ et autres.¹³⁷ La chloration des aldoximes conduit à des chlorhydroxylamines (Schéma 32) malgré quelques limitations telles que l'hyperchloration, des temps de réactions prolongés, des rendements variables¹⁴⁶ et la nécessité de conditions réactionnels spécifiques.^{144, 145, 146.}

Récemment, le benzyltriméthylammoniumtetrachloroiodate (BTMAICl)¹³⁷ a été rapporté pour la même transformation, il a prouvé sa efficacité dans des conditions douces.

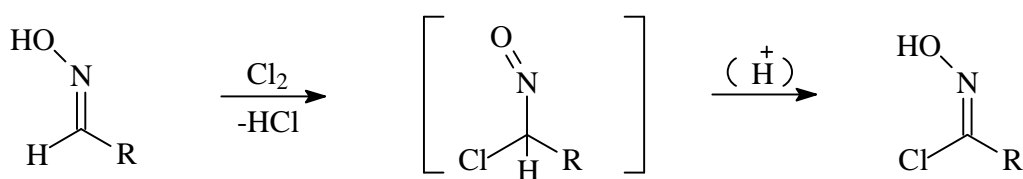


Schéma 32

II-3-1-1-c) Thermolyse de furoxane:

L'oxyde de nitrile peut être régénéré à partir de la cyclorétroversion de furoxanes. Lorsque l'isocyanate est soumis à la cyclorétroversion, trois types de réactions sont observées selon la

nature des substituants en position 3 et 4 (**Schéma 33**).

*) la cycloréversion en deux molécules de l'oxyde de nitrile.

***) l'interconversion en oxyde de nitrile réarrangé.

****) L'ouverture de cycle produisant l'oxyde de nitrile.

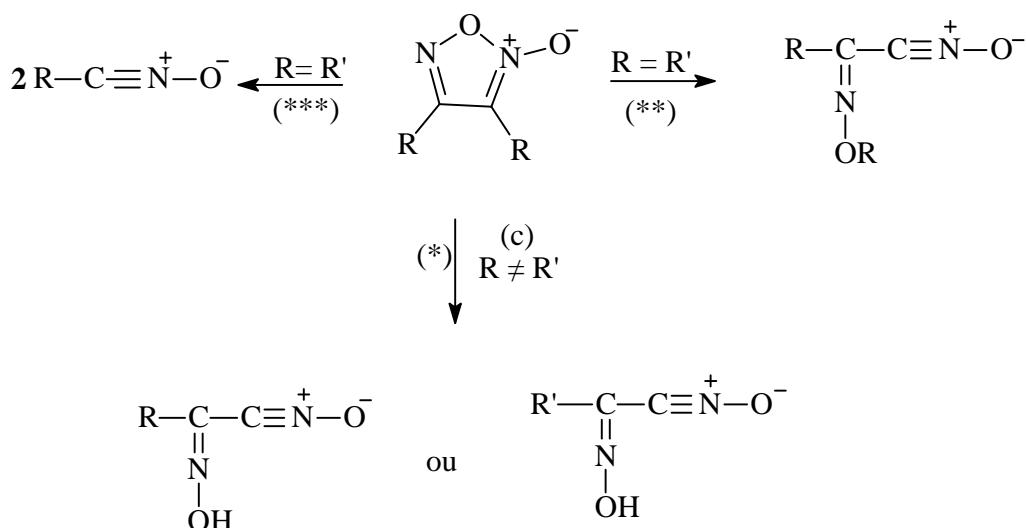


Schéma 33

II-3-2 Nouvelles méthodes de synthèse des dérivés de l'isoxazole :

De nouvelles méthodes de préparation des isoxazoles et leurs dérivés fournissent de bons rendements, et donnent les produits attendus avec des régiosélectivités précises. Parmi ces derniers on peut citer :

Le traitement de l'aldoxime par le N-tert-butyl-N-chlorocyanamide dans des proportions équimolaires dans le DCM à température ambiante, produit le chlorure d'hydroxymoylle. Ce dernier est convertit en isoxazoline correspondant en une seule étape, en un temps réduit et avec de bons rendements. Le bilan réactionnel est schématisé ci-dessous. (**Schéma 34**).

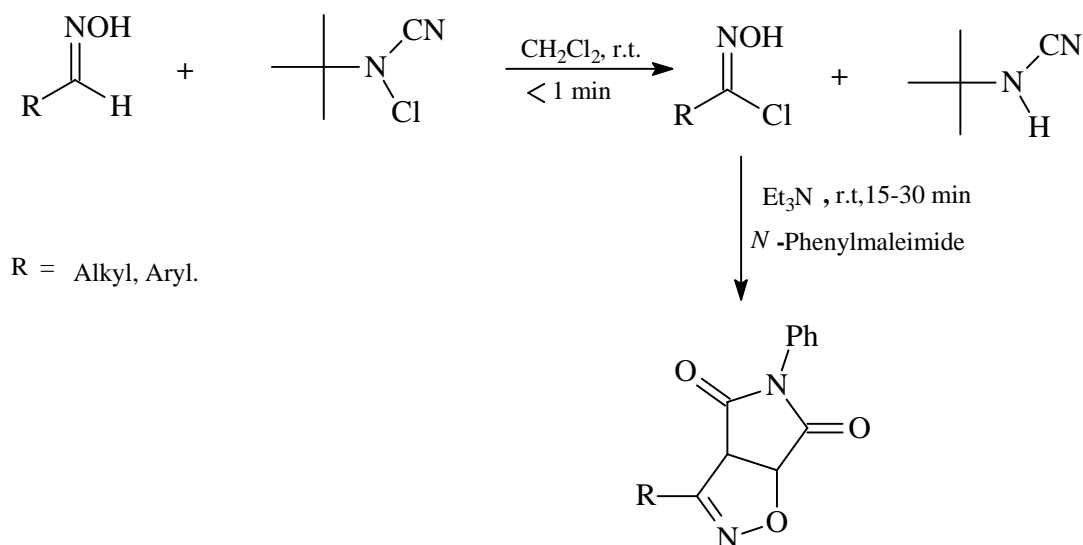


Schéma 34

Les dialcylacétylène dicarboxylates (dibenzoylacétylènes) réagissent au reflux du toluène avec les 2-nitroéthanoate d'alkyles en présence de la triphénylphosphine pour produire les isoxazoles correspondants avec de bons rendements (Rdt > 68%). (**Schéma 35**).

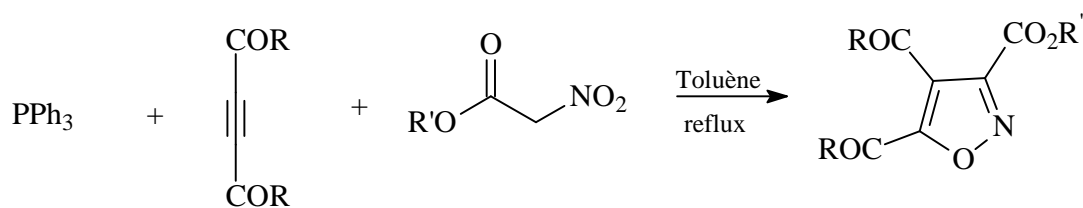


Schéma 35

L'anhydride glutarique traité par l'énolate de lithium et l'acétate d'éthyle fournit un β -cétoester, qui se condense avec l'hydroxylamine dans un mélange dioxane-éthanol pour donner l'hydroxy isoxazole correspondant selon le schéma réactionnel suivant :

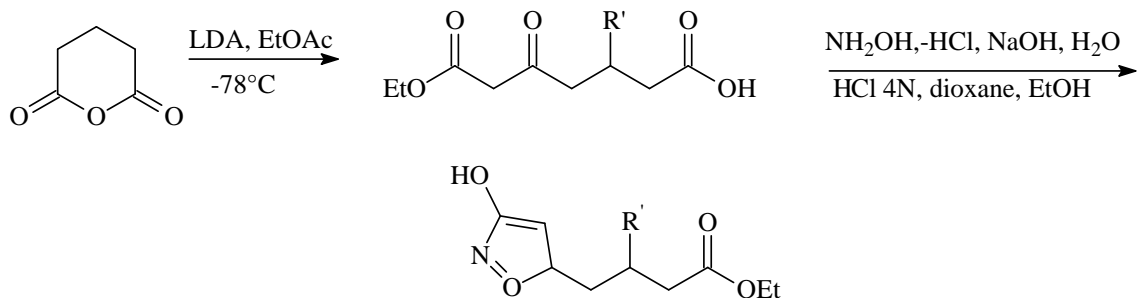


Schéma 36

Une autre méthode réalisée en 1993 décrit la synthèse de l'isoxazole 3,5-disubstitué à partir d'un alcyne vrai et de l'acide nitrique (**Schéma 37**).

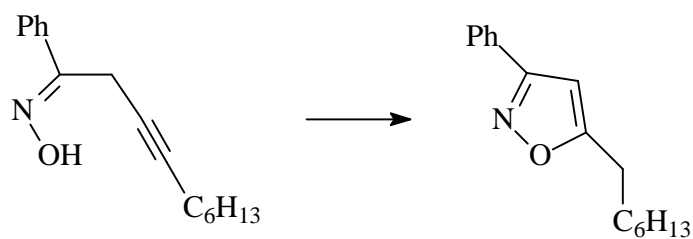


Schéma 37

D'autres méthodes de synthèse des dérivés de l'isoxazole utilisent le réarrangement du spiroisoxazoline en isoxazole ou bien le réarrangement de Claisen. D'autres réactions de réarrangement ont été également rapportées.'

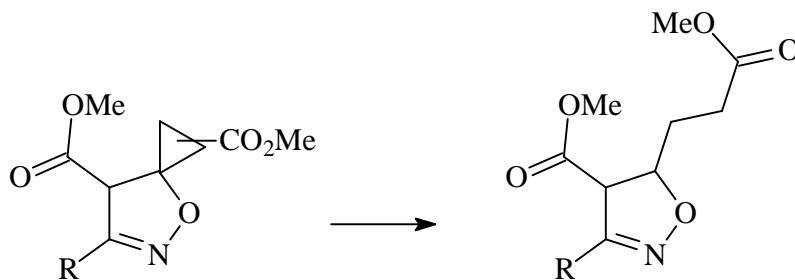


Schéma 38

II-4 Le mécanisme de la cycloaddition 1,3-dipolaire :

La cycloaddition 1,3-dipolaire illustre la généralité de la réaction de cycloaddition [4+2] et pour la préparation des hétérocycles à partir de précurseurs acycliques.

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire a un mécanisme malconnu, c'est-à-dire qu'on ne sait pas s'il est concertée ou progressif, mais il paraît évident que s'il est progressif, autrement dit s'il procède par stades successifs, il ne met pas en jeu des intermédiaires ioniques de stabilité suffisante pour qu'on puisse les « piéger » et les caractériser au moyen de réactifs convenables.

R. Huisgen et son équipe ont proposé un mécanisme concerté de cette réaction, le schéma ci-dessous présente l'état de transition par lequel le système à quatre électrons π interagit avec la liaison π du dipolarophile.

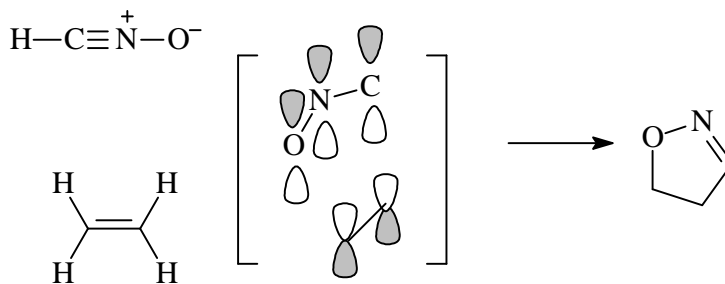


Fig. 4

Alternativement, Firestone a proposé une réaction en plusieurs étapes dirigée vers la cycloaddition impliquant des intermédiaires biradicaux (schéma 39). Ce processus est basé sur

un certain nombre de facteurs expérimentaux.¹²³

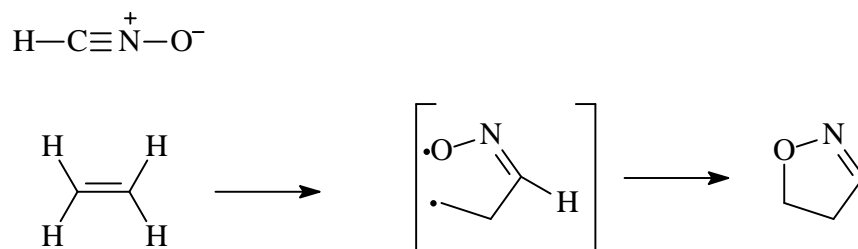


Schéma 39

L'hypothèse a été confirmée que le mécanisme de la réaction -1,3-dipolaire est concerté est la plus conventionnellement admis.

Les cycloadditions 1,3-dipolaires sont stéréospécifiques et très sensible à l'encombrement stérique.¹²³ Pour comprendre mieux le mécanisme de cette réaction, on doit tenir compte des principales caractéristiques de la réaction de Diels-Alder¹²² qui se traduisent par l'interaction d'un système à quatre électrons π et un autre à deux électrons π par la HOMO et la LUMO respectivement.

L'anion allylique (molécule iso-électronique neutre) a une forme de résonance avec une charge positive et négative en une relation de 1,3 d'où le nom 1,3- dipôle (**fig. 5**).

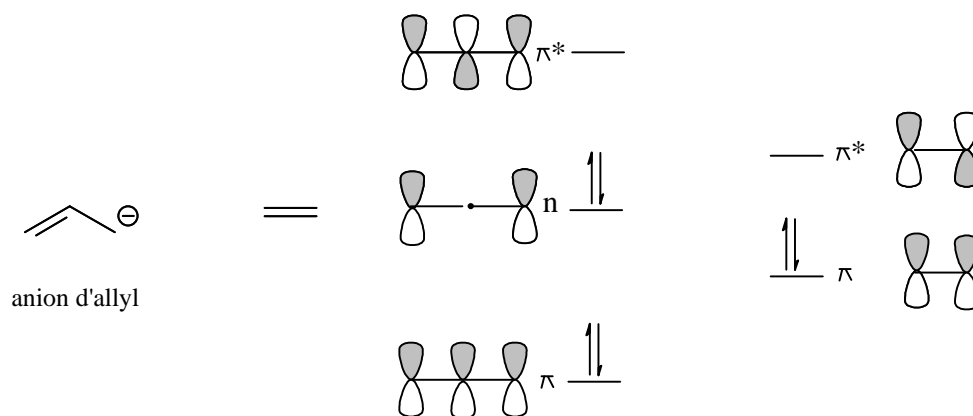


Fig. 5

Toutes les molécules qui ont un diagramme orbitalaire analogue à celui de l'anion allylique sont des 1,3-dipôles (fig. 6) qui réagissent avec un autre réactif dans la cycloaddition 1,3-dipolaire lequel est souvent un oléfine ou un alcyne (dipolarophile). Les autres composés à liaisons multiples (comme C=N de l'imine par exemple) peuvent également réagir en tant que dipolarophiles.

Les représentations 1,3- Dipolaires

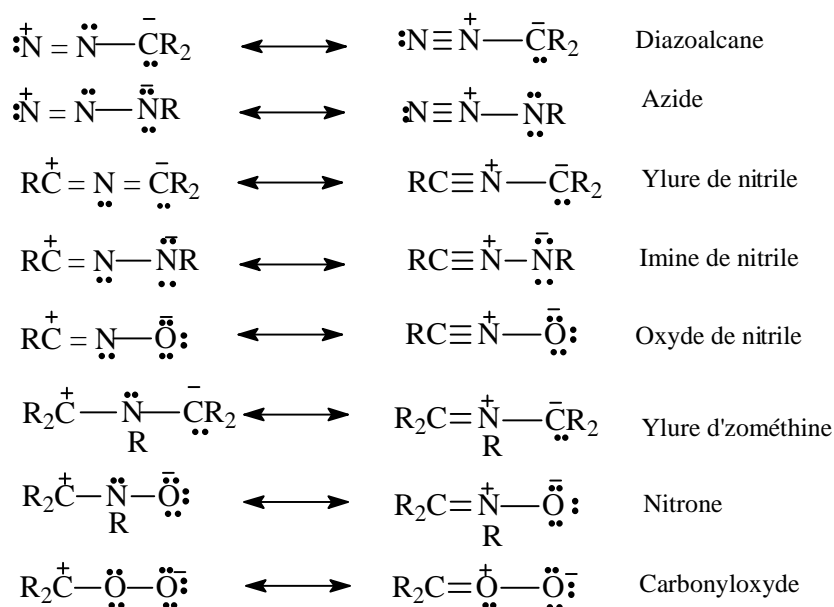


Fig. 6

Deux questions se posent pour prévoir préalablement la structure du produit de la réaction 1,3-dipolaire. La première est la stéréospécificité de la réaction, la deuxième consiste à savoir si elle est régiosélective. La réponse de la première question est oui en respectant la structure de dipolarophile, plusieurs exemples montrent que le produit cyclique de la réaction résulte de l'addition stéréospécifique (*syn*) à l'oléfine. Cette addition stéréospécifique observée est exactement ce qu'on doit atteindre sur la base d'un mécanisme concerté. Dans certains dipoles-1,3 deux stéréoisomères différenciés par l'orientation relative des molécules réactives, peuvent être formés par des additions *syn*. Dans les cas où les diazométhanes disubstitués sont additionnés aux oléfines, des mélanges sont obtenus. (**Schema 40**).

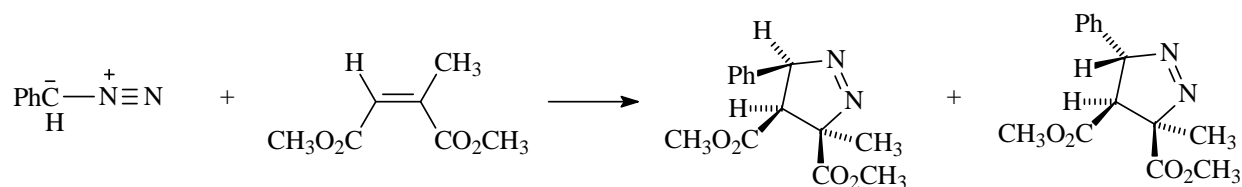


Schéma 40

La régiosélectivité de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire n'est pas basée sur une règle simple, ni sur un mécanisme fondamental connu. Dans quelques cas, les deux produits cycliques sont facilement isolés d'une réaction de cycloaddition, une autre opinion croit que l'effet stérique des réactifs à une contribution majeure dans la régiosélectivité de la cycloaddition. On a pu estimer le produit majoritaire en admettant que les groupements volumineux dans les deux réactifs sont éloignés, le plus possible, les uns des autres, mais l'effet stérique reste nécessaire mais non suffisant pour prévoir la régiosélectivité du composé d'arrivée.

La polarité des réactifs peut aussi nous renseigner sur l'approche préférentielle du dipôle vers le dipolarophile, donc sur la probabilité de la formation du produit majoritaire. Par exemple, l'oxyde de nitrile (qui a un atome de carbone de faible densité électronique et atome de l'oxygène à une forte densité électronique) réagit avec le propène (avec une densité électronique sur le carbone 2) et à cause de l'effet inductif exercé par le groupement méthyle, conduit majoritairement à la formation du régioisomère **C**. Par contre, la réaction avec l'acrylate de méthyle donne le régioisomère **D** majoritairement, à cause de l'effet de la conjugaison qui affaiblit la densité électronique sur le carbone 3 (**Fig. 7**).

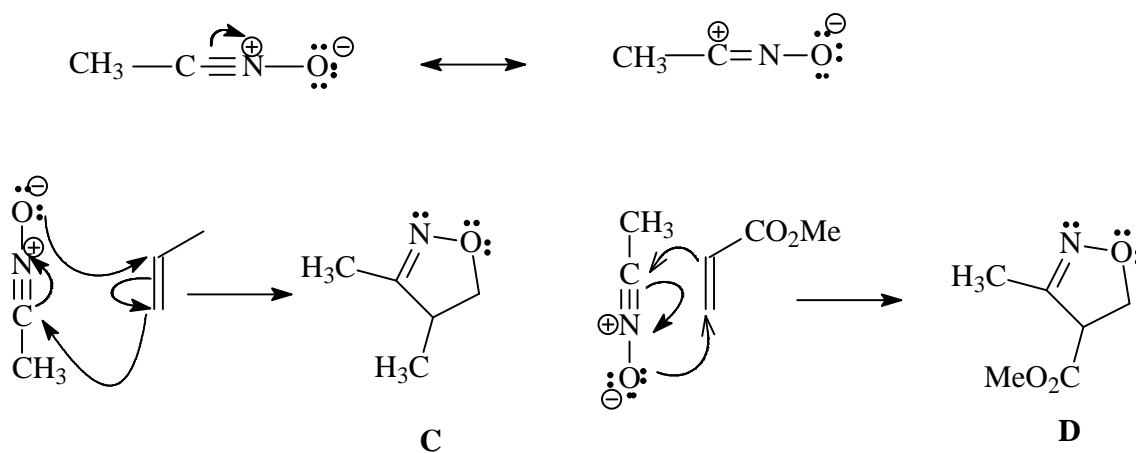


Fig. 7

Si l'on utilise un dipolarophile symétrique, on n'obtient qu'un seul produit (pas de régioisomères possibles). Par contre, l'asymétrie du dipolarophile produit deux régioisomères (**Fig.8**).

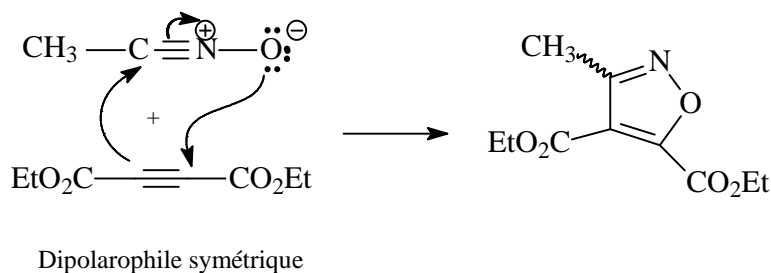


Fig. 8

L'analyse orbitale des molécules de plusieurs réactions de cycloadditions 1,3-dipolaire a prouvé que la régiosélectivité peut être gouvernée par la distribution de la densité électronique dans la HOMO et la LUMO des deux réactifs. Cette analyse est basée sur l'hypothèse de l'orientation préférentielle de l'addition qui est celle qui fournit un recouvrement maximal des deux orbitales frontières. Pour les dipolarophiles riches en électrons, on suppose que la HOMO interagit avec la LUMO du 1,3-dipôle, alors que pour les dipolarophiles pauvres en électrons, on admet le contraire. La régiosélectivité de la cycloaddition 1,3-dipolaire est donc rationalisée sur le principe du recouvrement maximal des orbitales paires.

En réalité, il est difficile de prévoir le produit majoritaire issu de la réaction 1,3-dipolaire, car chaque dipôle 1,3 tend à exhiber des caractéristiques régioisomériques envers des dipolarophiles particuliers et qui peuvent être modifiées par l'effet stérique ou un autre effet.

II-5 Résultats et discussion :

Suivant le mode opératoire de préparation des isoxazoles et isoxazolines développé par E. Coutouli-Argyropoulou et Coll,⁸⁷ nous avons procédé à la préparation des dérivés de l'isoxazole incorporé dans une structure contenant également le motif quinoléique, et ce à partir des oximes correspondants. Les résultats obtenus sont décrits dans ce qui suit.

II-5-1 Préparation des dérivés de l'isoxazole :

La méthode d'obtention des isoxazoles utilisée est l'une des plus douces, des plus sélectives, des plus générales et des plus efficaces. De plus, elle est relativement rapide et utilise des réactifs peu coûteux et facilement accessibles. L'oxyde de nitrile est généré *in situ* à partir des oximes correspondants et en présence d'un système biphasique : dichlorométhane/ eau de Javel (**Schéma 41**). La cycloaddition d'alcynes monosubstitués (asymétriques) avec l'oxyde de nitrile montre une régiosélectivité bien déterminée et donne exclusivement le régioisomère substitué en position 5'.

Les produits obtenus ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice utilisant une combinaison appropriée de l'hexane et de l'acétate d'éthyle comme éluant.

Les rendements obtenus et les données physiques des cycloadduits sont résumés dans le **tableau 7**.

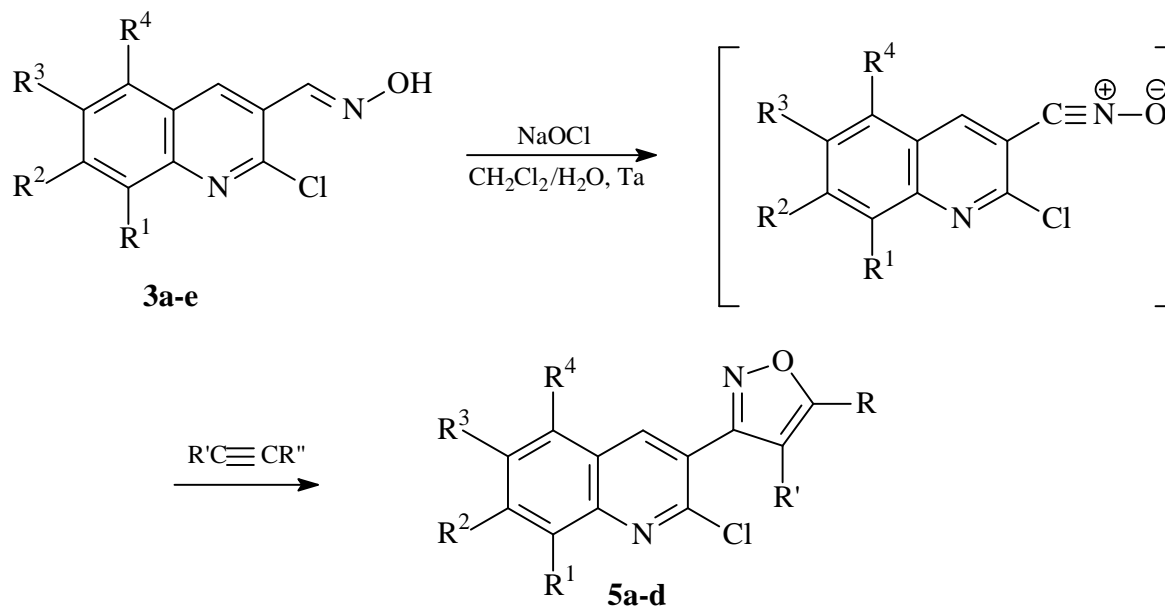


Tableau 7 : les dérivés de (2-chloroquinoléin-3-yl) isoxazole.

| Produit | R ¹ -R ⁴ | R' | R'' | Rdt (%) | T.fus. | R _f |
|-----------|--------------------------------|---------------------|---------------------|---------|--------|----------------|
| 5a | H | Ph- | H | 88 | 134 | 0.87 |
| 5b | 5,8-diOMe | Ph- | H | 60 | 132 | 0.70 |
| 5c | 7-OMe | -CO ₂ Me | -CO ₂ Me | 90 | 146 | 0.65 |
| 5d | H | -CO ₂ Me | -CO ₂ Me | 92 | 149 | 0.60 |

Les résultats réunis dans le tableau 7 confirment l'utilité de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire pour l'obtention des dérivés de l'isoxazole quinoléique. En effet, les rendements que nous avons obtenus sont très bon voire excellent surtout pour le composé **4a**. Ces produits sont purs de point de vue régioisomérique malgré la dissymétrie du dipolarophile (phénylacétylène), ceci est expliqué par l'encombrement stérique que crée le groupement phényle en orientant la cycloaddition vers un seul régioisomère substitué en position 5⁸⁷ (**Schéma 42**).

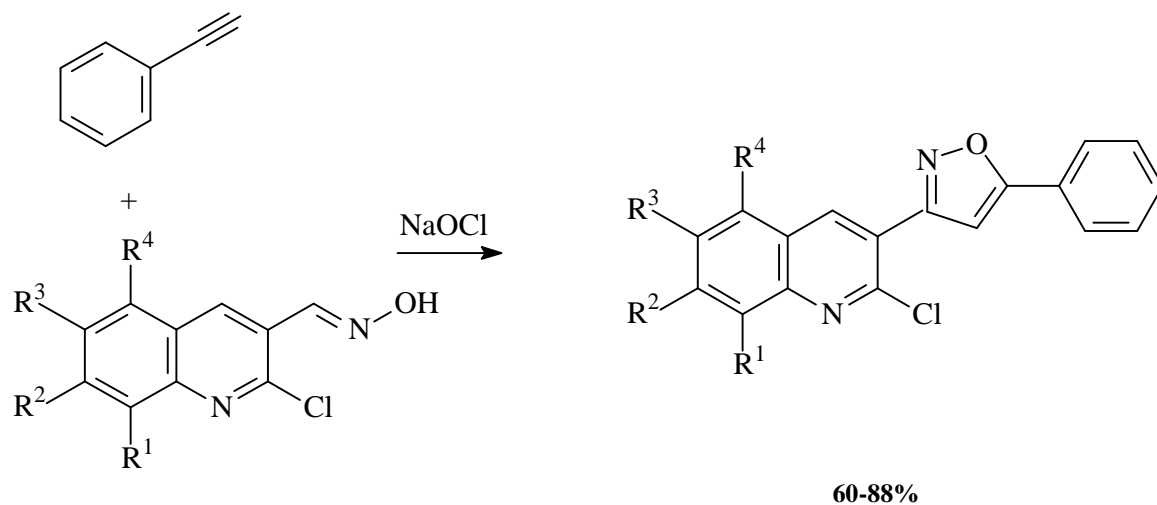
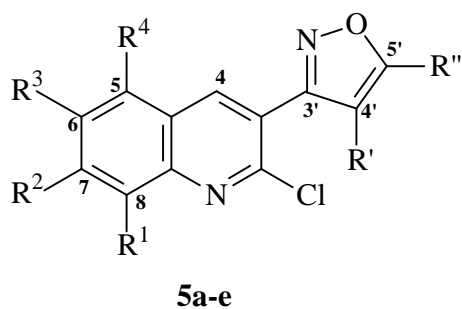


Schéma 42

Les composés 4c et 4d sont obtenus avec de très bons rendements (90-92%). Les isoxazoles synthétisés sont caractérisés structurellement par **IR**, **RMN ¹H**, et **RMN ¹³C**.



- 5a-** R¹ = R² = R³ = R⁴ = R' = H, R'' = Ph.
5b- R¹ = R⁴ = OMe, R² = R³ = R' = H, R'' = Ph.
5c- R² = OMe, R¹ = R³ = R⁴ = H, R' = R'' = CO₂Me.
5d- R¹ = R² = R³ = R⁴ = H, R' = R'' = CO₂Me.

Tableau 8 : RMN ¹H (δ ppm, J Hz).

| Produit | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | H ₄ | R' | R'' |
|-----------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|----------------|--|---|
| 4a | 8.01, dd, 1H, J = 8.5 et 1.0 | 7.91, ddd, 1H, J = 8.6, 6.9 et 1.5 | 7.69, ddd, 1H, J = 8.1, 6.9 et 1.1 | 8.09, dd, 1H, J = 8.1 et 1..2 | 8.78, s, 1H | 7.20, s, 1H | 7.26-7.54, m, 5H |
| 4b | 3.99, s, 3H, OMe | 7.11, d, 1H, J = 8.1 | 6.85, d, 1H, J = 8.6 | 4.07, s, 3H, OMe | 9.03, s, 1H | 7.13, s, 1H | 7.54- 7.89 (m, 2H) 7.35-7.52 (m, 3H) |
| 4c | 7.04, d, 1H, J = 2.3 | 3.99, s, 3H, OMe | 7.20, dd, 1H, J=8.4 et 2.1 | 8.13, d, 1H, J = 8.9 | 8.75, s, 1H | 3.77, s, 3H, CO ₂ Me 4.04, s, 3H, CO ₂ Me | |
| 4d | 8.06, d, 1H, J = 8.4 | 7.80 - 7.91, m, 2H. | | 7.64, d, 1H, J = 8.1 | 8.35, s, 1H | 3.70, s, 3H, CO ₂ Me 4.05, s, 3H, CO ₂ Me | |

Tableau 9: RMN ¹³C (δ ppm)

| R'' | R' | R ⁴ | R ³ | R ² | R ¹ | C5' | C4' | Carom, C3' | CO | Produit |
|------|------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|-------|--------------|--------------|-----------|
| - | - | - | - | - | - | 170.3 | 100.0 | 160.4 -123.0 | - | 4a |
| - | - | 55.7 | - | - | 55.0 | 166.7 | 101.1 | 150.1-105.2 | - | 4b |
| 51.0 | 51.0 | - | - | 55.8 | - | 178.0 | 104.9 | 160.2-121.0 | 164.2, 163.0 | 4c |
| 52.9 | 53.7 | - | - | - | - | 168.8 | 116.0 | 160.8 -121.0 | 164.1, 166.0 | 4d |

Examen des résultats spectroscopiques:

-Spectroscopie IR :

Les spectres IR des produits isolés purs permettent de constater la présence d'une forte absorption dans la zone $[1618 - 1646] \text{ cm}^{-1}$ correspondant à la fonction alcène $\nu_{\text{C=C}}$ $\nu_{\text{C=N}} = 1557 \text{ cm}^{-1}$, à 1212 cm^{-1} correspondant à $\nu_{\text{C-O}}$ et $\nu_{\text{C-N}}$ vers $841-936 \text{ cm}^{-1}$. Ce sont les bandes caractéristique du cycle isoxazole.

-Spectroscopie RMN¹H :

La disparition des signaux caractérisant la fonction oxime des substrats est évidente à l'examen des spectres RMN proton. En revanche, la présence du noyau de l'isoxazole pour les composés 4a et 4b est caractérisée par l'apparition d'un singulet vers 7.13-7.20 ppm correspondant au signal du proton H-4' qui résonne d'après la littérature à champ fort entre 6.28 et 6.31 ppm et d'un multiplet entre 7.26 et 7.54 ppm correspondant au signaux des protons du groupement phényl. Pour les composés 5c et 5d les spectres RMN¹H présentent chacun deux singulets d'intégration 3H correspondant aux signaux des méthyles des groupements méthoxyles dans l'intervalle $[3.77-4.05] \text{ ppm}$.

Spectroscopie RMN¹³C :

L'analyse des spectres en RMN du carbone C-13, a été établie sur la base de données bibliographiques et par la comparaison avec les données spectrales des produits de départ. On relève que le carbone le plus déblindé est celui correspondant au carbone C-5', qui apparaît dans l'intervalle $(166.7 - 170.3) \text{ ppm}$ pour les composés 4a et 4b similairement à la littérature (169.6 ppm) et le signal du proton lié au carbone C-4' sort entre 100 et 100.1 ppm. (Litt. 100.1 ppm).

Les composés 4c et 4d se caractérisent par deux carbones quaternaires, le premier est limité par les valeurs 104.9 et 116.0 ppm correspondant à C-4' (Litt. 109.0-113.6 ppm) et l'autre, apparaît dans l'intervalle $(168.8 - 178.0) \text{ ppm}$ est attribué à C-5' (Litt. 164.2 ppm).

Le carbone C-3' se manifeste dans l'intervalle des carbones aromatiques, ce que nous renseigne la littérature $(159.2-160.3 \text{ ppm})$.

Les carbones primaires sp^3 (OCH_3) apparaissent à champ intermédiaire entre 51.0 et 55.8 ppm, les carbones tertiaires et quaternaire hybridés sp^2 et sp résonnent à champ plus faible entre

105.2 et 160.2 ppm, tandis que les carbones porteurs de la fonction CO (carbonyle), apparaissent à champ encore plus faible 163.0

II-5-2 préparation des dérivés de l'isoxazoline :

Comme nous l'avons vu, dans le cas de l'isoxazole, les produits de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire résultent formellement de l'addition régioselective du dipolarophile sur l'oxyde de nitrile.

En effet, les oléfines monosubstitués conduisent aux isoxazolines substitués en C-5'⁸², mais en réalité, c'est pas uniquement le seul produit qui se forme lors de la cycloaddition, un autre cycloadduit facilement détectable sur la CCM et aisément séparable n'est autre que le régioisomère substitué en position 4'.

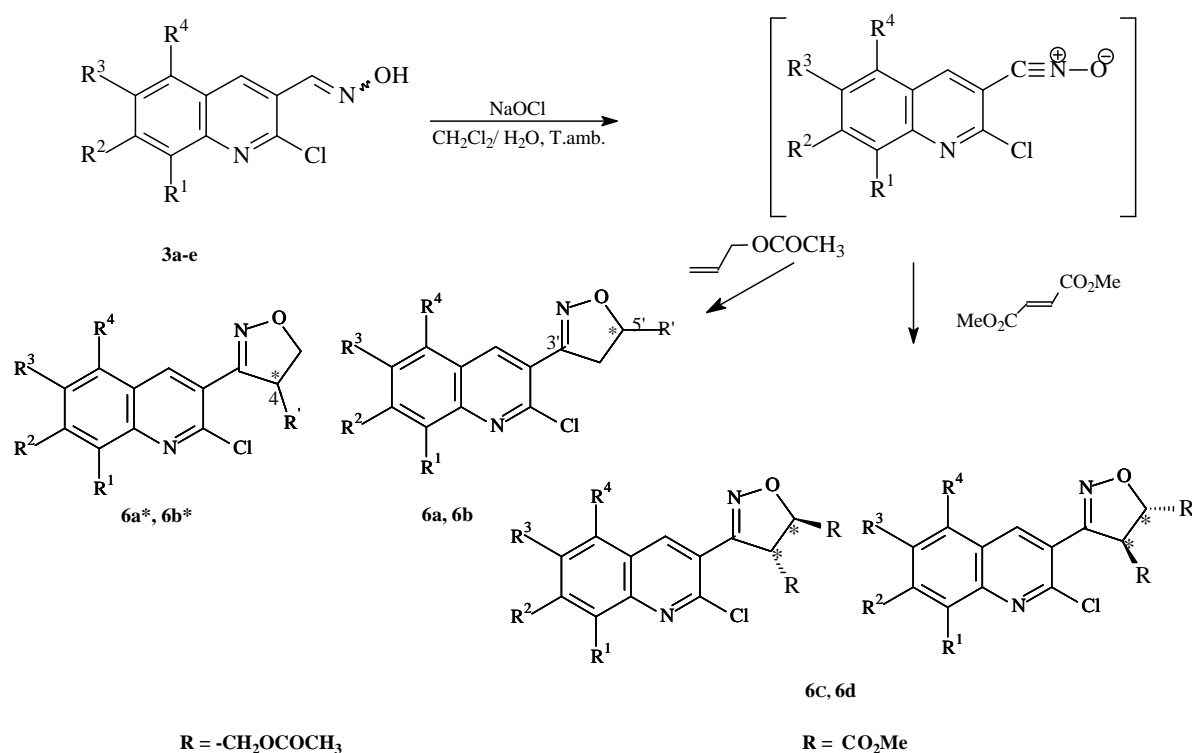


Schéma 43

De par les rendements obtenus, et après séparation des deux régioisomères, nous avons constaté que le régioisomère substitué en C-5' est nettement majoritaire surtout dans le cas du régioisomères **5a** et **5a***, tandis que les composés **5b** et **5b*** ($R^3 = \text{Me}$) sont produits avec des rendements très proches.

Les résultats obtenus sont probablement dûs au substituant R du dipolarophile ($-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$) qui n'est pas trop volumineux par rapport à d'autres groupements décrits dans la littérature comme par exemple le $-\text{CH}_2\text{OCOPh}$ qui oriente la réaction vers un seul régioisomère substitué en C-5'.

L'utilisation du fumarate comme dipolarophile a fournit un produit de stéréochimie *trans* **5c** et **5d** (conservation de la stéréochimie de l'oléfine) avec un excellent rendement.

Tableau 10: les dérivés de (2-chloroquinol-3-yl) isoxazolines.

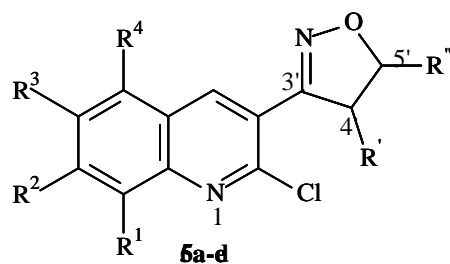
| Prod. | R ¹ -R ⁴ | R' | R'' | Rdt (%) | T.fus.(°C) | Rf |
|-------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------|------------|------|
| 6a | H | H | CH ₂ OCOMe | 72 | 102 | 0.76 |
| 6a* | H | CH ₂ OCOMe | H | | 28 | 107 |
| 6b | 7-OMe | H | CH ₂ OCOMe | 51 | 150 | 0.70 |
| 6b* | 7-OMe | CH ₂ OCOMe | H | | 49 | 152 |
| 6c | 7-OMe | -CO ₂ Me | -CO ₂ Me | 96 | 170 | 0.69 |
| 6d | 5,8-diOMe | -CO ₂ Me | -CO ₂ Me | 87 | 146 | 0.56 |

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des oxydes de nitrile quinoléiques générés *in situ*. à partir des oximes correspondants, montre que dans le cas de l'utilisation d'oléfines dissymétriques comme dipolarophiles, on a formation de deux régioisomères (6a et 6a*), (6b et 6b*) facilement séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice, éluant : THF/heptane : 1/3.

Lors de l'utilisation du fumarate, la notion de la régioselectivité devient obsolète, on obtient naturellement un seul régioisomère (une seule tache en CCM) ceci étant dû à la symétrie de la fumarate.

Les résultats spectroscopies sont en bon accord avec les structures attendues. Les données de la RMN¹H et RMN¹³C sont rassemblées dans les tableaux **11** et **12**

Tableau 11: RMN ¹H (δ ppm, J Hz).



6a R¹ = R² = R³ = R⁴ = R' = H, R'' = -CH₂OCOCH₃

6a* R¹ = R² = R³ = R⁴ = R'' = H, R' = -CH₂OCOCH₃

6b R² = OMe, R¹ = R³ = R⁴ = R' = H, R'' = -CH₂OCOCH₃

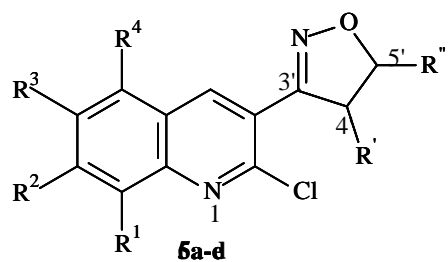
6b* R² = OMe, R¹ = R³ = R⁴ = R'' = H, R' = -CH₂OCOCH₃

6c R² = OMe, R¹ = R³ = R⁴ = H, R' = R'' = -CO₂Me

6d R¹ = R⁴ = OMe, R² = R³ = H, R' = R'' = -CO₂Me

| Prod. | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | H ₄ | R'' | H ₅ ou H _{5''} | R' | H _{4'} ou H _{4''} |
|------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|--|---|---|---|
| 5a | 7.76-7.87, m, 2H | | 7.63, td, 1H J = 7.5 et 2.3 | 7.95, dd, 1H J = 7.7 et 2.5 | 8.47, s, 1H | 4.32-4.40, m, 2H, CH ₂ 2.25, s, 3H, CH ₃ | 5.07-5.11, m, 1H | - | 3.71, dd, 1H J = 17.2 et 10.8 3.46, dd, 1H J = 17.2 et 7.1 |
| 5a* | 7.70-7.87, m, 2H | | 7.63, td, 1H J = 7.5 et 2.2 | 7.86, dd, 1H J = 7.7 et 2.5 | 8.42, s, 1H | - | 3.71, dd, 1H J = 17.2 et 10.8 3.40, dd, 1H J = 17.2 et 7.1 | 3.90-3.94, m 2H, CH ₂ 2.18, s, 3H, CH ₃ | 4.90-4.94, m, 1H |
| 5b | 7.35, d, 1H J = 2.4 | 3.70, s, 3H OMe | 7.25, dd, 1H J = 8.8 et 2.4 | 7.75, d, 1H J = 9.0 | 8.38, s, 1H | 4.28-4.32, m, 2H, CH ₂ 2.84, s, 3H, CH ₃ | 5.06-5.11, m, 1H | - | 3.70, dd, 1H J = 17.2 et 10.7 3.44, dd, 1H J = 17.2 et 7.1 |
| 5b* | 7.35, d, 1H J = 2.3 | 4.03, s, 3H OMe | 7.23, dd, 1H J = 8.9 et 2.4 | 7.74, d, 1H J = 9.1 | 8.36, s, 1H | - | 3.73, dd, 1H J = 17.0 et 10.6 3.52, dd, 1H J = 17.2 et 7.1 | 3.97-4.00, m 2H, CH ₂ 2.84, s, 3H, CH ₃ | 4.90-4.97, m, 1H |
| 5c | 7.28, d, 1H J = 1.5 | 3.99, s, 3H OMe | 7.18, dd, 1H J = 8.9 et 2.4 | 7.71, d, 1H J = 9.0 | 8.29, s, 1H | 3.84, s, 3H CO ₂ Me | 5.60, d, 1H J = 5.60 | 3.79, s, 3H CO ₂ Me | 5.35, d, 1H J = 4.9 |
| 5d | 3.61, s, 3H OMe | 7.07, d, 1H J = 8.7 | 6.84, d, 1H J = 8.5 | 3.91, s, 3H, OMe | 8.77, s, 1H | 3.97, s, 3H CO ₂ Me | 5.60, d, 1H J = 5.9 | 4.04, s, 3H CO ₂ Me | 5.40, d, 1H J = 5.9 |

Tableau 12: RMN ^{13}C (δppm)



6a $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R' = \text{H}$, $R'' = -\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

6a* $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R'' = \text{H}$, $R' = -\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

6b $R^2 = \text{OMe}$, $R^1 = R^3 = R^4 = R' = \text{H}$, $R'' = -\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

6b* $R^2 = \text{OMe}$, $R^1 = R^3 = R^4 = R'' = \text{H}$, $R' = -\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

6c $R^2 = \text{OMe}$, $R^1 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R' = R'' = -\text{CO}_2\text{Me}$

6d $R^1 = R^4 = \text{OMe}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R' = R'' = -\text{CO}_2\text{Me}$

| R'', R' | | | | | | | | | | |
|-------------------|------------------|-------|------|------|------|------|------|------|-------------|------------|
| COCH ₃ | OCH ₂ | CO | | | | | | | | |
| 21.2 | 64.7 | 172.5 | - | - | - | - | 84.3 | 41.4 | 162.6-122.2 | 5a |
| 20.1 | 54.1 | 170.5 | - | - | - | - | 72.5 | 40.4 | 160.1-123.9 | 5a* |
| 20.8 | 64.0 | 170.8 | - | 55.7 | - | - | 79.2 | 39.5 | 162.6-120.5 | 5b |
| 22.6 | 64.9 | 166.4 | - | 51.3 | - | - | 82.3 | 31.9 | 155.9-106.4 | 5b* |
| 51.0 | - | 164.2 | - | - | 55.8 | - | 89.0 | 64.0 | 161.9-121.7 | 5c |
| 54.1 | - | 162.3 | 52.9 | - | - | 52.9 | 86.3 | 63.5 | 161.2-112.3 | 5d |

Examen des résultats spectroscopiques :

-Spectroscopie IR :

La présence en spectroscopie IR des absorptions caractéristiques de l'isoxazoline ne laisse aucun doute sur sa formation. En effet, on trouve sur les spectres IR des produits une bande fine et intense vers 1557 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$) caractéristique de la fonction imine. On trouve également des absorptions importantes à : 3161 cm^{-1} , 3131 cm^{-1} , 1479 cm^{-1} et à $841\text{-}936$, relatives à la liaison N – O.

Les spectres RMN^1H des produits purs exhibent pour les 4 premiers composés un multiplet et deux doublets/dédoublets caractérisant le motif isoxazoline. Les multiplets situés entre 4.90 et 5.11 ppm sont attribués aux protons H-5' ou H-4' pour les composés 5a, 5b ou 5a*, 5b* respectivement. De même, les doublets/dédoublets s'étendent de 3.40 à 3.73 ppm et sont attribués aux autres protons en C-4' ou C-5' selon les cycloadduits 5a, 5b et 5a*, 5b* respectivement. La comparaison entre les spectres de chaque couple de régioisomères est très instructive : on observe certaines similitudes, quant à la présence de même type de signaux avec les mêmes allures, et des différences, quant aux déplacements chimiques des protons en C-5' qui se trouvent plus déblindés par rapport à ceux liés aux carbones C-4', pour les régioisomères substitués en C-5' (5a et 5b). Inversement, on remarque que les protons en C-4' sont plus déblindés dans les spectres des composés 5a* et 5b*. Pour les composés 5c et 5d, on distingue deux doublets dans la zone 5.35 et 5.60 ppm attribués aux protons H_{4'} et H_{5'} couplés entre eux avec une constante de couplage $J = 5.9\text{ Hz}$ (de stéréochimie *trans*) ce qui est compatible avec la règle de la conservation de la stéréochimie de dipolarophile de départ et confirmé par la littérature.

Les spectres RMN^{13}C : sont également compatibles avec les structures des isoxazolines obtenues, et on peut distinguer, par comparaison avec les données spectrales (RMN^{13}C) certaines similitudes avec les produits de départ et de ce qu'on a fournis les données bibliographiques, on constate l'apparition de nouveaux signaux de carbones secondaires et tertiaires hybridés sp^2 résultant de la formation du cycloadduit 2-isoxazoline dans l'intervalle (31.9 et 89.0) ppm, bien que les signaux des carbones du régioisomère substitué en C-5' sortent plus déblindés que ceux du régioisomère substitué en C-4'.

Les carbones aromatiques apparaissent entre [106.4-162.6]. Les carbones hybridés sp^3 ont des signaux à (20.8 -55.8) ppm relatifs aux groupements méthyles et méthoxyles.

II-6 Conclusion :

En conclusion de ce chapitre, nous avons fait le point sur le potentiel de ces dérivés sur le plan biologique. En effet, les isoxazoles et isoxazolines sont inclus dans le motif de plusieurs médicaments agissant sur diverses maladies

De plus, nous avons décrit les méthodes de préparation des isoxazoles et isoxazolines : Selon la bibliographie, on a vu qu'on peut accéder à ces produits selon trois grandes voies :

- a) La transformation des isoxazolines en isoxazoles.
- b) La condensation inter ou intramoléculaire des oximes avec les alcynes.
- c) La cycloaddition des alcynes avec les oxydes de nitrile, obtenus à partir des oximes ou d'autres composés nitrés, produit l'isoxazole 3,5-disubstitué.

Ainsi, nous avons pu préparer deux séries de composés dérivant de l'isoxazole quinoléique et ce en faisant réagir les oximes quinoléiques avec un grand nombre de dipolarophiles selon la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Les réactions se déroulent dans des conditions douces et produisent les dérivés de l'isoxazole et isoxazoline correspondants avec d'excellents rendements, bien que la séparation des régioisomères produits lors de la préparation des isoxazolines (non examinés dans le cas des isoxazoles) à influencer grandement sur les rendements d'obtention de chaque régioisomère seul. Nous avons vu alors, que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des oxydes de nitrile quinoléiques avec les dipolarophiles monosubstitués est également régioselective et donne l'isomère substitué en C-5' majoritairement (R = Ph-, -CH₂OCOPh) en revanche, elle produit les deux régioisomères substitués en C-5' et C-4' avec des rendements très proches si R = -CH₂OCOCH₃. L'étude structurale des composés préparés est effectuée par les méthodes d'analyse usuelles (IR, ¹H RMN, RMN ¹³C....).

*Partie
expérimentale*

Partie Expérimentale.

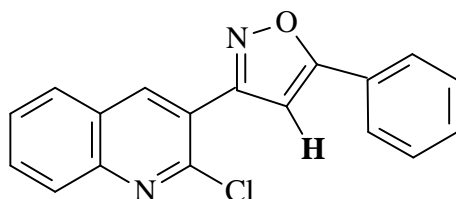
Préparation des dérivés de l'isoxazole et de l'isoxazoline :

*Procédure générale*⁸²:

Dans un ballon de 100 ml, on dissout (1éq. 1mmol) de l'oxime dans un volume adéquat de CH₂Cl₂ distillé, on ajoute goutte à goutte NaOCl (1.5-2 mL) à 0°C, puis on additionne 2éq. de dipolarophile dissout dans CH₂Cl₂. On laisse le mélange réactionnel à température ambiante et lorsque la réaction est jugée terminée, on extrait la phase organique par le CH₂Cl₂, évapore le solvant, Sèche, pesé, le résidu obtenu est ensuite par chromatographie purifié sur colonne de gel de silice.

A-Préparation des dérivés de 2- isoxazole

3-(2-chloroquinol-3-yl)-5-phényl-2-isoxazole : 5a



A partir de 0.100g (0.4mmol, 1éq.) de **3a** et 0.084g (0.8mmol, 2éq.) de phénylacétylène, on obtient 0.09g de **5a** sous forme de cristaux blancs.

R_f = 0.87 (dans l'acetate d'éthyle/ heptane 1/1)

T.fus. = 134°C.

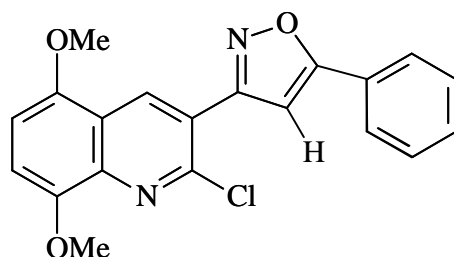
Rdt = 88%.

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 1557, 1429, 3131, 841-936.

RMN ¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.78 (H₄, s, 1H), 8.09 (H₅, dd, *J* = 8.1 et 1.2, 1H), 8.01 (H₈, d, *J* = 8.5 et 1.0, 1H), 7.91 (H₇, ddd, *J* = 8.6, 6.9 et 1.5, 1H), 7.69 (H₆, ddd, *J* = 8.1, 6.9 et 1.1, 1H) 7.26-7.54 (H-Ph, m, 5H) 7.20 (H_{4'}, s, 1H).

RMN ^{13}C (δ ppm): 170.3 (C), 160.4 (C), 151.8 (C), 147.9 (C), 139.8 (CH), 131.6 (C), 130.4 (CH), 129.0 (2CH), 128.3 (CH), 128.1 (C), 127.7 (C), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 125.8 (2CH), 123.0 (CH), 100.0 (CH).

3-(2-chloro-5, 8-diméthoxyquinol-3-yl)-5-phenyl-2-isoxazole: 5b



On obtient 0.08 g de **5b** à partir de 0.1g (0.4mmol, 1éq.) de **3e** et 0.087g (0.80ml, 0.8mmol, 2éq.) sous forme de solide jaune.

R_f = 0.70 (dans le dichlorométhane)

T.fus. = 132°C.

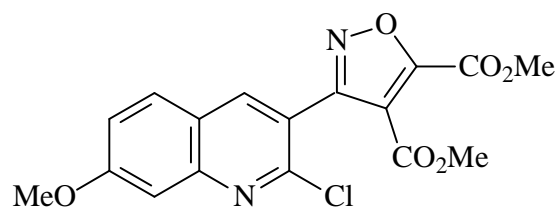
Rdt = 60%.

IR (KBr): ν (cm^{-1}): 1524, 1452, 3187, 841-936.

RMN ^1H (δ ppm, J Hz): 9.03 (H₄, s, 1H), 6.85 (H₆, d, J = 8.6, 1H), 7.54- 7.89 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 3H), 7.13 (H_{4'}, s, 1H), 7.11(H₇, d, J = 8.1, 1H), 4.07 (OMe, s, 3H), 3.99 (OMe, s, 3H).

RMN ^{13}C (δ ppm):166.7 (C), 150.1 (C), 148.2 (C), 141.00 (C), 139.81(CH), 131.66(C), 130.49 (CH), 129.09 (CH), 128.37 (2CH), 128.1 (C), 127.75 (C), 126.70 (CH), 112.1 (2CH), 129.9 (C), 105.2 (C), 101.1 (CH), 55.0 (OCH₃), 55.7 (OCH₃).

3-(2-chloro-7-méthoxyquinol-3-yl)-4, 5-dicarbométhoxy-2-isoxazole : 5c



Une quantité de 0.1g (0.4mmol, 1éq.) de **3c** réagit avec 0.11g (0.08mmol, 2éq.) donne 0.14g de **5c** sous forme d'un solide blanc.

R_f = 0.65 (dans le dichlorométhane).

T.fus. = 146°C.

Rdt = 90%.

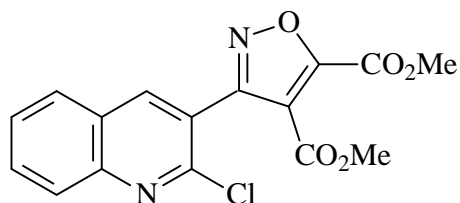
IR (KBr): ν (cm⁻¹): 1627, 1501, 3410, 841.

RMN ¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.75 (H₄, s, 1H), 8.13 (H₅, d, *J* = 8.9, 1H), 7.20 (H₆, dd, *J* = 8.4 et 2.1, 1H), 7.04 (H₈, d, *J* = 2.3, 1H), 3.99 (OCH₃, s, 3H), 4.04 (OCH₃, s, 3H), 3.77 (OCH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 178.0 (C), 164.2 (C), 163.0 (C), 160.2 (C), 151.8 (C),

131.1 (C), 130.8 (CH), 126.7 (CH), 126.2 (C), 124.3 (CH), 121.7 (C), 121.5 (C), 121.0 (CH), 104.9 (C), 55.8 (OMe), 51.0 (2 OMe).

3-(2-chloroquinol-3-yl)-4, 5-dicarbométhoxy-2-isoxazole : 5d



Suivant la procédure générale, on obtient à partir de 0.05 g (0.2mmol) de **3a** et 0.058g (0.4mmol, 0.5ml) de diméthyleacétylène dicarboxylique, 0.07g de **5d** sous forme de solide jaune.

R_f = 0.60 (dans le dichlorométhane).

T.fus. = 149°C.

Rdt = 92%.

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 1544, 1494, 3210, 841.

RMN ¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.35 (H₄, s, 1H), 8.06 (H₅, d, *J* = 8.4, 1H), 7.80-7.91 (H₆, H₇, m, 2H), 7.64, (H₈, d, *J* = 8.1, 1H), 3.70 (OMe, s, 3H). 4.05 (OMe, s, 3H).

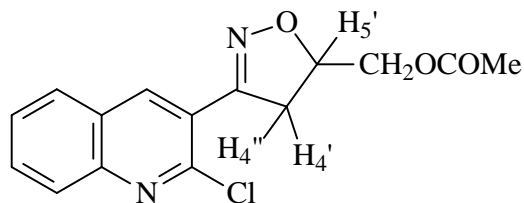
RMN ^{13}C (δ ppm): 168.8 (C), 166.0 (C), 164.1 (C), 160.8 (C), 147.5 (C), 132.01 (2CH), 131.87 (C), 128.4, (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 121.0 (2C), 116.0 (C), 53.7(OMe), 52.9 (OMe).

B-Préparation des dérivés de 2- isoxazoline :

1/

A partir de 0.09g (0.37mmol, 1éq.) de **3a** on obtient un mélange de régioisomères (0.12g, 92 % avec les proportions 72 : 28 déterminé par la ^1H RMN) et sont obtenu après purification sur colonne de gel de silice (THF/ Heptane1/2).

3-(2-chloroquinol-3-yl)-4,5-dihydro-2-isoxazol-5-yl)methyl acetate : 6a



R_f = 0.76 (THF/ Heptane1/2).

T.fus. = 102°C.

Rdt =72%.

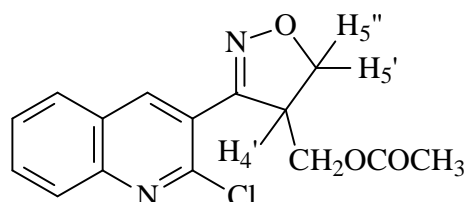
IR (KBr): ν (cm^{-1}): 3161, 3131, 1557, 1429, 841

RMN ^1H (δ ppm, *J* Hz) : 8.47 (H₄, s, 1H), 7.95 (H₅, dd, *J* =7.7 et 2.5, 1H), 7.63 (H₆, td, *J* = 7.5 et 2.3, 1H), 7.76-7.87 (H₈ et H_{7,m}, 2H), 5.07-5.11 (H_{5'} ou H_{5''}, m, 1H), 3.71 (H_{4'} ou H_{4''}, dd, *J* =17.2 et *J* =10.8, 1H), 3.46 (H_{4'} ou H_{4''}, dd, *J* =17.2 et *J* = 7.1, 1H), 4.32- 4.40 (CH₂O, m, 2H), 2.25(CH₃, s, 3H).

RMN ^{13}C (δ ppm): 172.5 (C), 162.6 (C), 155.1 (C), 150.0 (C), 149.7 (CH), 147.9 (C), 139.8 (CH), 129.0 (CH), 125.1 (C), 124.5 (CH), 122.2 (CH), 84.3 (CH), 64.7 (CH₂), 41.4 (CH₂), 21.2

(CH₃).

3-(2-chloroquinol-3-yl)-4,5-dihydro-2-isoxazol-4-yl)methyl acetate : 6a*



R_f = 0.26 (THF/ Heptane1/2).

T.fus. = 107°C.

Rdt = 28 %.

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 3116, 3221, 1508, 1429, 841

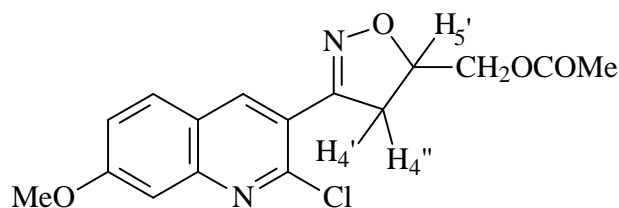
RMN ¹H (δ ppm, J Hz): 8.42 (H₄, s, 1H), 7.70-7.87 (H₈ et H₇, m, 2H), 7.86 (H₅, dd, *J* = 7.7 et 2.5, 1H), 7.63 (H₆, td, *J* = 7.5 et 2.2, 1H), 4.90- 4.94 (H_{4'} ou H_{4''}, m, 1H), 3.90-3.94 (CH₂O, m, 2H), 3.71 (H_{5'} ou H_{5''}, dd, *J* = 17.2 et 10.8, 1H), 3.40 (H_{5'} ou H_{5''}, dd, *J* = 17.2 et 7.1, 1H), 2.84 (CH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 170.5 (C), 160.1 (C), 150.0 (C), 148.1 (C), 147.9 (C), 147.0 (CH), 139.8 (C), 129.0 (CH), 125.1 (CH), 124.5 (CH), 123.9 (CH), 54.1 (CH₂), 72.5 (CH₂), 40.4 (CH), 20.1(CH₃).

2-

Partant de 0.100g (0.45mmole, 1éq.) de **3c** on obtient un mélange de deux régioisomères (0.13g, 95% avec les proportions 51: 49 déterminées par la RMN ¹H). Ces deux produits sont obtenu après purification sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant : (Acétated'éthyle/ Heptane1 / 2).

3-(2-chloro-8-méthylquinolein-3-yl)-5-carbométhoxy-2-isoxazoline : 6b



R_f = 0.70 (dans le dichloromethane)

T.fus. = 150°C

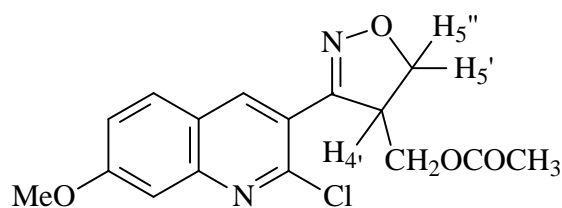
Rdt = 51%.

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 3201, 3367, 1588, 1492, 841

RMN ¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.38 (H₄, s, 1H), 7.75 (H₅, d, *J* = 9.0, 1H), 7.35 (H₈, d, *J* = 2.4, 1H), 7.25 (H₆, dd, *J* = 8.8 et 2.4, 1H), 5.06-5.11 (H_{5'} ou H_{5''}, m, 1H), 4.28-4.32 (CH₂O, m, 2H), 3.70 (H_{4'} ou H_{4''}, dd, *J* = 17.2 et 10.7, 1H), 3.70 (OCH₃, s, 3H), 3.44 (H_{4'} ou H_{4''}, dd, *J* = 17.2 et 7.1, 1H), 2.84 (CH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 170.8 (C), 162.6 (C), 155.7 (C), 155.1 (C), 149.7 (C), 142.9 (C), 139.8 (CH), 129.0 (CH), 121.8 (C), 121.6 (CH), 120.5 (CH), 64.0 (CH₂), 79.2 (CH), 55.7 (CH₃), 39.5 (CH₂), 20.8 (CH₃).

3-(2-chloro-8-méthylquinolein-3-yl)-4-carbométhoxy-2-isoxazoline : 6b*



R_f = 0.42 (dans le dichlorométhane).

T.fus. = 152°C.

Rdt = 49%.

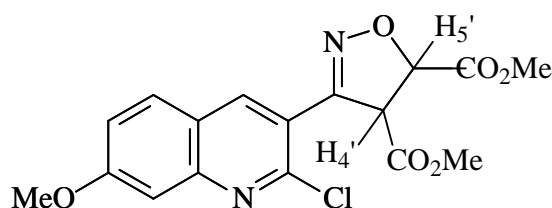
IR (KBr): ν (cm⁻¹): 3111, 2791, 1602, 1470, 841.

RMN ¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.36 (H₄, s, 1H), 7.74 (H₅, d, *J* = 9.1, 1H), 7.35 (H₈, d, *J* = 2.3, 1H), 7.23 (H₆, dd, *J* = 8.9 et 2.4, 1H), 4.90-4.97 (H_{4'} ou H_{4''}, m, 1H), 4.03 (OCH₃, s, 3H), 3.97-4.00

(CH₂O, m, 2H), 3.73 (H_{5'} ou H_{5''}, dd, *J*=17.0 et 10.6, 1H), 3.52 (H_{5'} ou H_{5''}, dd, *J*=17.2 et =7.1, 1H), 2.84 (CH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm):166.4 (C), 155.9 (C), 151.2 (C), 147.0 (C), 139.0 (C), 138.7(CH), 130.0(C), 121.6(CH), 121.3(CH), 121.1(CH), 106.4(C), 82.3 (CH₂), 64.9 (CH₂), 51.3 (CH₃), 31.9(CH), 22.6 (CH₃).

3-(2-chloro-7-méthoxyquinol-3-yl)-4,5-dicarbométhoxy-2-isoxazoline : 6c



A partir de 0.05g (0.2 mmol, 1éq.de **3c** réagit avec 0.07g (0.4 mmol, 2éq.) de fumarate on obtient 0.07g de **6c** sous forme d'un solide jaune.

R_f = 0.69 (dans l'éluant: Acétate d'éthyle/ hexane 1/1).

T.fus. = 170°C.

Rdt =96%.

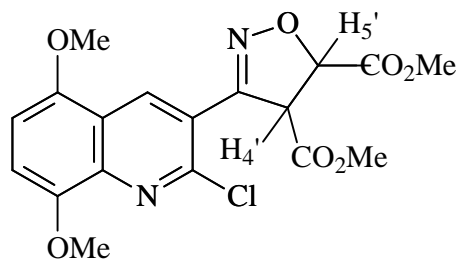
IR (KBr): ν (cm⁻¹): 3161, 3591, 1597, 1478, 841.

RMN ¹H (δ ppm, J Hz): 8.29 (H₄, s, 1H), 7.71 (H₅, d, *J* = 9.0, 1H), 7.28 (H₈, d, *J* = 1.5, 1H), 7.18 (H₆, dd, *J* = 8.9 et 2.4, 1H), 5.35 (H_{4'}, d, *J* = 4.9, 1H), 5.60 (H_{5'}, d, *J* = 5.6, 1H) 3.99 (OCH₃, s, 3H), 3.84 (CO₂Me, s, 3H), 3.79 (CO₂Me, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm):164.2 (C), 161.9 (2C), 151.9 (C), 148.6 (CH), 142.2 (C), 151.9 (C), 139.5 (C), 130.8 (2CH), 124.3 (CH), 121.7 (C), 89.0 (CH), 64.0 (CH), 55.8 (OCH₃), 51.0 (2OCH₃).

3-(2-chloro-5,8-diméthoxylquinol-3-yl)-4,5-dicarbométhoxy-2-isoxazoline : 6d

A partir de 0.100 g (0.37 mmol, 1éq.de **3e**, on obtient 0.123g de **6d** sous forme d'un solide jaune.



R_f = 0.56 (dans le dichlorométhane).

T.fus. = 146

Rdt = 87%.

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 3161, 3591, 1597, 1478, 841.

RMN ¹H (δ ppm, J Hz): 8.77 (H₄, s, 1H) 7.07 (H₇, d, J = 8.7, 1H), 6.84 (H₆, d, J = 8.5, 1H), 5.60 (H_{5'}, d, J = 5.9, 1H), 5.40 (H_{4'}, d, J = 5.9, 1H) 3.91 (OCH₃, s, 3H), 3.61 (OCH₃, s, 3H), 4.04 (CO₂Me, s, 3H), 3.97 (CO₂Me, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 162.3 (C), 161.2 (2C), 150.0 (C), 148.6 (CH), 142.2 (C), 151.9 (C), 139.5 (C), 130.8 (CH), 124.3 (CH), 121.7 (C), 112.3 (CH), 86.3 (CH), 63.5 (CH), 54.1 (2OCH₃), 52.9 (2OCH₃).

Bibliographie

Références bibliographiques :

- F. Dorvault, « *L'Officine* », 21 édition, éd. Vigot, **1982**, p. 1336-1336.
- ² B. Thoms, *Chem. Ber.* **1923**, 33, 68.
- ³ Y. Sun, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1045.
- ⁴ G. G. Lyle et L. K. Keefer, *Tetrahedron*, **1961**, 23, 3253.
- ⁵ G. Grethe et T. Mitt, *Chem. Abst.* **1979**, 90, 22838.
- ⁶ S. D. Barton et W. D. Ollis, “*Comprehensive organic Chemistry, the synthesis and reactions of organic compound*”, 1^{ère} éd. **1979**, vol. 4, p. 180.
- ⁷ P. R. Mc Guirk, M. R. Jefson, D. D. Mann, N. C. Elliot, P. chang, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 611.
- ⁸ K. Laalaoui, D. Bendjeddou, H. Menasra, A. Belfaitah, S.Rhouati, D. Satta, *J. Egypt. Ger. Soc. Zool*, **2003**, 41, 255.
- ⁹ C. Spinorin, *Ann. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.
- ¹⁰ S. Al-Khalil, A. Atkofahi, D. El-Eisawi, A. Al-Shibib, *J. Nat. Prod. Feb.* **1998**, 61(2), 262.
- ¹¹ J. C. Bergh, A. Lazovios, G. Somogyi, L. Lengyl, J. Feher, *Canoer invest*, **1997**, 15(3), 204.
- ¹² L. Heide, V. Bogl, *Food Laboratory Newsletter*, **1986**, 5, 12.
- ¹³ S. Shimizu, N. Watanabe, T. Kataoka, T. Shoji, N. Abe. S. Morishita, H. Ichimura, “*Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*”, VCH Weinheim, **1993**, 22A, 247, 267, 269, 276, 285, 289.
- ¹⁴ O.Meth-Cohn, D. L. Taylor, *Tetrahedron Lett* .**1995**, 51, 1287.
- ¹⁵ R. A. Katritzky, W. C. Ress, E. F. V. Scriven, “*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*”, 1st éd. Ed. Elsevier Sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, P. 277.
- ¹⁶ J. J. Wade, *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 941.
- ¹⁷ F. Dorvault, « *L'officine* » 21^{ème} éd. Ed. Vigot, Paris, **1989**, p.1331.
- ¹⁸ K. P. C. Vollhart, N. E. Schore, «*Traité de chimie organique* » 2^{ème} éd. De Boeck-Université, Paris, **1995**, p.1007.
- ¹⁹ N. L. Allinger, M. P. Cava, Don C. De Jong, C. R. Johnson, N. A. Stevens, « *Chimie organique* », Ed. Science/ Mc Graw-Hill, **1975**, 774.
- ²⁰ R. Milcent «*Chimie Organique Hétérocyclique*» 1st.éd. Ed. EDP Sciences, Paris, **2003**, P. 767.

- ²¹ R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849.
- ²² P. J. Schlagenthauf, *Travel. Med.* **1999**, *6*, 122.
- ²³ F. Dorvault, « *L'officine* » 21^{ème} éd. Ed. Vigot, Paris, **1982**, p. 709.
- ²⁴ S. Matar. X. Frank. R. Hocquemiller. B. Figadere, *Tetrahedron lett.* **2004**, *45*, 1881.
- ²⁵ W. A. Denug, G. J. Atwel , P. B. Robert, R. F. Anderson, M. Boyd , G. T. L. Lock, W. R. Wilson, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4832.
- ²⁶ B. M. Swahan, F. Anderson, B. Pelcman, J. Soderberg, A. Claesson, *J. Labelled compound. Radiopharm.* **1997**, *39*, 289.
- ²⁷ R. A. Katritzky, W. C. Ress, E. F. V. Scriven, “*Comprehensive Heterocyclic ChemistryII*” 1st éd. Ed. Elsevier Sciences Ltd, Oxford, **1996**, *vol. 5*, P. 294.
- ²⁸ C. R. Wornthing, “*The pesticide manuel*”, 8 ed., British Crop Protection council, BCPC, U. K, **1987**, p. 405.
- ²⁹ F. Fadel, S. L. Titouna, M. Soufiaoui, H. Ajamay, A. Mazzah, *Tetrahedron Letters*, **2004**, *45*, 5905.
- ³⁰ A. M. Kerry, G. W. Boyd, P. S. Mackay, O. Meth-Cohn, *J. Chem. Soc. Perkin trans1*, **1999**, *16*, 2315.
- ³¹ A. P. Sapada, P. M. Maguine, P. E. Persons, M. R. Myers, *PTC Int. Appl.*, **1992**, *61*, 12.
- ³² B. P. Kansagra, H. H. Bhatt, A. R. Parikh, *J. of the institution chemists (Ind.)*, **2000**, *72*, 68.
- ³³ J. Briede, D. Daija, M. Stivrina, G. Duburs, *Cell. Biochem. Func.* **1999**, *17*, 89.
- ³⁴ V. Klusa, G. Duburs, *Acta Medica Baltica*, 1996, *3*, 104.
- ³⁵ a R. Rezig, M. Chebah, S. Rouati, S. Ducki, N. Lawrence, *J. Soc. Alg. Chem.* **2000**, *10*, 111.
b A. Kedjadja, F. Moussaoui, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc, Alger. Chim.* **2004**, *14*, 225.
c H. Menasra, A. Kedjadja, A. Debache, S. Rhouati, B. Carboni, A. Belfaitah, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2779
d H. Menasra, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Alger, Med.* **2004**, *13*, 73.
- ³⁶ K. Laalaoui, « *Thèse de Doctorat d'état* », Université Mentouri-Constantine, **2003**, 95.
- ³⁷ a- A. Combes, *Bull. Soc. Chim. France.* **1888**, *49*, 89.
b- E. Roberts, E. J. Turner. *Chem. Soc.* **1927**, 1832.
c- R. C Elderfield, John Wiley & Sons, Inc. New York, **1952**, *Vol. 4*, p. 36-38.

- d-J. L Bom, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3952.
- e-V. A Petrow, *J. Chem. Soc.* **1942**, 693.
- f-H. V. Berde, V. N. Gogte, A. G. Namjoshi, B. D. Tilak. *Indian J. of Chern.* **1972**, *10*, 9.
- g-W. S. Johnson, E. Woroch, F. J Mathews, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 566.
- ³⁸ a R. H Reitsema, *Chem. Rev.* **1948**, *47*, 47-51.
- b F. Misani, M. T. Bogert, *J. Org. Chem.* 1945. *10*, 347.
- c A. T. Coscia. S. C. Dickerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3098.
- d L. W. Deady. D. M. Werden, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 3 19.
- e J. W. Jaroszewski, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1227.
- f H.K. Wang, K. F. Bastow, L. M. Cosentino, K.H. Lee, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1975.
- ³⁹ a F. W. Bergstrom, *Chem. Rev.* **1944**, 3577.
- b C. R. Hauser, Reynolds, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *15*, 1224.
- c C. R. Hauser, Reynolds, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2402.
- d W. B. Wang, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6101.
- e R. J. Clemens, J. A. Hyatt, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2431
- f M. A. Alonso, M. del Mar Blanco, C. Avendano, J. C. Menendez. *Heterocycles*.**1993**, *36*, 231.
- ⁴⁰ a Z. H Skraup, *Ber.* **1880**, *13*, 2086.
- b R. H. F. Manske, M. Kulka. *Org.React.* **1953**, *7*, 80.
- c E. W. Cohn, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 3685
- d C. M. Leir, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 911.
- e I. I. Oleynik, V. D. J. Shteingarts, *Fluorine Chem.* **1998**, *91*, 25.
- f H. Fujiwara, K. Kitagawa, *Heterocycles*. **2000**, *53*, 409.
- g D. L. Boger, C. W. Boyce, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4088.
- ⁴¹ a C. Bottinger, *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2357.
- b O. Doebner, *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 27.
- c L. Musajo, *Gau. Chim. Zral.* **1930**, *60*, 673.
- d H. Y Aboul-Enein, S. E. J. Ibrahim, *Fluorine Chem.* **1992**, *59*, 233.
- ⁴² a P. Friedlander, *Chem. Ber.* **1882**, *15*, 2572.
- b J. W. Armit, R. J. Robinson, *Chem. Soc.* **1922**, *121*, 827.

- c E. A. Fehnel, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2899.
- d E. M. Hawes, D. K. J. Gorecki. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *2*, 151.
- e E. C. Reisinger, X. Jin, R. P. Thummel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3017.
- f S. Gladioli, G. Chelucci, M. S. Mudadu, M. A. Gastaut, R. P. Thummel, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 400.
- ⁴³ a F. W. Bergstrom, *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 77.
b R. H. F. Manske, *Chem. Rev.* **1942**, *30*, 113.
c W. C. Sumpter, *Chem. Rev.* **1944**, *34*, 393.
- d L. W. Deady, A. J. Kaye, G. J. Finlay, B. C. Baguley, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2040.
- e L. W. Deady, J. Desneves, A. J. Kaye, M. Thompson, G. J. Finlay, B. C. Baguley, W. A. Denny. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2801.
- f L. W. Deady, J. Desneves, A. J. Kaye, G. J. Finlay, B. C. Baguley, W. A. Denny, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 445.
- ⁴⁴ R. Milcent, “*Chimie Organique Hétérocyclique*” 1^{ère} éd. Ed. EDPscience, Paris, **2003**, p. 421.
- ⁴⁵ Ibid. p. 422.
- ⁴⁶ a O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1*, **1981**, 1537.
b O. Meth-Cohn, *Heterocycles*, **1993**, *35*, 539.
c C. M. Masson, *Tetrahedron*. **1992**, *48*, 3659.
d O. Meth-Cohn, Tarnowski, B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1982**, *31*, 207.
- ⁴⁷ R. M. Silverstein, T. C. Morill, G. C. Bassler, “*Spectrometric Identification of Organic Compounds*”, 4th ed. John Wiley & sons, Inc. New York- Toronto, **1981**, p. 119.
- ⁴⁸ R. M. Silverstein, T. C. Morill, G. C. Bassler, “*Spectrometric Identification of Organic Compounds*”, Ed. De Boeck-Larcier, De Boeck- université, Paris- Bruxelles, ed. John Wiley & sons, **1998**, p. 126-127.
- ⁴⁹ Ibid. p. 174.
- ⁵⁰ R. M. Silverstein, T. C. Morill, G. C. Bassler, “*Spectrometric Identification of Organic Compounds*”, 4th ed. John Wiley & sons, Inc. New York- Toronto, **1981**, p. 112, 116.
- ⁵¹ R. M. Silverstein, T. C. Morill, G. C. Bassler, “*Spectrometric Identification of Organic Compounds*”, Ed. De Boeck-Larcier, De Boeck- université, Paris- Bruxelles, ed. John Wiley &

sons, **1998**, p. 138-140.

⁵² G. C. Levy, R. L. Richter, G. L. Nelson, “*Carbon-13 NMR Spectroscopy*”, Ed. Wiley Interscience Pub. New York, **1980**, p. 33.

⁵³ L. Abbruzzese, F. Gozzo, G. Rossi, M. Mosoero, S. Larusso, P. Bonola, G. Tamburin, German Patent 2616089, Chem. Abstr. 1977, 86, 72468. M. M. Safta, Rom. Pat. 80888, Chem. Abstr. 1989, 110, 192816.

⁵⁴ Y. L. Chen, I. L. Chen, C. M. Lu, C. C. Tzeng, L. T. Tsao, J. P. Wang, Bioorg. Med. Chem. 2003, 11, 3921.

⁵⁵ Y. L. Chen, I. L. Chen, C. M. Lu, C. C. Tzeng, L. T. Tsao, J. P. Wang, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 12, 387.

⁵⁶ C.C. Tzeng, Y.L. Chen, F. N. Ko, US Patent. Chem. Abstr.2002, 136, 401781.

⁵⁷ L. Abbruzzese, F. Gozzo, G. Rossi, M. Mosoero, S. Larusso, P. Bonola, G. Tamburin, German Patent, Chem. Abstr. 1977, 86, 72468.

⁵⁸ T. Nakashima, Yakugaku Zasshi, Chem. Abstr.1958, 56, 6345.

⁵⁹ Y.J. Liu, Y.J. Ding, Y. Liu, G. J. Jiang, Youji Huaxue, Chem. Abstr, 1997, 127, 346281.

⁶⁰ V. M. Dziomko, Z. S. Sidenko, G. S. Chizhova, Metody Poluch. Khim Reaktivov Prep Chem. Abstr.1968, 69, 18989.

⁶¹ R. E. Brown, R. I. Meltzer, US Patent, Chem. Abstr. 1970, 73, 130905.

⁶² CIBA Ltd. Swiss Patent Chem. Abstr.1956, 50, 6515.

⁶³ A. Godard and G. Queguiner, J. Heterocycl. Chem. 1980, 17, 465.

⁶⁴ V. M. Radionov, M. A. Berkengeim, Zh. Obshch. Khim, 1946, 27, 483.

⁶⁵ G. Tsatsas, Ann. Pharm. Fr. 1952, 10, 61.

⁶⁶ V. M. Dziomko, I. A. Krasavin, T. N. Egorova, Metody Poluch. Khim. Reaktivov Prep.Chem. Abstr. 1968, 68, 114404.

⁶⁷ C. A. Buehler, J. O. Harris, J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 5015.

⁶⁸ A.G. Mikhailovskii, V. S. Shklyayev, A. V. Ignatenko, M. I. Vakhrin, Khim. Geterotsikl. Soedin, 1995, 934

⁶⁹ M. D. Mosher, N. R. Natale, J. Heterocycl. Chem.1995, 32, 779.

⁷⁰ D. T. Witiak and S. Ananthan, J. Org. Chem. 1986, 51, 3237.

⁷¹ R. P. Srivastava, Neelima, A. P. Bhaduri, Indian J. Chem., 26B, 1987, 418.

⁷² Y. Tagawa, T. Yoshida, N. Honjo, Y. Goto, Heterocycles, 1989, 29, 1781.

⁷³ Y. Tagawa, H. Arakawa, Y. Goto, Heterocycles, 1989, 29, 1741.

- ⁷⁴ M. Iwao and T. Kuraishi, *J. Heterocycl. Chem.*, 1979, 16, 689
- ⁷⁵ T. Kurihara, J. Sasaki, K. Santo, Y. Nakamura, R. Yoneda, S. Harusawa, *Heterocycles*, 1989, 29, 2007.
- ⁷⁶ F. Eloy, R. Lenaers, *Chem. Rev.* 1962, 62, 155.
- ⁷⁷ D. M. Bailey, US Patent, *Chem. Abstr.* 1976, 84, 135498.
- ⁷⁸ A. Goldberg. W. Kelly, British Patent. *Chem. Abstr.* 1948, 42, 4204.
- ⁷⁹ F. D. Popp, L. E. Katz, C. W. Klinowski, J. M. Wefer, *J. Org. Chem.* 1968, 33, 4447.
- ⁸⁰ E. O. Snoke and F. D. Popp, *J. Heterocycl. Chem.* 1973, 10, 99.
- ⁸¹ D. M. Bailey, German Patent, *Chem. Abstr.* 1970, 72, 66843.
- ⁸² E. C. Argyropoulou, P. Lianis, M. Mitakou, A. Giannoulis, J. Nowak, *Tetrahedron*, 2005, 62, 1494-1501.
- ⁸³ R. M. Silverstein, T. C. Morill, G. C. Bassler, "Spectrometric Identification of Organic Compounds", 4th ed. John Wiley & sons, Inc. New York- Toronto, 1981, p. 114.
- ⁸⁴ J. A. Dyrup, « Small Ring, Heterocycles », Part 1. A. Hassner, ed, Willey interscience, New York, 1983, p. 11.
N. M. Evdokimov, I. V. Magedov. A. S. Kireev, A. Kornienko, *Org. Lett.* 2006, 8, 899.
- ⁸⁵ R. M. Silverstein, T. C. Morill, G. C. Bassler, "Spectrometric Identification of Organic Compounds", 4th ed. John Wiley & sons, Inc. New York- Toronto, 1981, p. 234.
- ⁸⁶ *Ibid.* P. 288.
- ⁸⁷ S. Baup, *Justus Liebigs Ann.* **1852**, 81, 96.
- ⁸⁸ L. Claison et O. Lowman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**. 21, 1149.
- ⁸⁹ A. Hantsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1888**, 249, 1.
- ⁹⁰ A. Casas et D. Mallent, *Rev. Agroquin. Techol. Aliment.* **1986**, 26, 239.
- ⁹¹ S. Chimichi. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 90-96.
- ⁹² R. A. Katritzky, W. C. Ress, E. F. V. Scriven, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", 1st éd. Ed. Elsevier Sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 3, P. 222.
- ⁹³ Mitsui Toatsu Chemicals Inc, *Japan, Eur. Pat.* **1992**. 501713.
- ⁹⁴ Mitsuitoatsi Chemicals, Mitsui Seiyakukogyo K K, Toyama Chemical Co. L td, *Jpn. Kokai*. **1994**, 06116146.
- ⁹⁵ R. A. Katritzky, W. C. Ress, E. F. V. Scriven, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", 1st éd. Ed. Elsevier Sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, P. 260.
- ⁹⁶ D. T. Davies, «Chimie des hétérocycles Aromatique», De Boeck- Université, Belgique, **1997**, p. 28.
- ⁹⁷ J. I. Andrés, J. Alcazar, J. M. Alonso, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2719.
- ⁹⁸ J. M. Becht, S. D. L. Marin, M. Maruani, A. Wagner, C. Mioskowski, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 4430-4434.

- ⁹⁹ A. F. Amos, D. J. McCarthy, P. Zimmet, *Diabt. Med.* **1997**, *14*, 1.
- ¹⁰⁰ G. Ahmad, P. K. Mishra, P. Gupta, P. P. Yadav, P. Tiwari, A. K. Tamrakar, A. K. Srivastava, R. Maurya, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*, **2006**, *16*, 2139-2143.
- ¹⁰¹ G. Romeo, D. Lannazzo, A. Piperno, R. Romeo, M. Saglimbeni, M. A. Chiacchio, E. Balestrieri, B. Macchi, A. Mastino, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2006**, *14*, 3818-3824.
- ¹⁰² R. Epple, R. Russo, M. Azimioara, C. Cow, Y. Xie, X. Wang, J. Wityak, D. Karanewsky, A. Gerken, M. Iskandar, E. Saez, H. M. Seidel, S. S. Tian, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2006**, *16*, 5488.
- ¹⁰³ P. A. Wade, M. K. Pillay et S. M. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4563.
- ¹⁰⁴ R. E. Sammelson et Coll. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2509.
- ¹⁰⁵ P. Bravo, D. Diliddo, G. Resnati, *Heterocycles*, **1992**, *35*, 591.
- ¹⁰⁶ M. Yamaguchi, S. Akiama, T. Watanabe, K. Okamura, T. Data, *J. Chem. Commun.* **1993**, *17*.
- ¹⁰⁷ K. M. Short, C. B. Ziegel, Jr. *Tetrahedron Letters*, **1993**, *34*, 75.
- ¹⁰⁸ Y. He. N. H. Hi, *Synthesis*, **1994**, 989.
- ¹⁰⁹ H. Tomio, Y. Hayashi, H. Shibafuchi, K. Teramura, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1987**, *60*, 1948.
- ¹¹⁰ R. Jimenz, L. Perez, J. Tamariz, J. Tamariz, J. Salgado, *Heterocycles*, **1993**, *35*, 591.
- ¹¹¹ R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604.
- ¹¹² R. Huisgen, “*10 Jahre Fonds der Chemischen Industrie*”, Dusseldorf, 1960, 73. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357.
- ¹¹³ B. Ledoussal, D. Bouzard, E. Coronones, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 200. Y. Xiang, H. Gi, J. Niu, D. Schinazi, K. R. F. Zhao, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7430 et références citées.
- ¹¹⁴ A. R. Mattocks, *J. Org. Chem. Soc. Trans I*, **1977**, 896.
M. Tagushi, H. Kondo, Y. Inoe, F. Sakamoto, Y. Yoshikazu, *J. Med. Chem.* **1993**, *35*, 55.
- ¹¹⁵ R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565 et 633.
- ¹¹⁶ R. Huisgen, «*1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry- Introduction, Survey, Mechanism*», Ed. Padwa, A. Wiley, New York, **1984**, p. 1.
- ¹¹⁷ H. Wamhoff, “*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*” Katrisky, A. R. Ress, R. C. W. Ed. Pergamon Press, Oxford, **1984**, *5*, p. 669.
R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403.
- ¹¹⁸ R. H. Wallace, L. Jinchu, K. K. Zong, Eddings, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6791.
Y. Bassel, A. Hassner, *Synthesis*, **1997**, 309 et références citées.

- ¹¹⁹ R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 9, 1823.
- ¹²⁰ E. Lukevics, V. Dirnens, A. Popelis, *J. Organometallic. Chem.* **1996**, 521, 235-244.
- ¹²¹ T. Mukaiyama, T. Hashino, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5339.
- ¹²² N. Kornblum, *Org. React.* **1962**, 12, 101.
- ¹²³ P. Caramella, P. Gru'nanger, "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", Vol. 1, A. Padwa, ed., **1984**, Wiley-Interscience, New York, Chapter 3, p. 291.
- ¹²⁴ B. Klein, F. Texier-Boullet, J. Hamelin, *J. Chem. Res. (S)* **1984**, 116-117
- ¹²⁵ P. A. Wade, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4595.
- ¹²⁶ I. V. Vigalok, I. E. Moissak, N. V. Svetlako, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1969**, 5, 133, (*Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1969**, 5, 175).
- ¹²⁷ R. G. Duranleau, J. M. Larkin, S. R. Newman, US Patent 1978, 4089867. *Chem. Abstr.* **1978**, 89, 109515.
- ¹²⁸ Shimizu, T. Hayashi, Y. Teramura, K. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1984**, 57, 2531.
- ¹²⁹ P. A. Wade, N. V. Amin, H. Yen, D. T. Price, G. F. Huhen, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4595.
- ¹³⁰ S. Kwiathowski, M. langwald, *Monatch. Chem.* **1986**, 117, 1091.
- ¹³¹ T. Shimizu, Y. Hayashi, H. Shibafuchi, K. Teramura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2827-2831.
- ¹³² E. Kaji, K. Harada, S. Zen, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 3254-3256.
- ¹³³ G. Giacomelli, L. De Luca, A. Porcheddu, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 5437.
- ¹³⁴ Y. Basel, A. Hassner, *Synthesis* **1997**, 309- 312.
- ¹³⁵ M. Christl, R. Huisgen, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 3345-3367.
- ¹³⁶ T. Sugiyama, *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, 9, 399.
- ¹³⁷ J. Kim, E. Ryu, *Synth. Commun.* 1990, 20, 1373.
- ¹³⁸ E. Eiber, J. Kasbauer, H. Pohl, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1097.
- ¹³⁹ S. K. Amstrong, E. W. Collington, J. G. Knight, A. Naylaurb, S. Warren, *J. Chem Soc, Perkin Trans 1*, **1993**, 1433.
- ¹⁴⁰ K. C. Liu, B. R. Shelton, R. K. Howe, *J. Org Chem.* **1980**, 45, 3916.
- ¹⁴¹ G. A. Lee, *Synthesis* **1982**, 508.
- ¹⁴² Y. Ye, Y. Zheng, G. Y. Xu, L. Z. Liu, *Heteroatom Chem.* **2003**, 14, 254.
- ¹⁴³ A. Hassner, K. Lokanatha Rai, *Synthesis* **1989**, 57.

¹⁴⁴ a- A. B. Sheremetev, N. N. Makhova, et W. Friedrichsen, *Adv. Heterocycl. Chem.* 2001, 78, 65.

b- D. P. Curran et C. J. Fenk, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 6023.

¹⁴⁵ I. Yavari, L. Moradi, *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 1627.

¹⁴⁶ T. D. Penning, A. Khilevich, B. B. Chen, M. A. Russell, *Bioorg & Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 3156.

¹⁴⁷ F. Gasparrin, M. Giovannoli, D. Misiti, G. Natile, G. Palmieri, L. Mareska, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 4401.

¹⁴⁸ A. Braudi, F. M. Cordero, F. De Sarbo, R. Gaudolfi, A. Rastelli, M. Bagatti, *Tetrahedron*, 1992, 48, 3323.

¹⁴⁹ G. Broggi, G. Zecchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* 1991, 1843

¹⁵⁰ V. Yamamoto, Y. Morita, R. Kikuchi, E. Yokoo, K. Ohtsuka, M. Katoh, *Heterocycles*, 1989, 29, 1443.

¹⁵¹ L. G. Saginove, M. Alkamdan, V. S. Petrosyan, *Vest. Mosk. Univ. Ser. 2: Khim.* 1994, 35, 186.

¹⁵² M. P. Smith "Organic Synthesis" McGraw-Hill, New York, 1994, p. 1113.

¹⁵³ J. D. Roberts et M. C. Caserio, «Chimie Organique Moderne». McGraw-Hill, New York, 1967, p. 696.

¹⁵⁴ a- P. Caramella et P. Grunanger, "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", Vol. 1, ed. Wiley-Interscience, New York, 1984, Chapter 3, p. 291.

b- R. Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vol. 1, A. Padwa, ed., Wiley-Interscience, New York, 1984, Chapter 1, p. 1.

c- K. N. Houk and K. Yamaguchi, "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", , A. Padwa, ed. Wiley-Interscience, New York, 1984, Vol 2, Chapter 13, p. 407.

¹⁵⁵ R. Huisgen, M. et P. Eberhard, *Tetrahedron Lett.* 1971, 4343.

¹⁵⁶ R. Huisgen, *J. Org. Chem.* 1968, 33, 2291.

¹⁵⁷ R. A. Firestone, *J. Org. Chem. Soc.* 1972, 94, 8953.

¹⁵⁸ a- R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* 1971, 2771.

b- R. Sustmann et H. Trill, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1972, 11, 838.

c- K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 8953.

¹⁵⁹ R. A. Katritzky, W. C. R. Ress, E. F. V. Scriven, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", 1st éd. Ed. Elsevier Sciences Ltd, Oxford, 1996, Vol. 3, P. 22

¹⁶⁰ Ibid. P. 227.

¹⁶¹ a- A. Pawada, "Comprehensive Organic Synthesis", B. Trost, Ed. Pergamon, New York, 1992, P. 1069.

b- Ibid. P. 1111.

d- J. P. Adamas, J. R. Paterson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2000, 3695.

¹⁶² M. A. Chiacchio, *Tetrahedron*, 2005, 61, 7986-7993.

¹⁶³ Basappa. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 11, 4539-4544.

¹⁶⁴ D. P. Curran, C. J. Fenk, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 6023-6028.

¹⁶⁵ R. S. Kumar. *Tetrahedron Asymmetry*, 2007, 18, 170.

¹⁶⁶ T. Sakai. *Tetrahedron Asymmetry*, 2005, 161, 535–1539.

Conclusion general:

L'objectif principal de ce travail était la synthèse des composés organiques hétérocycliques susceptibles de posséder une activité biologique.

Les composés appartenant à la famille de la quinoléine sont utilisés dans divers domaines et en particulier dans celui de la pharmacie comme antibiotiques, antalgiques, anti-tumoraux, anti-inflammatoires,.... Ainsi une large partie de l'activité de recherche de notre laboratoire s'articule autour de la préparation d'une gamme variée de molécules de cette famille.

Dans le premier chapitre nous avons présenté l'intérêt biologique de la quinoléine et ses dérivés, un aperçu complet des différentes méthodes de synthèses décrites dans la littérature a été également décrit. Suivant la méthode rapportée par O. Meth Cohn et coll. (addition de réactif de Vilsmeier sur les acétanilides), nous avons arrivé à la synthèse de quelques dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine 2a-e différemment substitués.

Dans un deuxième chapitre, nous avons transformé les dérivés de la quinoléine en oximes et oléfines correspondantes 3a-e et 4a-e par des procédures simples et efficaces et qui ont donné ces composés avec d'excellents rendements.

Dans le troisième chapitre, nous avons passé à la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire qui s'est avérée très efficace pour la préparation des dérivés des isoxazoles. La méthode suivie est celle introduite et décrite par R. Huisgen, et consiste à faire réagir les oximes quinoléiniques préparés précédemment, qui génèrent les oxydes de nitrile (1,3-dipôles) avec des composés à liaisons multiples (oléfines ou alcynes) ou plus généralement des dipolarophiles. La réaction se déroule par un mécanisme concerté et donne les composés correspondants 5a-d, 6a-d avec de très bons rendements.

Le mécanisme de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, basé sur les résultats expérimentaux, montre que l'on peut obtenir les dérivés des isoxazoles stéréospécifiquement (par une addition *syn*) et parfois régiosélectivement selon la nature du dipolarophile utilisé.

Le présent travail ouvre de perspectives intéressantes : d'une part les isoxazoles préparés peuvent servir comme intermédiaires à la préparation de molécules plus élaborées (comme par exemple l'ouverture du cycle de l'isoxazole). D'autre part, une étude systématique de l'activité biologique des nouvelles molécules obtenues sera effectuée.

Résumé :

Le but de ce travail est de synthétiser de nouveaux hétérocycles à cinq chaînon contenant le motif quinoléique via la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de l'oxyde de nitrile avec divers dipolarophiles (oléfines ou alcynes), afin de découvrir de nouveaux composés potentiellement actifs dans différents domaines, notamment en pharmacie et en biologie

Dans le premier chapitre nous avons synthétisé quelques dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine par l'action du réactif de Vilsmeier sur les acétanilides correspondants et ce après avoir fait un large aperçu sur les méthodes les plus significatives de préparation des dérivés de la quinoléine, ainsi que leurs rôles dans le domaine thérapeutique. Dans le deuxième chapitre nous avons transformé les 2-chloro-3-formylquinoléines aux oximes et en oléfines correspondants avec des méthodes simples et en excellents rendements.

Dans le troisième chapitre nous avons décrit l'importance de la cycloaddition 1,3-dipolaire dans la synthèse des hétérocycles à cinq chaînons et sa vaste application dans la synthèse des hétérocycles, on était arrivé à synthétiser des isoxazoles et isoxazolines quinoléiques, à partir des oximes quinoléiques préparés dans le chapitre précédent.

Ces résultats préliminaires ouvrent des perspectives importantes à la fois pour la synthèse d'une large variété de composés à base de la quinoléine, et à l'évaluation biologique de ces composés.

Mots clés : Vilsmeier, Quinoléine, oxime, oléfine, isoxazole, isoxazoline, 1,3-dipôle dipolarophile, cycloaddition 1,3-dipolaire.

Abstract:

The main objective of this work is the synthesis of new five-membered heterocycles containing the quinoline moiety via 1,3-dipolar cycloaddition reaction of nitrile oxide with dipolarophiles in goal of discover a new compounds potentially actives in different domains notably in pharmacy and biology.

In the first chapter, we have synthesized some of 2-chloro-3-formylquinoline derivatives by subjecting the corresponding acetanilids to Vilsmeier reagent, this after have been done a large insight of the methods of synthesis of quinolines and their role in the therapeutic domain.

In a second chapter, we have transformed the 2-chloro-3-formylquinolines to the corresponding oximes and olefins as precursor of cycloaddition 1,3-dipolar with excellent yields.

In the third chapter, we have described the 1,3-dipolar cycloaddition for the synthesis of five-membered heterocycles and its large application in the synthesis of this kind of compounds, we have arrived finally to synthesis some isoxazoles and isoxazolines from the quinoline oximes prepared in chapter 1.

These preliminary results open an important perspective for the synthesis of a large variety of highly functionalised compounds.

Key words: Vilsmeier, Quinoline, oxime, olefin, isoxazole, isoxazoline, 1,3-dipolar, dipolarophile, 1,3-dipolar cycloaddition.

المخلص

الهدف من هذا العمل هو إصطناع مركبات حلقيه خماسية غير متجانسة تحتوي على نواة الكينولين عن طريق تفاعل ، من أجل الحصول على (الأوليفينات ، الألسينات)ثنائية القطب لأكسيد النتريل و الديبولاروفيلات -1،3الإضافة الحلقيه .مركبات جديدة ذات فعالية بيولوجية و صيدلانية

فورميل كينولين تحت تأثير مفاعل فلزماير على الأستينيليدات -3-كلورو-2قمنا بإصطناع مشتقات :الفصل الأول الموافقة، و ذلك بعد إستطلاع شامل لطرق إصطناعها و أهميتها البيولوجية قمنا بإصطناع أربع أوليفينات كينولينية جديدة و مشتقات الأكسيمات الكينولينية لإستخدامها كوسائط في :الفصل الثاني .ثنائية القطب وفق طرق بسيطة و بمردودات عالية -1،3تفاعل الإضافة الحلقيه

ثنائية القطب في وإستخدامها الواسع في إصطناع -1،3إضافة الحلقيه قمنا بوصف شامل لتفاعل :الفصل الثالث الحلقات اللامتجانسة و توصلنا إلى إصطناع مشتقات الإزوكزازول و الإزوكزازولين الكينولينية إنطلاق من الأكسيمات . الكينولينية المحضرة في الفصل السابق

.هذه النتائج الإبتدائية تفتح أفق واسعة من أجل إصطناع تشكيلة واسعة من المركبات

ثنائية القطب، أكسيد النتريل، الديبولاروفيلات-1،3كينولين، فلزماير، أكسيم، أوليفين، الإضافة الحلقيه :مفاتيح اللفظ