

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

UNIVERSITÉ MENTOURI – CONSTANTINE
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre.....

Série.....

MEMOIRE

PRESENTE POUR OBTENIR LE DIPLOME DE MAGISTER
EN CHIMIE ORGANIQUE

OPTION

Synthèse Organique

THEME

Synthèse de dérivés de cyanopyridinylquinoléines
et d' α -aminonitriles quinoléiques

PAR

Souheila LADRAA

Soutenue le 19/02/2007 devant :

Président	N. BENALI-CHERIF	Prof.	C. U. Khenchela
Rapporteur	S. RHOUATI	Prof.	U. Mentouri-Constantine
Examineur	A. BELFAITAH	M.C.	U. Mentouri-Constantine
Examineur	F. BENAYACHE	Prof.	U. Mentouri-Constantine
Examineur	M. LABASSI	Prof.	U. Hadj Lakhdar-Batna

Avant-propos

Ce mémoire a été réalisé durant la période Octobre 2004 à Avril 2006 au *Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique (PHYSYNOR)* du département de Chimie de la faculté des Sciences Exactes de l'Université Mentouri-Constantine.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur le Professeur Salah Rhouati, directeur du laboratoire *PHYSYNOR* pour la confiance qu'il m'a accordé en m'accueillant au sein de son laboratoire, pour les conseils qu'il m'a prodigué tout au long de la réalisation de ces travaux, tout en me laissant suffisamment de latitude dans la conduite de mon travail et qui a bien voulu accepter de juger ce travail.

Je tiens aussi à remercier vivement Monsieur le Docteur Ali Belfaitah pour sa permanente disponibilité, la pertinence et la qualité de ses conseils et avis et orientations sur les travaux que j'ai pu mener avec une bienveillante amabilité. Il m'est particulièrement agréable de le remercier.

Mes remerciements s'adressent également à Mr. Abdelmadjid Debache, Maître de Conférence, pour m'avoir intégré dans son équipe de recherche "*synthèse organique*".

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur le Professeur Nourreddine Benali Cherif qui a apporté son aide par la réalisation de l'étude cristallographique et qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être Président du jury de ce mémoire.

Mes remerciements s'adressent également à Madame le Professeur Fadila Benayache qui a bien voulu accepter de juger ce travail.

Je remercie également Monsieur le Professeur Mohamed Labassi qui a bien voulu accepter de juger ce travail.

Je remercie également l'ensemble du personnel du laboratoire (étudiant, enseignant et chercheur) que j'ai pu côtoyer durant ces deux années passées au laboratoire pour leur bonne humeur et leurs compétences Mr. B. Boumoud, Mr. A. Touil.

Un petit clin d'œil également aux diverses personnes qui ont apporté une pierre à l'édifice par leurs encouragements et leur soutien. Je pense à Wassima, Mouna et particulièrement à A. Malek Bouraiou a qui le grand mérite revient pour sa patience, son engagement, son dévouement et ses conseils prodigués depuis mon arrivée au laboratoire jusqu'à l'aboutissement de mon mémoire et que je considère comme un éminent initiateur.

Je remercie également tous les membres de promotion : Hannane, Kaoutar, Manel, Souada, Souheila, Tiba, Zahia, Zahra, Ameer, Chaouki et Rachid ainsi que mes camarades de laboratoire : Saida, Nacera, Raouf et Charaf.

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

Généralité expérimentales

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire :

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

- Brüker avance DP 250 (**250 MHz** pour le ^1H , **62.9** pour le ^{13}C) du département de Chimie de l'université Mentouri-Constantine.
- Brüker ARX 200 (**200 MHz** pour le proton et **50 MHz** pour le carbone-13) et Bruker Avance AC 300 (**300 MHz** pour le proton et **75.47 MHz** pour le carbone-13) de la fédération des sciences chimiques de Marseille, université d'Aix Marseille (seules les fréquences de ces appareils seront précisées dans les parties expérimentales).

Les positions des pics (déplacement chimique) sont données en échelle δ et exprimées en partie par millions (ppm), le TMS est utilisé comme référence interne ($\delta=0$) dans la plupart des cas. Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ (sauf indication contraire) et extrapolés à dilution infinie. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

Les notations suivantes sont utilisées : **s** : singulet, **d** : doublet, **t** : triplet, **q** : quadruplet, **m** : multiplet, **dd** : doublet dédoublé, **ddd** : doublet de doublet dédoublé, **s_L**: singulet large.

Spectrométrie Infra-Rouge :

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Shimadzu F IR-8201 PC du département de Chimie de l'université Mentouri-Constantine. Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr et les liquides dissous dans le Nujol. Les fréquences d'absorption sont donnés en cm^{-1} .

Point de fusion :

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

Diffraction des rayons X :

Les mesures des intensités diffractées ont été réalisées sur un diffractomètre Mach3 équipé d'un détecteur bidimensionnel KappaCCD. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène (λ K α =071073 Å).

Chromatographie :

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

Les chromatographies préparatives ont été effectuées sur plaques en verre avec du gel de silice 60 F₂₅₄.

Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques (épaisseur : 0.2 mm) en aluminium recouvertes de gel Merck 60 F₂₅₄ et révélées par une lampe UV réglée sur 254 nm.

Solvants et réactifs :

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation.

- L'oxychlorure de phosphore (POCl₃), le dichlorométhane (CH₂Cl₂) et l'acétonitrile (CH₃CN) sont distillés sur P₂O₅ (pentoxyde de phosphore).
- Le *N,N*-diméthylformamide (DMF) est conservé quelques heures sur CaCl₂ puis distillé et conservé sur tamis moléculaire (4 Å).
- L'éthanol et le méthanol sont distillés sur du magnésium en tournures, en présence d'iode.
- Les amines (aniline, *o*-toluidine, *m*-anisidine, isopropylamine, benzylamine...) sont en général distillées sous CaH₂

Les réactifs commerciaux sont utilisés, dans la majorité des cas, sans purification préalable.

Abréviations utilisées

DMF :	<i>N,N</i> -diméthylformamide
eq. :	Équivalent
E⁺ :	Electrophile
Rdt :	Rendement
TMS :	Tétraméthylsilane
CCM :	Chromatographie sur couche mince
FT :	Transformée de Fourier
R_f :	Facteur de retardement (rapport frontal)
DMAD :	Diméthylacétylènedicarboxylate
<i>t</i>-Bu :	<i>Tert</i> -butyl
THF :	Tétrahydrofurane.
NAD⁺ :	Nicotinamide adénine dinucléotide
TEA :	Triéthanolamine
TFA :	Acide trifluoroacétique
NMAD :	Acide <i>N</i> -méthyl-D-aspartatique
ACC :	1-aminocyclopropanecarboxylique.
TMSCN :	Triméthylsilylcyanure.
LPDE :	Lithium perchlorate de diéthyléther
DDQ:	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone.
CAN :	Cériumammoniumnitrate.
SmI₃ :	Iodure de samarium
ID₅₀ :	Dose à 50% efficace
[bmim]⁺ [BF₄]⁻ :	1-butyl-3-méthylimidazolium tétrafluoroborate
Hydantoine :	Imidazolin-2,4-dione

Table des Matières

Introduction Générale	01
-----------------------------	----

CHAPITRE I : Synthèse des Dérivés de la Quinoléine

I. 1. Activité biologique des dérivés de la quinoléine	04
I. 2. Quelques méthodes de préparation des dérivés de la quinoléine	09
I. 3. Résultats et discussion	16
I. 4. Conclusion	20
I. 5. Partie expérimentale	21
1. Préparation des acétanilides	21
2. Préparation des dérivés 2-chloro-3-formylquinoléines	23

CHAPITRE II : Synthèse de Dérivés de Cyanopyridinylquinoléines par Utilisation de Réaction à Multi-Composants

II. 1. Intérêt biologique de quelques dérivés pyridiniques	28
II. 2. Quelques méthodes de préparation des dérivés de la pyridine	37
II. 3. Résultats et discussion.....	46
II. 4. Conclusion	55
II. 5. Partie expérimentale	56
1. Préparation des dérivés 3-cyanopyridines	56
2. Préparation des dérivés de (2-chloroquinoléin-3-yl) acrylonitrile	61

CHAPITRE III : Synthèse d' α -Aminonitriles Quinoléiques, Précurseurs d' α -Aminoacides

III. 1. Intérêt biologique des α -aminocides	65
III. 2. Quelques méthodes de préparation des dérivés d' α -aminocides	69
III. 2. 1. La réaction de Strecker	69

III. 2. 2. La réaction de bromation suivi d'une amination	71
III. 2. 3. La réaction d'amination d'un halogénure d'acide	71
III. 2. 4. L'amination réductive	72
III. 2. 5. La réaction d'amination via un réarrangement moléculaire	73
III. 2. 6. La condensation d'aldéhyde avec un méthylène activé	74
III. 2. 7. La réaction d'oxydation d'aminoalcools	76
III. 2. 8. La condensation d'halogénures d'alkyle avec des esters aminomalonique <i>N</i> - substitué	77
III. 2. 9. A partir des α -aminonitriles, précurseurs	78
III. 3. Résultats et discussion	82
III. 4. Etude cristallographique	87
III. 5. Conclusion	93
III. 6. Partie expérimentale	94
1. Préparation des dérivés d'imines quinoléiques.....	94
2. Préparation des dérivés α -aminonitriles quinoléiques.....	99
Conclusion générale.....	105
Références bibliographiques.....	108
Annexe	

INTRODUCTION
GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

L'apparition de maladies nouvelles associées aux phénomènes de résistance développés par certains agents pathogènes aux médicaments actuels, constitue une préoccupation majeure et permanente pour de nombreux chercheurs, induisant ainsi le développement de nouvelles méthodologies de synthèse et la recherche de molécules nouvelles à activité thérapeutique potentielle.¹

La quinoléine ou benzopyrane, extraite du goudron de houille, a été découverte en 1843 par Runge. C'est un composé qui possède des propriétés thérapeutiques (antiseptique) et qui a été utilisé aussi comme antipaludéen.² Depuis, le motif structural quinoléine est rencontré dans un très grand nombre de produits naturels et il est également présent dans une large variété de molécules à activité biologique confirmée. Le plus connu des dérivés de la quinoléine reste sans aucun doute, la quinine pour son efficacité thérapeutique contre le malaria et plus récemment encore les fluoroquinolones comme antibiotiques ou autres antibactériens³..... Les dérivés de la quinoléine tels les 3-substitués-2-chloroquinoléines, les aminoquinoléines,⁴ alkoxyquinoléines ou autres quinoléin-2-(1*H*)-ones, ont montré des activités biologiques intéressantes aussi bien dans le domaine médical que thérapeutique.^{5,6,7} Cette découverte s'est traduite par la synthèse d'un grand nombre de composés nouveaux.⁸ Ainsi l'introduction de groupements fonctionnels nouveaux hétérocycliques, dans des structures quinoléiques, par exemple, a permis la préparation d'une large variété de composés.

¹ R. Di Santo, R. Costi, M. Forte, C. Galeffi, *Arkivok*, **2004**, 5, 181. J. Velker, J. P. Roblin, A. Neels, H. Stoeckli-Evans, F. G. Klaerner, J. S. Gehrke, R. Neier, *Synlett*, **1999**, 925.

² F. Dorvault, "*L'Officine*", XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1331.

³ P. Allain, "*Les médicaments*", 3rd Edition, CdM Editions, **2000**.

⁴ R. Milcent, "*Chimie Organique Hétérocyclique*", EDP Sciences, Paris, **2003**, p.769.

⁵ J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 476. T. J. Egan, *Exp. Opin. Ther. Pat.* **2001**, 11, 185. O. A. Phillips, *Cur. Opin. Invest. Drugs*, **2005**, 6, 768. V. V. Kouznetsov, L. Y Mendez, G. Vargas, M. M. Carlos, *Cur. Org. Chem.* **2005**, 9, 141.

⁶ A. Jackson, O. Meth-Cohn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1319. B. P. Kansagra, H. H. Bhatt, A. R. Parikh, *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 10, 5. M. Schroderet, *Pharmacology*, **1989**, 1, 636.

⁷ B. Joseph, F. Darro, A. Behard, B. Lesur, F. Collignon, C. Decaestecker, A. Frydman, G. Guillaumet, R. Kiss, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2543. L. Heide, V. Bogl, *Food Lab. Newsl.* **1986**, 5, 12. W. Solomon, "*The Chemistry of Alkaloids*", Edited by S. W. Pelletier, New York: Van Nostrand Reinhold, **1970**, p. 301.

⁸ C-S. Jia, Z. Zhang, S-J. Tu, G-W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 104. O. Meth-Cohn, D. L Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 51, 1287. O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 33, 3111. O. Meth-Cohn, *Heterocycles*, **1993**, 35, 539.

La stratégie suivie, depuis quelques années dans notre laboratoire, est basée fondamentalement sur la mise au point de nouvelles méthodologies de synthèse de molécules à usage thérapeutique potentiel et la détermination de la relation activité- structure induisant ainsi le développement de la chimie des hétérocycles en général et celle des biomolécules en particulier.^{9,10,11}

Un des axes de recherche développé est consacré à la synthèse et l'évaluation de l'activité biologique de dérivés quinoléiques originaux.

L'étude, que nous avons entreprise dans le cadre de ce mémoire, a pour objectif principal la préparation et l'identification structurale de molécules originales comportant le motif quinoléique. Les composés nouveaux seront soumis, par la suite, à une évaluation de l'activité biologique et à une étude de la relation structure-activité.

La méthodologie envisagée consiste, à partir de molécules simples (amines aromatiques) et à l'aide du réactif de Vilsmeier, d'accéder aux dérivés de la quinoléine lesquels nous permettront de préparer des dérivés activés de structures diversifiées nouveaux tels des hétérocycles quinoléiques, par exemple.

Le travail réalisé est réparti en trois parties :

§ La première a trait à la préparation de dérivés de la quinoléine possédant une fonction aldéhyde en position 3. Ce groupement fonctionnel nous permettra, par des aménagements et autres transformations choisies, d'accéder à des dérivés de structures diverses comportant le motif quinoléine.

§ La seconde partie concerne l'utilisation de la réaction à trois composants de Hantzsch. Cette réaction conduit, en une seule étape, à la formation d'hétérocycles de type 3-cyanopyridine associés au motif quinoléine. La décomposition de cette réaction en étapes distinctes a été également explorée.

§ Enfin, la troisième partie sera consacrée à l'application de la réaction de Strecker pour la préparation d' α -aminonitriles, précurseurs efficaces des α -aminoacides.

Dans chaque chapitre on exposera, outre les données bibliographiques les plus intéressantes, les différentes méthodes de synthèse utilisées pour accéder aux différents types de composés recherchés. Les résultats auxquels nous sommes parvenus seront présentés et commentés.

⁹ R. Rezig, M. Chebah, S. Rhouati, S. Ducki, N. Lawrence, *J. Soc. Alg. Chem.* **2000**, *10*, 111. A. Kedjadja, F. Moussaoui, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chim.* **2004**, *14*, 225.

¹⁰ H. Menasra, A. Kedjadja, A. Debache, S. Rhouati, B. Carboni, A. Belfaitah, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2779. H. Menasra, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Alger. Med.* **2004**, *13*, 73.

¹¹ K. Laalaoui, D. Bendjeddou, H. Menasra, A. Belfaitah, S. Rhouati, D. Satta, *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.* **2003**, *41*, 255.

Chapitre : I

*SYNTHESE
DES DERIVES DE LA
QUINOLEINE*

SYNTHESE DES DERIVES DE LA QUINOLEINE

*L*e développement de nouvelles méthodologies de synthèse et la préparation des molécules à usage thérapeutique constituent un objectif majeur et une préoccupation permanente pour de nombreux chercheurs. Les recherches pharmaceutiques sur les produits naturels représentent une stratégie importante pour la découverte et le développement de nouvelles substances à intérêt thérapeutique.

Certains dérivés naturels de la quinoléine ont montré un profil pharmacologique favorable et un pouvoir bactéricide confirmé sur des souches sensibles.¹² D'autres, ont trouvé leurs applications dans divers domaines comme: herbicides,¹³ colorants,¹⁴ anti-malariques¹⁵ ...

Dans ce premier chapitre, nous donnerons un aperçu de la bibliographie qui portera essentiellement sur l'intérêt biologique de quelques dérivés quinoléiques synthétiques ou extraits de plantes naturelles ainsi que sur les différentes méthodes de synthèse utilisées pour la préparation de ce type de composés. Cette partie sera illustrée par quelques exemples récents.

Les résultats obtenus sont présentés dans la partie expérimentale et concernent principalement des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine.

¹² C. Spinorin, *Ann. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.

¹³ R. A. Katritzky, W. C. Rees, E. F. V. Scriven, "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*", 1st ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, p. 294.

¹⁴ G. D. Clayton, F. E. Clayton, "*Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Part Toxicology*", Vol. II, 4th ed. John Wiley & Sons, Inc, New York, **1994**, p. 3394.

¹⁵ N. L. Allinger, M. P. Cava, D. C. De Jong, C. R. Johnson, N. A. Lebel, C. L. Stevens, "*Chimie Organique*", Edscience/Mc Graw-Hill, Paris, **1975**, p. 774.

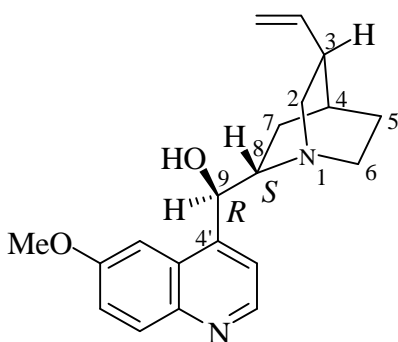
I. 1. Activité biologique de quelques dérivés de la quinoléine :

Un grand nombre de dérivés quinoléiques, synthétisés ou extraits du règne végétal ont montré une grande efficacité dans des domaines aussi divers que le domaine médical,¹⁶ pharmaceutique,¹⁷ agrochimique¹⁸ ou autre thérapeutique¹⁹ ...

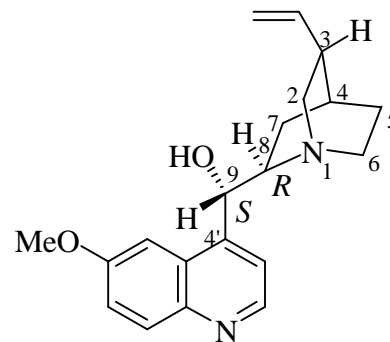
En 1820, P. Pelletier et J. Caventou découvrent la quinine, le principal alcaloïde extrait de l'écorce de Cinquina²⁰ (arbuste du Pérou, pays d'Amérique du sud). La quinine a été longtemps utilisée comme fébrifuge et dans le traitement du paludisme. Elle reste, jusqu'à aujourd'hui l'un des antipaludéens les plus utilisés dans le monde.

La quinine est progressivement remplacée par des molécules de synthèse : le premier médicament connu est la Plasmochine (ou Proéquine), découverte en 1926 par l'Allemand Schulmann, suivie par le Rhodoquine qui est un gammatocide,²¹ le Nivaquine (1930), le Paludrine (1938), le Primaquine (1947) ... Ces composés constituent quelques exemples d'antipaludéens parmi les plus connus.

En 1833, Henry et Delondre découvrent la quinidine, l'isomère optique de la quinine, qui possède les mêmes propriétés pharmacologiques. Elle appartient à la première classe de la famille des antiaritmiques.²²



Quinine (8S, 9R)



Quinidine (8R, 9S)

¹⁶ S. M. Budavan, N. J. Rahway, "The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, Biologicals", 11th Ed. **1989**.

¹⁷ J. J. Pocidalo, "Les nouvelles quinolones", Ed. Arnette, Paris. **1985**.

¹⁸ R. A. Katritzky, W. C. Rees, E. F. V. Scriven, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", 1st Ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, p. 295.

¹⁹ R. A. Katritzky, W. C. Rees, E. F. V. Scriven, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", 1st Ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, p. 277.

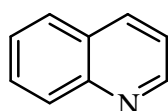
²⁰ P. Pelletier, J. Caventou, *J. P. C.* **1821**, 7, 49.

²¹ F. Dorvault, "L'Officine", XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1356.

²² F. Dorvault, "L'Officine", XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1323.

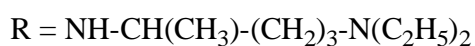
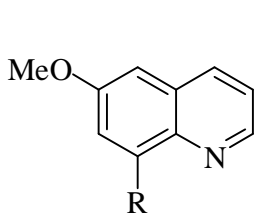
Pendant la seconde guerre mondiale, l'approvisionnement en *Cinchona* était devenu difficile²³ et plusieurs équipes de recherche se sont consacrées à la synthèse de cet alcaloïde. En 1944, R. B. Woodward et W. E. Doering²⁴ réussissent la synthèse totale de la quinine. Actuellement, l'extrait naturel demeure la source principale d'approvisionnement de cet alcaloïde pour des raisons exclusivement économiques.

La quinoléine, qui est une amine tertiaire, a été longtemps utilisée comme antiseptique et aussi dans le traitement de certaines formes de paludisme.²

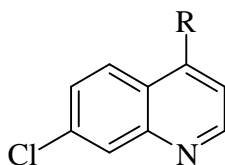


Quinoléine

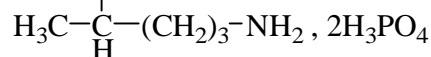
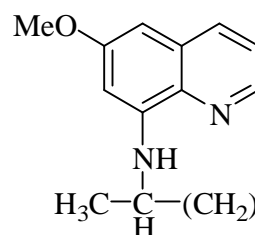
Parmi les produits pharmaceutiques commercialisés actuellement et utilisés dans le traitement de la malaria, nous citerons également : la Pamaquine^{4,25} et la Chloroquine.²⁶



Pamaquine



Chloroquine



Primaquine

Les quinolones, qui constituent une autre classe de produits hautement actifs, sont des antibiotiques obtenus par voie chimique.³ L'acide nalidixique, est l'une des premières molécules biologiquement actives connues. Ce composé et certains dérivés proches tels l'acide oxolinique, par exemple, possèdent un effet antibactérien sur certaines souches telles que : l'*Eschérichia colis* ou le *Proteus Enterobacter*.^{3, 27}

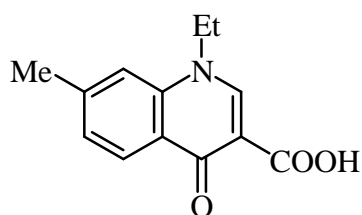
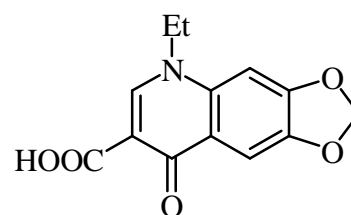
²³ R. Milcent, "Chimie Organique Hétérocyclique", EDP Sciences, Paris, **2003**, p. 767.

²⁴ R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 849.

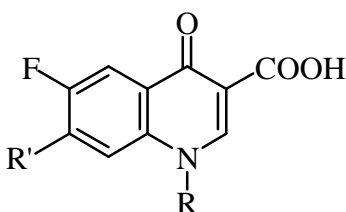
²⁵ F. Dorvault, "L'Officine", XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1297.

²⁶ X. Z. Su, L.A. Kirkman, H. Fujioka, T.E. Wellems, *Cell*. **1997**, 91, 593.

²⁷ F. Dorvault, "L'Officine", XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1065.

**Acide nalidixique****Acide oxolinique**

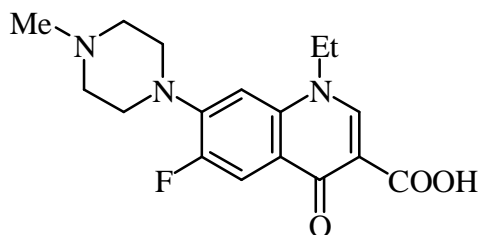
De même, les quinolones comportant un atome de fluor (les fluoroquinolones) telles : la Pefloxacin, la Norfloxacin, la Ciprofloxacin et autre Danofloxacin, ont montré un profil pharmacocinétique très intéressant. Elles possèdent une très grande activité vis-à-vis de plusieurs germes tels : *les salmonelles*, *les colibacilles* et autres *streptocoques*²⁸ ...Elles sont utilisées dans le traitement des infections générales (septicémies) ou à localisations diverses (méningées, respiratoires ...) en raison de leur très bonne diffusion cellulaire. La plupart des nouvelles fluoroquinolones sont actives contre la *mycobactérie tuberculosis*.³



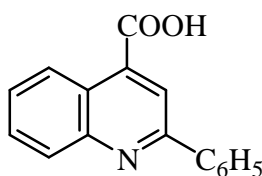
Norfloxacin (R=C₂H₅, R'= 1-piperazinyle).

Cyprofloxacin (R=C₃H₇, R'= 1-piperazinyle).

Danofloxacin (R=cyclopropyle, R'= 1-piperazinyle).

**Pefloxacin**

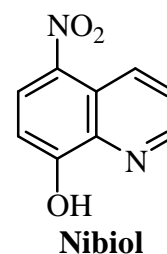
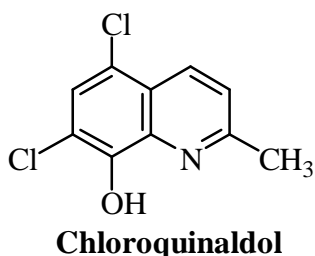
L'acide phényl-2-quinoléine-4-carboxylique (Atophan), de par son action sur l'excrétion urinaire de l'acide urique, est utilisé dans le traitement de la goutte et des rhumatismes.²⁹

**Atophan**

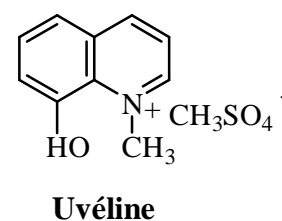
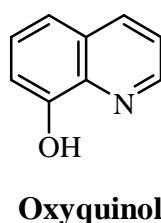
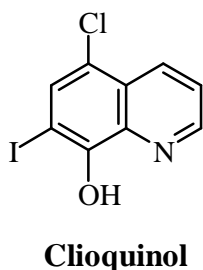
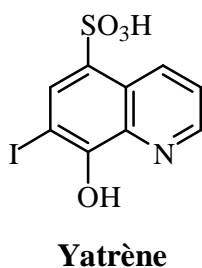
²⁸ P. R. Mc Guirk, M. R. Jefson, D. D. Mann, N. C. Elliot, P. Chang, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 611.

²⁹ F. Dorvault, "*L'Officine*", XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 35.

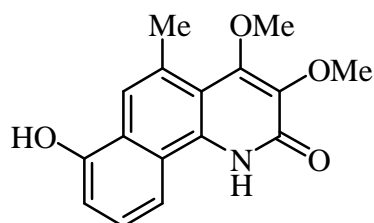
Plusieurs dérivés de 8-hydroxyquinoléine possèdent des propriétés antibactériennes, comme le Chloroquinaldol³⁰ (5,7-dichloro-2-méthyl-8-quinolinol), par exemple. Le plus connu de ces dérivés est le Nibiol (8-hydroxy-5-nitroquinoléine) qui est largement utilisé dans le traitement des infections urinaires.²⁷



D'autres dérivés ont montré une excellente efficacité thérapeutique comme antiseptiques. Parmi ceux-ci on citera : l'Oxyquinol, le Yatrène et le Clioquinol.³¹ L'Uvéline, par contre, à une utilisation plus spécifique, c'est un protecteur oculaire (yeux sensibles aux radiations ultraviolettes).³²



Un nouveau constituant bioactif, l'Asimicilone extrait de la brindille d'*Asimia parviflora*, possède une activité cytotoxique.³³



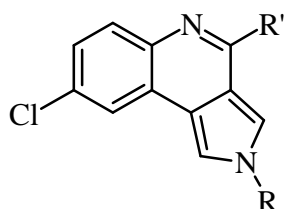
³⁰ F. Dorvault, "L'Officine", XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 316.

³¹ F. Dorvault, "L'Officine", XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 346, 1075, 1799.

³² F. Dorvault, "L'Officine", XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1725.

³³ S. Ratnayaka, X.-P. Fang, J. E. Anderson, J. L. Mc Langhlin, D. R. Evert, *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 1462.

Les pyrroloquinoléines, tels les dérivés de 2*H*-pyrrolo[3,4-*c*]quinoléine sont utilisés principalement comme structure de base pour le développement d'agents thérapeutiques nouveaux et aussi comme principes actifs (composés **A** et **B**) agissant au niveau du système nerveux central.¹



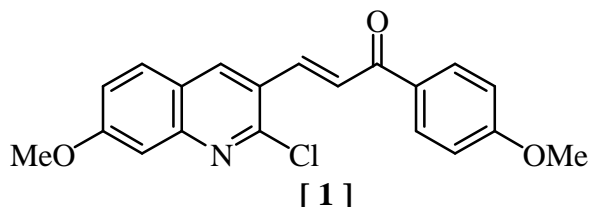
A R = CH₃, R' = OCH₃.

B R = CH₃, R' = *N*-méthylpiperazinyle.

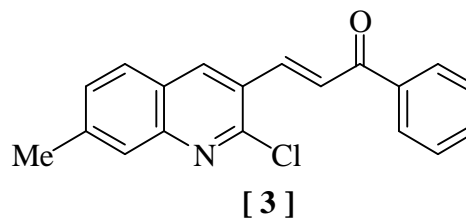
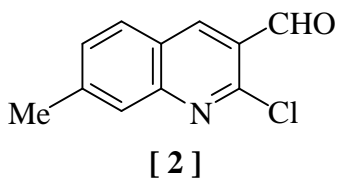
Pyrrolo[3,4-*c*]quinoléine

Notre laboratoire a, depuis quelques années, développé un axe de recherche consacré principalement à la préparation et à l'évaluation biologique de dérivés originaux de la quinoléine.^{9,34} L'étude de l'activité biologique de quelques uns de ces dérivés, préparés dans notre laboratoire a fourni des résultats probants et très encourageants.

Le 3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléine-3-yl)-1-(4-méthoxyphényl)-propène-2-one **[1]**, par exemple, a montré une activité anticancéreuse (cytotoxicité) envers les cellules humaines K 562 (ID₅₀ < 7.5 µg/mL).⁹



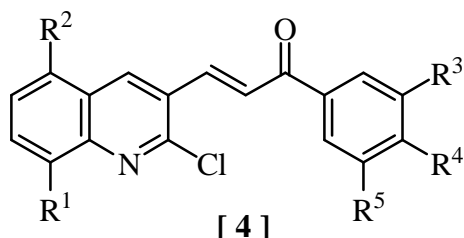
Le 2-chloro-3-formyl-7-méthylquinoléine **[2]** est un composé qui présente de bonnes propriétés antioxydantes (effet Scavenger > 85% à une concentration de 80 mM),¹⁰ alors que le 1-phényl[3-(2-chloro-7-méthylquinoly)]-2-propène-1-one **[3]** possède certaines potentialités immunomodulatrices *in vivo* et qu'il stimule les macrophages de la muqueuse ainsi que d'autres cellules telles les lymphocytes.³⁵



³⁴ F. Moussaoui, A. Belfaitah, A. Debache, S. Rhouati, *J. Soc. Alger. Chim.* **2002**, 12, 71.

³⁵ K. Laalaoui, "Thèse de doctorat d'état", Université Mentouri-Constantine, **2003**.

Récemment, une nouvelle série de chalcones quinoléiques³⁶ a été préparée et dont certains dérivés [4] ont montré une activité antibactérienne sur certaines souches telles l'*Escherichia coli*, le *K. Pneumoniae* et le *Staphylococcus aureus*.¹¹



- 4.1 $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^4 = R^5 = \text{OMe}$.
 4.2 $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = R^4 = R^5 = \text{OMe}$.
 4.3 $R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = R^4 = R^5 = \text{OMe}$.
 4.4 $R^1 = R^2 = \text{H}, R^4 = R^5 = \text{OMe}$.
 4.5 $R^1 = R^2 = \text{OMe}, R^3 = R^4 = R^5 = \text{OMe}$.

I. 2. Quelques méthodes de préparation des dérivés de la quinoléine :

On récence, dans la littérature, plusieurs méthodes de préparation des dérivés quinoléiques, nous rapporterons dans ce qui suit les plus significatives.

La première synthèse a été réalisée par Z. D. M. Skraup³⁷ en 1880. C'est une préparation classique des quinoléines, qui consiste à chauffer un mélange d'amine aromatique, de glycérol et d'acide sulfurique en présence de nitrobenzène. Le mécanisme réactionnel est détaillé dans le schéma 1 :

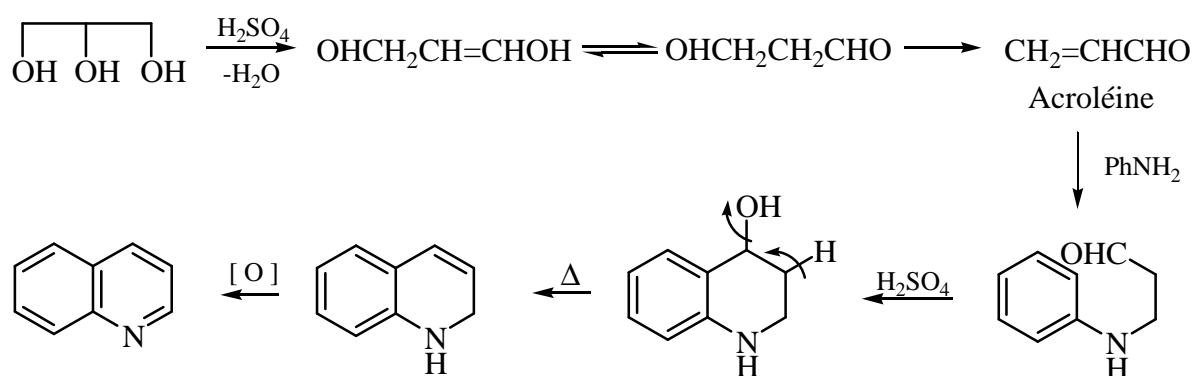


Schéma 1

³⁶ A. Bouraiou, "Mémoire de magistère", Université Mentouri-Constantine, 2004. F. Daoud, D. Bahi, "Mémoire d'ingénieur d'état", Université Mohamed Boudiaf. M'sila, 2005.

³⁷ Z. D. M. Skraup, *Ber.* **1880**, 13, 2086.

A. Combes et coll.³⁸ ont préparé des dérivés 2,4-dialkylquinoléine, à partir de 1,3-dicétone et d'aniline en présence d'acide sulfurique. (Schéma 2)

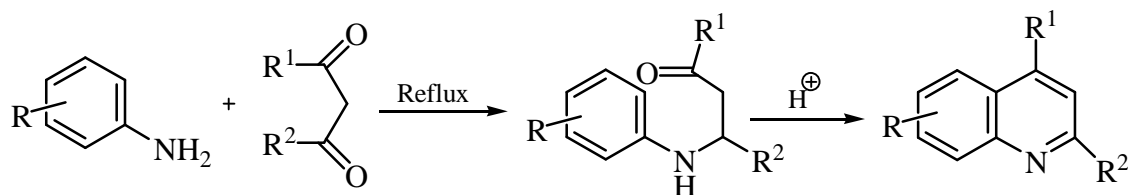


Schéma 2

P. Friedlander et coll. ont préparé des quinoléines substituées en position 3 par une réaction de condensation d'*o*-aminobenzaldéhyde et de composé carbonyle énolisable, suivie d'une cyclisation intramoléculaire.³⁹ La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous. (Schéma 3)

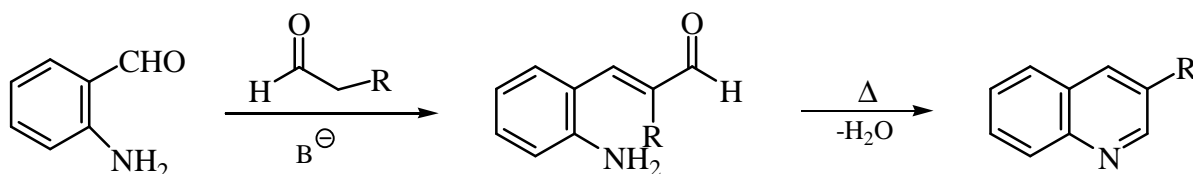


Schéma 3

Parmi les méthodes les plus fréquemment utilisées pour la préparation de 4-quinolones, on citera la voie classique établie par Conrad-Limpach⁴⁰ et la modification introduite par Gould et Jacobs.⁴¹ Ces deux réactions sont réunies dans le schéma ci-dessous. (Schéma 4)

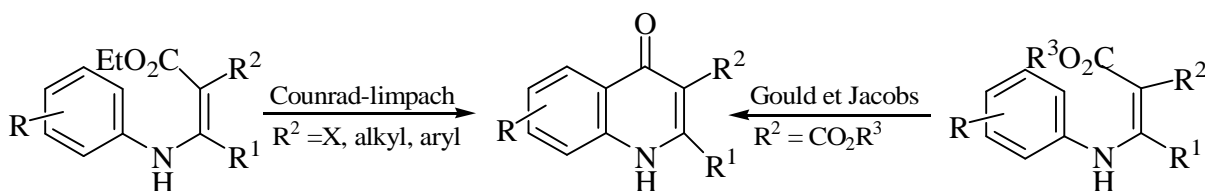


Schéma 4

³⁸ A. Combes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 49, 89.

³⁹ P. Friedlander, *Ber.* **1882**, 15, 2572.

⁴⁰ M. Conrad, L. Limpach, *Ber.* **1887**, 20, 944. *Ibid.* **1891**, 24, 2990.

⁴¹ R. G. Gould, W. A. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 2890.

Une autre voie classique consiste dans le traitement de 2,3-dioxindole par le diazométhane. Cette réaction conduit, par extension de cycle, à la formation de 3-hydroxy-2-quinolone.⁴² (Schéma 5)

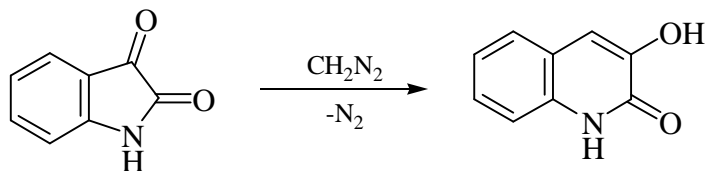


Schéma 5

La cyclisation intramoléculaire, par voie photochimique, d'imines α,β -insaturées appropriées est également utilisée pour la préparation de dérivés de la quinoléine,⁴³ mais avec des rendements variables. (Schéma 6)

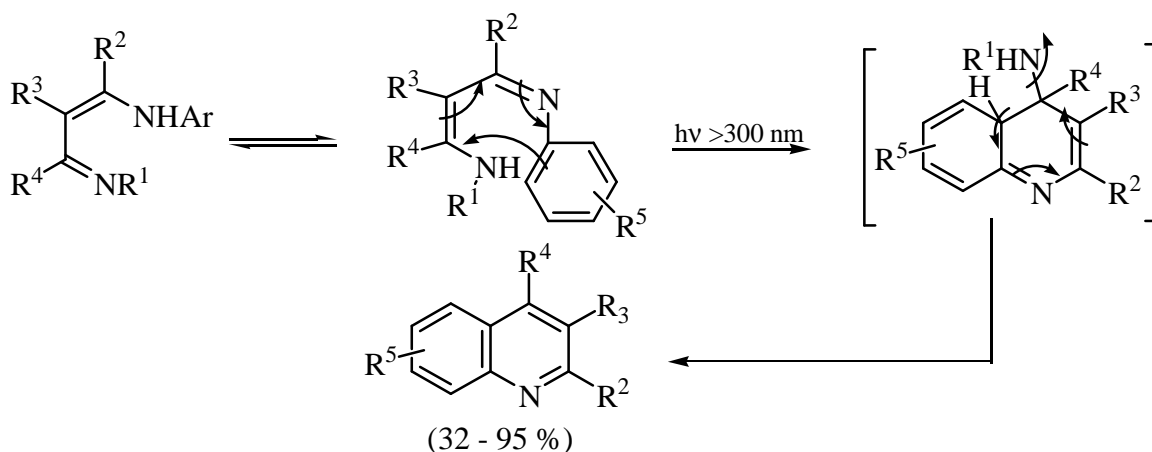


Schéma 6

L'action du réactif de Vilsmeier sur les dérivés de l'indole, particulièrement sur le 3-oxindol, mène à une formylation en position 3.⁴⁴ Le schéma réactionnel est représenté ci-après. (Schéma 7)

⁴² G. Helier, *Ber.* **1919**, 52, 741.

⁴³ C. M. Thompson, S. Doctor, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5213.

⁴⁴ R. Seschadri, M. Sardesai, S. Betrabet, *Indian J. Chem.* **1969**, 7, 662.

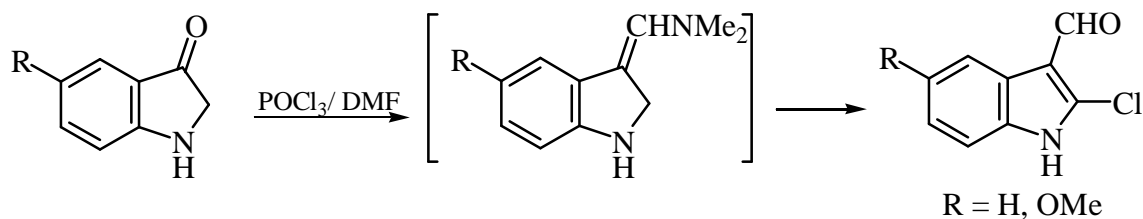


Schéma 7

O. Meth-Cohn et coll.⁴⁵ 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-tétrachloroéthane ou aux 2-chloro-3-formylquinoléines. Ces réactions sont représentées dans le schéma qui suit : (Schéma 8)

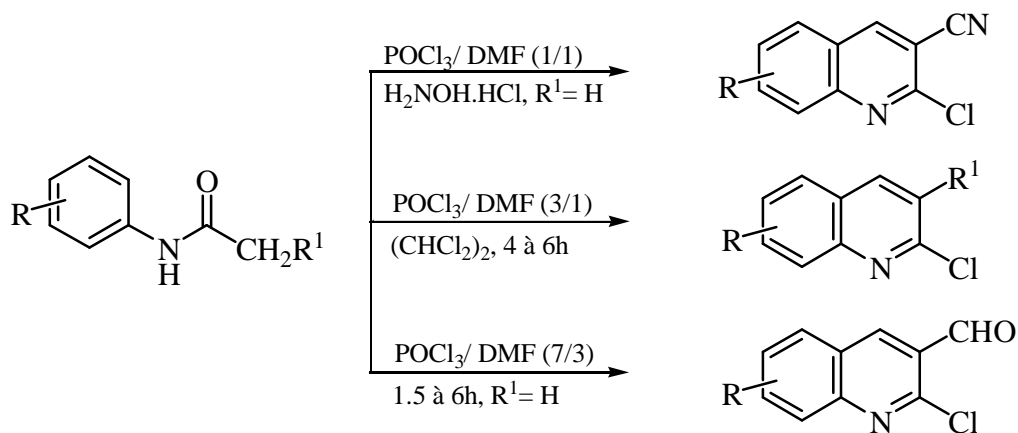


Schéma 8

⁴⁵ O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*. **1981**, 1520.

P. Stya et coll.⁴⁶ ont repris la réaction d'O. Meth-Cohn, et préparé les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine, sous irradiation micro-onde. On relèvera un temps de réaction plus court et des rendements acceptables. (Schéma 9)

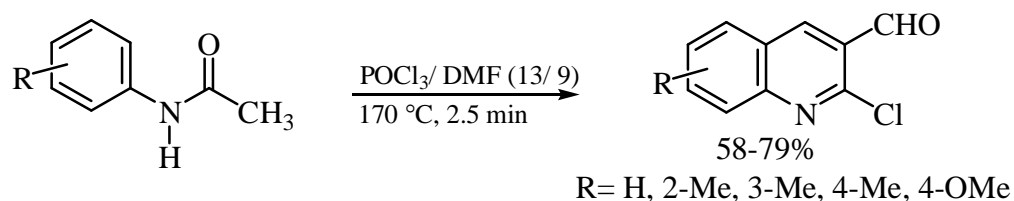


Schéma 9

De même, l'action du réactif de Vilsmeier sur les dérivés d'isoxazole tel le 5-hydroxy-3-aryloxazole conduit à la formation de dérivés 3-formylquinoléine portant des atomes de chlore en position 2 et 4.⁴⁷ La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma suivant: (Schéma 10)

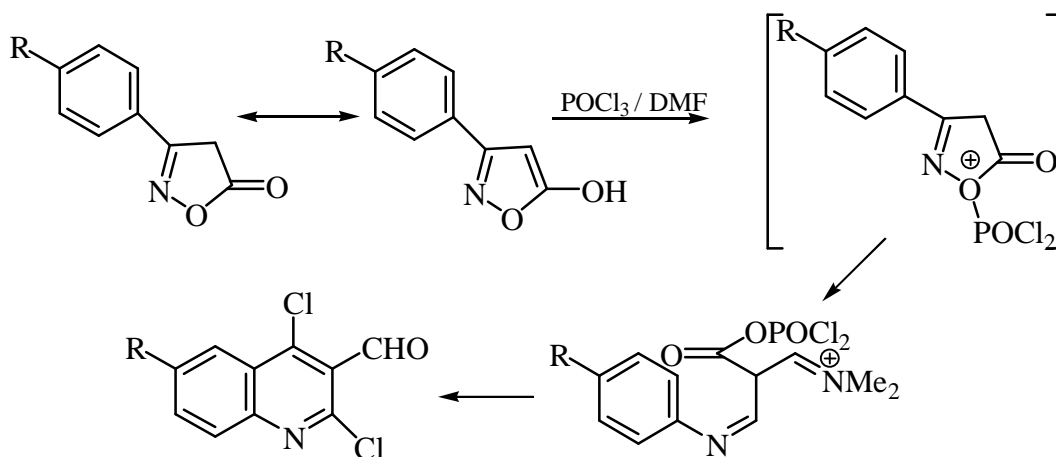


Schéma 10

⁴⁶ P. Stya, M. Guptar, *Synlett*. **2000**, 8, 1115.

⁴⁷ K. Ashok, G. Srideir, y. Umaden, *Org. Lett.* **1993**, 623.

R. R. Amaresh⁴⁸ utilise l'action du réactif de Vilsmeier sur le 2- azidoacétophénone pour préparer des dérivés de la 2-aminoquinoléine. Cette méthode conduit à un mélange de 2-amino-4-chloro-3-formylquinoléine et de 2-amino-4-chloroquinoléine avec des rendements respectifs de 35% et 50%. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit: (**schéma 11**)

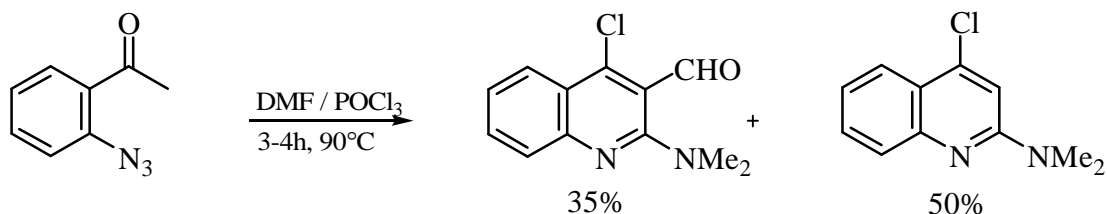


Schéma11

Une autre synthèse, celle de Doebner,⁴⁹ montre que l'acylation des dérivés de l'aniline par un dérivé carbonylé, en présence de l'acide 2-oxopropanoïque conduit à la formation d'acides quinoléiques. (**Schéma 12**)

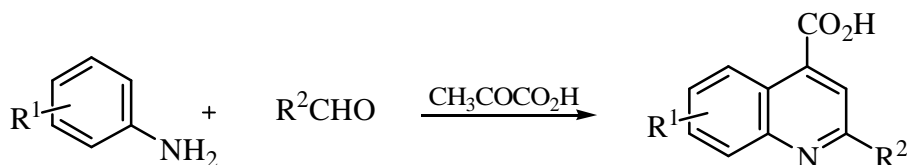


Schéma 12

Y. A. Ivanov et coll.⁵⁰ ont préparé des 2,2-diméthylquinoléines par addition de dérivés de l'acide 3,3-diméthylacrylique à l'aniline en présence de CuCl comme catalyseur.^{51,52} La réaction est représentée dans ce qui suit : (**Schéma 13**)

⁴⁸ R. R. Amaresh, P. T. Perumal, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 14327.

⁴⁹ O. Doebner, W. Von Miller, *Ber.* **1881**, 14, 2812.

⁵⁰ Yu. A. Ivanov, A. I. Kokorin, A. B. Shapiro, E. G. Rozantsev. *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim. (Engl. Transl.)* **1976**, 10, 2217.

⁵¹ P. Barmettler, H. J. Hansen. *Helv. Chim. Acta*, **1990**, 73, 1515.

⁵² I. P. Clarke, O. Meth-Cohn, *Arkivok*, **2000**, 372.

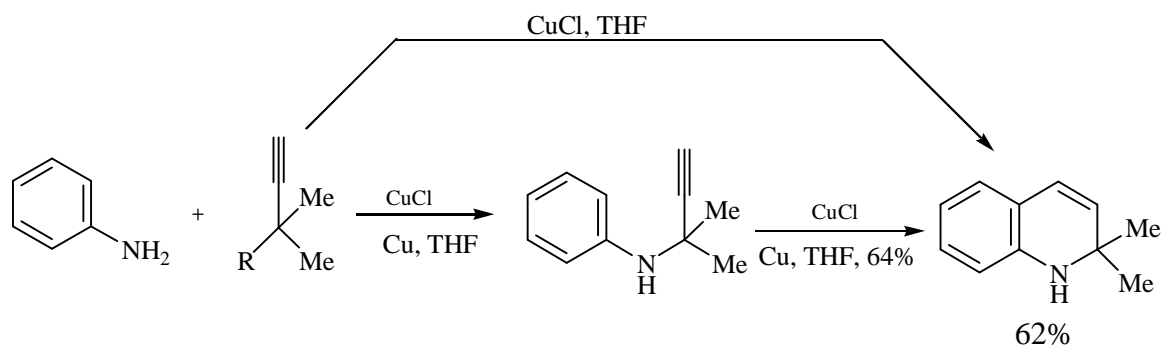


Schéma 13

X. Fon et Y. Zhang ont utilisé une autre voie de synthèse pour l'obtention du 2-phénylquinoléine.⁵³ Celle-ci consiste à faire réagir l' α -bromoacétophénone avec l'*o*-nitro benzaldéhyde en présence de SmI_3 suivi d'un chauffage en présence de samarium. Le schéma ci-dessous (Schéma 14) résume cette réaction.

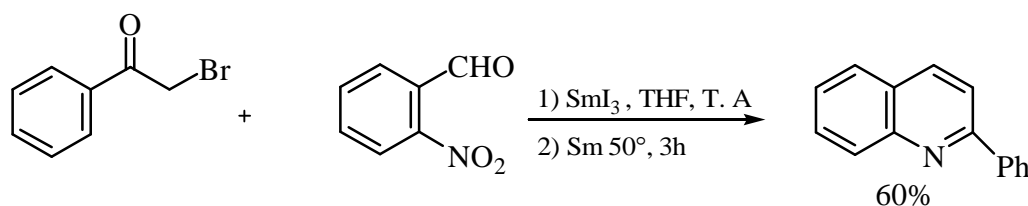


Schéma 14

L'*o*-trifluoroacétylaniline réagit avec le phénylacétylène dans le toluène en présence de la triéthylamine et de ZnCl_2 pour conduire au 2-phényl-4-trifluorométhylquinoléine. Cette réaction est illustrée dans le schéma qui suit.⁵⁴ (Schéma 15)

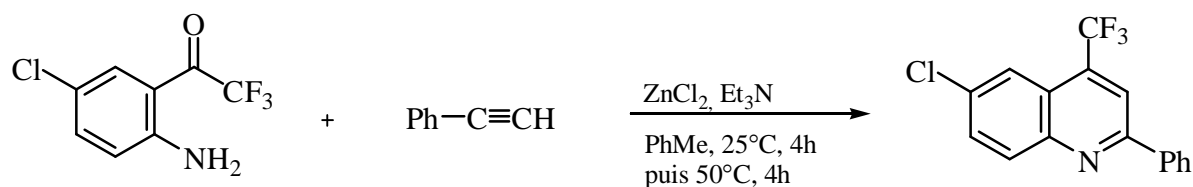


Schéma 15

⁵³ X. Fan, Y. Zhang, *Indian J. Chem.* **2003**, 42 B, 655.

⁵⁴ B. Jiang, Y. G. Si, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9449.

I. 3. Résultats et Discussion :

Les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine sont obtenus, suivant la méthode décrite par O. Meth-Cohn,⁴⁵ en deux étapes. La première consiste à préparer des acétanilides de type **1** par une réaction d'acylation d'amines aromatiques correspondants. L'addition du réactif de Vilsmeier (POCl₃/ DMF) dans un rapport 7/2.5 à l'acétanilide, constitue la deuxième étape. Cette réaction conduit au dérivé recherché **2** avec des rendements acceptables.

La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous (**Schéma 16**), et les résultats obtenus sont exposés dans le **tableau 1**.

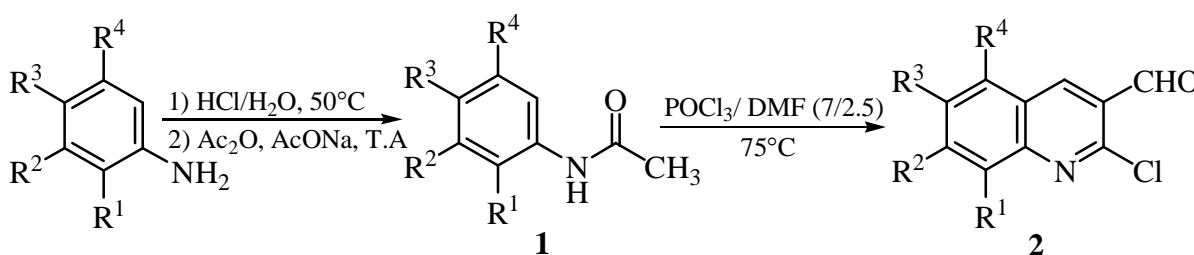


Tableau 1 : Dérivés de la quinoléine préparés.

Acétanilide	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Quinoléine	T.fus (°C)	Rdt* (%)
1.a	H	H	H	H	2.a	143	60
1.b	CH ₃	H	H	H	2.b	138	51
1.c	OCH ₃	H	H	OCH ₃	2.c	178	66
1.d	H	H	OCH ₃	H	2.d	146	50
1.e	H	OCH ₃	H	H	2.e	193	62
1.f	H	H	CH ₃	H	2.f	126	65

* Rendement en produit pur.

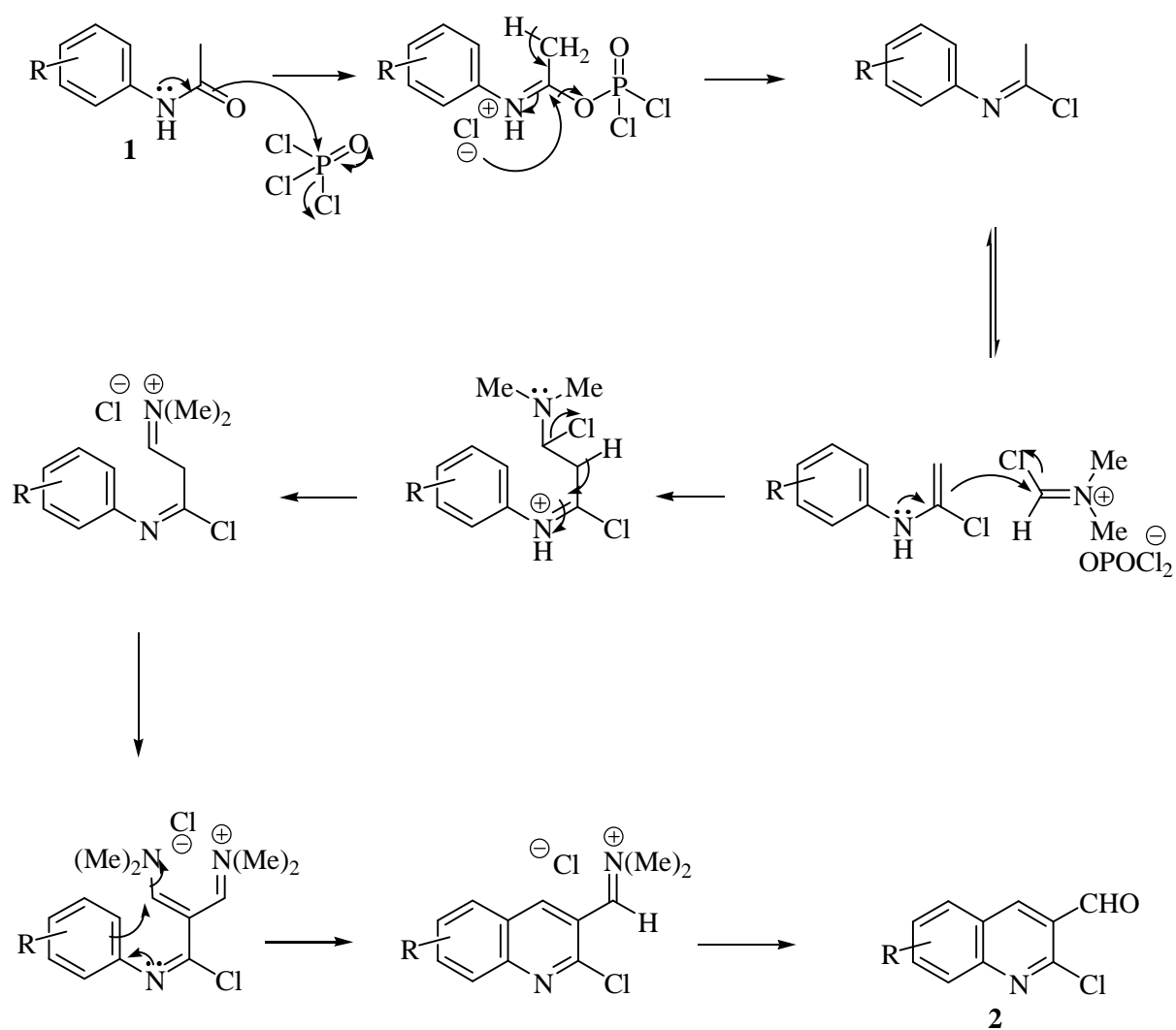
Nous avons également transformé le groupement chlore du composé **2.b** en méthoxyle selon la procédure décrite dans la partie expérimentale.⁵⁵ On obtient le composé **2.b'** avec un rendement de 80%.

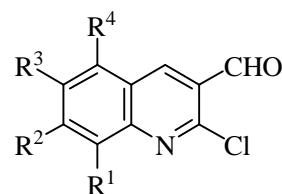
Les résultats spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone-13) des composés préparés sont réunis dans les **tableaux 2** et **3**.

⁵⁵ R. Gatti, V. Cavrini, P. Roveri, D. Matteuzzi, P. Brigidi, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.* **1984**, *19*, 468.

Le mécanisme détaillé de la formation des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine est représenté ci-dessous :

Mécanisme réactionnel





- 2.a** R¹ = R² = R³ = R⁴ = H.
2.b R¹ = CH₃, R² = R³ = R⁴ = H.
2.c R¹ = R⁴ = OCH₃, R² = R³ = H.
2.d R³ = OCH₃, R¹ = R² = R⁴ = H.
2.e R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = OCH₃.
2.f R³ = CH₃, R¹ = R² = R⁴ = H.

Tableau 2 : RMN ¹H (δ ppm, J Hz)

Quinoléine	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	H-4	CHO
2.a	8.09, dd, 1H J=8.5 et 1.0	7.91, ddd, 1H J=8.5, 6.9 et 1.5	7.69, ddd, 1H J=8.1, 6.9 et 1.1	8.01, dd, 1H J=8.1 et 1.2	8.78, s, 1H	10.59, s, 1H
2.b	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	7.84, dd, 1H J=8.1 et 2.4	8.74, s, 1H	10.60, s, 1H
2.c	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
2.d	7.92, d, 1H J=9.2	7.48, dd, 1H J=9.2 et 2.8	3.94, s, 3H OCH ₃	7.15, d, 1H J=2.8	8.58, s, 1H	10.51, s, 1H
2.e	8.05, d, 1H J=2.1	3.99, s, 3H OCH ₃	7.35, dd, 1H J=8.1 et 2.1	8.13, d, 1H J=8.1	8.88, s, 1H	10.60, s, 1H
2.f	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

Tableau 3 : RMN ¹³C (δ ppm).

Quinoléine	C-arom	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	CHO
2.a	126.3-150.1	-	-	-	-	189.2
2.b	125.9-148.8	17.8	-	-	-	189.3
2.c	105.2-150.1	55.7	-	-	55.0	189.3
2.d	106.1-158.6	-	-	55.7	-	189.3
2.e	106.7-164.2	-	55.8	-	-	189.3
2.f	126.2-149.2	-	-	21.5	-	189.3

Examen des résultats et discussion :

En spectroscopie Infra-Rouge (**FT. IR**), on observe deux bandes d'absorption caractéristiques de groupements fonctionnels majeurs, l'une dans l'intervalle [1685-1697] cm^{-1} correspondant à la fonction aldéhyde,⁵⁶ et une deuxième entre 1611 et 1631 cm^{-1} attribuée à la fonction imine ν_{CN} du cycle quinoléique.⁵⁷

L'allure générale des spectres de résonance magnétique nucléaire du proton **RMN¹H** présente deux types de signaux, l'un correspondant à des protons fortement déblindés ($\delta = [7.15-10.60]$ ppm), tandis que les autres sont un peu plus blindés ($\delta = [2.57-4.05]$ ppm).

L'analyse spectrale, montre, pour tous les composés préparés, deux signaux caractéristiques. Un signal singulet, à champ faible dans l'intervalle [10.51-10.60] ppm, correspondant au proton du groupement aldéhyde⁵⁸ et un autre signal singulet entre 8.58 et 9.15 ppm caractéristique du proton H-4.

§ Le spectre du composé **2.b**, présente deux doublets dédoublés (dd) à 7.84 ppm et 7.75 ppm, correspondant aux protons H-5 ($J = 8.1$ et 2.4 Hz) et H-7 ($J = 7.2$ et 2.4 Hz) respectivement, et un autre doublet dédoublé à 7.56 ppm correspondant à H-6 avec $J = 8.1$ Hz et 7.2 Hz. Les protons du groupement méthyle donnent un signal singulet à 2.81 ppm d'intégration 3H.⁵⁹

§ Pour le composé **2.c**, les deux protons aromatiques H-6 et H-7 apparaissent à 7.15 ppm et 6.84 ppm sous forme de doublet avec une constante de couplage $J_{\text{H6-H7}}$ égale à 8.6 Hz. Deux signaux singulets à 4.05 ppm et 4.00 ppm, correspondant aux deux groupements méthoxyle sont également présents.⁵⁹

§ Dans le spectre RMN¹H du composé **2.d**, on observe deux doublets (d) à 7.92 ppm et 7.15 ppm attribués aux deux protons H-8 avec $J = 9.2$ Hz et H-5 avec $J = 2.8$ Hz. H-7 résonne à 7.48 ppm sous forme de doublet dédoublé avec $J = 9.2$ et 2.8 Hz, alors que le groupement méthoxyle apparaît à 3.94 ppm sous forme d'un signal singulet.⁵⁹

§ Le spectre du composé **2.e**, montre que le proton H-6 résonne à environ 7.35 ppm sous forme d'un doublet dédoublé (dd), alors que les protons H-8 et H-5 résonnent sous forme de doublet respectivement à 8.05 et 8.13 ppm avec les constantes de couplage $J = 8.1$ et 2.1 Hz.

⁵⁶ 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.

⁵⁷ 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.

⁵⁸ Ibid. p. 174

⁵⁹ 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.

§Le spectre du composé **2.f** présente les signaux attendus, les protons aromatiques sortent à champ faible dans l'intervalle [7.74-7.97] ppm, alors que les protons du groupement méthyle donnent un signal singulet d'intégration 3H à 2.57 ppm.

§Pour le composé **2.b'**, on observe par rapport à **2.b**, un nouveau signal singulet d'intégration de 3H à 4.19 ppm correspond au groupement méthoxyle et un faible déplacement des autres protons.

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (**RMN ¹³C**), 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.⁶⁰ 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 signaux des carbones hybridés sp^3 apparaissent vers le champ fort.⁶¹ 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 **2.c**, **2.d**, **2.e** et **2.b'**, ces derniers résonnent dans l'intervalle [55.0-56.3] ppm.⁶²

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

I.4. Conclusion :

Dans cette première partie, nous avons donné un aperçu bibliographique de l'intérêt de certains dérivés de la quinoléine utilisés aussi bien dans le domaine médical que thérapeutique. Nous avons également décrit les méthodes de préparation classiques et quelques autres, parmi les plus significatives, rapportées dans la littérature.

Quelques dérivés de la quinoléine ont été préparés par la méthode de O. Meth-Cohn (addition du réactif de Vilsmeier sur les acétanilides correspondants) et les résultats obtenus ont été exposés et commentés. Ces dérivés constituent notre matière de base (matière première) pour le travail entrepris.

⁶⁰ 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.

⁶¹ G. C. Levy, R. L. Richter, G. L. Nelson, "Carbon-13 NMR Spectroscopy", Ed. Wiley Interscience Pub. New York, **1980**, p. 33

⁶²Ibid. p. 29-32.

Chapitre : I _____

Partie Expérimentale

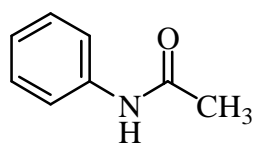
I. 5. PARTIE EXPERIMENTALE :

1. Préparation des acétanilides : ⁴⁵

Procédure générale :

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

1.a/ Phénylacétamide :



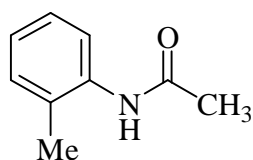
1.a

A partir de 10.06 g (108 mmol.) de l'aniline fraîchement distillée et suivant la procédure générale, on obtient 11.97 g de l'acétanilide correspondant (**1.a**) sous forme d'un solide blanc.

T.fus = 112-114 °C, **Rdt** = 82 %. (Litt.⁴⁵ **T.fus** = 111-115 °C).

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

1.b/ 2-méthylacétanilide :

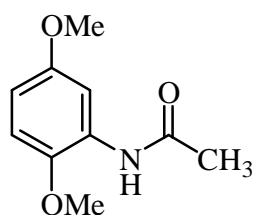


1.b

11.57 g (108 mmol.) d'*o*-toluidine conduisent à la formation de 12.56 g de 2-méthylacétanilide (**1.b**), sous forme d'un solide blanc.

T.fus = 110-113 °C, **Rdt** = 77 %. (Litt.⁴⁵ **T.fus** = 109-112 °C).

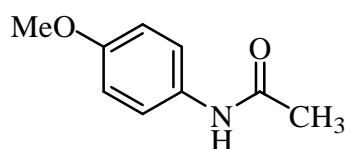
IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1662 (CO) ; 3294 (NH).

1.c/ 2,5-diméthoxyacétanilide :**1.c**

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

T.fus = 70 °C, **Rdt** = 72 %.

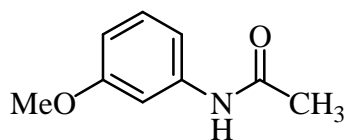
IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1666 (CO) ; 3257 (NH).

1.d/ 4-méthoxyacétanilide :**1.d**

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

T.fus = 132 °C, **Rdt** = 89 %. (Litt.⁴⁵ **T.fus** = 129-132 °C).

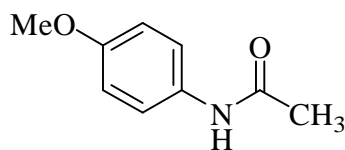
IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1662 (CO) ; 3325 (NH).

1.e/ 3-méthoxyacétanilide :**1.e**

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

T.fus = 82-83 °C, **Rdt** = 80 %.

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

1.f/ 3-méthylacétanilide :**1.f**

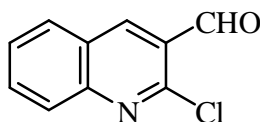
11.57 g (107 mmol.) de 4'-méthylaniline, conduisent à la formation de 12.15 g (81 mmol.) de 4'-méthylphénylacétamide **1.f** correspond, sous forme d'un solide de couleur blanche.

T.fus = 149°C. **Rdt** = 75%.

I.R (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1666 (CO) ; 3294 (NH).

2. Préparation des dérivés 2-chloro-3-formylquinoléines:⁴⁵**Procédure générale :**

Dans un bicol de 100 mL on introduit 10mL (135 mmol., 2.5 eq.) de *N,N*-diméthyl formamide (DMF) anhydre. A 0°C et sous agitation magnétique, on ajoute lentement 374 mmol. (34.8 mL, 7.0 eq.) d'oxychlorure de phosphore (POCl₃). Lorsque l'addition est terminée, on abandonne le mélange à la température ambiante durant 30 minutes. On ajoute, ensuite, 54 mmol. (1.0 eq.) de l'acétanilide correspondant et on chauffe le mélange à 75°C pendant une période de 4 à 7 heures (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Une fois la réaction terminée, on verse le mélange réactionnel lentement sur un mélange glace/eau (200 mL), et on laisse sous agitation durant 30 minutes à une température 0 < T < 10°C. Le précipité formé est filtré puis lavé plusieurs fois à l'eau. Le produit solide est ensuite recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

2.a/ 2-chloro-3-formylquinoléine:**2.a**

Suivant la procédure décrite, on obtient 6.20 g de 2-chloro-3-formylquinoléine (**2.a**), sous forme des aiguilles jaunes, à partir de 7.29 g (54 mmol.) de phénylacétamide.

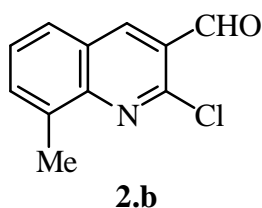
T.fus = 143 °C, **Rdt** = 60 %. (Litt.⁴⁵ **T.fus** = 148-149 °C, **Rdt** = 68 %).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1632 (CO).

RMN¹H (δ ppm, J Hz) : 10.59 (CHO, s, 1H), 8.78 (H-4, s, 1H), 8.09 (H-8, dd, J = 8.5 et 1.0, 1H), 8.01 (H-5, dd, J = 8.1 et 1.2, 1H), 7.91 (H-7, ddd, J = 8.5, 6.9 et 1.5, 1H), 7.69 (H-6, ddd, J = 8.1 6.9 et 1.1, 1H).

RMN¹³C (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.b/ 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine :



A partir de 8.05 g (54 mmol.) de 2-méthylacétanilide, on obtient 5.70 g de 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine (**2.b**) sous forme des aiguilles jaunes.

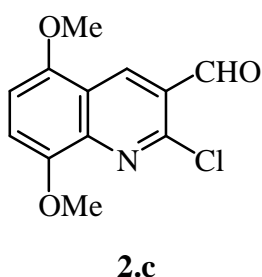
T.fus = 138 °C, **Rdt** = 51 %. (Litt.⁴⁵ **T.fus** = 137-138 °C, **Rdt** = 68 %).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1646 (CO).

RMN¹H (δ ppm, J Hz) : 10.60 (CHO, s, 1H), 8.74 (H-4, s, 1H), 7.84 (H-5, dd, J = 8.1 et 2.4, 1H), 7.75 (H-7, dd, J = 7.2 et 2.4, 1H), 7.56 (H-6, dd, J = 8.1 et 7.2, 1H), 2.81 (CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (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.c/ 2-chloro-3-formyl-5,8-diméthoxyquinoléine :



L'action du réactif de Vilsmeier sur 10.53 g (54 mmol.) de dérivé 2,5-diméthoxyacétanilide, permet d'obtenir 8.98 g de dérivé quinoléique correspondant (**2.c**), sous forme des aiguilles de coloration verdâtre.

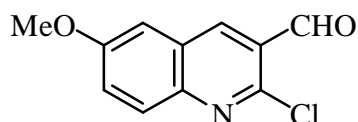
T.fus = 178 °C, **Rdt** = 66 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1691 (CO).

RMN¹H (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 (H-6, d, *J* = 8.6, 1H), 4.05 (OCH₃, s, 3H), 4.00 (OCH₃, s, 3H).

RMN¹³C (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).

2.d/ 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine :



2.d

8.90 g (54 mmol.) de 4-méthoxyacétanilide conduisent, selon la procédure générale, à la formation de 5.97 g de composé **2.d**, sous forme de cristaux verdâtres.

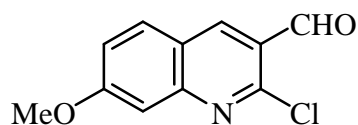
T.fus = 146 °C, **Rdt** = 50 %. (Litt.⁴⁵ **T.fus** = 145-146 °C, **Rdt** = 56 %).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1639 (CO).

RMN¹H (δ ppm, *J* Hz) : 10.51 (CHO, s, 1H), 8.58 (H-4, s, 1H), 7.92 (H-8, d, *J* = 9.2, 1H), 7.48 (H-7, dd, *J* = 9.2 et 2.8, 1H), 7.15 (H-5, d, *J* = 2.8, 1H), 3.94 (OCH₃, s, 3H).

RMN¹³C (δ ppm) : 189.3 (CHO), 158.6 (C), 147.5 (C), 145.6 (C), 138.5 (CH), 129.7 (C), 127.6 (CH), 126.5 (C), 126.2 (CH), 106.1 (CH), 55.7 (OCH₃).

2.e/ 2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine :



2.e

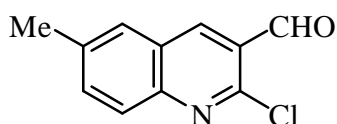
A partir de 8.90 g (58 mmol.) de 3-méthoxyacétanilide, on obtient 7.41 g de 2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine (**2.e**) sous forme d'un solide jaune.

T.fus = 193°C, **Rdt** = 62 %. (Litt.⁴⁵ **T.fus** = 197-198 °C, **Rdt** = 65 %).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1680 (CO).

RMN¹H (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* = 2.1, 1H), 7.35 (H-6, dd, *J* = 8.1 et 2.1, 1H), 3.99 (OCH₃, s, 3H).

RMN¹³C (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.f/ 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine :**2.f**

8,05 g (0,054 mol.) de 4'-méthyl acétanilide **1.f**, donnent, après recristallisation, à 7.28 g (35 mmol.) de 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine **2.f** de couleur jaune.

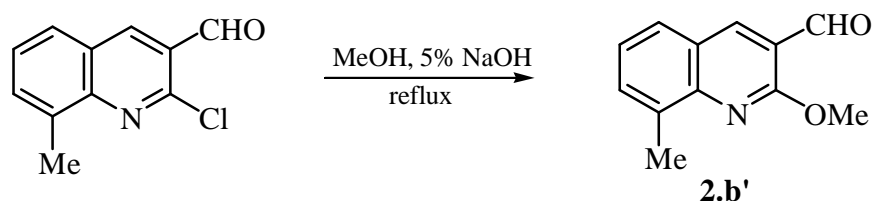
T.fus = 126 °C, **Rdt** = 65%. (Litt. ⁴⁵ **T.fus** = 124.5 °C, **Rdt** = 70 %).

I.R (KBr) : n (cm⁻¹) = 1645 (CO).

RMN¹H (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).

RMN¹³C: (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)

3. Transformation du groupement chlore en méthoxyle : préparation du composé **2.b'**, le 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine : ⁵⁵

**Schéma 17**

A une solution de 2.0 g (10.4 mol.) de la quinoléine **2.b** dans 60 mL méthanol, on ajoute 5 eq. (1.94 g) du NaOH puis on porte à reflux pendant 2h. Ensuite on verse le mélange réactionnel obtenu dans un erlen contenant de l'eau glacé puis on filtre. On obtient, après recristallisation dans le méthanol, 1.565 g de 2-méthoxy-3-formyl-8-méthylquinoléine **2.b'** de couleur jaune. **T.fus** = 112°C, **Rdt** = 80%.

I.R (KBr) : n (cm⁻¹) = 1685 (CO).

RMN¹H (δ ppm, J Hz) : 10.47 (CHO, s, 1H), 8.55 (H-4, s, 1H), 7.69 (H-5, d, J = 7.9, 1H), 7.33 (H-7, d, J = 8.0, 1H), 7.60 (H-6, dd, J = 7.6 et 8.1, 1H), 4.19 (OCH₃, s, 3H), 2.70 (CH₃, s, 3H).

RMN¹³C: (δ ppm): 189.5 (CH), 160.0 (C), 147.7 (C), 140.3 (CH), 135.5 (C), 132.7 (CH), 127.5 (CH), 124.6 (CH), 124.1 (C), 119.5 (C), 53.5 (OCH₃), 17.3 (CH₃).

Chapitre : II

*Synthèse De Dérivés De Cyanopyridinyl-
Quinoléines Par Utilisation De Réaction
A Multi-Composants*

Synthèse de Dérivés de Cyanopyridinylquinoléines par Utilisation de Réaction à Multi-Composants

Les hétérocycles polyfonctionnels sont des structures importantes sur le plan synthétique.⁶³ Les structures hétérocycliques, principalement azotées, se retrouvent dans de nombreux composés naturels d'origine végétale appelés alcaloïdes. Elles sont quelques fois associées entre elles mais dans la plupart des cas, elles sont liées à des motifs structuraux très diversifiés. Le cycle pyridinique est un hétérocycle aromatique à six chaînons dont l'atome d'azote occupe l'un des sommets (azabenzène).

Les dérivés de la pyridine sont d'excellents intermédiaires largement utilisés dans la synthèse organique.⁶⁴ Le motif structural pyridine apparaît également dans des molécules biologiquement actives, dont quelques unes sont extraites de produits naturels.

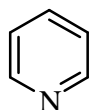
Dans ce chapitre on exposera les données bibliographiques les plus intéressantes, les différentes méthodes de synthèse utilisées pour la préparation des dérivés pyridiniques ainsi que les résultats auxquels nous sommes parvenus concernant la préparation de dérivés de cyanopyridines nouveaux associés au motif quinoléine.

⁶³ J. A. Dyrup, "Small Ring Heterocycles", Part 1. A. Hassner, ed. Wiley interscience, New York, **1983**, p. 11. A. Krauze, R. Vitolina, V. Garaliene, L. Sile, V. Klusa, G. Duburs, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1163. A. A. Bekhit, A. M. Baraka, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1405. N. M. Evdokimov, I. V. Magedov. A. S. Kireev, A. Kornienko, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 899.

⁶⁴ F. S. Yates, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", 1st Ed. Pergmond Press, Oxford, **1984**, *2*, p. 511.

II. 1. Intérêt biologique de quelques dérivés pyridiniques :

La pyridine est un produit naturel extrait des goudrons de houille. Cette molécule présente une ressemblance directe avec le benzène, sur lequel un atome de carbone a été remplacé par un atome d'azote. Elle a été découverte en 1851 par T. Anderson, c'est un liquide incolore qui présente une propriété assez particulière, il a un effet narcotique.⁶⁵

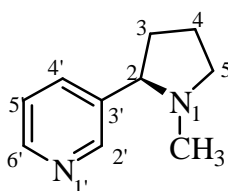


Pyridine

Le noyau pyridine entre dans le squelette de base d'une large variété de produits naturels, tels : la cocaïne, la nicotine, la vitamine B₆ et aussi dans beaucoup d'autres molécules d'origine synthétique.

Comme tous les composés hétérocycliques, les composés à noyau pyridinique ont trouvé une importante utilisation dans divers domaines tels le domaine pharmaceutique,⁶⁶ médical,⁶⁷ agrochimique⁶⁸ et autre vétérinaire⁶⁹... Parmi les exemples les plus significatifs on citera :

La nicotine : cette molécule, très connue, fait partie du groupe des alcaloïdes. Elle a été isolée en 1809 des feuilles du tabac (*Nicotina tabacum Solanaceae*). C'est un alcaloïde dibasique contenant un cycle pyrrolidine attaché au motif pyridine. Elle est aussi présente dans d'autres plantes de la famille des *Erythroxylon coca* et des *Witania somnifera* ainsi que dans les mousses (ex : *Lycopodium*).⁷⁰



Nicotine

⁶⁵ H. Breuer, "Atlas de la Chimie", 1st Ed. Edition de Pochothèque, France, **2000**, p. 331.

⁶⁶ J. K. Landquist, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", 1st Ed. Pergmond Press, Oxford, **1984**, I, p. 143.

⁶⁷ P. R. Bernstein, *Kirk-Othmer Encyc.* 1st Ed. **1992**, 2, p. 830.

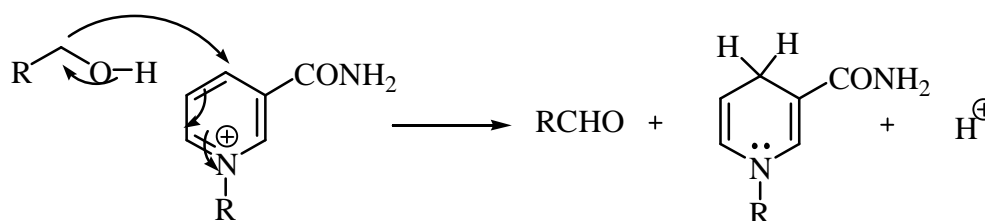
⁶⁸ P. J. Crowley, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", 1st Ed. Pergmond Press, Oxford, **1984**, I, p. 185.

⁶⁹ B. J. Baules, N. D. Walshe, M. J. Witty, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", 1st Ed. Pergmond Press, Oxford, **1984**, I, p. 201.

⁷⁰ I. W. Southon, J. Buckingham, "Dictionary of Alkaloids", Ed Chapman & Hall, London, **1989**, p. 1.

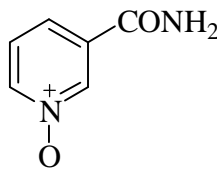
La nicotine (présente dans la cigarette) est transformée en agent alkylant très réactionnel capable de transférer des groupements méthyles vers des sites nucléophiles de molécules biologiques telles que l'ADN avec, pour conséquence, la provocation de cancers. Il a été également démontré que cette molécule provoque des effets de dépendance sur le consommateur comparables à ceux de drogues telles que l'héroïne ou la cocaïne.⁷¹

Le motif pyridine, sous forme d'ion pyridinium, est notamment présent dans des systèmes complexes comme le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD^+)⁷⁰ et constitue un agent d'oxydation important et nécessaire dans les réactions biochimiques. En effet, le NAD^+ est un accepteur d'électrons qui apparaît lors de nombreuses oxydations biochimiques d'alcools en aldéhydes (y compris la transformation de la vitamine A en rétinol).⁷²



Oxydation des alcools par le NAD^+

De nombreux radio-sensibilisateurs ont été développés pour freiner la croissance de certaines tumeurs.⁷³ Le nicotinamide par exemple, représenté ci-dessous, est utilisé comme radio-sensibilisateur pour favoriser la régression de tumeur durant la radiothérapie.⁷⁴



Nicotinamide

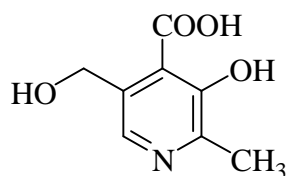
⁷¹ K. P. C. Volhart, N. E. Schore, "Traité de Chimie Organique", 2nd édition, Ed. DeBoeck-Wesmael, DeBoeck-Université, Bruxelles, **1995**, p. 994.

⁷² K. P. C. Volhart, N. E. Schore, "Traité de Chimie Organique", 2nd édition, Ed. DeBoeck-Wesmael, DeBoeck-Université, Bruxelles, **1995**, p.1006.

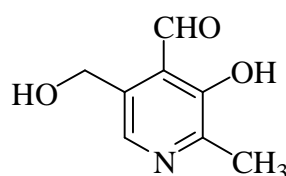
⁷³ J. R. Prous, "The Years Drug News", Prous Science, Spain, **1994**, 467.

⁷⁴ D. Brown, A. Goldfeeder, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res. Am. Soc. Clin. Oncol.* **1980**, 21, 2681.

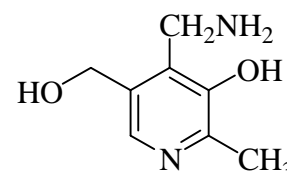
La vitamine B₆ a été identifiée en 1934 et isolée en 1938 par plusieurs groupes de recherche différents. Elle fut synthétisée pour la première fois par E. A. Doisy en 1939, et commercialisée sous l'appellation de Pyridoxine. En 1945, deux autres formes naturelles de la pyridoxine ont été identifiées: le pyridoxal et la pyridoxamine.⁷⁵



Vitamine B₆



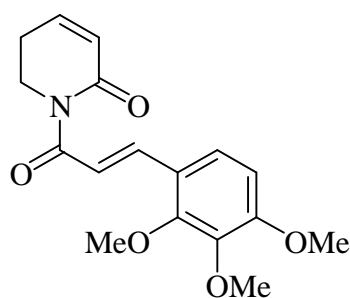
Pyridoxal



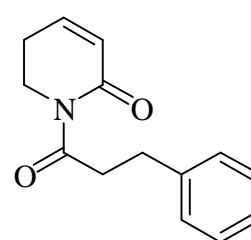
Pyridoxamine

La vitamine B₆ est utilisée dans le traitement de l'agranulocytose et des affections neuromusculaires. Elle soulage les symptômes du syndrome prémenstruel, l'autisme (en combinaison avec du magnésium) et le syndrome du tunnel carpien. Elle est aussi utilisée dans la prévention des maladies cardiovasculaires (en combinaison avec les vitamines B₉ et B₁₂) et des calculs rénaux. C'est une vitamine qui fonctionne comme groupe prosthétique de divers enzymes.⁷⁶ On la rencontre dans beaucoup d'aliments : la levure de bière, les poissons... Une carence en vitamine B₆ conduit à des anémies et à des lésions du système nerveux central (CNS) à forme épileptique.⁷⁷ C'est un matériau nécessaire au corps humain.

Le Piplartine⁷⁸ et le Pipermethystine,⁷⁹ isolés du *Pipr longum* et *Pipr methystine* respectivement, ont montré différentes activités pharmacologiques comme antiépileptiques ou anti-fongiques et présentent également des propriétés anesthésiques.



Piplartine



pipermethystine

⁷⁵ A. J. Roberts, "Nutraceuticals- The Complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins and Healing Foods", U. S. A, **2001**, p. 230.

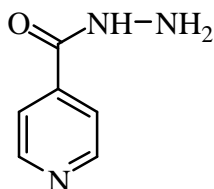
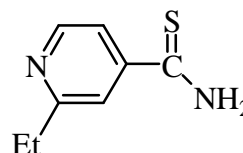
⁷⁶ K. P. C. Volhart, N. E. Schore, "Traité de Chimie Organique", 2nd édition, Ed. DeBoeck-Wesmael, DeBoeck-Université, Bruxelles, **1995**, p. 989.

⁷⁷ F. Daurvault, "L'Officine", XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1779.

⁷⁸ B. S. Joshi, V. N. Kamat, A. K. Saksena, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2395.

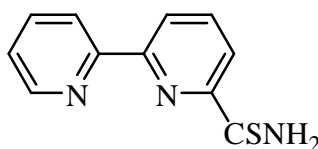
⁷⁹ R. M. Smith, *Tetrahedron*, **1979**, 35, 437.

L'isoniazide ou pyridine- γ -carboxylhydrazide possède des propriétés thérapeutiques très intéressantes. Ce composé a une activité bactériostatique vis-à-vis du bacille tuberculeux et possède le pouvoir d'arrêter le processus évolutif de la tuberculose, freine les dangers de contagion et stoppe les expectorations. La synthèse de ce produit a été réalisée en 1912 par Meyer et Nelly et ses propriétés tuberculostatiques ont été mises en évidence par Fox et coll. en 1952.⁸⁰

**Isoniazide****Ethionamide**

L'éthionamide⁸¹ (Trécator) est un composé similaire à l'isoniazide. Cette molécule résulte d'une recherche menée sur les dérivés soufrés de l'acide isonicotinique et elle est considérée comme un agent antituberculeux. On le prescrit généralement associé avec l'isoniazide et la streptomycine.

La substitution du groupement éthyle de l'éthionamide par un cycle pyridinique confère à ce composé (2,2'-dipyridine-6-thiocarbamide) une activité anticancéreuse.⁸²

**2,2'-dipyridine-6-thiocarbamide**

D'autre part le Piroxicam⁸³ et l'acide niflumique,⁸⁴ commercialisés sous le nom de Feldène et Nifluril respectivement, sont des anti-inflammatoires et analgésiques très efficaces.

⁸⁰ F. Daurvault, "L'Officine", XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 837.

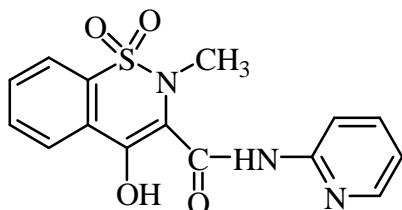
⁸¹ F. Daurvault, "L'Officine", XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 603.

⁸² I. Antonini, F. Claudi, G. Gristalli, P. Franchitti, M. Grifantini, S. Martelli, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1181.

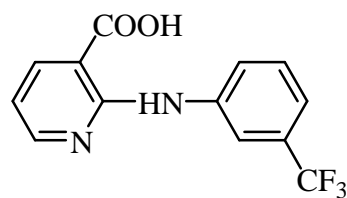
⁸³ F. Daurvault, "L'Officine", XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1198.

⁸⁴ F. Daurvault, "L'Officine", XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 29.

Le Feldène est utilisé dans le traitement des douleurs de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde, de rhumatismes, alors que l'action du nifluril s'exerce sur le centre de la douleur au niveau du corticothalamus.

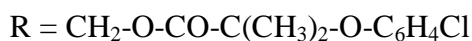
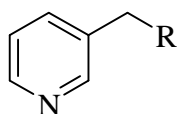


Piroxicam (Feldène)

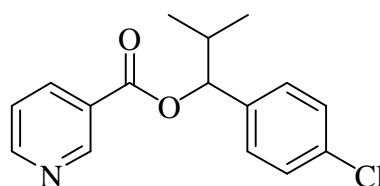


Acide Niflumique

Les composés à noyau pyridinique substitués en position 3, tels le Nicofibrate⁸⁵ et le Nicoclonate,⁸⁶ représentés ci-dessous, sont des agents hypolipidémiques utilisés pour régler (ou diminuer) la concentration du cholestérol LDL (low-density lipoprotein) dans le plasma de patients hyper-cholestérolémiques.



Nicofibrate



Nicoclonate

Les pyridones telles l'Amrinone,⁸⁷ le Milrinone⁸⁸ et le Piroximone⁸⁹ (5-éthyl-4-isonicotinoyl-1*H*-imidazol-2-(3*H*)-one), sont des médicaments cardiotoniques, lesquels diminuent la contractilité cardiaque.

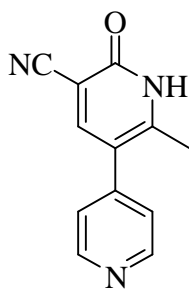
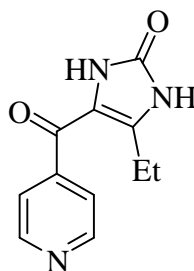
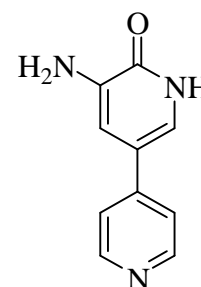
⁸⁵ Z. Chilmonczyk, D. Siluk, R. Kaliszan, B. Lozowicka, J. Poplawski, S. Filipek, *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 1445.

⁸⁶ J. Normdmann, H. Swierkot, *Chem. Abst.* **1966**, 65, 13667a.

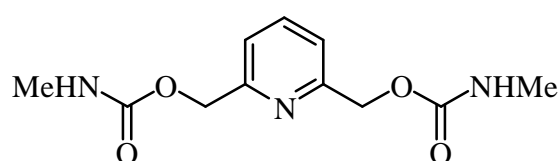
⁸⁷ G. B. Park, R P. Kershner, J. Angellotti, R. L. Willims, L. Z. Benet, J. Edekon, *J. Pharm. Sci.* **1983**, 72, 817.

⁸⁸ B. Singht, *Hétérocycles*, **1985**, 23, 1479.

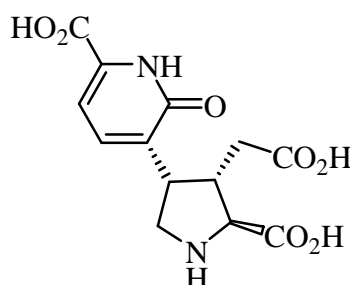
⁸⁹ K. D. Haegele, C. Hinze, A. M. Joderohlenbusch, G. Cremer, J. Baker, *Arzeim.-Forsch.* **1991**, 41, 1225.

**Amrinone****Piroximone****Milrinone**

L'Angioxine (2-6-(diméthylméthylcarbamate)pyridine) est un médicament anti-artériosclérotique. Il intervient dans les désordres de la microcirculation au niveau des parois vasculaires⁹⁰ et réduit la concentration des lipides et du cholestérol dans le sang.⁹¹ Par son action sur les veines, il facilite la microcirculation de retour et diminue l'hypertension veineuse, c'est un antiathémateux.⁹⁰

**Angioxine**

L'acide acrométique A est un composé neuroexcitateur.⁹² Il a été isolé d'un champignon vénéneux Japonais le *clitocybe acromelalga* et de l'acide allo-acrométique A.⁹³

**Acide acrométique A**

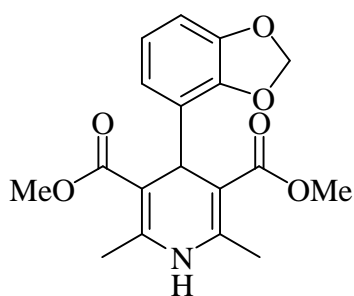
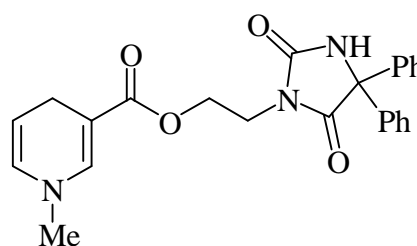
⁹⁰ F. Daurvault, "L'Officine", XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 113.

⁹¹ I. Matsumoto, *Chem. Abstr.* **1967**, 66, 75907x.

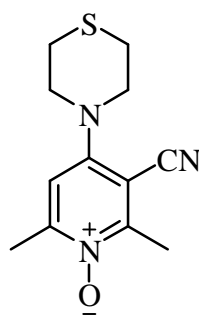
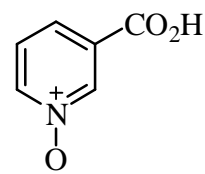
⁹² J. E. Baldwin, A. M. Fryer, G. J. Pritchard, M. R. Spyvee, R. C. Whitehead, M. E. Wood, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 707.

⁹³ J. E. Baldwin, A. M. Fryer, G. J. Pritchard, M. R. Spyvee, R. C. Whitehead, M. E. Wood, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 7465.

Les dérivés de dihydropyridine sont des composés qui constituent une classe importante dans le domaine thérapeutique. Ce sont également des intermédiaires de synthèse de pyridines. Le composé **C** (diméthyl-4-(benzo[d][1,3]dioxyl-4-yl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydro - pyridine-3,5-dicarboxylate de méthyle) par exemple, est un hypotenseur préparé suivant la méthode de synthèse à multi- composants de A. Hantzsch.⁹⁴ Le dérivé **D**, le 1-méthyl-4-hydropyridin-3-carboxylate du 2-(2,5-dioxo-4,4-diphénylimidazolidin-1-yl) éthyle a montré une excellente efficacité antiépileptique par la diminution de la durée de la crise ou de la sévérité spontanée chez les patients épileptiques.⁹⁵

**C****D**

Certains *N*-oxyde de pyridines présentent un intérêt intrinsèque. Le 4-(*N*-oxyde-2,6-diméthyl-3-cyanopyridin-4-yl) thiomorpholine⁹⁶ (composé **E**) par exemple, est utilisé dans le traitement de la démence sénile alors que l'acide oxiniacique⁹⁷ (dérivé **F**), qui a été obtenu par une réaction d'oxydation de l'acide nicotinique, est un agent hypolipidémique.

**E****F**

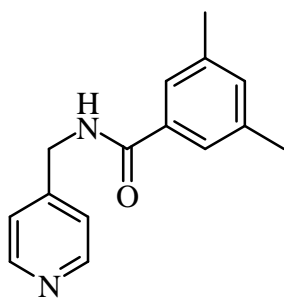
⁹⁴ D. T. Davies, "Chimie des Hétérocycles Aromatiques", De Boeck-Université, Belgique, **1997**, p. 37.

⁹⁵ E. Pop, M. E. Brewster, N. Bodor, *Drugs Fut.* **1991**, *16*, 221.

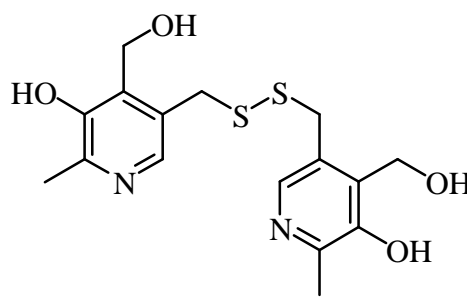
⁹⁶ D. T. Davies, "Chimie des Hétérocycles Aromatiques", De Boeck-Université, Belgique, **1997**, p. 45.

⁹⁷ A. G. Deboy, J. L. M. J. Thery, *Chem. Abstr.* **1963**, *58*, 12375e.

Le Picobenzide⁹⁸ et le Pyritinol⁹⁹ sont des agents neuroleptiques utilisés pour le traitement des psychotiques.

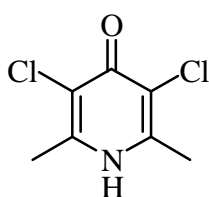


Picobenzide

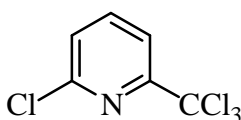


Pyritinol

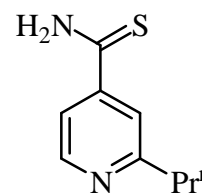
D'autre part, plusieurs composés pyridiniques ont trouvé leur application dans le domaine vétérinaire tel le Clopidol (antiparasitaire)¹⁰⁰ et en agrochimie tels le Nitrapyrin¹⁰¹ ou le protionamide¹⁰² (bactériostatiques agrochimiques). Le Nitrapyrin est sélectivement actif contre la bactérie *Nitrosomonas*, l'organisme responsable de la conversion (ou nitrification) d'ions ammonium en ions nitrite dans le sol.



Clopidol

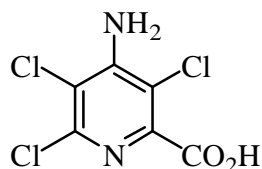


Nitrapyrin



Protionamide

Les chloropyridines sont également largement utilisés comme herbicides. Le Picloram, par exemple, est un herbicide d'utilisation systématique à haute activité. Il possède une grande efficacité contre beaucoup de plantes à feuilles et autres conifères. Il est utilisé pour aérer (clairsemer) les massifs forestiers de certaines variétés de broussailles et d'arbres.¹⁰³



Picloram

⁹⁸ P. D. G. Jalou, E. G. Fernandez, A. Idoipe, M. R. M. Larranaga, M. F. Brana, *Arzneim.-Forsch.* **1979**, 29, 1714.

⁹⁹ O. Zima, G. Schorre, *US Pat.* **1961**, 3010966.

¹⁰⁰ J. F. Ryley, M. J. Betts, *Adv. Pharm. Chemotherapy*, **1973**, 11, 221.

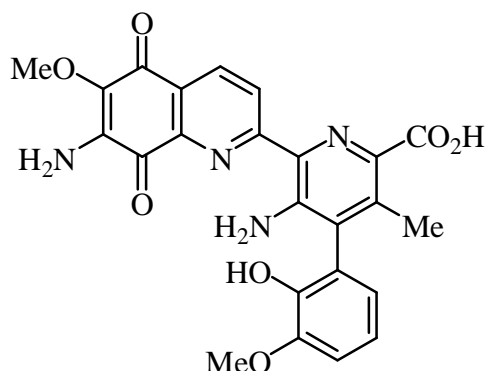
¹⁰¹ H. Johnston, M. S. Tomita, F. H. Norton, W. H. Taplin, *Belg. Pat.* **1963**, 6248000.

¹⁰² L. N. Yakhoutov, V. A. Azimov, T. P. Sycheva, V. M. Arynzina, T. V. Sachovich, M. N. Shchukina, *Chem. Abstr.* **1976**, 85, 154597s.

¹⁰³ H. Johnston, M. S. Tomita, *Belg. Pat.* **1963**, 629007.

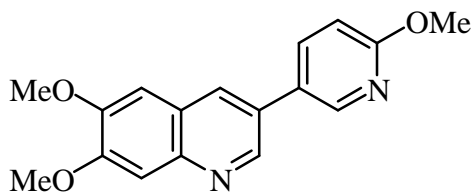
L'association de noyau quinoléique au motif pyridinique est également relevée dans la littérature. Les quelques exemples cités révèlent l'importance considérable engendrée par cette association dans le domaine thérapeutique.

Le dérivé 10`-desméthoxystreptonigrin,¹⁰⁴ par exemple, est un analogue nouveau de la streptonigrin (isolé de *streptomyces albus*) qui possède une activité cytotoxique et antibactérienne avérée.

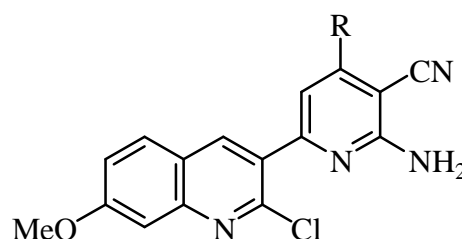


10`-desméthoxystreptonigrin

Le 6,7-diméthoxy-3-(2-méthoxypyridin-5-yl)quinoléine est un inhibiteur de la prolifération de cellules anormales et il est aussi utilisé pour le traitement du psoriasis,¹⁰⁵ alors que ses analogues et dérivés parents les 3-cyanopyridinylquinoléiques (composés **G** et **H**), représentés ci-dessous, possèdent une activité antimicrobienne.¹⁰⁶



6,7-diméthoxy-3-(6-méthoxy pyridin-3-yl) quinoléine



G (R = 2-furyl)

H (R = 2-thiényl)

¹⁰⁴ W. C. Liu, M. Barbacid, M. Bulgar, J. M. Clark, A. R. Gosswell, L. Dean, T. W. Doyle, P. B. Fernande, S. Huang, V. Manne, D. M. Pirmiketal, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 454.

¹⁰⁵ A. P. Spada, M. P. Maguire, P. E. Persons, M. R. Myers, *PCT Int. Appl.* **1992**.

¹⁰⁶ R. C. Khunt, N. J. Datta, F. M. Bharmal, G. P. Mankad, A. R. Parikh, *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 10, 97.

II. 2. Quelques méthodes de préparation des dérivés de la pyridine :

La présence du noyau pyridinique dans le squelette de nombreuses molécules à activité biologique confirmée dans divers domaines a amené les chercheurs à développer de nouvelles méthodes de synthèse de ce type de composés.

Il existe de nombreuses méthodes de synthèse des composés à noyau pyridinique. Parmi les voies les plus importantes et des plus utilisées on citera : la condensation de A. Hantzsch et de type Knoevenagel qui utilisent des β -cétoesters,^{107, 108, 109} celle qui se fait à partir de cétones α,β -insaturés^{110,111} et la cyclisation de Krohnke¹¹² qui fait appel aux 1,5-dicétones. Toutes ces variantes réactionnelles nécessitent en plus du (ou des) groupement(s) méthylène(s) activé(s), la présence d'un dérivé carbonylé et d'une source d'ammoniac.

Dans ce qui suit, nous donnerons un bref aperçu bibliographique de l'application de ces diverses variantes et nous aborderons également quelques autres méthodes utilisées pour la préparation de dérivés pyridiniques.

La synthèse pyridinique de A. Hantzsch¹¹³ est la plus ancienne et la plus utilisée pour la préparation de dérivés pyridiniques. Cette réaction met en jeu deux entités à méthylène activé (β -dicarbonylés), un aldéhyde et de l'ammoniac. Ces composants se combinent entre eux lors d'un processus à plusieurs étapes pour fournir dans un premier temps une 1,4-dihydropyridine substituée, laquelle est ensuite oxydée en système aromatique sous l'action de l'eau régale ($\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$). (**Schéma 18**)

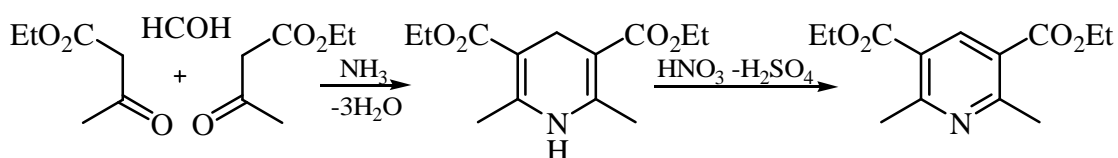


Schéma 18

¹⁰⁷ A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, 21, 942. Ibid **1890**, 23, 1890.

¹⁰⁸ M. F. Gordeev, D. V. Patel, J. Wu, E. M. Gordon, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4643.

¹⁰⁹ J. G. Breitenbucher, G. Fugliozzi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4311.

¹¹⁰ A. L. Marzinzik, E. R. Felder, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 723.

¹¹¹ A. R. Katritzky, L. Serdyuk, C. Chassaing, D. Toader, X. Wang, B. Forood, B. Flatt, C. Sun, K. Vo, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 182.

¹¹² C. Chiu, Z. Tang, J. Ellingboe, *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 73.

¹¹³ K. P. C. Volhart, N. E. Schore, "Traité de Chimie Organique", 2nd édition, Ed. DeBoeck-Wesmael, DeBoeck-Université, Bruxelles, **1995**, p. 1002.

Une synthèse efficace a été développée par K. H. Chung¹¹⁴ pour la préparation des dérivés pyridiniques. Le traitement de [5] avec du sodium dans un mélange éthanol / toluène donne accès à des dérivés du 1-butyl-4-hydroxy-6-méthylpyridin-2-one différemment substitués avec des rendements variables. Cette réaction est décrite dans le schéma qui suit :

(Schéma 19)

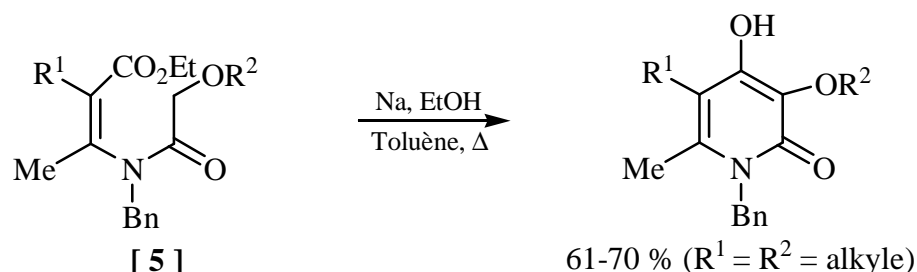


Schéma 19

A. R. Katritzky et coll.¹¹⁵ ont préparé des dérivés de 4-thiométhyl-3-cyanopyridin-2-one par action du 2-cyano-3,3-bis-(méthylthio)acrylamide sur un composé carbonyle possédant en α un hydrogène mobile et en présence de KOH dans le DMSO : (Schéma 20)

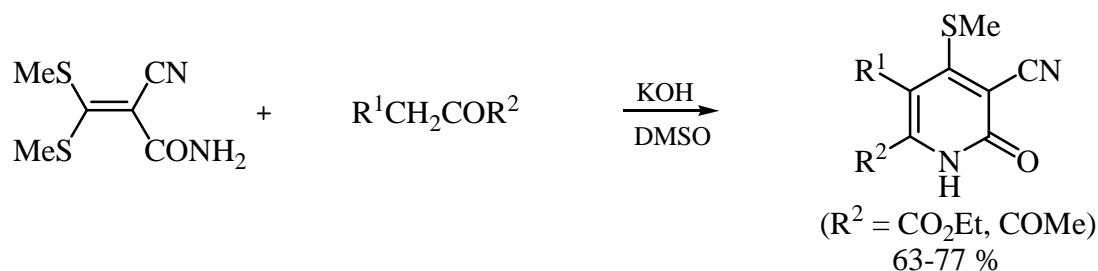


Schéma 20

Le 4,4-dicyano-3-(diméthylamino)-N-aryl but-3-enamide est converti en dérivé de 6-amino-5-cyanopyridin-2-one à -78°C en présence de n-butyl lithium avec des rendements variables (52-95 %).¹¹⁶ (Schéma 21)

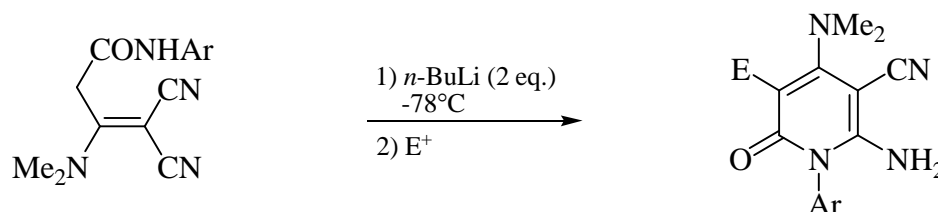


Schéma 21

¹¹⁴ K. H. Chung, K. Y. Cho, Y. Asami, N. Takahashi, S. Yoshida, *Heterocycles*, **1991**, 32, 99.

¹¹⁵ R. A. Katritzky, W. C. Rees, E. F. V. Scriven, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", 1st ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, p. 205.

¹¹⁶ T. Okado, T. Tsuji, T. Tsushima, T. Yoshida, S. Matsuura, *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 1061.

Le cyanopyridone [6] (Milrinone), peut être préparé selon deux voies différentes. La première consiste à faire réagir le 1-(4-pyridinyl)-2-propanone avec le 2-(éthoxyméthylène) malononitrile, tandis que la deuxième est une condensation du 4-alkoxy-3-(4-pyridinyl)-3-butèn-2-one avec le malononitrile.¹¹⁷ Les deux voies de synthèse sont représentées dans le schéma ci-après : (Schéma 22)

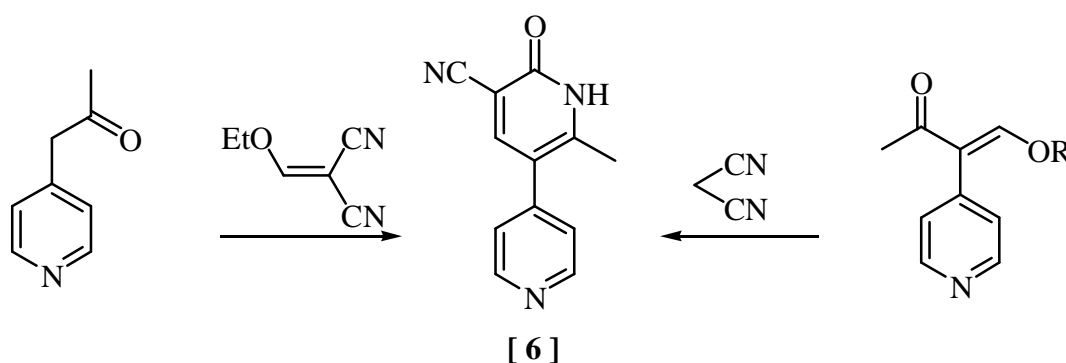


Schéma 22

Le 2-azabutadiène 1,3-disubstitué [7] réagit avec l'éthylpropiolate, dans l'acétonitrile à 60°C, pour donner le 6-méthylpyridin-3-carboxylate d'éthyle,¹¹⁸ alors que l'action du DMAD dans le chloroforme donne le 3,4-dicarbométhoxypyridin-2-one de méthyle avec un rendement de 60%.¹¹⁹ La séquence réactionnelle est représentée ci-dessous: (Schéma 23)

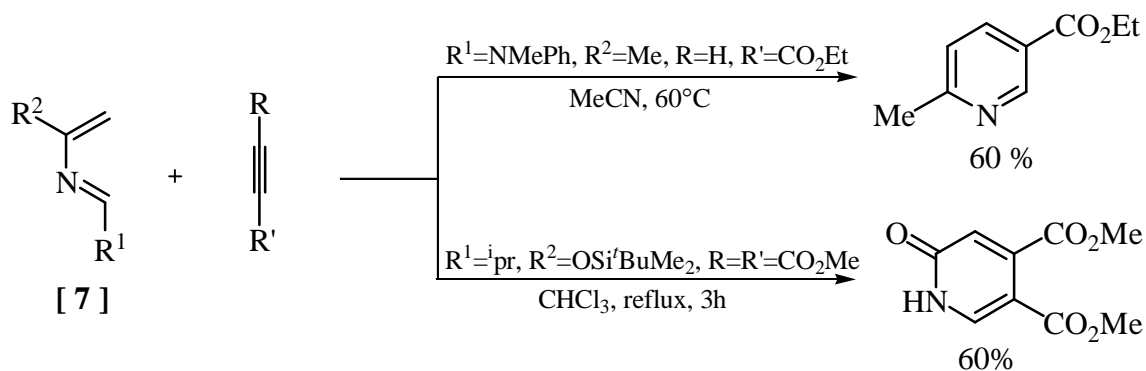


Schéma 23

¹¹⁷ R. A. Katritzky, W. C. Rees, E. F. V. Scriven, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", 1st ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, p. 286.

¹¹⁸ F. Sainte, B. Serckx-Poncin, A.-M. Hesbain-Frisque, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1428.

¹¹⁹ L. Ghosez, E. Jnoff, P. Bayard, F. Saint, R. Beandegnies, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 3387.

L'acide aminé **[8]**, optiquement actif, conduit par une réaction de cyclisation intramoléculaire à la formation du tétrahydropyridone **[9]** de géométrie bien définie. Cette réaction, conduite au reflux du THF, est rapide et quantitative.¹²⁰ (**Schéma 24**)

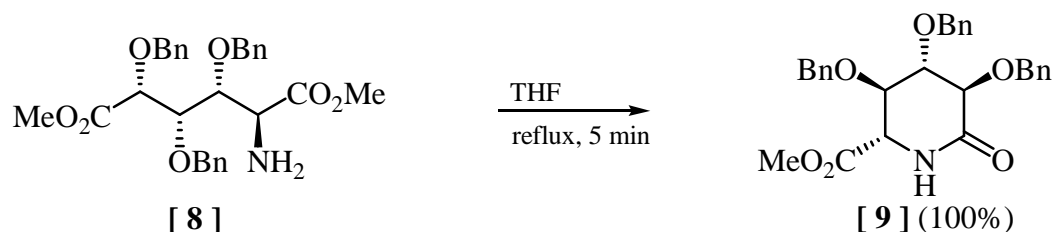


Schéma 24

Le traitement de dérivés de 4*H*-pyrane **[10]** différemment substitués avec l'acétate d'ammonium conduit aux dérivés pyridiniques correspondants, tandis qu'en présence d'acide sulfurique on obtient des dérivés de 2-pyridone correspondants.^{121,122} La séquence réactionnelle est décrite dans ce qui suit : (**Schéma 25**)

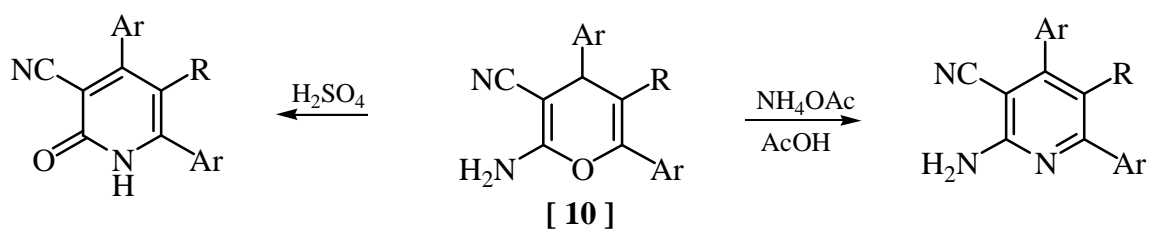


Schéma 25

Le (*E*)-*N*-(1,2-dialkyl)vinylmorpholine différemment substitué réagit avec le carbodiimide α,β -insaturé **[11]** pour donner le 2-amino pyridine correspondant avec des rendements relativement faibles.¹²³ La réaction est illustrée dans le schéma qui suit : (**Schéma 26**)

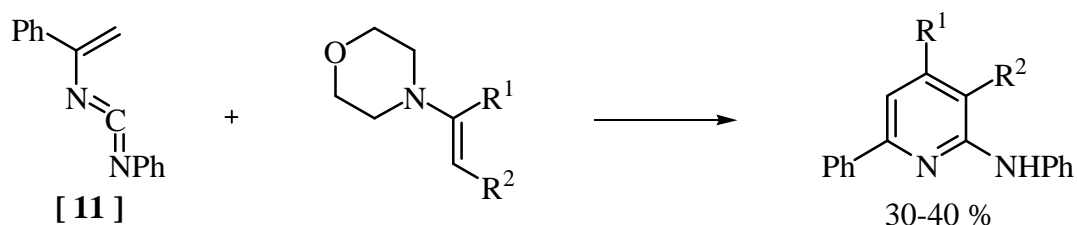


Schéma 26

¹²⁰ S. Guantha, H. B. Mereyala, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4869.

¹²¹ C. Seoane, J. L. Soto, P. Zamorano, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 309.

¹²² M. Quinteiro, N. Martin, C. Seonane, J. L. Soto, *Heterocycles*, **1986**, 24, 1675.

¹²³ M. Nitta, H. Soeda, S. Koyama, Y. Lino, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 325.

L'action de trihalogénoacétonitrile sur les composés [12], [13], [14] donne, suivant les équations représentées dans le schéma ci-dessous (Schéma 27), le 3-cyanopyridin-4-one,¹²⁴ le 2-amino-3-cyanopyridine¹²⁵ et le 4-hydroxypyridin-2-one¹²⁶ respectivement.

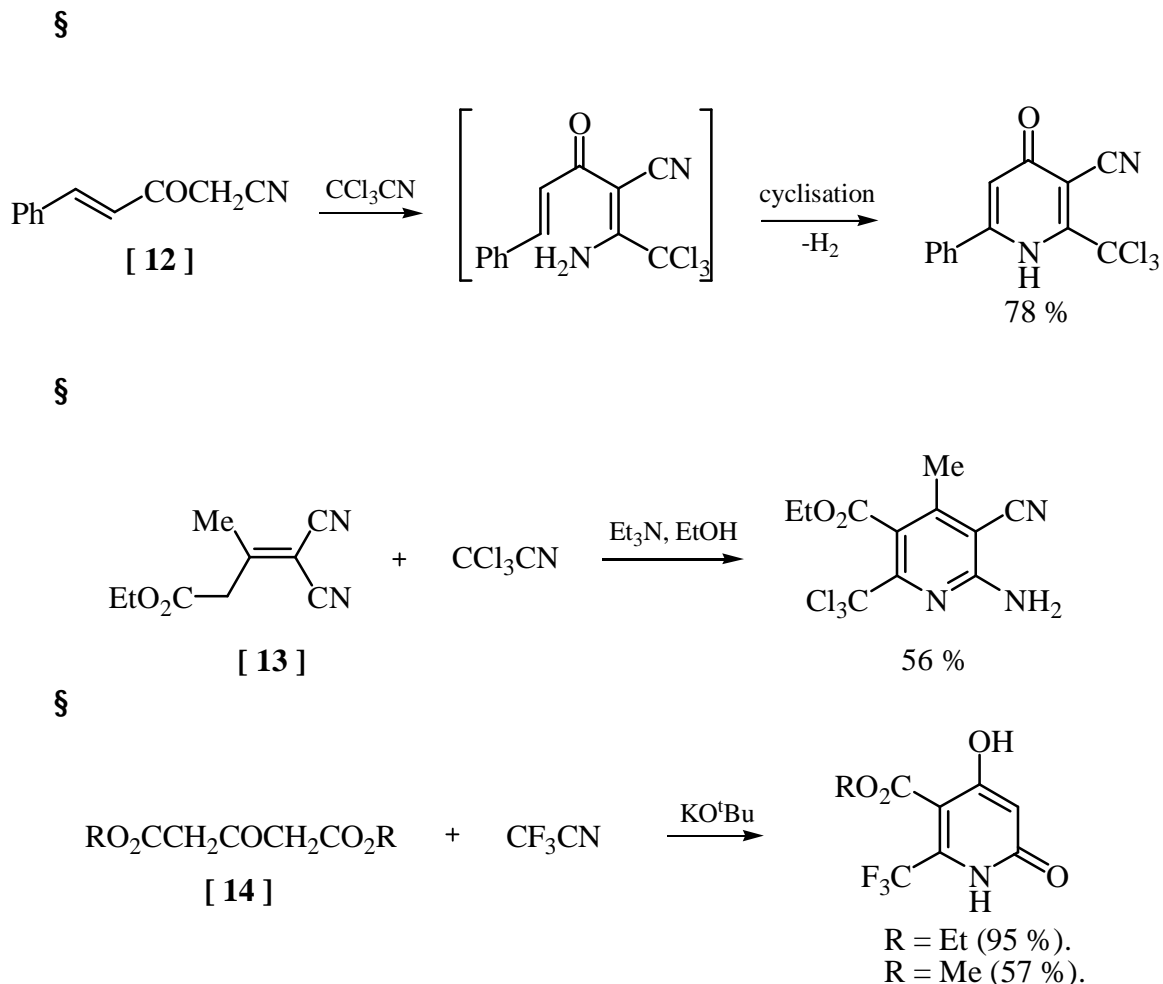


Schéma 27

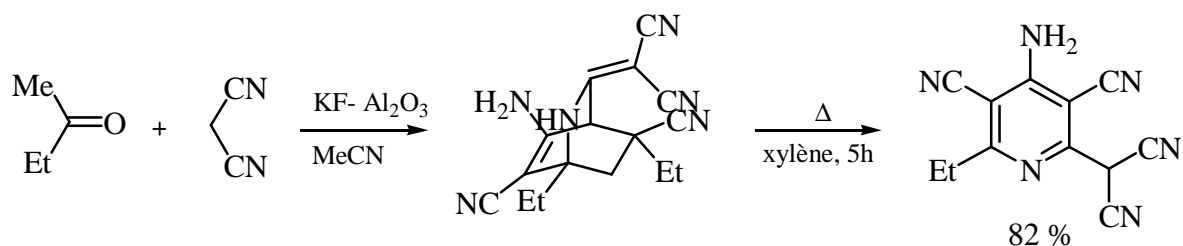
Une réaction de type Knoevenagel a été mise au point par Y. Nakano et coll.¹²⁷ pour la préparation d'aminopyridines différemment substituées. Ces composés sont obtenus à partir du malononitrile, de la méthyléthylcétone et en présence d'un mélange fluorure de potassium - oxyde d'aluminium (KF/Al₂O₃) comme catalyseur, suivie d'un chauffage. (Schéma 28)

¹²⁴ G. A. M. Nawwar, S. A. Osman, K. A. H. El-Bayouki, G. E. H. Elgemeie, M. H. Elnagdi, *Heterocycles*, **1985**, 23, 2983.

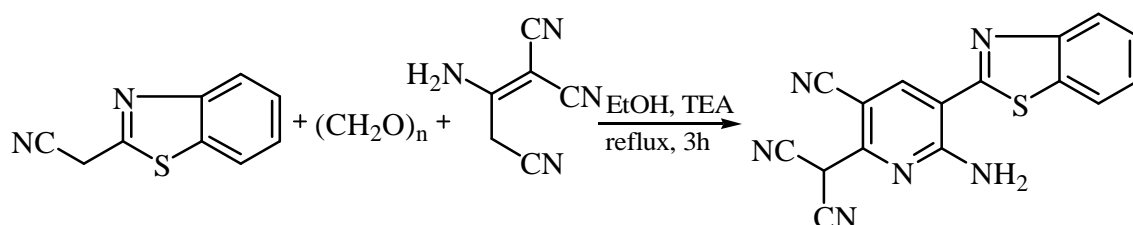
¹²⁵ K. Gewald, U. Hain, M. Gruner, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 2198.

¹²⁶ L. F. Lee, J. E. Normansell, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2964.

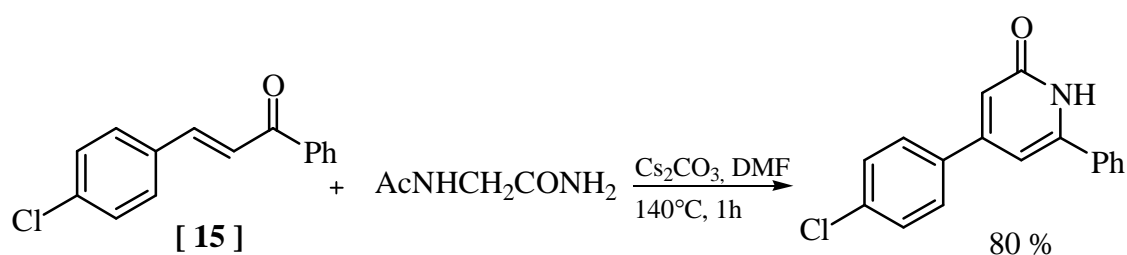
¹²⁷ Y. Nakano, W. Shi, Y. Nichii, M. Igarashi, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 33.



A. A. Fadda et coll.¹²⁸ ont préparé des dérivés de la pyridine, à partir du 2-(benzo[d]thiazol-2-yl)acétonitrile, de *para*.formaldéhyde et du 2-amino-1,1,3-tricyanopropène. La séquence réactionnelle est illustrée dans le schéma suivant : (**Schéma 29**)



L'action du 2-acétylaminoacétamide sur la chalcone [15], en présence de Cs₂O₃ dans le DMF et à la température de 140°C, conduit au pyridone correspondant avec un bon rendement.¹²⁹ Le schéma réactionnel est représenté ci-dessous: (**Schéma 30**)



¹²⁸ A. A. Fadda, H. M. Refat, *Monatsh. Chem.* **2000**, 130, 1487.

¹²⁹ S. Wang, G. Yu, J. Lu, K. Xiao, Y. Hu, H. Hu, *Synthesis*, **2003**, 4, 487.

Plusieurs synthèses à multi-composants ont été réalisées, en une seule étape, pour préparer des pyridines différemment substituées.

S. Kambe et coll.¹³⁰ ont préparé le 2-amino-3-cyanopyridine différemment substitué par une réaction à trois composants : le malononitrile, un aldéhyde aromatique et un composé carbonylé possèdent en α un hydrogène mobile et ce, en présence d'acétate d'ammonium comme une source d'ammoniac. La réaction est illustrée dans le schéma suivant:

(Schéma 31)

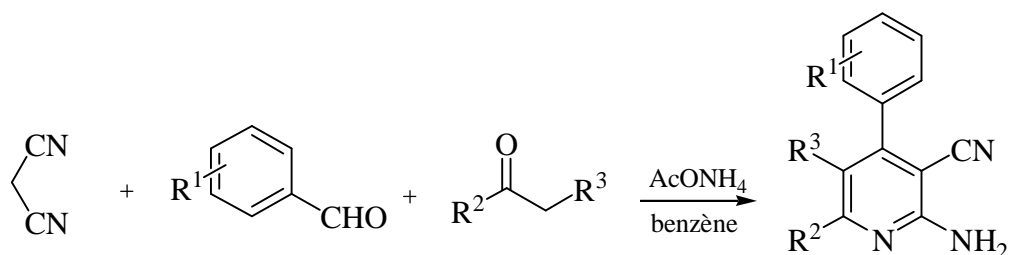


Schéma 31

Le même procédé (réaction à trois composants) a été utilisé avec succès par M.A.D. Zayed et A. Attia¹³¹ pour la préparation de divers dérivés de 3-cyanopyridine et de 3-cyanopyridone. Cette réaction, *one pot*, consiste à faire réagir une quantité équimolaire d'aldéhyde, de dérivé de l'acétophénone et de composé à méthylène activé (malononitrile ou cyanoacétate d'éthyle) en présence d'un large excès d'acétate d'ammonium. Ce mélange, porté au reflux de l'éthanol, conduit à la formation de dérivés de 3-cyanopyridine avec un rendement de 65% dans les deux cas où $R^1 = Ar-NO_2$ et $R^2 = Ph$. La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma suivant : (Schéma 32)

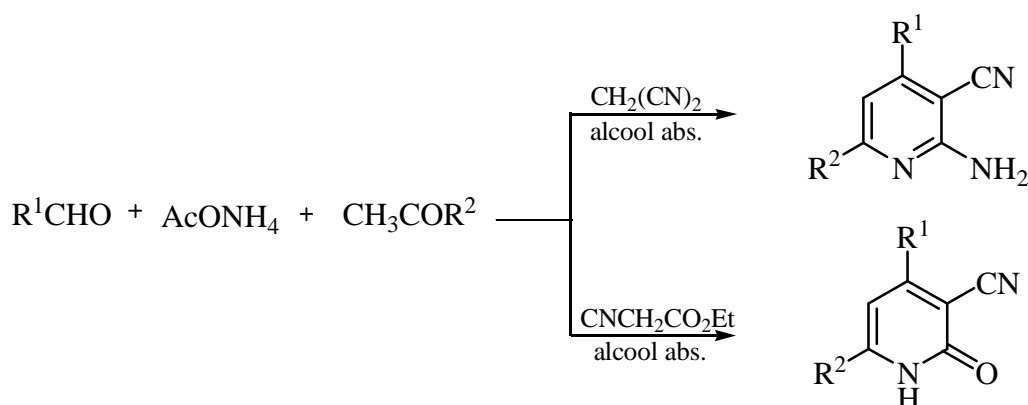


Schéma 32

¹³⁰ S. Kambe, K. Saito, A. Sakurai, H. Midorikawa, *Synthesis*, **1980**, 366.

¹³¹ S. M. D. Zayed, A. Attia, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, p. 129.

Cette réaction a suscité un intérêt particulier de notre part. En effet, cette réaction qui se fait en une étape (*one pot*), ne nécessite pas de conditions particulières. Elle présente également l'avantage d'être une réaction rapide, économique (pas de réactifs spéciaux, ni onéreux), de mise en œuvre facile et dont les rendements sont acceptables (55-65%).

Ces divers facteurs nous ont amené à entrevoir l'application de ce procédé aux dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine que nous avons préparés avec comme objectif principal la synthèse d'hétérocycles quinoléiques nouveaux (voir partie II. 3 : résultats et discussion).

On relèvera, pour terminer cet aperçu bibliographique, quelques variantes et autres légères modifications récemment introduites dans la synthèse pyridinique de A. Hantzsch.

T. Shintani et coll.,¹³² ont utilisé le même procédé mais sur support solide (schéma 30). Un greffage sur résine de dérivés de 2-hydroxyacétophénone suivi d'une addition des mêmes composants (aldéhyde, malononitrile) en présence de AcONH₄ conduit, après traitement par l'acide trifluoroacétique (TFA), aux dérivés de 2-amino-3-cyano-6-(2-hydroxyphényl) pyridine avec d'excellents rendements. Cette réaction a permis d'améliorer les faibles rendements liés à la solubilité des produits utilisés. La réaction est décrite dans le schéma ci-après : (**Schéma 33**)

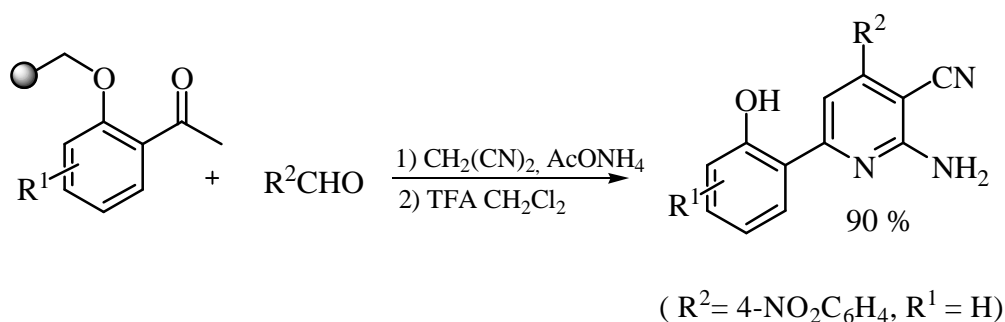


Schéma 33

¹³² T. Shintani, H. Kadono, T. Kikuchi, T. Schubert, Y. Shogase, M. Shimazaki, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6567.

Une nouvelle méthode pour accéder à ce type de composés (cyanopyridones) a été développée par S. Balalaie et coll.¹³³ Un mélange de deux dérivés à méthylène activé (cyanoacétate de méthyle et pentane-1,3-dione) et d'amine primaire, soumis à une irradiation micro-ondes (SiO_2 , $P = 850 \text{ W}$, 2 minutes), conduit au 5-cyano-6-hydroxy-1,4-diméthylpyridin-2-one avec un excellent rendement (93%). La réaction est illustrée dans le schéma ci-dessous : (Schéma 34)

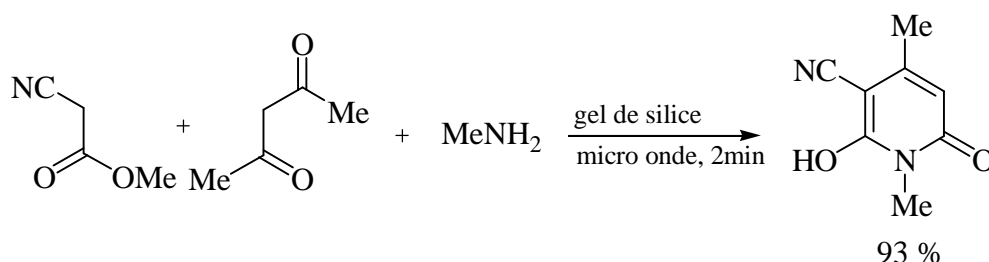


Schéma 34

L'utilisation de l'iode moléculaire comme catalyseur dans la réaction de A. Hantzsch a amélioré sensiblement les rendements de la réaction. En effet, Shengkai Ko et coll.¹³⁴ ont préparé, en une seule étape et à la température ambiante, des dérivés de 1,4-dihydropyridine substitués en position 4, par ajout au milieu réactionnel de l'iode moléculaire comme catalyseur. Les rendements sont excellents et la séquence réactionnelle est illustrée dans le schéma qui suit: (Schéma 35)

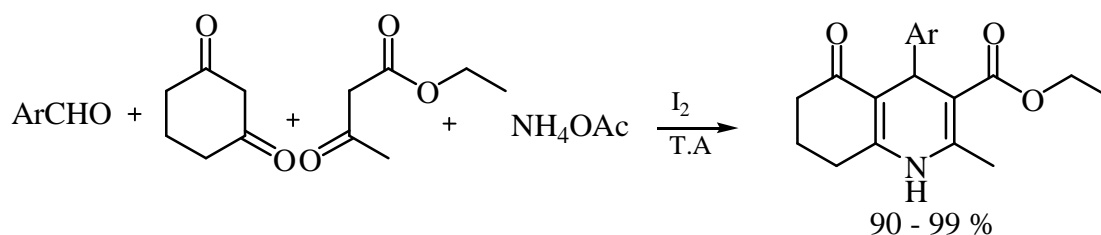


Schéma 35

¹³³ S. Balalaie, E. Kowsari, M. S. Hashtroudi, *Monatsh. Chem.* **2003**, 134, 453.

¹³⁴ K. Shengkai, M. N. V. Sastry, L. Chunchi, C-F. Yao, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5771.

II. 3. Résultats et Discussion :

Dans le cadre de nos investigations sur la réaction à trois composants, nous avons choisi la procédure rapportée par M. A. D. Zayed et A. Attia.¹³¹ Cette réaction, consiste à faire réagir une quantité équimolaire de dérivé de 2-chloro-3-formylquinoléine, de dérivé de l'acétophénone et de composé à méthylène activé (malononitrile ou cyanoacétate d'éthyle) en présence d'un large excès d'acétate d'ammonium (8.0 eq.). Ce mélange, porté au reflux de l'éthanol absolu, conduit à la formation de dérivés de 3-cyanopyridine recherchés (**3** et **4**). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **tableau 4** et le schéma réactionnel est représenté dans ce qui suit : (**Schéma 36**).

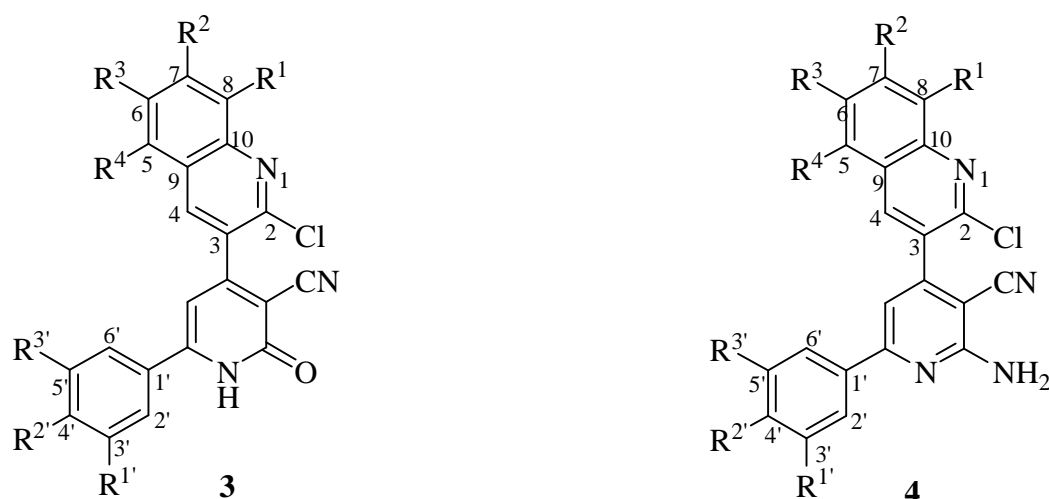


Tableau 4 : Quelques dérivés de 3-cyanopyridine préparés.

Composé	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ^{1'}	R ^{2'}	R ^{3'}	Rdt(%)*	T.fus(°C)
3.a	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	36	>300
3.b	H	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	36	295
3.c	CH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H	36	>300
3.d	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	44	>300
3.e	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	31	>300
3.f	H	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	38	202
4.a	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	23	257
4.b	H	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	33	218
4.c	CH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H	43	189
4.d**	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	50	109

* : Rendement en produit pur (après chromatographie).

** : A partir de 2-méthoxy-3-formyl-8-méthylquinoléine, produit pur.

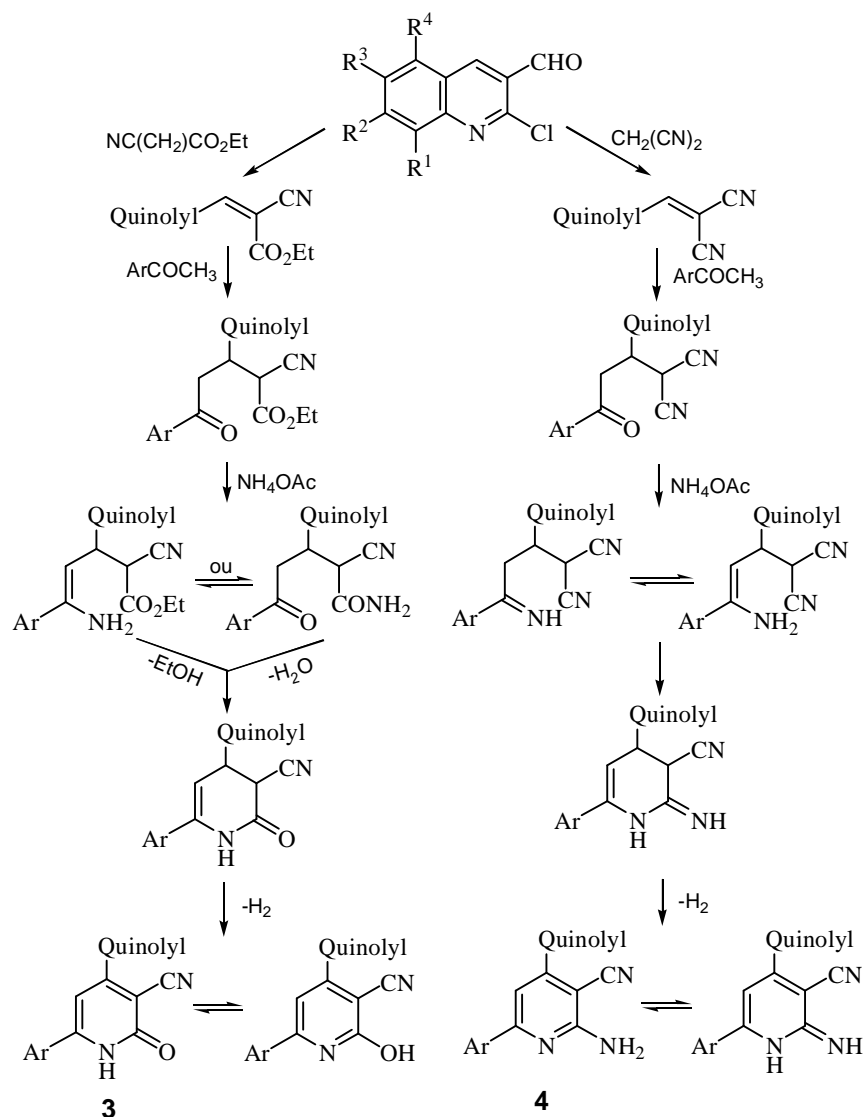
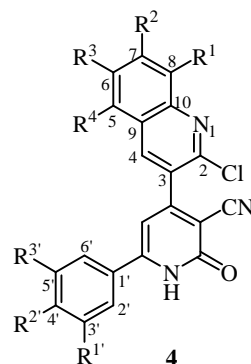
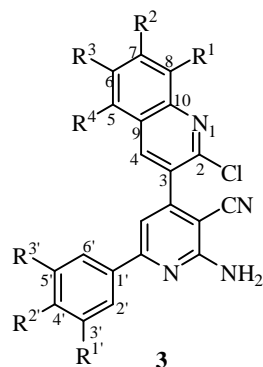


Schéma 36

L'analyse des résultats obtenus montre que si on obtient bien les dérivés recherchés, les rendements en produits purs (après chromatographie sur colonne) vont du relativement faible 23% (composé **4.a**) à l'acceptable 44 % (composé **3.d**).

On signalera que le produit **4.d** (comportant le groupement méthoxyle en position 2), est obtenu avec un rendement de 50% sans autre forme de purification.

Les données spectrales du RMN ^1H et RMN ^{13}C des produits préparés sont présentées dans les tableaux **5** et **6**.



- 3.a** $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^{1'} = R^{2'} = R^{3'} = \text{OCH}_3$
3.b $R^3 = R^{2'} = \text{OCH}_3$, $R^1 = R^2 = R^4 = R^{1'} = R^{3'} = \text{H}$
3.c $R^1 = \text{CH}_3$, $R^{2'} = \text{OCH}_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = R^{1'} = R^{3'} = \text{H}$
3.d $R^1 = R^2 = R^4 = \text{H}$, $R^3 = R^{1'} = R^{2'} = R^{3'} = \text{OCH}_3$
3.e $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^1 = R^4 = R^{1'} = R^{2'} = R^{3'} = \text{OCH}_3$
3.f $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^{1'} = R^{2'} = R^{3'} = \text{OCH}_3$
4.a $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^{1'} = R^{2'} = R^{3'} = \text{OCH}_3$
4.b $R^3 = R^{2'} = \text{OCH}_3$, $R^1 = R^2 = R^4 = R^{1'} = R^{3'} = \text{H}$
4.c $R^1 = \text{CH}_3$, $R^{2'} = \text{OCH}_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = R^{1'} = R^{3'} = \text{H}$
4.d $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$, $R^{1'} = R^{2'} = R^{3'} = \text{OCH}_3$

Tableau 5 : RMN ^1H (δ ppm, J Hz)

Prod.	H-4	R^4	R^2	R^3	R^1	H-Ar			H-py	NH_2 ou NH
						$R^{1'}, R^{3'}$	$R^{2'}$	H-2', H-6'		
3.a	8.69, s, 1H	7.98, d, 1H $J=7.8$	7.80, d, 1H $J=7.0$	7.66, t, 1H $J=7.7$	2.73, s, 3H CH_3	3.87, s, 6H 2OCH_3	3.74, s, 3H OCH_3	7.26, s, 2H	7.20, s, 1H	2.03, s _L , 1H NH
3.b	8.51, s, 1H	7.57, d, 1H $J=2.9$	7.55, d, 1H $J=8.2$	3.91, s, 3H OCH_3	8.00-7.90, m, 1H	7.06, d, 2H $J=9.0$	3.82, s, 3H OCH_3	8.00-7.90, m, 2H	6.98, s, 1H	2.07, s _L , 1H NH
3.c	8.68, s, 1H	7.96, d, 1H $J=8.2$	7.81, d, 1H $J=7.1$	7.65, t, 1H $J=7.9$	2.73, s, 3H CH_3	7.10, d, 2H $J=8.9$	3.84, s, 3H OCH_3	7.92, d, 2H $J=8.9$	7.02, s, 1H	1.88, s _L , 1H NH
3.d	8.54, s, 1H	7.54, d, 1H $J=2.5$	7.58, dd, 1H $J=8.7$ et 2.5	3.93, s, 3H OCH_3	7.99, d, 1H $J=8.8$	3.86, s, 6H 2OCH_3	3.73, s, 3H OCH_3	7.27, s, 2H	7.16, s, 1H	1.23, s _L , 1H NH
3.e	8.55, s, 1H	3.73, s, 3H OCH_3	7.26, d, 1H $J=8.3$	7.06, d, 1H $J=9.0$	3.85, s, 3H OCH_3	3.94, s, 6H 2OCH_3	3.85, s, 3H OCH_3	7.24, s, 2H	7.04, s, 1H	1.21, s _L , 1H NH
3.f	8.28, s, 1H	7.94, d, 1H $J=7.9$	7.86, ddd, 1H $J=8.4, 7.0, 1.4$	7.68, ddd, 1H $J=8.1, 7.0, 1.1$	8.15, d, 1H $J=7.9$	4.01, s, 6H 2OCH_3	3.96, s, 3H OCH_3	7.47, s, 2H	7.79, s, 1H	2.07, s _L , 1H NH
4.a	8.52, s, 1H	7.80, d, 1H $J=8.2$	7.68, d, 1H $J=6.8$	7.55, t, 1H $J=7.8$	2.77, s, 1H CH_3	3.95, s, 6H 2OCH_3	4.00, s, 3H OCH_3	7.64, s, 2H	6.73, s, 1H	1.57, s _L , 2H NH_2
4.b	8.49, s, 1H	7.50-7.44, dd, 2H $J=9.2$ et 2.8		3.96, s, 3H OCH_3	8.00, d, 1H $J=9.2$	6.98, d, 2H $J=8.9$	3.89, s, 3H OCH_3	7.94, d, 2H $J=8.9$	6.30, s, 1H	1.28, s _L , 2H NH_2
4.c	8.49, s, 1H	7.96, d, 1H $J=8.6$	7.77, d, 1H $J=7.0$	7.63, t, 1H $J=7.0$	2.72, s, 3H CH_3	7.06, d, 2H $J=8.9$	3.84, s, 3H OCH_3	8.06, d, 2H $J=8.4$	6.63, s, 1H	2.09, s _L , 2H NH_2
4.d	8.91, s, 1H	7.72-7.60, m, 2H		7.37, t, 1H $J=7.6$	2.70, s, 3H CH_3	4.16, s, 6H 2OCH_3	3.94, s, 3H OCH_3	7.72-7.60, m, 2H	8.30, s, 1H	1.28, s _L , 2H NH_2

Tableau 6 : RMN ^{13}C (δ ppm)

Prod.	C, CH-arom	CH-py	CN	R ¹	R ³	R ⁴	R ^{1'} , R ^{2'} , R ^{3'}
3.a	162.0 – 105.5	107.5	116.2	17.7	-	-	60.6 (OCH ₃), 56.5 (2OCH ₃)
3.c	165.4 – 105.5	107.0	115.3	18.1	-	-	56.4 (OCH ₃)
3.d	162.0 – 105.4	106.5	117.0	-	56.2	-	60.6 (OCH ₃), 56.5 (2OCH ₃)
3.e	163.4 – 105.5	128.5	116.6	56.5	-	56.5	60.5 (OCH ₃), 56.4 (2OCH ₃)
3.f	156.5 – 104.2	126.9	119.0	-	-	-	61.5 (OCH ₃), 56.3 (2OCH ₃)
4.a	170.0 – 83.3	106.8	113.3	17.7	-	-	61.1 (OCH ₃), 56.4 (2OCH ₃)
4.b	170.0 – 83.2	105.3	113.0	-	55.7	-	55.8 (OCH ₃)
4.d	164.4 – 83.3	106.7	113.7	17.5	-	-	56.3 (OCH ₃), 54.1 (2OCH ₃)

Examen des résultats et discussion :

► Les dérivés de quinolyropyridines :

L'analyse des résultats en spectroscopie Infra-rouge (**FT. IR**) de tous les composés synthétisés révèle la présence d'une bande caractéristique de groupement fonctionnel majeur¹³⁵ correspondant à la fonction nitrile entre 2218 et 2229 cm⁻¹.⁶³

On observe, pour les dérivés de pyridones (**3.a-e**) deux bandes, l'une correspondant à la fonction cétone $\nu_{\text{CO}} = [1645-1743]$ cm⁻¹ et une autre à environ 3413 cm⁻¹ attribuée au groupement N-H du cycle pyridinique. Ce groupement (NH) se trouve également confirmé par la présence d'une double bande d'absorption moyenne correspondant aux vibrations de déformation δ_{NH} à ~1510 cm⁻¹.¹³⁶ Le spectre du dérivé de 2-amino-3-cyanopyridine (composé **4.a**) montre une bande d'absorption large vers 3413 cm⁻¹ attribuée au groupement amine (ν_{NH_2})¹³⁷ et une autre bande dans l'intervalle [1579-1620] cm⁻¹ pour $\nu_{\text{C=N}}$.⁶³

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire à haut champ du proton (**RMN ^1H**), l'examen des différents spectres montre, après analyse, certaines analogies et autres similitudes entre les deux groupes de composés préparés (**3** et **4**) d'une part, et entre les composés d'un même groupe d'autre part et qu'on peut résumer dans ce qui suit :

Les produits préparés sont caractérisés principalement par les signaux suivants :

§ Tous les composés préparés (**3** et **4**) présentent, à champ faible entre 8.49 et 8.69 ppm, un signal singulet caractéristique correspondant au proton H-4 du motif quinoléine.

¹³⁵ 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. 129.

¹³⁶ Ibid. p. 124.

¹³⁷ R. M. Silverstein, T. C. Morill, G. C. Bassler, "Spectrometric Identification of Organic Compounds", Ed. De Boeck-Larcier, De Boeck-université, Paris-Bruxelles, John Wiley & sons, **1998**, p. 123-124.

- § Un signal singulet du proton H-py du noyau pyridinique apparaît entre [6.98-7.20] ppm pour les composés contenant la fonction cétone: les 2-pyridones (composés **3.a-e**), et dans l'intervalle [6.30-6.73] ppm pour les dérivés de 2-aminopyridine (**4.a-c**).⁶³ On notera cependant, pour le composé **4.d**, un déblindage important de l'hydrogène qui apparaît sous forme de singulet à 8.30 ppm, cela étant dû probablement à la présence du groupement méthoxyle.
- § Le proton du groupement NH des dérivés 3-cyanopyridone (**3.a-e**) résonne, sous forme d'un signal singulet large (s_L), entre 1.21 et 2.09 ppm tandis que les protons du groupement NH₂ des dérivés de 3-cyano-2-aminopyridine (**4.a-d**) résonnent dans la même zone, sous forme d'un signal singulet large d'intégration 2 H.
- § Les protons des groupements méthoxyles résonnent dans l'intervalle attendu, entre 3.73 - 4.16 ppm alors que les signaux des protons des groupements méthyles apparaissent, à champ fort, dans l'intervalle [2.70 - 2.77] ppm.⁵⁹
- § Pour les deux groupes de composés (pyridones et aminopyridines), les deux protons équivalents du cycle benzénique (H-2' et H-6') apparaissent sous forme d'un signal singulet d'intégration 2H dans l'intervalle [7.06-7.27] ppm pour les composés : **3.a**, **3.d** et **3.e**, et entre [7.64-7.72] ppm (composés : **4.a** et **4.d**). Ces mêmes protons apparaissent sous forme d'un signal doublet d'intégration 2H entre [7.90-8.06] ppm avec une constante de couplage de l'ordre de 8.9 Hz lorsque les deux carbones C-3' et C-5' non pas substitués (composés **3.b**, **3.c**, **4.b** et **4.c**) alors que les protons H-3' et H-5' résonnent dans l'intervalle [6.98-7.10] ppm avec la même constante de couplage. Les signaux des protons aromatiques sont observés dans la zone prévue entre [7.06 - 8.15] ppm.
- § On notera pour le dérivé **4.d**, la présence d'un signal singulet supplémentaire par rapport au composé **4.a**, à 2.70 ppm correspondant au groupement méthoxyle du motif quinoléine, cela étant dû très probablement à l'influence du groupement nitrile avoisinant.

L'analyse spectrale du RMN¹³C, des produits, confirme la présence de groupements fonctionnels majeurs, le groupement nitrile apparaît entre [113.0-119.0] ppm, le carbone quaternaire porteur du groupement nitrile dans les dérivés 2-aminopyridinique résonne, à environ 83.0 ppm, alors que celui de pyridones se situe dans la zone attendue. Les autres carbones aromatiques tertiaires et quaternaires restants apparaissent entre [104.2-170.0] ppm alors que les carbones des groupements méthoxyles apparaissent, à champ faible, entre [61.5-54.1] ppm.

Les résultats spectroscopiques de tous les produits préparés sont en accord avec les structures proposées.

Dans le but d'améliorer les rendements des produits préparés, nous avons décomposé cette séquence réactionnelle en deux étapes distinctes. La première consiste en la préparation de l'intermédiaire, le dérivé de (2-chloroquinoléin-3-yl) acrylonitrile, lequel est obtenu par une réaction de condensation de type Knoevenagel du dérivé quinoléique avec le groupement méthylène activé du malononitrile (ou de cyanoacétate d'éthyle). La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma qui suit (**Schéma 37**) et les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-après : (**tableau 7**).

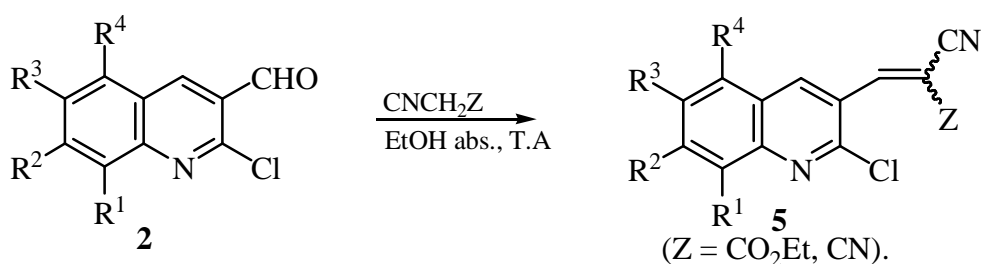


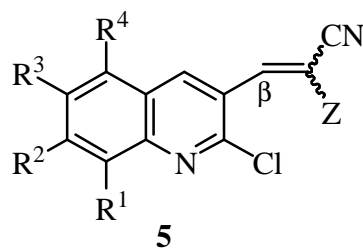
Schéma 37

Tableau 7 : Dérivés de (2-chloroquinoléin-3-yl) acrylonitrile préparés.

Composé	R ¹	R ³	R ⁴	Z	Rdt(%)*	T.fus(°C)
5.a	CH ₃	H	H	CN	80	129
5.b	CH ₃	H	H	CO ₂ Et	70	130
5.c	OCH ₃	H	OCH ₃	CN	81	185
5.d	OCH ₃	H	OCH ₃	CO ₂ Et	94	169
5.e	H	OCH ₃	H	CN	94	185
5.f	H	H	H	CO ₂ Et	76	101

* : Rendement en produit pur.

Les données spectrales du RMN ¹H et RMN ¹³C des produits préparés sont présentées dans les tableaux **8** et **9**.



- 5.a** R¹ = CH₃, R² = R³ = R⁴ = H, Z = CN
5.b R¹ = CH₃, R² = R³ = R⁴ = H, Z = CO₂Et
5.c R¹ = R⁴ = OCH₃, R² = R³ = H, Z = CN
5.d R¹ = R⁴ = OCH₃, R² = R³ = H, Z = CO₂Et
5.e R³ = OCH₃, R¹ = R² = R⁴ = H, Z = CN
5.f R¹ = R² = R³ = R⁴ = H, Z = CO₂Et

Tableau 8: RMN ¹H (δ ppm, J Hz)

produits	H-4	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	H-b	Z
5.a	8.33, s, 1H	2.74, s, 3H CH ₃	8.00-7.40, m, 3H			8.93, s, 1H	-
5.b	8.76, s, 1H	2.77, s, 3H CH ₃	7.70, d, 1H J = 7.0	7.53, t, 1H J = 7.6	7.85, d, 1H J = 8.1	9.01, s, H	4.46, q, J = 7.1, 2H, OCH ₂ 1.45, t, J = 7.1, 3H, CH ₃
5.c	8.31, s, 1H	4.02, s, 3H OCH ₃	7.16, d, 1H J = 8.7	6.86, d, 1H J = 8.6	3.99, s, 3H OCH ₃	9.41, s, 1H	-
5.d	8.70, s, 1H	3.99, s, 3H OCH ₃	7.07, d, 1H J = 8.5	6.80, d, 1H J = 8.7	3.95, s, 1H OCH ₃	9.40, s, H	4.40, q, J = 7.1, 2H, OCH ₂ 1.40, t, J = 7.1, 3H, CH ₃
5.e	8.34, s, 1H	7.93, d, 1H J = 9.3	7.53, dd, 1H J = 9.3 et 2.8	3.96, s, 3H OCH ₃	7.17, d, 1H J = 2.6	8.88, s, 1H	-
5.f	8.77, s, 1H	8.07, d, 1H J = 8.4	7.89, t, 1H J = 6.9	7.68, t, 1H J = 7.1	8.00, d, 1H J = 8.1	9.08, s, 1H	4.47, q, J = 7.1, 2H, OCH ₂ 1.38, t, J = 7.1, 3H, CH ₃

Tableau 9 : RMN ¹³C (δ ppm)

Prod.	C, CH-arom	C-a	C-b	CN	R ¹	R ³	R ⁴	Z	
								CN	CO ₂ CH ₂ CH ₃
5.a	147.8 – 126.1	86.4	155.1	113.7	17.6	-	-	122.8	-
5.b	148.7 – 126.3	106.9	149.8	114.6	17.5	-	-	-	161.4 (CO), 63.1 (CH ₂), 14.1 (CH ₃)
5.c	149.8 – 106.4	86.4	154.9	119.5	56.5	-	56.3	122.5	-
5.d	149.7 – 105.6	107.1	149.9	119.8	56.3	-	56.2	-	161.5 (CO), 63.1 (CH ₂), 14.2 (CH ₃)
5.e	159.3 – 106.0	86.4	155.1	114.7	-	56.0	-	123.2	-
5.f	148.5 – 126.3	107.3	149.6	114.6	-	-	-	-	161.3 (CO), 63.2 (CH ₂), 14.1 (CH ₃)

► Les acrylonitriles quinoléiques.

La RMN ^1H révèle la présence, à champ faible, des deux signaux singulets caractéristiques attendus. L'un correspondant au proton H-4 du motif quinoléine et l'autre attribué au proton éthylénique en position β du groupement nitrile (H- β) dans l'intervalle [8.90-9.42] ppm. Les autres protons aromatiques apparaissent entre 6.35 et 7.95 ppm. On notera que le déplacement chimique des protons de ces composés est lié à son environnement et à celui du groupement fonctionnel (CO_2Et et CN) dans lequel l'atome d'hydrogène est impliqué. En effet les différents protons vont résonner à des valeurs différentes dépendant de leur environnement, plus la densité électronique autour du proton est grande, plus la constante d'écran σ est élevée. En revanche, lorsque le proton est lié à des substituants attracteurs d'électrons par effet inductif (CN), σ est faible. Ce qui explique le déblindage du proton H- β .

Les protons des groupements méthoxyles résonnent dans l'intervalle [3.96-4.02] ppm alors que le méthyle apparaît à champ fort, à 2.55 ppm. Le groupement éthyle de la fonction ester, apparaît sous forme d'un quadruplet à 4.41 ppm pour le groupement méthylène ($\text{OCH}_2\text{-CH}_3$) et d'un triplet à 1.40 ppm, pour les protons du groupement méthyle ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$) avec une constante de couplage de 7.1 Hz.

L'analyse des spectres en RMN du carbone **C-13**, a été établie sur la base de données bibliographiques et par comparaison avec les données spectrales des produits de départ (découplage totale et DEPT). On relèvera cependant que le signal du carbone le plus déblindé, est celui correspondant au carbone éthylénique C- β alors que le carbone des groupements nitriles résonne entre 113.7 et 124.0 ppm, dans la zone attendue. Le carbone quaternaire C- α , résonne à environ 107.1 ppm pour les composés **5.b** et **5.d-f**, et à 86.4 ppm pour les composés **5.a**, **5.c** et **5.e**. Cette différence relevée est probablement due à la présence de deux groupements électroattracteurs adjacents (2CN) au lieu d'un seul (CN).

Pour les composés **5.b** et **5.d-f**, on observe également un signal à champ faible à environ 161.5 ppm correspondant au carbone du carbonyle tandis que celui du groupement méthylène de l'ester OCH_2 , il résonne dans un champ intermédiaire à 63.1 ppm. Les carbones des groupements méthoxyles sortent dans l'intervalle attendu entre [56.0-56.5] ppm. Le carbone du groupement CH_3 résonne à champ fort à 17.6 ppm alors que celui de l'ester est observé à 14.2 ppm.

La deuxième étape consiste en une séquence addition-cyclisation (formation du cycle pyridine). Le dérivé de l'acétophénone est additionné à l'intermédiaire formé (dérivé de l'acrylonitrile) en présence d'acétate d'ammonium comme une source d'ammoniac. La réaction est maintenue au reflux de l'éthanol absolu durant un temps relativement court (de 5 à 10 minutes) ($R = \text{CN}, \text{CO}_2\text{Et}$). Nous avons procédé à un essai portant sur l'addition du 3',4',5'-triméthoxyacétophénone sur le composé **5.d**, en présence d'acétate d'ammonium, cette réaction est conduite dans l'éthanol absolu (**voie a**). On obtient un rendement, après purification, de 43% en produit **3.e**. On notera, à titre comparatif une légère augmentation du rendement de cette réaction 40% (rendement global) au lieu de 31% pour la réaction à trois composants.

Nous avons aussi procédé à la synthèse des dérivés de type **3** (les pyridones), selon une réaction d'addition de type Michael. L'addition du cyanoacétate d'éthyle au composé α,β -insaturé ⁹ le 1-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-3-(2-chloroquinolin-3-yl)prop-2-enone en présence d'acétate d'ammonium et au reflux de l'éthanol absolu durant 1h 30 min, conduit au dérivé **3.f**, avec un rendement de 29% ce qui donne un rendement global de la réaction (pour les deux étapes) de 26% (89% x 29%, **voie b**). Ce rendement inférieur à celui de la réaction à trois composants (38%) peut trouver son explication dans les difficultés relevées lors de la purification du composé final **3.f** et reste lié à des problèmes de séparation.

D'autres travaux complémentaires sont à entreprendre pour confirmer et affiner les résultats obtenus par les **voies a** et **b**. Les deux voies de synthèse suivies sont représentées dans le schéma qui suit (**schéma 38**).

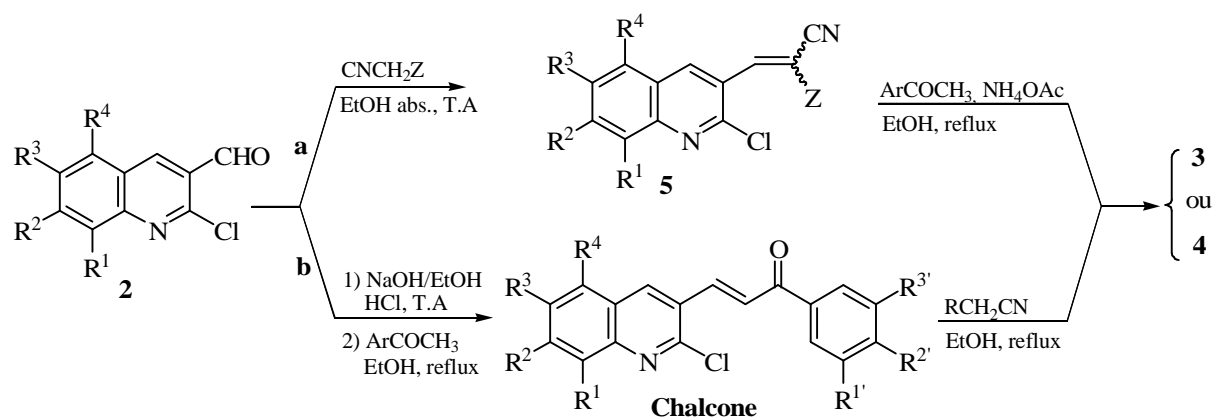


Schéma 38

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

II. 4. Conclusion :

Dans cette partie nous nous sommes intéressés à la synthèse de quelques composés à noyau quinoléique différemment substitués appartenant aux dérivés de 3-cyanopyridine quinoléiques. Deux méthodes ont été utilisées, la réaction à trois composants (synthèse pyridinique de A. Hantzsch) qui se fait en une seule étape (*one pot*), selon la méthode décrite par S. M. D. Zayed et coll.,¹³¹ et celle qui utilise le passage par des composés intermédiaires. Deux voies ont été utilisées, addition de dérivé quinoléique de l'acrylonitrile (ces composés sont préparés par une réaction de condensation de type Knoevenagel) au dérivé de l'acétophénone en présence d'une source d'ammoniac (**voie a**), la **voie b** étant une addition de type Michaël (ajout de l'acrylate d'éthyle au 1-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-3-(2-chloroquinolin-3-yl)prop-2-enone). Les résultats obtenus sont en accord à ceux attendus. On relevera cependant que les rendements globaux relativement faibles obtenus dans la synthèse des composés pyridiniques sont probablement dûs à des difficultés de purification et aux problèmes liés à la solubilité de ces composés et particulièrement pour les dérivés de pyridones, ces derniers étant généralement solubles à chaud dans le DMSO ou le DMF.

Chapitre : II _____

Partie Expérimentale

II. 5. PARTIE EXPERIMENTALE :

1. Préparation des dérivés 3-cyanopyridines : ¹³¹

Procédure générale :

Dans un ballon de 50 mL, on place un 1.0 mmol. d'aldéhyde dans 10 mL d'éthanol absolu. On ajoute, sous agitation magnétique et à la température ambiante, une quantité équimolaire (1.0 eq.) de dérivé de l'acétophénone, 1.0 eq. (1.0 mmol.) de malonitrile (ou de cyanoacétate d'éthyle) et 8.0 mmol. (8.0 eq.) d'acétate d'ammonium. Le mélange réactionnel est porté au reflux de l'éthanol absolu pendant une durée de 5 à 20 minutes. On laisse refroidir, puis on verse le mélange réactionnel dans l'eau glacé. On filtre le précipité formé et on le laisse sécher à l'air libre.

3.a/ 4-(2-chloro -8- méthylquinoléin-3- yl)-3-cyano-6- (3',4',5'- méthoxyphényl) pyridin-2-one :

Le mélange de 0.100 g de 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine (**2.b**), 0.055 g (1.0 eq., 0.48 mmol.) de cyanoacétate d'éthyle, 0.102 g (1.0 eq., 0.48 mmol.) de 3',4',5'-triméthoxyacétophénone et 0.300 g (8.0 eq., 3.89 mmol.) d'acétate d'ammonium conduisent à la formation de 0.081 g du produit **3.a** (4-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-3-cyano-6-(3',4',5'-méthoxyphényl) pyridin-2-one), sous forme d'un solide jaune.

T.fus > 300 °C, **Rdt** = 36 %, **R_f** = 0.65 (Eluant : Acétone/Ether de pétrole : 1/3)

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 3413 (NH) ; 2221 (C≡N) ; 1645 (CO).

RMN¹H (DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 8.69 (H-4, s, 1H), 7.98 (H-5, d, J = 7.8, 1H), 7.80 (H-7, d, J = 7.0, 1H), 7.66 (H-6, t, J = 7.7, 1H), 7.26 (H-2' et H-6', s, 2H), 7.21 (H-py, s, 1H), 3.87 (2OCH₃, s, 6H), 3.74 (OCH₃, s, 3H), 2.03 (NH, s_L, 1H), 2.73 (CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (δ ppm): 162.0 (C), 157.0 (C), 153.4 (3C), 148.0 (C), 146.5 (C), 146.0 (C), 140.4 (C), 140.2 (CH), 136.0 (CH), 132.4 (C), 129.7 (C), 128.4 (CN), 127.4 (C), 126.7 (2CH), 116.2 (CN), 107.5 (CH), 105.5 (2CH), 60.6 (OCH₃), 56.5 (2OCH₃), 17.7 (CH₃).

3.b/ 4-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)-3-cyano-6-(4'-méthoxyphényl) pyridin-2-one :

0.203 g (36%) de 4-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)- 3-cyano-6-(4'-méthoxyphényl) pyrid-2-one sont obtenus, sous forme d'un solide jaune, à partir de 0.300 g de la quinoléine (**2.d**), 0.153 g (0.14 mL, 1.35 mmol, 1.0 eq.) de cyanoacétate d'éthyle, 0.203 g (1.35 mmol, 1.0 eq.) de 4'-méthoxy acétophénone et 0.835g (10.83 mmol, 8.0 eq.) d'acétate d'ammonium.

T.fus = 295 °C, **Rdt** = 36 %, **R_f** = 0.48 (Eluant : Acétone/Ether de pétrole : 1/2)

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 3413 (NH) ; 2221 (C≡N) ; 1714 (CO).

RMN¹H (DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 8.51 (H-4, s, 1H), 8.00-7.90 (H-8, H-2' et H-6',m, 3H), 7.57 (H-5, d, J = 2.9, 1H), 7.55 (H-7, d, J = 8.2, 1H), 7.06 (H-3' et H-5', d, J = 9.0, 2H), 6.98 (H-py, s, 1H), 3.91 (OCH₃, s, 3H), 3.82 (OCH₃, s, 3H), 2.07 (NH, s_L, 1H).

3.c/ 4-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-3-cyano-6-(4'-méthoxyphényl) pyridin-2-one :

0.104 g de la quinoléine **2.b**, 0.044 g (0.041 mL, 0.50 mmol., 1.0 eq.) de cyanoacétate d'éthyle, 0.058 g (0.50 mmol., 1.0 eq.) de 4'-méthoxyacétophénone et 0.240 g (4.05 mmol., 8.0 eq.) d'acétate d'ammonium, sont transformés en 4-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)- 3-cyano-6-(4'-méthoxyphényl) pyridin-2-one (**3.c**) sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 36% (73 mg).

T.fus > 300 °C, **Rdt** = 36 %, **R_f** = 0.42 (Eluant : Acétone/Ether de pétrole : 1/2)

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 3413 (NH) ; 2221 (C≡N) ; 1647 (CO).

RMN¹H (DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 8.68 (H-4, s, 1H), 7.96 (H-5, d, J = 8.2, 1H), 7.92 (H-2' et H-6', d, J = 8.9, 1H), 7.81 (H-7, d, J = 7.1, 1H), 7.65 (H-6, t, J = 7.9, 1H), 7.10 (H-3' et H-5', d, J = 8.9, 1H), 7.02 (H-py, s, 1H), 3.84 (OCH₃, s, 3H), 2.73 (CH₃, s, 3H), 1.88 (NH, s_L, 1H).

3.d/ 4-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)-3-cyano-6-(3',4',5'-triméthoxyphényl) pyridin-2-one :

0.120 g (1.0 eq.) de 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine (**2.d**), 0.054 g (0.051 mL, 0.54 mmol, 1eq.) de cyanoacétate d'éthyle, 1.0 eq. (0.54 mmol., 0.113 g) de 3',4',5'-triméthoxyacétophénone et 0.334 g (4.33 mmol., 8.0 eq.) d'acétate d'ammonium, conduisent au 4-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)- 3-cyano -6- (3',4',5'-triméthoxyphényl) pyridin-2-one (**3.d**) sous forme d'un solide orange (0.114 g , 44%).

T.fus > 300 °C, **Rdt** = 44 %, **R_f** = 0.65 (Eluant : Acétone/Ether de pétrole : 1/1)

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 3411 (NH) ; 2219 (C≡N) ; 1645 (CO).

RMN¹H (DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 8.54 (H-4, s, 1H), 7.99 (H-8, d, J = 8.8, 1H), 7.58 (H-7, dd, J = 8.7 et 2.4, 1H), 7.54 (H-5, d, J = 2.5, 1H), 7.27 (H-2' et H-6', s, 2H), 7.16 (H-py, s, 1H), 3.93 (OCH₃, s, 3H), 3.86 (2OCH₃, s, 6H), 3.73 (OCH₃, s, 3H), 1.23 (NH, s_L, 1H).

RMN¹³C (δ ppm): 162.0-105.4 (C, CH-arom), 117.0 (CN), 56.2 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 60.6 (2OCH₃).

3.e/4-(2-chloro-5,8-diméthoxyquinoléin-3-yl)-3-cyano-6-(3',4',5'-triméthoxyphényl)pyridin-2-one :

Le mélange de 0.100 g de la quinoléine (**2.c**), 0.044 g (1.0 eq., 0.39 mmol.) de cyanoacétate d'éthyle, 0.083 g (1.0 eq., 0.39 mmol.) de 3',4',5'-triméthoxyacétophénone et 0.245 g (8.0 eq., 3.18 mmol.) d'acétate d'ammonium conduisent à la formation de 63 mg du produit **3.e**, sous forme d'un solide orange.

T.fus > 300 °C, **Rdt** = 31 %, **R_f** = 0.51 (Eluant : Acétone/Ether de pétrole : 1/1)

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 3413 (NH) ; 2223 (C≡N) ; 1743 (CO).

RMN¹H (DMSO-d₆, δ ppm, *J* Hz): 8.55 (H-4, s, 1H), 7.26 (H-7, d, *J* = 8.3, 1H), 7.06 (H-6, d, *J* = 9.0, 1H), 7.24 (H-2' et H-6', s, 2H), 7.04 (H-py, s, 1H), 3.94 (OCH₃, s, 3H), 3.85 (2OCH₃, s, 6H), 3.73 (OCH₃, s, 3H), 1.21 (NH, s_L, 1H).

RMN¹³C (δ ppm): 163.4 (C), 156.0 (C), 153.4 (3C), 148.5 (C), 148.4 (2C), 146.5 (C), 140.3 (C), 139.1 (C), 134.0 (CH), 129.9 (C), 128.5 (CH-py), 119.4 (C), 116.6 (CN), 111.3 (CH), 106.6 (2CH), 105.5 (2CH), 60.5 (OCH₃), 56.5 (2OCH₃), 56.4 (2OCH₃).

3.f/ 4-(2-chloroquinoléin-3-yl)-3-cyano-6-(3',4',5'-triméthoxyphényl) pyridin-2-one :

Le mélange de 0.150 g de 2-chloro-3-formylquinoléine (**2.a**), 0.088 g (1.0 eq., 0.78 mmol.) de cyanoacétate d'éthyle, 0.164 g (1.0 eq., 0.78 mmol.) de 3',4',5'-triméthoxyacétophénone et 0.483 g (8.0 eq., 6.26 mmol.) d'acétate d'ammonium conduisent à la formation de 0.142 g du produit **3.f**, sous forme d'un solide jaune blanc.

T.fus > 202 °C, **Rdt** = 38 %, **R_f** = 0.28 (Eluant : Acétate d'éthyle/Heptane : 2 / 3)

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 3413 (NH) ; 2227 (C≡N) ; 1720 (CO).

RMN¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.28 (H-4, s, 1H), 8.15 (H-8, d, *J* = 7.9, 1H), 7.94 (H-5, d, *J* = 7.9, 1H), 7.86 (H-7, ddd, *J* = 8.4, 7.0 et 1.4, 1H), 7.79 (H-py, s, 1H), 7.68 (H-6, ddd, *J* = 8.1, 7.0 et 1.1, 1H), 7.47 (H-2' et H-6', s, 2H), 4.01 (2OCH₃, s, 6H), 3.96 (OCH₃, s, 6H), 2.07 (NH, s_L, 1H).

RMN¹³C (δ ppm): 156.5 (C), 153.5 (2C), 148.5 (C), 147.4 (C), 147.0 (C), 139.3 (C), 138.9 (C), 134.5 (C), 132.6 (C), 131.8 (C), 131.2 (C), 128.4 (C), 127.8 (C), 127.6 (C), 119.0 (CN), 104.2 (2CH), 61.0(OCH₃), 56.3 (2OCH₃).

4.a/ 2-amino-4-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-3-cyano-6-(3',4',5'-triméthoxyphényl) pyridine :

A partir de 0.205 g du dérivé de la quinoléine **2.b**, 66 mg (1 mmol., 1.0 eq.) de malononitrile, 1.0 eq (0.210 g) de 3',4',5'-triméthoxyacétophénone et de 0.616 g (8.0 eq.) d'acétate d'ammonium, suivant la procédure décrite, on obtient 0.106 g (23%) d'aminopyridine (**4.a**) sous forme d'un solide de couleur orange.

T.fus = 257 °C, **Rdt** = 23 %, **R_f** = 0.74 (Acétate d'éthyle/Heptane : 2/3)

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 3413 (NH₂) ; 2218 (C≡N) ; 1579 (C=N).

RMN¹H (δ ppm, J Hz): 8.52 (H-4, s, 1H), 7.80 (H-5, d, *J* = 8.2, 1H), 7.68 (H-7, d, *J* = 6.8, 1H), 7.64 (H-2' et H-6', s, 2H), 7.55 (H-6, t, *J* = 7.8, 1H), 6.73 (H-py, s, 1H), 4.00 (OCH₃, s, 3H), 3.95 (2 OCH₃, s, 6H), 2.77 (CH₃, s, 3H), 1.57 (NH₂, s_L, 2H).

RMN¹³C (δ ppm): 170.0 (C), 153.5 (2C), 148.8 (C), 147.3 (C), 143.9 (C), 136.8 (C), 136.6 (CH), 132.5 (C), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (C), 126.9 (C), 126.7 (C), 126.3 (CH), 113.3 (CN), 112.8 (CH), 106.8 (C), 106.7 (2CH), 83.0 (C), 61.1(OCH₃), 56.4 (2OCH₃), 17.7 (CH₃).

4.b/ 2-amino-4-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)-3-cyano-6-(4'-méthoxyphényl) pyridine :

A partir de 100 mg du dérivé de la quinoléine **2.d**, 30 mg (0.45 mmol., 1.0 eq.) de malononitrile, 1.0 eq (0.45 mmol., 68 mg) de 4'-méthoxyacétophénone et de 0.278 g (3.61 mmol., 8.0 eq.) d'acétate d'ammonium, suivant la procédure décrite, on obtient 0.062 g (33%) d'aminopyridine (**4.b**) sous forme d'un solide blanc.

T.fus = 218 °C, **Rdt** = 33 %, **R_f** = 0.43 (Eluant : Acétone/Ether de pétrole : 1/2)

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 3415 (NH₂) ; 2229 (C≡N) ; 1618 (C=N).

RMN¹H (δ ppm, J Hz): 8.49 (H-4, s, 1H), 8.00 (H-8, d, *J* = 9.2, 1H), 7.94 (H-2' et H-6', d, *J* = 8.9, 2H), 7.50-7.44 (H-5 et H-7, dd, *J* = 9.2 et 2.8, 2H), 6.98 (H-3' et H-5', d, *J* = 8.9, 2H), 6.30 (H-py, s, 1H), 3.96 (OCH₃, s, 3H), 3.89 (OCH₃, s, 3H), 1.28 (NH₂, s_L, 2H).

RMN¹³C (δ ppm): 170.0-83.2 (C, CH-arom), 113.0 (CN), 55.7 (OCH₃), 55.8 (OCH₃).

4.c/ 2-amino-4-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-3-cyano-6-(4'-méthoxyphényl)pyridine :

A partir de 0.120 g du dérivé de la quinoléine **2.b**, 38 mg (0.58 mmol., 1.0 eq.) de malononitrile, 1.0 eq (0.58 mmol., 87 mg) de 4'-méthoxyacétophénone et de 0.360 g (4.67 mmol., 8.0 eq.) d'acétate d'ammonium, suivant la procédure décrite, on obtient 100 mg (43%) de 2-amino-4-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-3-cyano-6-(4'-méthoxyphényl)pyridine (**4.c**) sous forme d'un solide blanc.

T.fus = 189 °C, **Rdt** = 43%, **R_f** = 0.53 (Eluant : Acétone/Ether de pétrole : 1/2)

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 3413 (NH₂) ; 2227 (C≡N) ; 1620 (C=N).

RMN¹H (DMSO-d₆, δ ppm, *J* Hz): 8.49 (H-4, s, 1H), 8.06 (H-2' et H-6', d, *J* = 8.4, 2H), 7.96 (H-5, d, *J* = 8.6, 1H), 7.77 (H-7, d, *J* = 7.0, 1H), 7.63 (H-6, t, 7.0, 1H), 7.06 (H-3' et H-5', d, *J* = 8.9, 2H), 6.63 (H-py, s, 1H), 3.84 (OCH₃, s, 3H), 2.72 (CH₃, s, 3H), 2.09 (NH₂, s_L, 2H).

4.d/ 2-amino-4-(2-méthoxy-8-méthylquinoléin-3-yl)-3-cyano-6-(3',4',5'-triméthoxyphényl)pyridine :

A partir de 0.205 mg (1.0 eq.) du dérivé de la quinoléine **2.b'**, 0.066 mg (1mmol., 1.0 eq.) de malononitrile, 1.0 eq (1mmol., 0.210 g) de 3',4',5'-triméthoxyacétophénone et de 0.616 g (8 mmol., 8.0 eq.) d'acétate d'ammonium, suivant la procédure décrite, on obtient 0.230 g (%) de 2-amino-4-(2-méthoxy-8-méthylquinoléin-3-yl)-3-cyano-6-(3',4',5'-triméthoxyphényl)pyridine (**4.a**) sous forme d'un solide de couleur jaune.

T.fus = 109 °C, **Rdt** = 50%.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 3419 (NH₂) ; 2227 (C≡N) ; 1912 (C=N).

RMN¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.91 (H-4, s, 1H), 8.30 (H-py, s, 1H), 7.72-7.60 (H-5, H-7, H-2' et H-6', m, 4H), 7.37 (H-6, t, *J* = 7.6, 1H), 4.16 (2OCH₃, s, 6H), 3.94 (2OCH₃, s, 6H), 2.70 (CH₃, s, 3H), 1.28 (NH₂, s_L, 2H).

RMN¹³C (δ ppm): 164.4 (C), 157.6 (C), 153.7 (C), 147.6 (C), 139.8 (2C), 135.6 (C), 133.6 (2C), 127.2 (2C), 125.2 (2C), 123.9 (C), 115.2 (C), 113.7 (CN), 112.6 (C), 106.7 (C), 105.7 (CH), 83.3 (C), 56.3 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 54.1 (2OCH₃), 17.5 (CH₃).

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

Procédure générale :

Dans un ballon de 50 mL muni d'un barreau magnétique, on dissout 1.0 mmol. de dérivé de 2-chloro-3-formylquinoléine dans 10 mL d'éthanol absolu. On ajoute, sous agitation magnétique et à la température ambiante, successivement 1.0 eq. (1.0 mmol.) de malonitrile (ou de cyanoacétate d'éthyle) et 8.0 mmol. (8.0 eq.) d'acétate d'ammonium. Le mélange réactionnel est abandonné, sous agitation magnétique à la température ambiante durant une période de 5 à 20 minutes puis on verse le mélange réactionnel dans un mélange eau /glace. Le précipité formé est filtré puis séché à l'air libre.

5.a/ 3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile :

On obtient 0.079 g (80%) de 3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile **5.a**, à partir de 0.080 g (1.0 eq.) de 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine (**2.b**), 0.025 g (0.39 mmol, 1.0 eq.) de malononitrile et 0.240 g (3.11 mmol, 8.0 eq.) d'acétate d'ammonium, sous forme d'un solide rouge.

T.fus = 129 °C, **Rdt** = 80 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 2227 (C≡N).

RMN¹H (200 MHz, δ ppm, J Hz): 8.93 (H- β , s, 1H), 8.33 (H-4, s, 1H), 8.00-7.40 (H-5, H-6 et H-7, m, 3H), 2.74 (CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (52 MHz, δ ppm): 155.1 (CH- β), 147.8 (C), 147.0 (C), 139.8 (CH), 137.2 (C), 134.3 (CH), 130.6 (C), 128.5 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (C), 122.8 (CN), 113.7 (CN), 86.4 (C- α), 17.6 (CH₃).

5.b/ 3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-2-yl)-2-cyanoacrylate d'éthyle:

On obtient 0.102 g (70%) de l'acrylonitrile **5.b**, à partir de 0.104 g (1.0 eq.) de 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine (**2.b**), 0.057 g (0.50 mmol., 1.0 eq.) de cyanoacétate d'éthyle et 0.312 g (4.04 mmol, 8.0 eq.) d'acétate d'ammonium, sous forme d'un solide jaune.

T.fus = 130 °C, **Rdt** = 70%.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 2227 (C≡N); 1730 (CO).

RMN¹H (δ ppm, J Hz): 9.01 (H- β , s, 1H), 8.76 (H-4, s, 1H), 7.85 (H-5, d, J = 8.1, 1H), 7.70 (H-7, d, J = 7.0, 1H), 7.53 (H-6, t, J = 7.6, 1H), 4.46 (OCH₂, q, J = 7.1, 2H), 2.77 (CH₃, s, 3H), 1.45 (CH₃, t, J = 7.1, 3H).

RMN¹³C (δ ppm) : 161.4 (C=O), 149.8 (CH-β), 148.7 (C), 147.7 (C), 139.6 (CH), 136.8 (C), 133.3 (CH), 127.9 (CH), 126.8 (CH), 126.3 (C), 123.6 (C), 114.6 (CN), 106.9 (C-α), 63.1 (OCH₂), 17.5 (CH₃), 14.1 (CH₃).

5.c/ 3-(2-chloro-5, 8-diméthoxyquinoléin-3-yl)-2-cyanoacrylonitrile :

A partir de 0.120 g (1.0 eq.) de 2-chloro-3-formyl-5,8-diméthoxyquinoléine **2.c**, 0.032g (0.47 mmol, 1.0 eq.) de malononitrile et 0.284 g (3.81 mmol, 8.0 eq.) d'acétate d'ammonium, on obtient 0.115 g du produit **5.b** sous forme d'un solide rouge.

T.fus = 185 °C, **Rdt** = 81 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 2227 (C≡N).

RMN¹H (200 MHz, δ ppm, J Hz): 9.41 (H-β, s, 1H), 8.31 (H-4, s, 1H), 7.16 (H-7, d, J = 8.7, 1H), 6.86 (H-6, d, J = 8.6, 1H), 4.02 (OCH₃, s, 3H), 3.99 (OCH₃, s, 3H).

RMN¹³C (50 MHz, δ ppm): 154.9 (CH-β), 149.8 (C), 148.8 (C), 148.4 (C), 140.4 (C), 135.2 (CH), 135.1 (C), 122.5 (CN), 119.5 (CN), 113.1 (CH), 106.4 (CH), 86.4 (C-α), 56.5 (OCH₃), 56.3 (OCH₃).

5.d/ 3-(2-chloro-5,8-diméthoxyquinoléin-2-yl)-2-cyanoacrylate d'éthyle:

A partir de 0.120 g de 2-chloro-3-formyl-5,8-diméthoxyquinoléine **2.c**, 0.054 g (0.051mL, 0.47 mmol., 1.0 eq.) de cyanoacétate d'éthyle et 0.294 g (3.81 mmol, 8.0 eq.) d'acétate d'ammonium, on obtient 0.156 g du produit 3-(2-chloro-5,8-diméthoxyquinoléin-2-yl)-2-cyanoacrylate d'éthyle (**5.c**) sous forme d'un solide orangé.

T.fus = 169 °C, **Rdt** = 94 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 2221 (C≡N); 1730 (CO).

RMN¹H (200 MHz, δ ppm, J Hz): 9.40 (H-β, s, 1H), 8.70 (H-4, s, 1H), 7.07 (H-7, d, J = 8.5, 1H), 6.80 (H-6, d, J = 8.7, 1H), 4.40 (OCH₂, q, J = 7.1, 2H), 3.99 (OCH₃, s, 3H), 3.95 (OCH₃, s, 3H), 1.40 (CH₃, t, J = 7.1, 3H).

RMN¹³C (50 MHz, δ ppm): 161.5 (C=O), 149.9 (CH-β), 149.7 (C), 149.6 (C), 140.1 (C), 135.0 (CH), 123.5 (CN), 119.8 (C), 114.5 (CH), 111.9 (CH), 114.5 (C), 107.1 (C-α), 105.6 (CH), 63.15 (OCH₂), 56.3 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 14.2 (CH₃).

5.e/ 3-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl)- 2-cyanoacrylonitrile :

A partir de 0.120 g (1.0 eq.) de 2-chloro-3-formyl-6-méthoxyquinoléine **2.d**, 0.035 g (0.54 mmol, 1.0 eq.) de malononitrile et 0.334 g (4.33 mmol, 8.0 eq.) d'acétate d'ammonium, on obtient 0.138 g du produit **5.d** sous forme d'un solide jaune. **T.fus** = 185 °C, **Rdt** = 94 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 2231 (C≡N).

RMN¹H (200 MHz, δ ppm, *J* Hz): 8.88 (H- β , s, 1H), 8.34 (H-4, s, 1H), 7.93 (H-8, d, *J* = 9.3, 1H), 7.53 (H-7, dd, *J* = 9.3 et 2.8, 1H), 7.17 (H-5, d, *J* = 2.6, 1H), 3.96 (OCH₃, s, 3H).

RMN¹³C (50 MHz, δ ppm) : 159.3(C), 155.1(CH- β), 145.6(C), 145.3(C), 137.9(CH), 137.8 (C), 127.4 (C), 127.3 (CH), 123.2 (CN), 116.1 (CN), 106.0 (CH), 86.4 (C), 56.0 (OCH₃).

5.f/ 3-(2-chloroquinoléin-2-yl)-2-cyanoacrylate d'éthyle:

A partir de 0.100 g de la quinoléine **2.a**, 0.059 g (0.055 mL, 0.52 mmol., 1.0 eq.) de cyanoacétate d'éthyle et 0.322 g (4.17 mmol, 8.0 eq.) d'acétate d'ammonium, on obtient 0.114 g d'acrylate d'éthyle (**5.c**) sous forme d'un solide jaune. **T.fus** = 101 °C, **Rdt** = 76%.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 2225 (C≡N); 1724 (CO).

RMN¹H (δ ppm, *J* Hz): 9.08 (H- β , s, 1H), 8.77 (H-4, s, 1H), 8.07 (H-8, d, *J* = 8.4, 1H), 8.00 (H-5, d, *J* = 8.1, 1H), 7.89 (H-7, t, *J* = 7.1, 1H), 4.40 (OCH₂, q, *J* = 7.1, 2H), 3.99 (OCH₃, s, 3H), 3.95 (OCH₃, s, 3H), 1.40 (CH₃, t, *J* = 7.1, 3H).

RMN¹³C (δ ppm) : 161.3(CO), 149.6(CH- β), 148.5(C), 139.5(CH), 133.2(C), 129.0(CH), 128.5 (CH), 128.2(CH), 128.1(C), 126.3(C), 124.0(C), 114.6(CN), 107.3(C- α), 63.2(OCH₂), 14.1(CH₃).

§ Préparation de la chalcone (1-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-3-(2-chloroquinol-3-yl)prop-2-ene-1-one) :⁹

A partir de 0.250 g de la quinoléine **2.a**, 0.274 g (1.0 eq.) de 3',4',5'-triméthoxyacétophénone, on obtient 445 mg du produit recherché sous forme d'un solide jaune pâle. **T.fus** = 125 °C, **Rdt** = 89%, **IR (KBr) : ν (cm⁻¹)** = 1656 (C=O).

RMN¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.49 (H-4, s, 1H), 8.20 (H- β , d, *J*=15.1, 1H), 7.89 (H-5, d, *J*=7.1, 1H), 7.40 (H-6, d, *J*=7.4, 1H), 7.34 (H-7, d, *J*=7.1, 1H), 7.09 (H- α , d, *J*=15.1, 1H), 6.89 (H-2' et H-6', s, 2H), 3.97 (OCH₃, s, 3H), 3.93 (OCH₃, s, 3H), 3.83 (2OCH₃, s, 6H), 2.65 (CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (δ ppm) : 195.0 (C=O), 151.7 (C), 148.9 (C), 144.3 (C), 143.5 (C), 136.3 (C), 136.2 (CH), 136.0 (C), 132.4 (C), 131.3 (CH), 130.4 (C), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (C), 125.4 (CH), 105.6 (2CH), 59.9 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 54.9 (OCH₃), 17.8 (CH₃).

Chapitre III :

*SYNTHESE D'a-AMINONITRILES
QUINOLEIQUES, PRECURSEURS
D'a-AMINOACIDES*

SYNTHESE

D' α -AMINO NITRILES

QUINOLEIQUES,

PRECURSEURS D' α -AMINOACIDES

Les acides aminés constituent le motif structural principal d'un grand nombre de molécules présentant des propriétés pharmacologiques avérées et qui ont trouvé leurs applications dans divers domaines tels la biologie, la médecine, la biochimie et autre chimie.¹³⁸

Les acides α -aminés ont une grande importance biologique et économique. Ce sont également d'excellents intermédiaires largement utilisés en synthèse organique. Ils constituent une classe de composés particulièrement utile en chimie et en biologie. Les α -aminoacides naturels homochiraux rentrent, comme unité de base, dans la structure des protéines. Ils sont également utilisés comme auxiliaires chiraux en synthèse asymétrique.¹³⁹

Les α -aminonitriles sont des partenaires-clé en synthèse organique. Ils sont largement utilisés comme intermédiaires dans la synthèse des α -aminoacides¹⁴⁰ et pour la préparation d'autres molécules biologiquement actives.¹⁴¹ Ils sont généralement préparés par une addition nucléophile d'anion cyanure sur des imines.¹⁴²

Parmi les voies les plus utilisées pour la préparation des α -aminonitriles, la réaction de Strecker constitue une voie d'accès simple et de mise en œuvre facile.¹⁴³

L'intérêt suscité par cette classe de composés et leur efficacité dans des divers domaines nous a amené à orienter notre travail vers la synthèse de nouveaux composés dérivés des α -aminonitriles, précurseurs d' α -aminoacides, associés au motif quinoléine.

Dans ce qui suit, nous présenterons quelques exemples parmi les plus significatifs des différentes applications et autres utilisations des α -aminoacides et des α -aminonitriles ainsi que les méthodes de préparation les plus utilisées. Les résultats obtenus et les différents commentaires auxquels nous sommes parvenus seront également présentés.

¹³⁸ R. M. Williams, *Organic Chemistry Series*, Vol. 7, *Synthesis of Optically Active α -amino acid*, Baldwin, J. E. Magnus, P. D. Eds. Pergamon Press, Oxford, **1989**.

¹³⁹ G. C. Barrett, "*Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*", Ed. Chapman and Hall, London, p. **1985**.

¹⁴⁰ Y. M. Shafran, V. A. Bakulev, V. S. Mokrushin, *Russ. Chem. Rev.* **1989**, 58, 148.

¹⁴¹ R. O. Duthaler, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 1539.

¹⁴² A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, 75, 27.

¹⁴³ I. Ugi, A. Domling, B. Ebert, *Combinatorial Chem.* **1999**, 125.

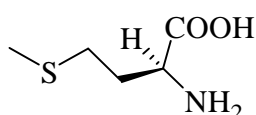
III. 1. Intérêt biologique des α -aminocides :

Plus de 500 aminoacides sont répertoriés mais seulement vingt d'entre eux entrent dans la constitution des protéines, éléments indispensables dans le processus vital. Chaque organisme vivant renouvelle régulièrement l'ensemble de ses protéines, les pertes d'acides aminés doivent être impérativement compensées. Douze acides aminés essentiels seulement peuvent être biosynthétisés, les huit autres proviennent de notre alimentation (nourriture). Une alimentation non équilibrée (déficit alimentaire) conduit à des carences en acides aminés¹⁴⁴ et peut entraîner des perturbations dans le processus vital (cellule).

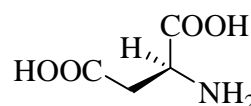
Les acides α -aminés non protéiniques jouent également un rôle important et parfois essentiel dans les processus chimiques et biochimiques.

Les α -aminoacides ou 2-aminoacides sont des acides carboxyliques porteurs d'un groupe amine adjacent. La présence simultanée des groupements acide et amine leur confère un caractère amphotère.

Parmi les vingt α -aminoacides appelés « acides aminés essentiels » on citera par exemple, la méthionine qui joue un rôle important dans la protection du foie, elle est également utilisée dans le traitement de certaines anémies.¹⁴⁵ Les dérivés de l'acide aspartique sont utilisés en thérapie cardiaque.¹⁴⁴



Méthionine



Acide aspartique

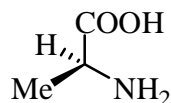
Lors de ces dernières années, plusieurs acides aminés non protéiniques nouveaux ont été obtenus par voie de synthèse ou extraits des plantes. Certains d'entre eux ont trouvé une application dans le domaine thérapeutique. Parmi ces α -aminoacides « non essentiels » nous citerons :

Le L-3-(6-carboxypyridin-2-one-4-yl) alanine qui est un acide aminé isolé d'un champignon le *Clitocybe aromelalga*, est décrit comme un agent neuro-excitateur.¹⁴⁶

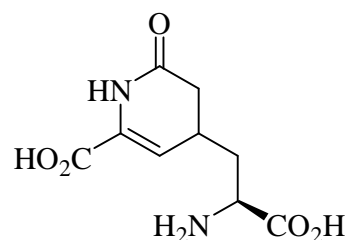
¹⁴⁴ H. Breuer, "Atlas de la Chimie", Ed. 1, 2000, p. 381.

¹⁴⁵ F. Daurvault, "L'Officine", XXI^e édition, Vigot, Paris, 1982, p. 961.

¹⁴⁶ Y. Yamano, K. Hashimoto, H. Shirahama, *Heterocycles*, 1992, 34, 445.

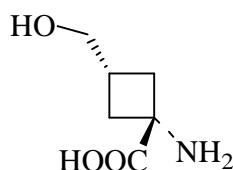
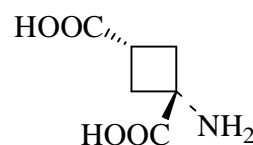


Alanine



L-3-(6-carboxypyridin-2-one-4-yl) alanine

En 1980, E. Bell et coll.¹⁴⁷ ont pu isoler pour la première fois des dérivés d'acides aminés associés au cyclobutane tel l'acide (*1S, 3S*)-1-amino-3-hydroxyméthyl cyclobutane carboxylique, représenté ci-après, à partir des graines d'*Ateleia herbert smithii*. Plus tard, L. E. Fellows et coll.¹⁴⁸ ont isolé l'acide (*1S, 3S*)-1-aminocyclobutane-1,3-dicarboxylique de la même source. En 1990, ces dérivés d'acides aminés ont trouvé une large efficacité agoniste pour le NMAD et ont été utilisés comme des médicaments anticonvulsifs. Récemment, ce type de structure, a pris l'attention de plusieurs recherches en médecine chimique.¹⁴⁹

acide (*1S,3S*)-1-amino-3-(hydroxyméthyl) cyclobutanecarboxyliqueacide (*1S,3S*)-1-aminocyclobutane-1,3-dicarboxylique

D'autres dérivés d' α -aminoacides ont montré une activité antimicrobienne remarquable tels l'amcilenomycine (acide 2-amino-4-(1-amino-2,5-cyclohexadiène-4-yl)butanoïque) isolé du *Streptomyces lavendulac* qui est utilisé comme inhibiteur de croissance des mycobactéries¹⁵⁰ ou l'acide 2-amino-4-chloropentanoïque¹⁵¹ qui possède une activité envers les bactéries à gram négatif. L'acide (*2S*)-2-amino-2-(1-méthylcyclopropyl)acétique¹⁵² est un inhibiteur spécifique de l'*Escherichia coli*.

¹⁴⁷ E. Bell, M. Qureshi, R. Pryce, D. Janzen, P. Lemke, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1409.

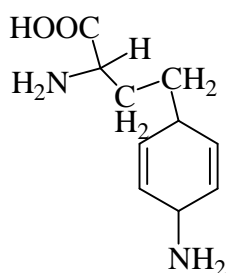
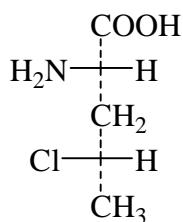
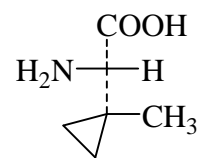
¹⁴⁸ G. N. Austin, P. D. Baird, H. F. Chow, L. E. Fellows, G. W. Fleet, R. J. Nash, J. M. Peach, R. J. Pryce, C. H. Stirton, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1857.

¹⁴⁹ R. D. Allah, J. R. Hanrahan, T. W. Hambley, G. A. Johnston, K. N. Mewett, A. D. Mitrovic, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2905. T. H. Lanthorn, W. F. Hood, G. B. Watson, R. P. Compton, R. K. Rader, Y. Gaoni, J. B. Moanhan, *Eur. J. Pharmacol.* **1990**, *182*, 397. Y. Gaoni, A. G. Chapman, N. Parvez, P. C. K. Pook, D. E. Jane, J. C. Watkins, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4288. F-J. Volk, M. Wagner, A. W. Frahm, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2003**, *14*, 497.

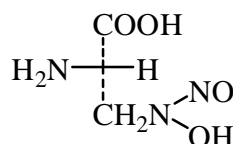
¹⁵⁰ Y. Okami, *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 656.

¹⁵¹ S. Narayanan, *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1249.

¹⁵² V. Kawamura, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 367.

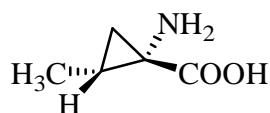
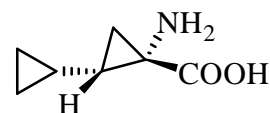
**Amiclenomycine****Acide 2-amino-4-chloropentanoïque****Acide (2S)-2-amino-2-(1-méthylcyclopropyl) acétique**

L'alarnosine¹⁵³ (3-(hydroxynitrosoamino)alanine) est un antibiotique isolé du *streptomyces alanosinicus*, qui possède également une activité anti-tumorale.

**Alarnosine**

Des composés hétérocycliques contenant dans leur structure la fonctionnalité α -aminoacide ont été également largement rapportés. Ce type de composé présente un profil pharmacologique intéressant ce qui a encouragé de nombreux chercheurs à développer de nouvelles voies de synthèse pour les préparer puis d'évaluer leurs activités biologiques.

Les dérivés d' α -aminoacides cyclopropaniques (ACC), constituent une classe importante d' α -aminoacides non protéiniques.^{154,155} En raison de leur conformation rigide, qui interdit la rotation autour de la liaison C α -C β , leur incorporation aux protéines induit des propriétés biologiques intéressantes.^{156,157}

**Acide (1R, 2S)-allicoronamique****Acide 1-amino-2-cyclopropyl cyclopropane carboxylique**

¹⁵³ A. K. Tyagi, *Adv. Pharmacol. Chem. Ther.* **1984**, 20, 69.

¹⁵⁴ C. H. Stammer, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 2231.

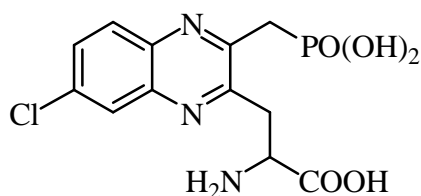
¹⁵⁵ A. Almi, M. Calmes, J. Daunis, R. Jacquier, *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1993**, 130, 5.

¹⁵⁶ K. Burgess, K-K. Ho, B. M. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 54.

¹⁵⁷ K. Burgess, K-K. Ho, B. Pal, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3808.

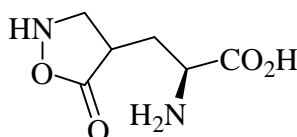
Dans ce qui suit on citera quelques exemples parmi les plus intéressants.

Une série d'acides α -amino-3-(phosponoalkyl)-2-quinoxalinepropanoïques a été préparée et l'étude de leur affinité pour le récepteur NMAD a été évaluée. L'acide 2-amino-3-(7-chloro-3-(phosphonométhyl)quinoxalin-2-yl)propanoïque par exemple, est un antagoniste sélectif pour le récepteur NMAD avec un ID_{50} à raison de 1.1 mg/Kg.¹⁵⁸



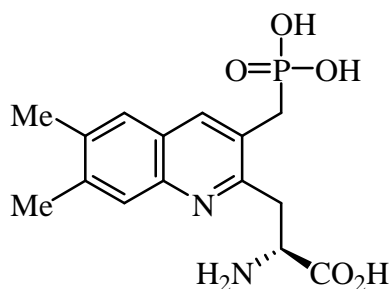
Acide 2-amino-3-(7-chloro-3-(phosphonométhyl)quinoxalin-2-yl) propanoïque

L'acide (2*S*)-2-amino-3-(5-oxoisoxazolidin-4-yl) propanoïque, isolé à partir de la *streptomyces platensis*, possède des propriétés antifongiques.¹⁵⁹



Acide (2*S*)-2-amino-3-(5-oxoisoxazolidin-4-yl) propanoïque

Une série de composés, dérivés de l'acide (*R*)-2-amino-3-(3-phosphométhyl)quinoléin-2-yl) propanoïque différemment substitués a été préparée par B-M. Swahn et coll.¹⁶⁰ L'évaluation de leur effet analgésique a été également prouvé, l'acide (*R*)-2-amino-3-(6,7-diméthyl-3-(phosphométhyl)quinoléin-2-yl) propanoïque en est un exemple.



Acide (*R*)-2-amino-3-(6,7-diméthyl-3-(phosphométhyl)quinoléin-2-yl) propanoïque

¹⁵⁸ R. B. Baudy, L. P. Greenblatt, I. L. Jircovsky, M. Couklin, J. Russo, D. R. Bramlett, T. A. Emrey, J. T. Simonds, D. M. Koal, R. P. Stein, R.P. Tasse, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 331.

¹⁵⁹ S. Hacoda, S. Tsubatotani, T. Iwasa, M. Suzuki, M. Kondo, S. Harada, *J. Antibiot.* **1991**, *45*, 854.

¹⁶⁰ B-M. Swahn, A. Claesson, B. Pelcman, Y. Besidski, H. Molin, M. P. Sandberg, O-G. Berge, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1635.

III. 2. Quelques méthodes de préparation des dérivés d' α -aminoacides :

L'importance des acides aminés dans différents domaines, et en particulier en chimie et en biologie, a conduit au développement de nombreuses méthodes de préparation.

La plupart des voies de synthèse des α -aminonitriles s'articulent autour de la réaction d'addition de l'anion cyanure sur des imines. Les méthodes développées pour préparer les dérivés d' α -aminoacides sont variées, nous décrivons les principales dans ce qui suit :

III. 2. 1. La réaction de Strecker :

La réaction de Strecker représente une méthode très efficace pour la synthèse des dérivés α -aminoacides. Elle consiste à faire réagir un composé carbonyle (généralement un aldéhyde) avec une amine primaire ce qui donne dans un premier temps un intermédiaire (aldimine) qui est transformé par la suite en α -aminonitriles en présence d'un agent de cyanation. L'hydrolyse de l' α -aminonitrile donne l' α -aminoacide.¹⁶¹

La préparation de l'alanine représente la première synthèse des α -aminoacides. Elle a été réalisée et rapportée par A. Strecker en 1850.¹⁴² L'action de l'ammoniac sur l'acétaldéhyde conduit au dérivé α -amino- α -hydroxy correspondant qui est converti par la suite, en présence d'acide cyanhydrique, en α -aminonitrile. Ce précurseur d' α -aminoacide est hydrolysé en milieu acide pour donner l'alanine. C'est une méthode classique utilisée pour la préparation d' α -aminoacides de structures diverses. La réaction est représentée dans le schéma qui suit : (Schéma 39)

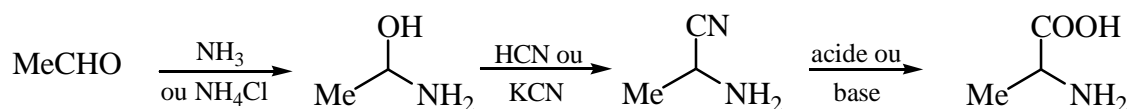


Schéma 39

¹⁶¹ S. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1870**, 155, 177.

Cette réaction a été largement utilisée, dans sa forme initiale ou en introduisant quelques modifications, pour la préparation de quelques α -aminoacides. On citera, par exemple, la synthèse de l'isoleucine,¹⁶² de la leucine,¹⁶³ de la méthionine,¹⁶⁴ de la phénylalanine¹⁶⁵ et de la serine.¹⁶⁶

D'autres modifications de cette réaction ont été introduites par la suite, dans le but d'augmenter les rendements relativement faibles obtenus par la procédure classique et d'éviter les difficultés techniques liés à l'utilisation de l'acide cyanhydrique (HCN).¹⁶⁷

En 1889, A. Pinner et A. Spilker,¹⁶⁸ ont préparé des dérivés de la 5-alkylhydantoïne, par action de l'urée sur l'intermédiaire cyanhydrine. Le traitement de ce dernier par l'acide chlorhydrique (ou en milieu basique) donne l' α -aminoacide correspondant. La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma qui suit : (**Schéma 40**)

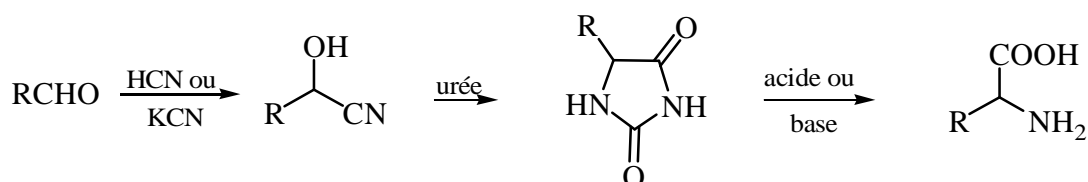


Schéma 40

Cette procédure, considérée comme une méthode générale pour la préparation des α -aminoacides, a été ignorée jusqu'à 1934, quand H.T. Buchrer et coll.¹⁶⁹ ont démontré que les dérivés de l'hydantoïne substitué en position 5 pouvaient être préparés aisément et avec de bons rendements, par chauffage de l' α -aminonitrile intermédiaire en présence de carbonate d'ammonium. La réaction est illustrée dans le schéma 41.

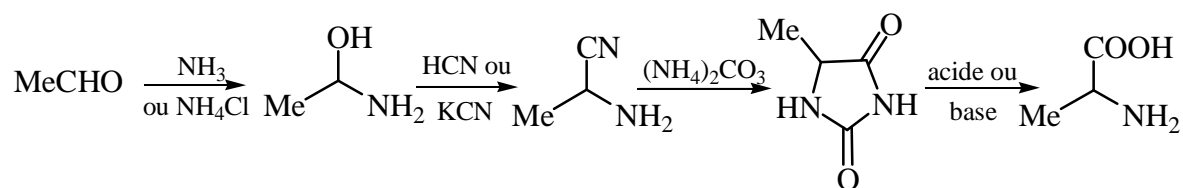


Schéma 41

¹⁶² F. Ehrlich, *Ber.* **1907**, 75, 27.

¹⁶³ H. Limpricht, *Ann.* **1855**, 94, 243.

¹⁶⁴ G. Barger, F. F. P. Coyne, *Biochem. J.* **1928**, 22, 1417.

¹⁶⁵ E. Erlenmeyer, A. Lpp, *Ber.* **1882**, 15, 1006.

¹⁶⁶ E. Fischer, H. Leuchs, *Ber.* **1902**, 35, 3787.

¹⁶⁷ N. Zlinsky, G. Stadnicoff, *Ber.* **1908**, 41, 2061.

¹⁶⁸ A. Pinner, A. Spilker, *Ber.* **1889**, 22, 685.

¹⁶⁹ H. T. Buchrer, W. Steiner, *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 291.

III. 2. 2. La réaction de bromation suivi d'une amination :

La réaction de bromation de Hell-Volhard-Zelinsky suivie d'une amination permet de transformer des acides carboxyliques possédant en α un hydrogène mobile en α -aminoacides.¹⁷⁰ Cette réaction classique constitue un moyen d'introduction rapide d'un groupement amino en α de la fonction acide. On relèvera cependant la médiocrité des rendements obtenus. La réaction est illustrée dans le schéma suivant : (**Schéma 42**)

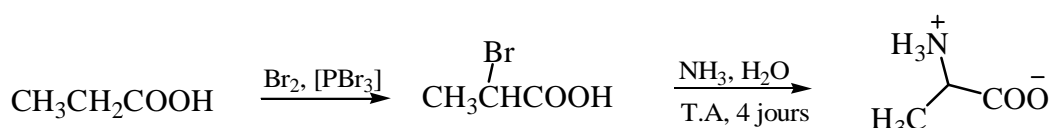


Schéma 42

III. 2. 3. La réaction d'amination d'un halogénure d'acide :

La première synthèse de la glycine a été rapportée par A. Cahours¹⁷¹ en 1858. L'addition de l'acide chloroacétique à une solution ammoniacale d'éthanol conduit à la formation de l'acide aminé **I** et de deux produits secondaires qui sont les amines secondaire **J** et tertiaire **K** correspondantes.^{172, 173} Par la suite, des investigations portant sur cette réaction ont montré que l' α -aminoacide **I** peut être obtenu préférentiellement, via l'action d'une solution d'ammoniac alcoolique ou aqueuse sur l'acide α -bromo ou α -chloroacétique selon les conditions opératoires (température de réaction, la qualité du substituant R et de l'halogène, rapport molaire entre l'ammoniac et l' α -haloacide). Ce rapport constitue un facteur déterminant. Le schéma qui suit résume la préparation des α -aminoacides à partir des halogénures d'acides.^{174, 175} (**Schéma 43**)

¹⁷⁰ K. P. C. Volhart, N. E. Schore, "Traité de Chimie Organique", 2nd édition, Ed. DeBoeck-Wesmael, Bruxelles, DeBoeck-Université, **1995**, p.1030.

¹⁷¹ A. Cahours, *Ann.* **1859**, 109, 10.

¹⁷² W. Heintz, *Ann.* **1862**, 122, 257.

¹⁷³ A. Kekulé, *Ann.* **1864**, 130, 18.

¹⁷⁴ K. Kraut, *Ber.* **1890**, 23, 2577.

¹⁷⁵ W. Tobie, G. B. Ayres, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 950.

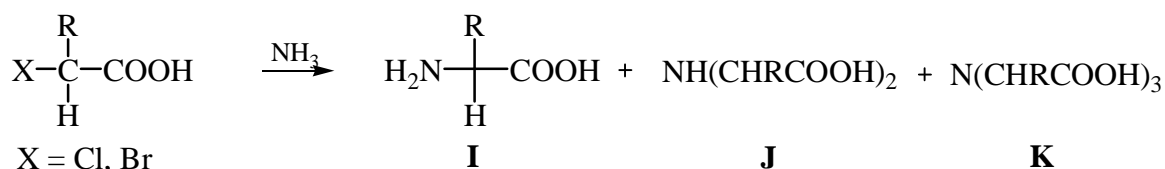


Schéma 43

Le remplacement de l'halogène dans les α -haloacides par un groupement amine peut être accompli par d'autres agents d'amination. La réaction du phthalimide de potassium avec un α -haloacide dans le DMF, représente une méthode efficace qui a été élaborée en 1950 par J. C. Sheehan et coll.¹⁷⁶ Le phthalylaminoester **L** est converti en α -aminoacide par une hydrolyse acido-basique. La réaction est représentée dans ce qui suit : (Schéma 44)

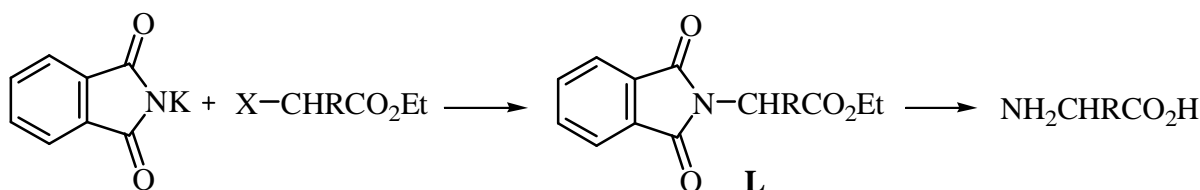


Schéma 44

III. 2. 4. L'amination réductive :

La réduction des dérivés d' α -oximino ou des dérivés du phénylhydrazone en α -aminoacides est une conséquence des premiers travaux menés par E. Erlenmeyer.¹⁷⁷ Ces travaux ont été repris par L. Bouveault et R. Locquin,¹⁷⁸ d'une part et E. Fischer et R. Groh¹⁷⁹ d'autre part puis complétés par les groupes de recherche de W. H. Hartung¹⁸⁰ et de V. V. Feofilaktov.¹⁸¹ La préparation des α -oximino ou des phénylhydrazones est achevée par l'utilisation d'un excès d'hydroxylamine ou de phénylhydrazine, sur l' α -céto acide correspondant. La réduction de l'oxime ou de l'hydrazone en α -aminoacide est accomplie par l'utilisation d'agents de réduction tels que l'étain en milieu acide chlorhydrique, le zinc en

¹⁷⁶ J. C. Sheehan, W. A. Bolhofer, *J. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2786.

¹⁷⁷ E. Erlenmeyer, *Ann.* **1892**, 271, 137.

¹⁷⁸ L. Bouveault, R. Locquin, *Bull. Soc. Chim.* **1904**, 31, 1180.

¹⁷⁹ E. Fischer, R. Groh, *Ann.* **1911**, 383, 363.

¹⁸⁰ K. L. Hamlin, W. H. Hartung, *J. Biot. Chem.* **1942**, 145, 349.

¹⁸¹ K. L. Walters, W. H. Hartung, *J. Org. Chem.* **1945**, 10, 524.

milieu acide acétique, ou l'amalgame de sodium ou d'aluminium.¹⁸² La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma suivant. (**Schéma 45**)

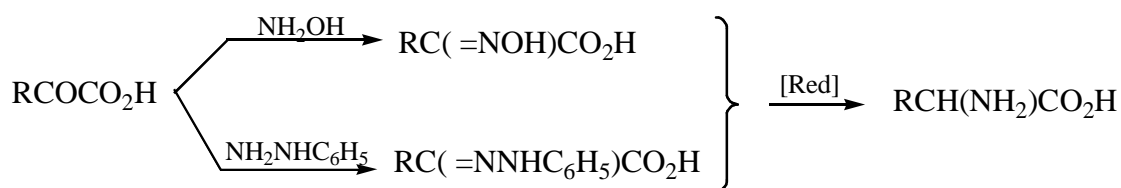


Schéma 45

Une variante très intéressante de cette méthode a été développée par F. Knoop et H. Oesterlin.¹⁸³ En effet, l'hydrogénation catalytique d'un mélange d' α -cétoacide et d'ammoniac donne un α -iminoacide intermédiaire qui est réduit en α -aminoacide correspondant. (**Schéma 46**)

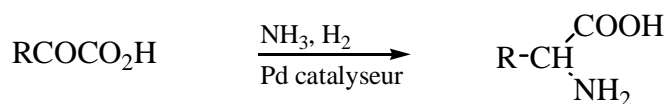


Schéma 46

III. 2. 5. La réaction d'amination via un réarrangement moléculaire :

Le réarrangement d'azidoacides en isocyanates, réaction qui s'accompagne de l'élimination d'une molécule d'azote, a été découvert par T. Curtius en 1890. L'exploitation de cette réaction pour la préparation d' α -aminoacide a été décrite, quelques années plus tard, par T. Curtius et W. Sieber (1921).¹⁸⁴

Le chauffage dans le chloroforme ou l'éther de dérivés de l'acide malonylazidique **M** substitué par un groupement alkyle ou aryle, conduit, par une réaction de réarrangement moléculaire, aux isocyanates correspondants qui se transforment en anhydrides cycliques d'aminoacides (cyclisation intramoléculaire). L'hydrolyse acide de ces derniers conduit à l'acide aminé correspondant.¹⁸⁵ La réaction est illustrée dans ce qui suit : (**Schéma 47**)

¹⁸² V. V. Feofilaktov, *J. Gen. Chem. U. S. S. R.* **1940**, 10, 255, 258.

¹⁸³ F. Knoop, H. Oesterlin, *Z. Physiol. Chem.* **1927**, 170, 186.

¹⁸⁴ T. Curtius, W. Sieber, *J. Prakt. Chem.* **1930**, 125, 236.

¹⁸⁵ T. Curtius, *J. Prakt. Chem.* **1930**, 125, 211.

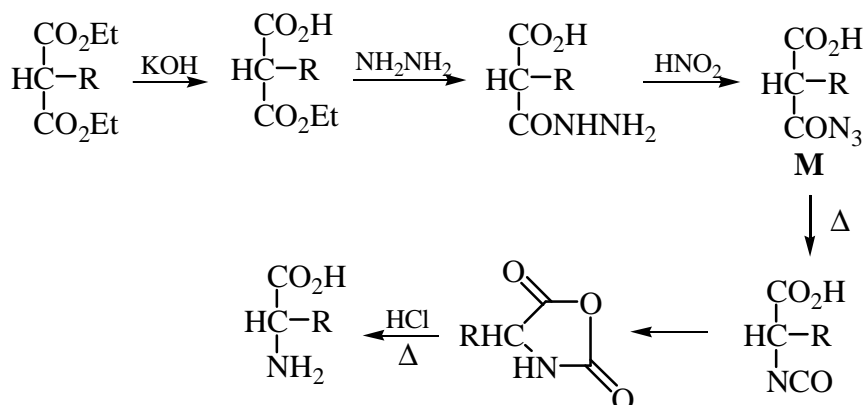


Schéma 47

III. 2. 6. La condensation d'aldéhyde avec un méthylène activé :

La préparation des dérivés aromatiques d'acides aminés tels la tyrosine, le tryptophane, ou des analogues aromatiques structuraux par exemple, peut être accomplie à partir de l'azalactone insaturé **N** lequel est obtenu par une réaction de condensation d'un aldéhyde aromatique avec des dérivés de *N*-acétylglycine.¹⁸⁶ L'hydrolyse partielle de l'azalactone **N** en milieu alcalin donne le *N*-acyldihydroaminoacide **O**. Ce dernier est converti en dérivé de *N*-acylaminoacide par une réaction de réduction en présence d'un amalgame de sodium ou préférentiellement par une hydrogénation catalytique en présence de Nickel de Raney ou d'oxyde de platine. L'hydrolyse acide ou basique donne l' α -aminoacide correspondant.¹⁸⁷ La réaction est décrite dans le schéma suivant : (Schéma 48)

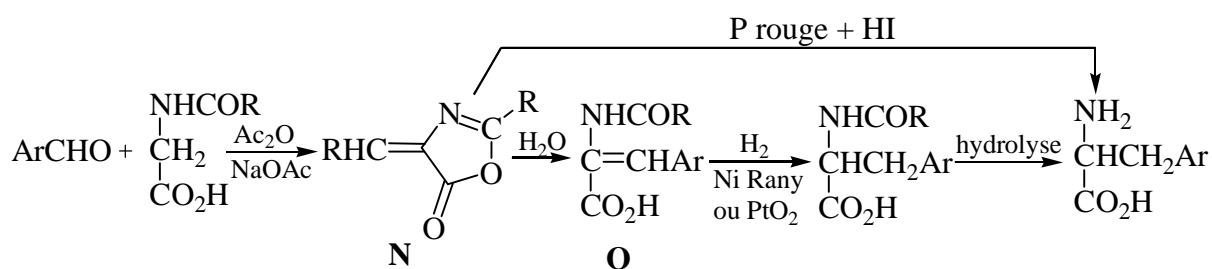


Schéma 48

¹⁸⁶ L. H. Briggs, C. G. De Ath, S. R. Ellis, *J. Chem. Soc.* **1942**, 61.

¹⁸⁷ R. M. Herbst, D. Shemin, *Org. Syntheses Coll.* **1943**, 2, 491.

Une réaction de condensation similaire à celle décrite précédemment porte sur l'utilisation de l'hydantoïne **P**¹⁸⁸ ou du 2, 5-dicétopiperazine **Q**¹⁸⁹ comme source d'introduction de la fonction amine. Les intermédiaires réactionnels obtenus **R** et **S** sont convertis en α -aminoacides correspondants par une réaction de réduction suivie d'une hydrolyse. Le schéma réactionnel est représenté ci-dessous : (**Schéma 49**)

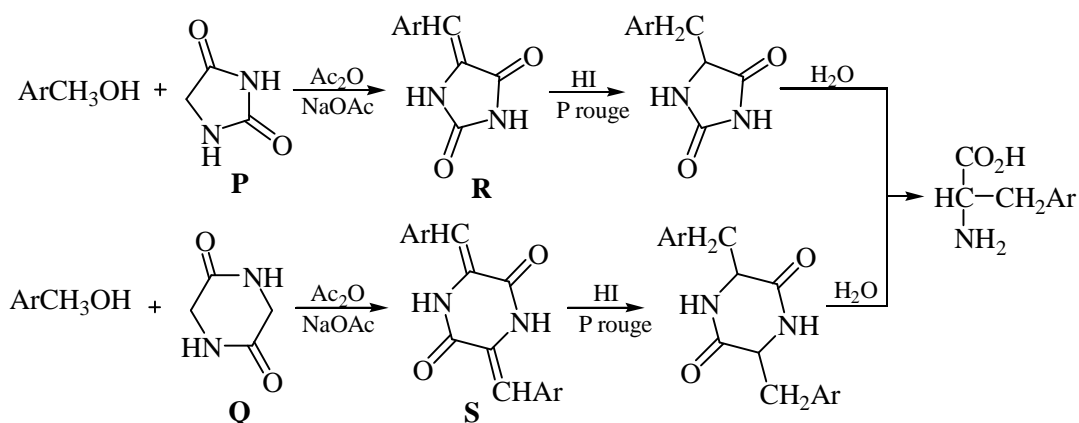


Schéma 49

Une autre voie d'accès aux α -aminoacides consiste en l'utilisation de la réaction de condensation de cétones et d'aldéhydes avec un intermédiaire cyclique : le 2-mercaptothiazol-5-one **T**, en présence d'acide acétique glacial et de traces de pipéridine. La réduction du composé obtenu par le phosphore rouge en présence d'acide iodhydrique,¹⁹⁰ conduit à la formation d' α -aminoacides de structures diversifiées. Cette variante représente une méthode générale, simple et pratique, de préparation d' α -aminoacides aliphatiques et aromatiques. La réaction est représentée dans le schéma qui suit : (**Schéma 50**)

¹⁸⁸ T. B. Johnson, J. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, 38, 1087.

¹⁸⁹ T. Sasaki, *Ber.* **1921**, 54, 163.

¹⁹⁰ A. H. Cook, I. M. Heilbron, A. L. Levy, *J. Chem. Soc.* **1947**, 1594.

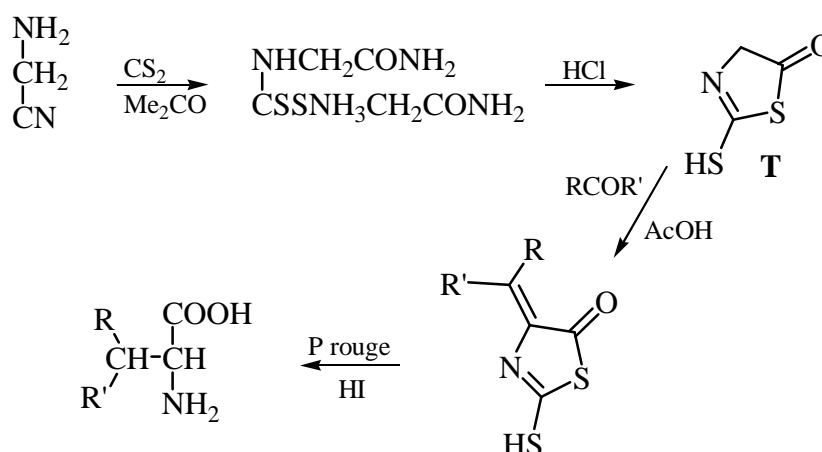


Schéma 50

III. 2. 7. La réaction d'oxydation d'α-aminoalcools :

L'oxydation de certains dérivés d'α-aminoalcools, tels le 2-amino-1-propanol ou le 2-amino-1-éthanol par exemple, est une procédure de préparation économique des α-aminoacides correspondants. La transformation du groupement carbinol en groupe carboxylique (oxydation) est réalisée suivant la procédure de J. H. Billmann et E. E. Parker,¹⁹¹ via une conversion initiale de l'α-amino alcool en dérivé phthalyle ou benzoyle correspondant. L'α-aminoacide *N*-acétylé obtenu est ensuite hydrolysé en milieu acide pour conduire à l'α-aminoacide correspondant. La réaction est illustrée dans le schéma suivant (Schéma 51).

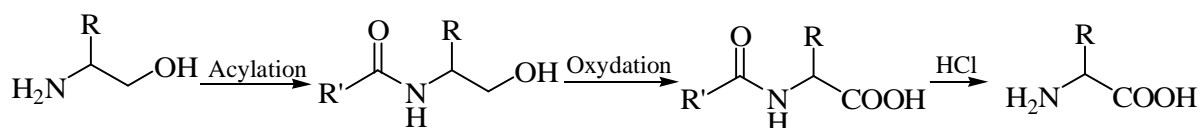


Schéma 51

¹⁹¹ J. H. Billmann, E. E. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 761.

III. 2. 8. La condensation d'halogénures d'alkyle avec des esters aminomalonique *N*-substitué :

L'une des méthodes de préparation des acides α -aminés également utilisée est la condensation d'un halogénure d'alkyle avec des esters aminomalonique *N*-substitués. Dans cette méthode de préparation développée en 1903 par S. P. L. Sorensen,¹⁹² le *N*-phthalimidmalonate d'éthyle est utilisé comme intermédiaire clé. A la différence des autres méthodes, dans celle-ci l'introduction du dérivé α -aminé se fait durant la phase terminale de la séquence réactionnelle.

L'intermédiaire-clé est obtenu par condensation du bromomalonate d'éthyle avec le phthalimide de potassium via la synthèse de Gabriel. Le *N*-phthalimidomalonate d'éthyle formé est ensuite converti en sel de sodium correspondant (sodium métallique dans le toluène). L'addition de chlorure ou de bromure d'alkyle au sel de sodium donne l'ester phthalimidomalonique monoalkylé. La transformation du dérivé cyclique en α -aminoacide correspondant est obtenue soit par une hydrolyse prolongée avec utilisation d'un acide minéral soit par hydrolyse douce des produits formés après clivage du dérivé cyclique par ajout d'hydrazine.¹⁹³ La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma qui suit :

(Schéma 52)

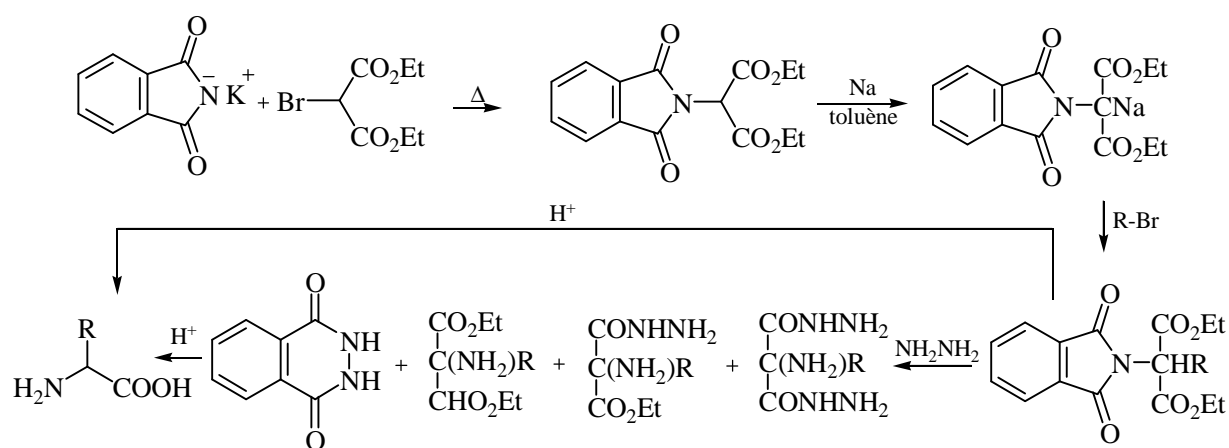


Schéma 52

¹⁹² S. P. L. Sorensen, *Z. Physiol. Chem.* **1905**, 44, 448.

¹⁹³ J. C. Sheehan, W. A. Bolhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2786.

III. 2. 9. A partir des α -aminonitriles, précurseurs :

Récemment de nouvelles approches concernant la synthèse des α -aminoacides ont été explorées et notamment l'exploitation de précurseurs directs tels les α -aminonitriles laquelle a conduit à des résultats significatifs.

L'utilisation des α -aminonitriles comme précurseurs s'est avéré d'un intérêt synthétique appréciable et a permis la préparation de nombreux composés de structures diverses. Actuellement les α -aminonitriles sont considérés comme des partenaires-clé en synthèse organique. Ces derniers sont largement utilisés comme intermédiaires dans la synthèse des α -aminoacides protéiniques ou non.

Ainsi l'addition de groupement cyanure à des imines,¹⁹⁴ s'est révélée une méthode d'une efficacité et une fiabilité remarquables dans la préparation des α -aminonitriles, précurseurs des acides aminés.¹⁹⁵ A l'aide de cette méthode plusieurs synthèses ont été réalisées, parmi celles-ci on citera :

La synthèse de B. S. Jursic et coll.¹⁹⁶ qui ont préparé des α -aminonitriles associés à un motif quinoléine. L'action du *para*-aminophénol sur des formylquinoléines donne l'imine correspondante laquelle conduit, en présence de NaCN dans le DMSO, à l' α -aminonitrile correspondant. La réaction est illustrée dans le schéma suivant : **(Schéma 53)**

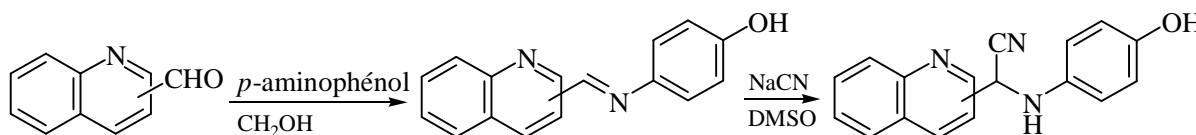


Schéma 53

Récemment une nouvelle approche dans la synthèse des α -aminonitriles a été introduite par une insertion non catalytique de SiCl₄ en présence de KCN. En effet, le cyanotrichlorosilane, formé *in situ*, réagit avec l'imine pour conduire à l' α -aminonitrile correspondant avec un bon rendement. La réaction est conduite dans l'acétonitrile et à la température ambiante.¹⁹⁷ **(Schéma 54)**

¹⁹⁴ Y. M. Shfran, V. S. Baculev, V. S. Mokrushin, *Russ. Chem. Rev.* **1989**, 5, 148.

¹⁹⁵ W. L. Matier, D. A. Owens, W. T. Comer, D. Deitchaman, H. C. Ferguson, R. J. Seidehamel, J. R. Young, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 901.

¹⁹⁶ B. S. Jursic, F. Douelle, K. Bowdi, E. D. Stevens, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 5, 5361.

¹⁹⁷ A. A. S. El Ahi, *Synthetic comm.* **2003**, 33, 989.

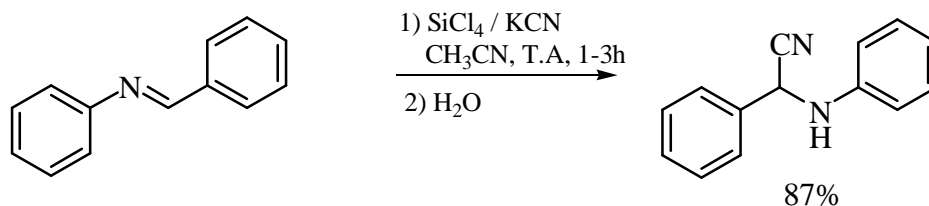


Schéma 54

Le même composé est obtenu avec un rendement meilleur (92%), par une réaction à trois composants (benzaldehyde, aniline et TMSCN) dans un liquide ionique $[bmim]^+[BF_4]^-$ (Schéma 55).¹⁹⁸

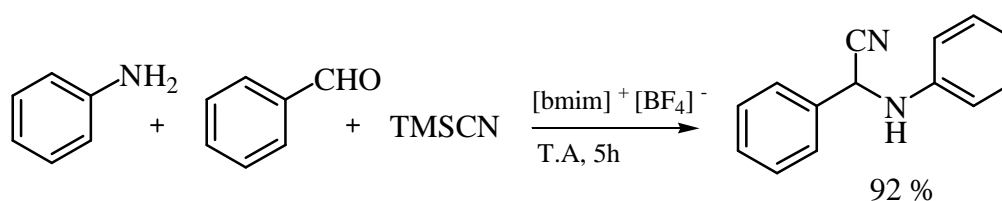


Schéma 55

L'utilisation de catalyseurs dans les réactions de cyanation a engendrée une nette amélioration des rendements et du temps de réaction, ces réactions sont devenues pratiquement quantitatives. Deux exemples ont été choisis pour illustrer cette constatation :

L'utilisation de lithium perchlorate de diéthyléther (LPDE) comme catalyseur associé au cyanotriméthylsilane (TMSCN) permet, dans un temps relativement court (15 minutes), de transformer un mélange d'isopropanal et de phénylhydroxylamine en α -aminonitrile correspondant (le 2-(N-anilino-N-hydroxy)-2-isopropylacétonitrile) avec un rendement de 97%.¹⁹⁹ La réaction est décrite dans le schéma qui suit : (Schéma 56)

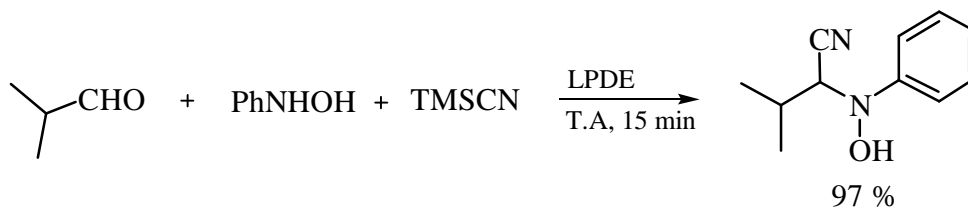


Schéma 56

¹⁹⁸ J. S. Yadav, B. V. S. Redoly, B. Eshwaraiah, M. Srinivas, P. Vishnumirithy, *New J. Chem.* **2003**, 27, 462.

¹⁹⁹ A. Heydari, H. Larijani, J. Emami, B. Karami, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2471.

La synthèse du 2-(*N*-anilino)-2-phénylacétonitrile qui a été élaborée par K. D. Surya.²⁰⁰ Cette méthode consiste en une réaction de condensation de benzaldéhyde et d'aniline en présence de cyanure de potassium et de chlorure de cobalt (CoCl₂) comme catalyseur, la réaction est conduite à la température ambiante dans l'acétonitrile. L' α -aminonitrile peut être également obtenu par l'utilisation du cyanotriméthylsilane en présence de montmorilite KSF dans le dichlorométhane.²⁰¹ La séquence réactionnelle est résumée dans le schéma suivant : (Schéma 57)

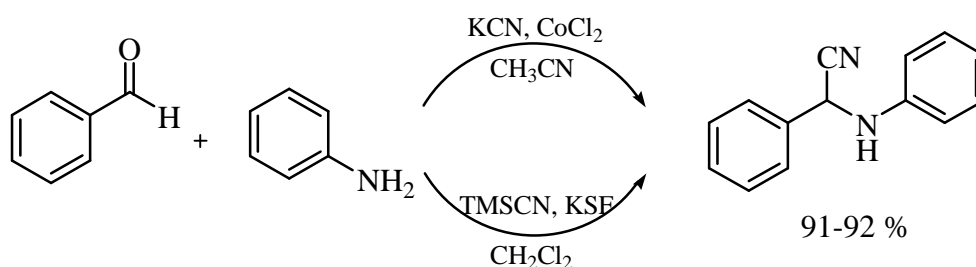


Schéma 57

La synthèse asymétrique de Strecker reste l'une des méthodes les plus importantes et des plus utilisées pour la préparation de dérivés d' α -aminonitrile énantiomériquement purs. L'addition, à -78°C, du cyanure triéthylaluminium sur le *N*-benzylidèneaniline en présence d'un additif chiral dans le toluène conduit à la formation de l' α -aminonitrile correspondant énantiomériquement pur avec un rendement de 90%.²⁰² (Schéma 58)

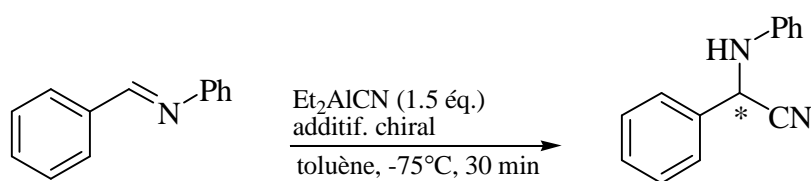


Schéma 58

²⁰⁰ K. D. Surya, *J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 8. K. D. Surya, *J. Molecular Catalysis A: Chemical*, **2005**, 225, 169.

²⁰¹ J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, B. Eeshwaraiiah, M. Srinivas, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1767.

²⁰² S. Nakamura, N. Sato, M. Sugimoto, T. Toru, *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, *15*, 1513. F. A. Davis, P. S. Portonovo, R. E. Reddy, Y. Chiu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 440.

D'autres travaux ont été réalisés dans le même objectif, la synthèse d' α -aminoacides de configuration absolue bien déterminée à partir de précurseurs chiraux (α -aminonitriles énantiomériquement purs). Ces derniers sont obtenus à partir d'aldéhyde et d'amine chirale, la (S)-(+)-1-(4-méthoxyphényl) éthylamine, par exemple.²⁰³

Le traitement de l'imine chiral (S)-(+)-1-(4-méthoxyphényl)éthylimine avec le triméthylsilylcyanide (TMSCN), à la température ambiante pendant 24 h et en présence de LiClO₄ ou de BF₃.Et₂O, donne un mélange de deux diastéréoisomères avec un rendement global de 97%. Le diastéréoisomère majoritaire (S,S), traité par le DDQ dans le mélange dichlorométhane/ tampon phosphate (10 :1) ou par le CAN (cériumammoniumnitrate) dans un mélange acétonitrile/eau (4 :1) mène à l' α -aminonitrile chiral correspondant avec un excellent rendement. L'hydrolyse acide dans le méthanol conduit à la (S)-phénylglycine sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 88 %. La séquence réactionnelle est illustrée dans ce qui suit : (Schéma 59)

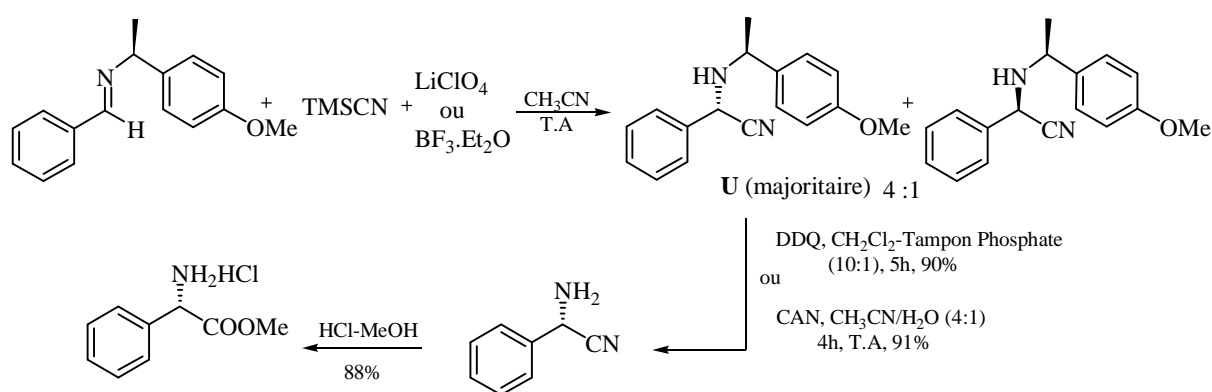


Schéma 59

On notera, pour terminer cet aperçu bibliographique, que la synthèse d' α -aminoacides et particulièrement ceux possédant une activité optique (chiraux) a donné lieu à beaucoup de travaux.^{138,204} Cette classe de composés particulièrement utiles dans le domaine thérapeutique et biochimique fait l'objet, actuellement, de nombreuses investigations et demeure un domaine d'intérêt renouvelé et une source de préoccupations pour de nombreux chercheurs.²⁰⁵

²⁰³ B. A. Bhanu Prasad, A. Bisai, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9565.

²⁰⁴ A. S. Demir, *Pure & Appl. Chem.* **1997**, 69, 105.

²⁰⁵ C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villagas, *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, 9, 3517. *Ibid*, **2000**, 11, 654.

III. 3. Résultats et Discussion :

Dans le présent travail, nous avons procédé à la synthèse de quelques dérivés d' α -aminonitriles associés à un noyau quinoléique différemment substitué selon la méthode de Strecker.²⁰³ La condensation d'amines primaires avec les dérivés 2-chloro-3-formylquinoléiques dans le méthanol permet de préparer les imines correspondantes.²⁰⁶ L' α -aminonitrile recherché est obtenu par addition du cyanotertiobutyldiméthylsilane (*t*-BuMe₂SiCN) à la base de schiff. La réaction est conduite dans l'acétonitrile en présence de quelques gouttes d'eau et à la température ambiante. La séquence réactionnelle est résumée dans le schéma suivant (**Schéma 60**) et les résultats sont rassemblés dans les **tableaux 10, 11, 12, 13 et 14** :

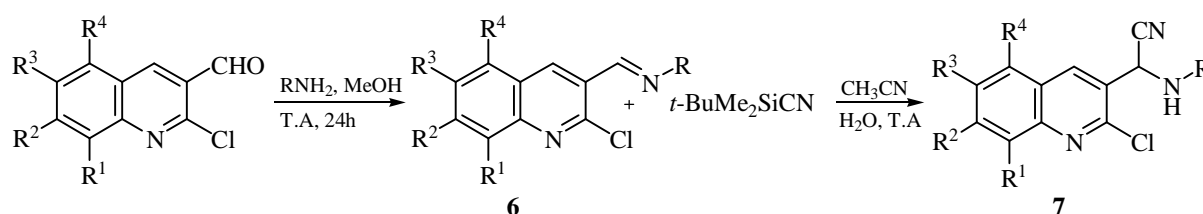


Schéma 60

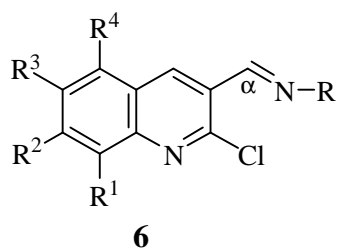
Tableau 10 : Dérivés d'imines quinoléiques et d' α -aminonitrilequinoléiques préparés.

Imine	R ¹	R ²	R ³	R	T.fus (°C)	Rdt* (%)	Prod.	T.fus (°C)	Rdt'* (%)
6.a	H	H	H	<i>i</i> pr	61	90	7.a	108	83
6.b	H	H	H	CH ₂ Ph	56	98	7.b	57	90
6.c	H	H	OCH ₃	CH ₂ Ph	61	97	7.c	120	89
6.d	CH ₃	H	H	CH ₂ Ph	102	78	7.d	112	93
6.e	H	OCH ₃	H	3',5'- <i>di</i> MeC ₆ H ₃	62	76	7.e	168	88
6.f	H	H	H	4'-MeC ₆ H ₄	66	60	7.f	91	93
6.g	H	H	CH ₃	CH ₂ Ph	67	93	7.g	115	89
6.h	H	H	H	CHCH ₃ Ph	75	94	7.h	110	84

* Rendements en produit pur.

L'analyse des résultats spectroscopiques (RMN du proton et ¹³C) des produits obtenus montrent que ces derniers sont en bon accord avec les structures proposées.

²⁰⁶ R. Boulcina, "Mémoire de magister", université Mentouri-Constantine, 2004.



- 6.a** $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R = ipr$
6.b $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R = CH_2Ph$
6.c $R^1 = R^2 = R^4 = H$, $R^3 = OCH_3$, $R = CH_2Ph$
6.d $R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R^1 = CH_3$, CH_2Ph
6.e $R^1 = R^3 = R^4 = H$, $R^2 = OCH_3$, $R = 3',5'-diMeC_6H_3$
6.f $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R = 4'-MeC_6H_4$
6.g $R^1 = R^2 = R^4 = H$, $R^3 = CH_3$, $R = CH_2Ph$
6.h $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R = -CHCH_3Ph$

Tableau 11 : RMN 1H (δ ppm, J Hz)

Imine	R^1	R^2	R^3	R^4	H-4	H-a	R
6.a	8.02, dd, 1H $J = 8.1$ et 1.0	7.75, ddd, 1H $J = 8.5, 7.0$ et 1.4	7.56, ddd, 1H $J = 8.1, 7.0$ et 1.2	7.89, dd, 1H $J = 8.1$ et 1.4	8.78, s, 1H	8.81, s, 1H	3.72, m, 1H, H- <i>ipr</i> 1.33, d, 6H, $J = 6.3$, 2CH ₃
6.b	8.04, dd, 1H $J = 8.4$ et 1.0	7.78, ddd, 1H $J = 8.4, 7.0$ et 1.4	7.58, ddd, 1H $J = 8.1, 7.0$ et 1.1	7.89, dd, 1H $J = 8.1$ et 1.3	8.89, s, 1H	8.93, s, 1H	7.45-7.25, m, 5H, H-Ph 4.95, s, 2H, CH ₂
6.c	7.92, d, 1H $J = 9.2$	7.45-7.25, m, 1H	3.92, s, 3H OCH ₃	7.12, d, 1H $J = 2.7$	8.78, s, 1H	8.90, s, 1H	7.45-7.30, m, 6H, H-Ph 4.95, s, 2H, CH ₂
6.d	2.80, s, 3H CH ₃	7.62, dd, 1H $J = 8.1$	7.52, dd, 1H $J = 8.0$ et 7.2	7.73, d, 1H $J = 8.1$	8.86, s, 1H	8.94, s, 1H	7.50-7.30, m, 5H, H-Ph 4.96, s, 2H, CH ₂
6.e	7.35, s, 1H	3.96, s, 3H OCH ₃	7.23, d, 1H $J = 7.5$	7.81, d, 1H $J = 8.2$	8.92, s, 2H		6.93, s, 3H 2.39, s, 6H, CH ₃
6.f	8.05, dd, 1H $J = 8.4$ et 1.1	7.79, ddd, 1H $J = 8.4, 6.9$ et 1.4	7.66, ddd, 1H $J = 8.1, 6.9$ et 1.1	7.94, dd, 1H $J = 8.1$ et 1.4	9.06, s, 1H	9.09, s, 1H	7.26, s, 4H 2.41, s, 3H, CH ₃
6.g	7.93, d, 1H $J = 8.5$	7.60, d, 1H $J = 8.5$ et 1.9	2.57, s, 3H CH ₃	7.63, d, 1H $J = 2.5$	8.80, s, 1H	8.91, s, 1H	7.45-7.30, m, 5H, H-Ph 4.95, s, 2H, CH ₂
6.h	8.03, dd, 1H $J = 8.5$ et 1.1	7.77, ddd, 1H $J = 8.5, 7.0$ et 1.5	7.58, ddd, 1H $J = 8.1, 7.0$ et 1.2	7.92, ddd, 1H $J = 8.1, 7.0$ et 1.2	8.90, s, 1H	8.91, s, 1H	7.55-7.25, m, 5H, H-Ph 4.73, q, 1H, $J = 6.6$, H- α' 1.69, d, 3H, $J = 6.6$, CH ₃

Tableau 12 : RMN ^{13}C (δ ppm)

Imine	C-arom	R
6.a	126.2-155.7	62.3 (CH), 24.1 (CH ₃), 24.0 (CH ₃)
6.b	127.1-157.7	65.5 (CH ₂)
6.c	105.6-158.3	55.6 (OCH ₃), 65.5 (CH ₂)
6.d	126.5-158.0	65.5 (CH ₂), 17.8 (CH ₃)
6.e	106.4-162.7	55.7 (OCH ₃), 21.3 (2CH ₃)
6.f	121.1-154.8	21.1 (CH ₃)
6.g	127.1-157.9	65.5 (CH ₂), 21.6 (CH ₃)
6.h	126.6-155.4	70.1 (CH), 24.6 (CH ₃)

Examen des résultats et discussion :

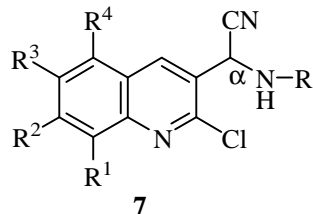
§ Des dérivés des imines :

La spectroscopie RMN^1H :

Sur les spectres des imines, comparativement avec les spectres des produits de départ, on notera la disparition du proton de l'aldéhyde et la présence d'un signal sous forme de singulet dans l'intervalle compris entre 8.81 et 9.09 ppm correspondant au proton de l'imine. Les signaux des protons aromatiques apparaissent dans l'intervalle [6.93-7.55] ppm, les protons du groupement méthylène (celui du groupement benzyle) résonnent à environ 4.95 ppm, sous forme d'un singulet d'intégration de 2H. Pour le composé **6h**, le proton du carbone porteur du groupement méthyle se présente sous forme de quadruplet avec un $J = 6.6$ Hz tandis que les protons du méthyle apparaissent sous forme de doublet avec la même constante de couplage. Par ailleurs les protons des groupements méthyles liés à des cycles aromatiques apparaissent, à champ fort, dans la zone [2.39 - 2.80] ppm sous forme d'un singulet.

La spectroscopie RMN^{13}C :

On relèvera sur l'ensemble des spectres, la présence d'un signal caractéristique, à champ faible entre [154.8-158.3] ppm, correspondant au carbone de l'imine. Les autres signaux des carbones aromatiques se situent dans la zone attendue [105.6-162.7] ppm. Le signal observé à 65.5 ppm est attribué au carbone du groupement méthylène (CH₂) alors que les autres signaux des groupements méthyles et méthoxyles apparaissent à champ fort dans la zone attendue.



- 7.a** $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R = ipr$
7.b $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R = CH_2Ph$
7.c $R^1 = R^2 = R^4 = H$, $R^3 = OCH_3$, $R = CH_2Ph$
7.d $R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R^1 = CH_3$, CH_2Ph
7.e $R^1 = R^3 = R^4 = H$, $R^2 = OCH_3$, $R = 3',5'-diMeC_6H_3$
7.f $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R = 4'-MeC_6H_4$
7.g $R^1 = R^2 = R^4 = H$, $R^3 = CH_3$, $R = CH_2Ph$
7.h $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R = -CHCH_3Ph$

Tableau 13 : RMN 1H (δ ppm, J Hz)

Prod.	R^1	R^2	R^3	R^4	H-4	H-a	NH	R
7.a	8.03, d, 1H $J = 8.4$	7.78, ddd, 1H $J = 8.4, 7.0$ et 1.4	7.61, ddd, 1H $J = 8.1, 7.0$ et 1.1	7.87, d, 1H $J = 7.0$	8.44, s, 1H	5.20, s, 1H	2.16, s _L , 1H	3.26, m, 1H, H- <i>ipr</i> 1.22, d, $J = 6.0$, 3H, CH ₃ 1.20, d, $J = 6.0$, 3H, CH ₃
7.b	8.05, d, 1H $J = 8.4$	7.81, ddd, 1H $J = 8.5, 7.0$ et 1.4	7.63, ddd, 1H $J = 8.0, 7.0$ et 1.1	7.88, dd, 1H $J = 8.1$ et 1.0	8.44, s, 1H	5.17, s, 1H	2.08, s _L , 1H	7.45-7.27, m, 5H 4.08, ABq, 2H, CH ₂ , $J = 12.8$
7.c	7.92, d, 1H $J = 9.3$	7.50-7.25, m, 1H	3.95, s, 3H OCH ₃	7.12, d, 1H $J = 2.8$	8.33, s, 1H	5.16, s, 1H	2.05, s _L , 1H	7.50-7.25, m, 6H, H-ph 4.07, ABq, 2H, CH ₂ , $J = 12.8$
7.d	2.79, s, 3H CH ₃	7.65, d, 1H $J = 8.1$	7.53, d, 1H $J = 7.9$	7.74, dd, 1H $J = 8.1$ et 1.4	8.41, s, 1H	5.20, s, 1H	2.03, s _L , 1H	7.30-7.45, m, 5H, H-Ph 4.09, ABq, 2H, CH ₂ , $J = 12.7$
7.e	7.39, d, 1H $J = 2.0$	3.98, s, 3H OCH ₃	7.30, m, 1H	7.79, d, 1H $J = 8.9$	8.46, s, 1H	5.81, d, 1H $J = 8.0$	4.05, d, 1H $J = 8.0$	6.61, s, 1H, H-4' 6.47, s, 2H, H-2' et H-6' 2.31, s, 6H, 2CH ₃
7.f	8.09, d, 1H $J = 8.4$	7.85, ddd, 1H $J = 8.5, 7.0$ et 1.4	7.67, ddd, 1H $J = 8.1, 7.0$ et 1.4	7.92, d, 1H $J = 8.1$	8.56, s, 1H	5.82, d, 1H $J = 8.5$	4.06, d, 1H $J = 8.5$	7.12, d, $J = 8.0$, 2H, H-3' et H-5' 6.78, d, $J = 8.0$, 2H, H-2' et H-6' 2.31, s, 3H, CH ₃
7.g	7.94, d, 1H $J = 9.2$	7.63, d, 1H $J = 9.2$	2.57, s, 3H CH ₃	7.61, d, 1H $J = 1.9$	8.36, s, 1H	5.16, s, 1H	2.06, s _L , 1H	7.30-7.45, m, 5H 4.08, ABq, 2H, CH ₂ , $J = 12.7$
7.h	8.10-7.10, m, 18H, H-arom				8.28, s, 1H 8.41, s, 1H'	5.23, s, 1H 4.78, s, 1H'	1.99, s _L , 1H	4.30, q, H- α' , $J = 6.5$ 4.11, q, H'- α' , $J = 6.5$ 1.50, d, $J = 6.5$, 3H, CH ₃ 1.47, d, $J = 6.5$, 3H, CH' ₃

Tableau 14 : RMN ¹³C (δ ppm)

Prod.	C-arom	C-a	CN	R
7.a	127.1-149.3	48.3	118.7	50.1 (CH), 23.9 (CH ₃) et 21.8 (CH ₃)
7.b	126.6-148.9	51.7	117.6	51.2 (CH ₂)
7.c	105.6-159.1	51.7	118.1	56.1 (OCH ₃), 52.1 (CH ₂)
7.d	125.6-147.7	51.3	117.7	51.7 (CH ₂), 17.7 (CH ₃)
7.e	106.5-162.5	48.2	117.8	56.0 (OCH ₃), 29.6 (CH ₃), 21.4 (CH ₃)
7.f	114.9-141.9	48.8	118.0	20.5 (CH ₃)
7.g	126.5-147.9	51.2	117.7	51.7 (CH ₂), 21.6 (CH ₃)
7.h	126.7-141.9	57.2 et 56.6	117.7 et 117.8	50.2 et 49.9 (CH), 24.4 et 22.7 (CH ₃)

§ Des dérivés d'α-aminonitriles :

La spectroscopie Infra-rouge (**FT. IR**) : présente deux bandes caractéristiques, l'une à environ 2200 cm⁻¹ correspondant au groupement nitrile, ¹³⁵ et une deuxième ν_{NH} = 3300 cm⁻¹ attribuée à la fonction amine.

La spectroscopie RMN¹H :

En comparaison avec les spectres de RMN¹H des imines, on observe un léger blindage du proton H-4 qui résonne dans la zone [8.33-8.56] ppm (imine : [8.78-9.06] ppm), ce décalage étant dû à la présence de ce proton dans le cône d'anisotropie de la triple liaison, du groupement nitrile. Les protons du groupement méthylène résonnent vers 4.08 ppm, ces deux protons H_A-C-H_B ne sont pas équivalents et apparaissent sous forme d'un système ABq, confirmé par la valeur du rapport Δδ / J qui est inférieure à 3.^{200,201}

D'autre part le proton H-α, porté par le carbone lié au groupement nitrile, il apparaît sous forme d'un signal singulet, à environ 5.20 ppm lorsque le carbone Cα est lié à une alkylamine (composés **7.b**, **7.c**, **7.d**, **7.g** et **7.h**) et à 5.81 ppm sous forme de doublet (J~8.0) dans le cas des arylamines (**7.e** et **7.f**). Cette différence relevée dans le déplacement chimique du proton H-α est expliquée par l'effet mésomère. En effet, le doublet libre de l'atome d'azote et les électrons π du cycle aromatique forment un système conjugué (délocalisation). Le proton du groupement NH résonne dans l'intervalle compris entre 1.66 et 2.16 ppm, sous forme d'un signal singulet large (**7.b-d**, **7.g** et **7.h**) et à 4.05 ppm sous forme de doublet (**7.e** et **7.f**).

La spectroscopie RMN¹³C :

les spectres montrent l'existence des deux signaux caractéristiques, un correspondant au groupement fonctionnel nitrile (CN) à 117.6 et 118.7 et un autre attribué à CH-α dans la zone [48.2-57.2] ppm. Les signaux des carbones aromatiques (sp et sp²) ainsi que ceux des groupements méthyles et méthoxyles apparaissent dans la zone attendue alors que le signal du méthylène (CH₂) sort à environ 51.2 ppm.

Les analyses des résultats obtenus montrent que la réaction conduit bien au produit recherché (α-aminonitrile).

Pour bien comprendre cette réaction nous avons procédé à la préparation d'un α -aminonitrile de stéréochimie bien définie, à partir d'une amine chirale, pour voir l'influence du tertibutylcyanodiméthylsilane sur les imines portant un centre asymétrique. La réaction est représentée dans ce qui suit : (**Schéma 61**)

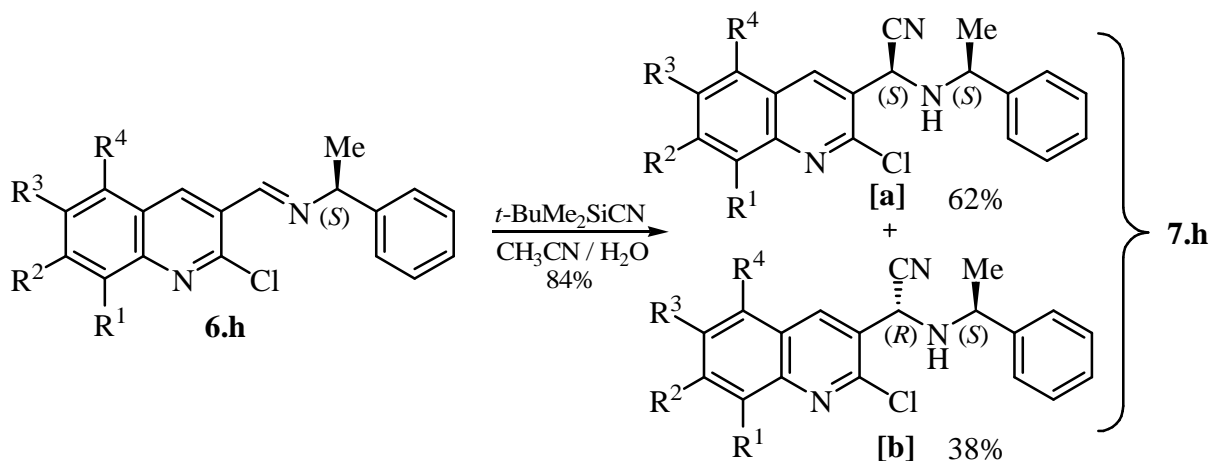
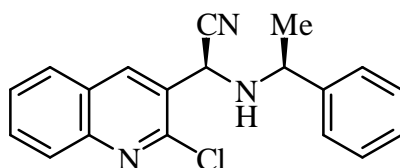


Schéma 61

Les résultats obtenus montre clairement l'obtention d'un mélange de deux diastéréoisomères, avec un rapport de l'ordre de 3/2 avec un pourcentage de 62% et 38% déduit par l'étude du spectre RMN ¹H. Le composé majoritaire a été isolé par cristallisation fractionnée dans un mélange CH₂Cl₂/Hexane (1/9). L'étude structurale de ce dernier par diffraction des RX échantillon **7.h** montre que les centre C11 et C12 sont de configuration S.

III. 4. Etude cristallographique

Afin de compléter les résultats structuraux et déterminer les configurations absolues des α -aminonitrile quinoléiques précédemment préparés, nous avons procédé à l'utilisation de la diffraction des rayons X pour la détermination structurale du 2-(2-chloroquinol-3-yl)-2-(α -méthylbenzylamino) acétonitrile (**7.ah**). Le mélange réactionnel **7.h** (voir partie expérimentale) est obtenu avec un rendement de 84 %, à partir de l'imine correspondante **6.h**. L'analyse du spectre RMN¹H, montre qu'on obtient bien un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport de 3/2 pour l'isomère (S, S).



Composé 7.ah

Les monocristaux du composé **7.ah** ont été obtenus par évaporation lente dans un mélange Hexane/CH₂Cl₂ (9 : 1).

Etude préliminaire :

Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X mesurant approximativement 0.2×0.15×0.1 mm a été choisi.

Enregistrement des données de diffraction :

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre Mach3 équipé d'un détecteur bidimensionnel KappaCCD. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène (λ K α = 0.71073 Å).

Les intensités diffractées du composé **7.ah** sont traitées à l'aide des logiciels: DENZO, SCALEPACK.²⁰⁷

La structure a été résolue par les méthodes directes en utilisant SIR2004.²⁰⁸

L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé par SHELXL97.²⁰⁹

Les résultats (Tableau et dessins) ont été obtenues par utilisation de : ORTEP3, PLATON.^{210, 211}

Les conditions d'enregistrement des intensités diffractées, les données cristallographiques ainsi que les résultats des affinements sont rassemblés dans le **tableau 15**.

Les positions atomiques et les facteurs d'agitation thermique anisotropes équivalents, les principales valeurs des distances inter-atomiques et les principaux angles des liaisons sont récapitulés dans les tableaux An1, An2, An3 (voir annexe).

²⁰⁷ Z. Otwinowski, W. Minor, " *Methods in Enzymology*", Macromolecular Crystallography, Part A, edited by C. W. Carter Jr & R. M. Sweet, New York: Academic Press, **1997**, 276, p. 307.

²⁰⁸ M. C. Burla, R. Caliandro, M. Camalli, B. Carrozzini, L. Cascarano, G. L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* **2005**, 38, 381.

²⁰⁹ G. M. Sheldrick, "*SHELXL97. Programs for Crystal Structure Analysis. Release 97-2*". Institut für Anorganische Chemie der Universität, Tammanstrasse 4, D-3400 Goettingen, Germany, **1997**.

²¹⁰ C. K. Johnson, M. N. Burnett, "*ORTEP III. Report ORNL-6895*", Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA, **1996**.

²¹¹ A. L. Spek, "*PLATON. A Multipurpose Crystallographic Tool*", Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, **1999**.

Tableau 15 : Données cristallographiques et conditions d'enregistrement

Paramètres structuraux	Conditions d'enregistrement	Condition d'affinement
$C_{19}H_{16}ClN_3$ $M_r = 321.8$ Monoclinique, $P2_1$ $a = 9.8540 (1) \text{ \AA}$ $b = 7.1090 (1) \text{ \AA}$ $c = 23.9330 (3) \text{ \AA}$ $\beta = 91.590 (2)^\circ$ $V = 1675.91(4) \text{ \AA}^3$ $D_{\text{calculée}} = 1.275 \text{ Mg.m}^{-3}$ $Z = 4$ Dimensions $0.2 \times 0.15 \times 0.1 \text{ mm}$ Couleur jaune.	Mach3 KappaCCD area- detector Paramètres de maille à partir de 2548 réflexions $\theta = 1.7\text{-}28.0^\circ$ Radiation $K\alpha \text{ Mo}$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ $h = -13 \rightarrow 12$ $k = -8 \rightarrow 9$ $l = -31 \rightarrow 31$ 35588 réflexions mesurées. $T = 293(K)$	531 paramètres $R = 5.5 \%$ $R_w = 9.3 \%$ $S = 1.03$ $\mu = 0.23 \text{ mm}^{-1}$ $\Delta/\rho_{\text{max}} = 0.15 \text{ e \AA}^{-3}$ $\Delta/\rho_{\text{min}} = -0.15 \text{ e \AA}^{-3}$ $(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.002$ 7662 réflexions utilisées pour l'affinement

Description de la structure :

L'étude que nous avons menée montre que l'unité asymétrique cristallographique du composé **7.ah** contient deux molécules indépendantes, désignées par (a) et (b) (fig. 1). La structure cristallographique montre que les atomes C11 et C12 possèdent chacun la configuration (*S*) pour les deux molécules. Les paramètres géométriques du composé **7.ah** (**tableau 16**) sont en accord avec ceux rapportés pour des structures similaires.²¹²

²¹² N. Benali-Cherif, A. Cherouana, L. Bendjeddou, H. Merazig, L. Bendheif, K. Bouchouit, *Acta Cryst. E58*, **2002**, o156. N. Benali-Cherif, S. Dokhane, M. Abdaoui, *Acta Cryst. E58*, **2002**, o723.

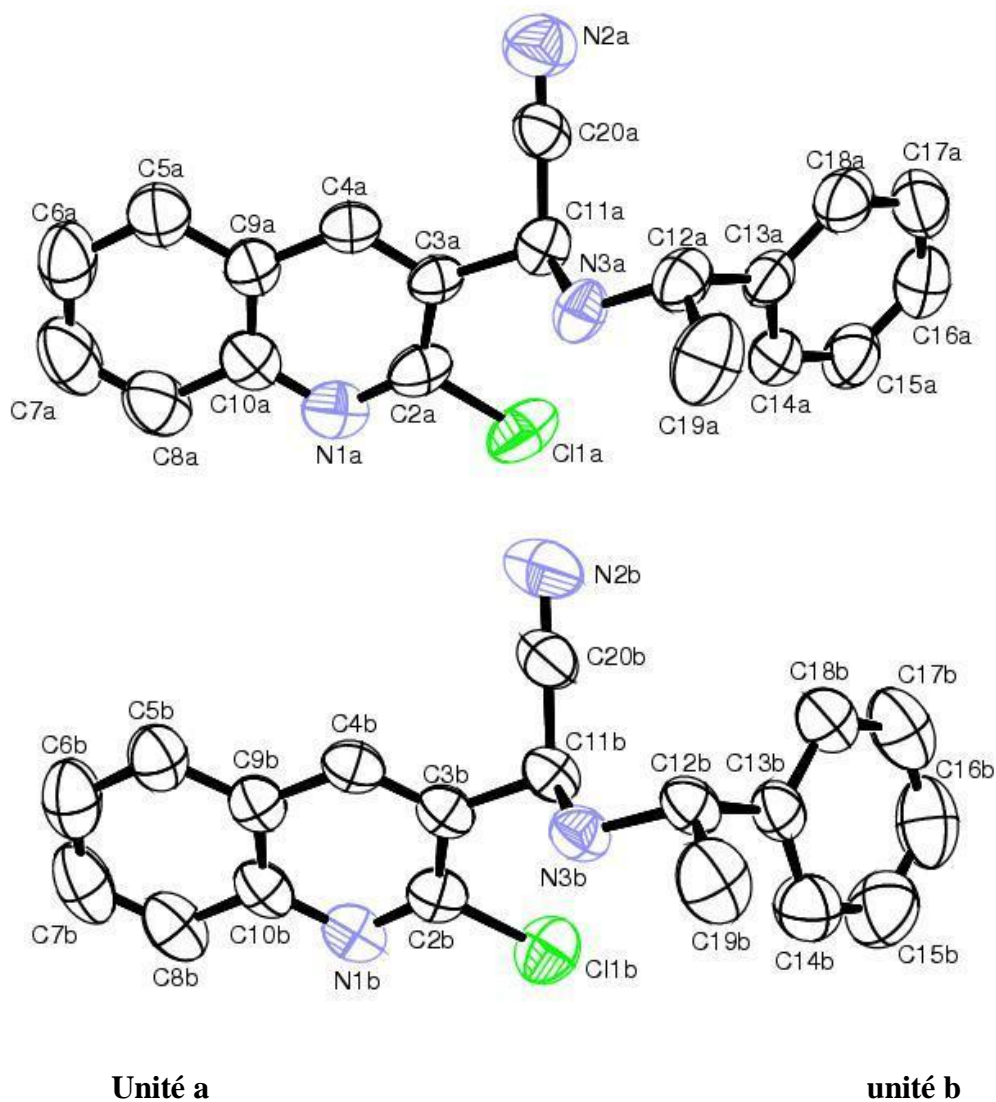


Fig1 : ORTEP du composé **7.ah**, les deux molécules indépendantes sont représentées séparément pour des raisons de clarté.

Tableau 16 : Quelques paramètres géométriques (Å, °).

N2a-C20a	1.113(3)	N2b-C20b	1.134(3)
C17a-C18a	1.374(4)	C17b-C18b	1.394(5)
N3a-C11a-C20a	114.4(2)	N3b-C11b-C20b	109.6(2)
C11a-N3a-C12a	117.1(2)	C11b-N3b-C12b	114.8(2)
C3a-C11a-N3a-C12a	-169.6(2)	C3b-C11b-N3b-C12b	178.9(2)
C4a-C3a-C11a-N3a	100.8(3)	C4b-C3b-C11b-N3b	89.2(3)
C19a-C12a-C13a-C18a	-99.7(3)	C19b-C12b-C13b-C18b	-125.7(3)

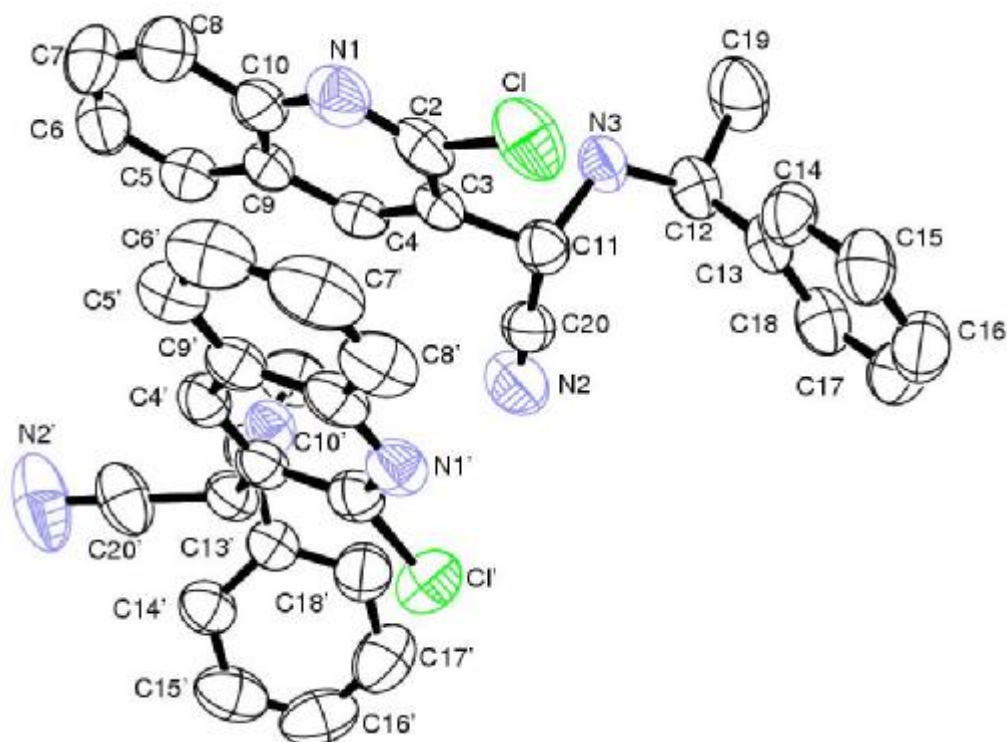


Fig 2 : ORTEP de l'unité asymétrique

Les 11 atomes définissant le groupement chloroquinolyl se trouvent sur un même plan, la déviation maximale observée est de l'ordre de 0.0037 (3) Å de l'atome C7a dans la molécule **(a)** et de l'ordre de 0.0035 (3) Å de l'atome C7b pour la molécule **(b)**. Dans la structure cristalline, ses deux plans sont pratiquement parallèles formant un angle dièdre de 7.40 (4)°. Une différence remarquable est observée pour les angles dièdres des deux unités **(a)** et **(b)**. Les valeurs des angles dièdres formés entre les plans constitués par le groupement chloroquinolyl et le plan du groupement phényle sont de l'ordre de 27.83 (6)° dans l'unité **(a)** et 50.53 (8)° pour l'unité **(b)**, expliquant ainsi la présence de deux molécules indépendantes dans l'unité asymétrique du cristal (**Fig 3**).

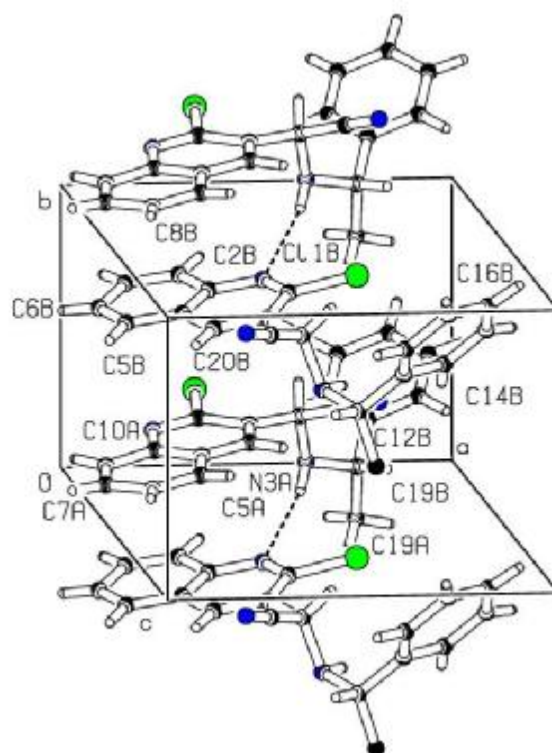


Fig 3 : Empilement de la structure

Les différentes interactions intra et intermoléculaires calculées par PARST²¹³ montrent que la structure tridimensionnelle de composé **7.ah** est stabilisée via une multitude d'interactions de liaisons de type hydrogènes telles C-H.....N, N-H....N et C-H....Cl.²¹⁴ Les résultats sont présentés dans le **tableau 17** et les interactions sont représentées dans la **figure 4**.²¹⁵

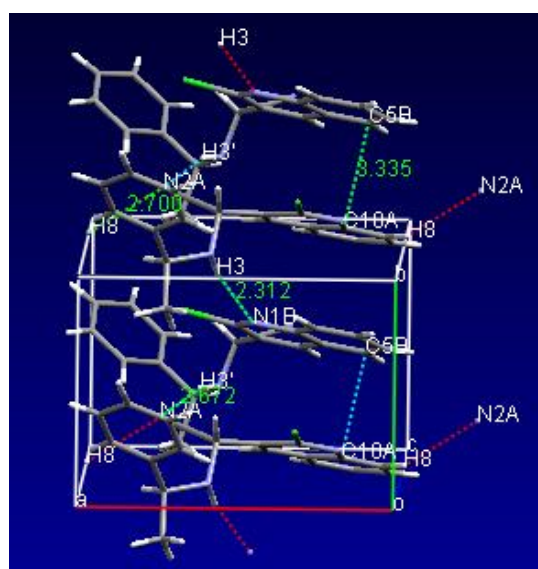


Fig 4 : Dessin Mercury visualisant les liaisons hydrogène

²¹³ M. Nardelli, *J. Appl. Cryst.* **1995**, 28, 59.

²¹⁴ Th. Steiner, *Crystallogr. Rev.* **1996**, 6, 1.

²¹⁵ C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. M.c Cabe, E. Pidcok, G. P. Shields, r. Taylor, M. Towler, J. V. Streek, *J. App. Cryst.* **2006**, 39, 453.

Tableau 17 : Géométrie des liaisons hydrogènes (Å, °)

D-H....A	D-H	H.....A	D....A	D-H....A
N3a-H3.....N1b ¹	0.90 (3)	2.31(3)	3.189 (3)	165.6 (2)
N3b-H3'.....N2a	0.87 (2)	2.68 (2)	3.508 (3)	159.6 (19)
C11b-H11'.....C11b	0.98 (2)	2.641 (19)	3.067 (3)	106.3 (13)
C11a-H11.....C11a	1.00 (3)	2.76 (2)	3.004 (3)	97.4 (14)

Ce travail a été réalisé en collaboration avec Mr. Le Professeur Noureddine Benali-Cherif de l'Institut des sciences Exactes, Technologie et Informatique, Centre Universitaire de Khenchela.

III. 5. Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons donné un aperçu bibliographique sur l'importance des α -aminonitriles comme précurseurs d' α -aminoacides. Cette structure est présente dans de nombreuses molécules rencontrées dans divers domaines tels que le domaine biologique, pharmaceutique et autre chimique. Nous avons également abordé les méthodes de synthèse de ces composés les plus significatives rapportées dans la littérature.

Nous avons préparé quelques dérivés d' α -aminonitrile quinoléiques (**7.a-h**), précurseurs des α -aminoacides, à partir des dérivés de quinolylimines correspondants (**6.a-h**), selon la méthode de Strecker. Les rendements sont excellents (83-93%). Une synthèse asymétrique du produit **7.ah** a été réalisée à partir d'une imine chirale. La stéréochimie des centres asymétriques du produit obtenu (**7.ah**), a été établie par diffraction des rayons X.

Les structures de tous les produits obtenus ont été établies par les méthodes spectroscopiques usuels (IR, RMN¹H, RMN¹³C) et sont conformes à celles attendues.

Chapitre : III_____

Partie Expérimentale

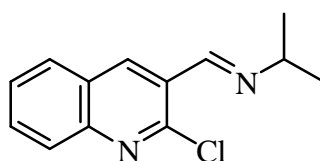
III. 6. Partie expérimentale :

1. Préparation des dérivés d'imines quinoléiques : ²⁰⁶

Procédure générale :

Au dérivé de 2-chloro-3-formylquinoléique, préalablement dissous dans le méthanol anhydre (1.0.mmol. dans 10 mL de méthanol), on ajoute, par petites quantités, 1.0 eq. (1.0.mmol.) de dérivé d'aniline dissous dans le minimum de méthanol anhydre. Le mélange réactionnel est abandonné, sous agitation et à la température ambiante, durant 24 h (l'avancement de la réaction est suivi par CCM jusqu'à disparition totale du produit de départ). Le solvant est évaporé sous pression réduite et on récupère l'imine attendue pratiquement pure sous forme solide. L'imine ainsi obtenue est engagée dans l'étape suivante sans autre forme de purification.

6.a/ 3-(isopropylimino) méthyl-2-chloroquinoléine :



6.a

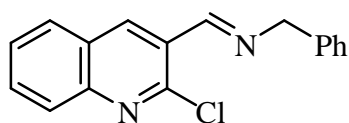
A partir de 1.0 g (5.22 mmol.) de 2-chloro-3-formylquinoléine et 0.46 g (5.22 mmol., 1.0 eq.) d'isopropylamine, on obtient 1.089 g (90%) du composé **6.a**, sous forme d'un solide de couleur orange.

T.fus = 61 °C, **Rdt** = 90 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1633 (C=N).

RMN¹H (δ ppm, J Hz): 8.81 (H- α , s, 1H), 8.78 (H-4, s, 1H), 8.02 (H-8, dd, J = 8.1 et 1.0, 1H), 7.89 (H-5, dd, J = 8.1 et 1.4), 7.75 (H-7, ddd, J = 8.5, 7.0 et 1.4, 1H), 7.56 (H-6, ddd, J = 8.1, 7.0 et 1.2, 1H), 3.72 (H-*ipr*, m, 1H), 1.33 (2CH₃, d, J = 6.3, 6H).

RMN¹³C (δ ppm): 155.7 (CH), 149.7 (C), 148.1 (C), 137.2 (CH), 131.4 (CH), 129.3 (C), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (C), 126.2 (CH), 62.3 (CH-*ipr*), 24.1 (CH₃), 24.0 (CH₃).

6.b/ 3-(benzylimino) méthyl-2-chloroquinoléine :**6.b**

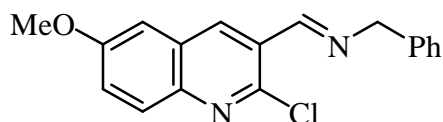
A partir de 0.100 g (0.52 mmol.) de 2-chloro-3-formylquinoléine, 0.056 g (0.52 mmol.) de benzylamine, on obtient 0.144 g (98%) du produit **6.b**, sous forme d'un solide jaune.

T.fus = 56 °C, **Rdt** = 98 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1614 (C=N).

RMN¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.93 (H- α , s, 1H), 8.90 (H-4, s, 1H), 8.04 (H-8, dd, *J* = 8.4 et 1.0, 1H), 7.89 (H-5, dd, *J* = 8.1 et 1.3, 1H), 7.78 (H-7, ddd, *J* = 8.4, 7.0 et 1.4, 1H), 7.58 (H-6, ddd, *J* = 8.1, 7.0 et 1.1, 1H), 7.45-7.25 (H-Ph, m, 5H), 4.95 (CH₂, s, 2H).

RMN¹³C (δ ppm): 157.7 (CH), 149.7 (C), 148.3 (C), 138.5 (C), 137.5 (CH), 131.6 (CH), 128.6 (2CH), 128.3 (C), 128.1 (2CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (C), 65.5 (CH₂).

6.c/ 3-(benzylimino) méthyl-2-chloro-6-méthoxyquinoléine :**6.c**

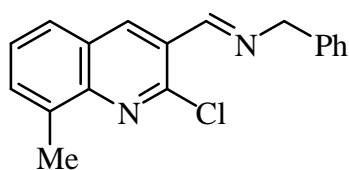
Partant de 0.221g (1.0 mmol.) de 2-chloro-6-méthoxy-3-formylquinoléine, et de 1.0 mmol. (107 mg, 1.0 eq.) de benzylamine, on arrive à 0.300 g du produit **6.c**, sous forme d'un solide jaune.

T.fus = 61 °C, **Rdt** = 97 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1620 (C=N).

RMN¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.90 (H- α , s, 1H), 8.78 (H-4, s, 1H), 7.92 (H-8, d, *J* = 9.2), 7.45-7.30 (H-Ph, H-7, m, 6H), 7.12 (H-5, d, *J* = 2.7), 4.95 (CH₂, s, 2H), 3.92 (OCH₃, s, 3H).

RMN¹³C (δ ppm): 158.3 (C), 157.8 (CH), 147.2 (C), 144.4 (C), 138.6 (C), 136.1 (CH), 129.6 (CH), 128.6 (2CH), 128.1 (2CH), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 105.6 (CH), 65.5 (CH₂), 55.6 (OCH₃).

6.d/ 3-(benzylimino) méthyl-2-chloro-8-méthylquinoléine :**6.d**

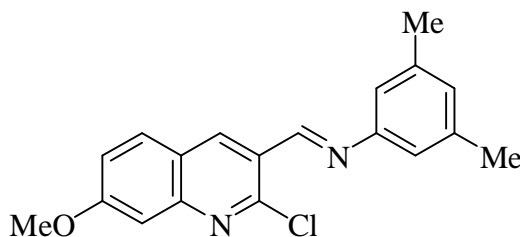
0.134 g du produit **6.d** sont obtenus, sous forme d'un solide blanc, à partir de 0.120 g (0.58 mmol.) de 2-chloro-8-méthyl-3-formylquinoléine, 0.062 g (0.58 mmol., 1.0 eq.) du benzylamine.

T.fus = 102 °C, **Rdt** = 78 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1631 (C=N).

RMN¹H (δ ppm, J Hz): 8.94 (H- α , s, 1H), 8.86 (H-4, s, 1H), 7.73 (H-5, d, J = 8.1, 1H), 7.62 (H-7, d, J = 8.1, 1H), 7.52 (H-6, dd, J = 8.0 et 7.2, 1H), 7.50-7.30 (H-Ph, m, 5H), 4.96 (CH₂, s, 2H), 2.80 (CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (δ ppm): 158.0 (CH), 148.7 (C), 147.6 (C), 138.6 (C), 137.7 (CH), 136.5 (C), 131.6 (CH), 128.1 (2CH), 127.8 (2CH), 127.2 (CH), 127.1 (C), 126.5 (CH), 65.5 (CH₂), 17.8 (CH₃).

6.e/ 3-(3',5'-diméthylphénylimino) méthyl -2-chloro-7-méthoxyquinoléine :**6.e**

A partir de 100 mg (0.45 mmol.) de 2-chloro-7-méthoxy-3-formylquinoléine, 55 mg (0.45 mmol., 1.0 eq.) de 3',5'-diméthylphénylamine, on obtient 112 mg du produit **6.e**, sous forme d'un solide orangé.

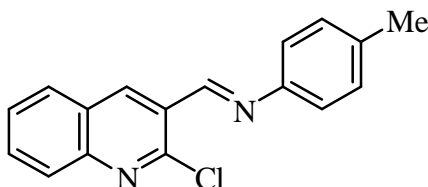
T.fus = 62 °C, **Rdt** = 76 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1625 (C=N).

RMN¹H (δ ppm, J Hz): 8.92 (H- α et H-4, s, 2H), 7.81 (H-5, d, J = 8.2, 1H), 7.35 (H-8, s, 1H), 7.23 (H-6, d, J = 7.5, 1H), 6.93 (C₆H₃, s, 3H), 3.96 (OCH₃, s, 3H), 2.39 (2CH₃, s, 6H).

RMN¹³C (δ ppm): 162.7 (C), 155.5 (CH), 151.4 (C), 150.8 (C), 150.5 (C), 148.3 (C), 138.9 (C), 137.0 (CH), 129.8 (CH), 128.3 (CH), 125.2 (C), 122.3 (C), 120.9 (CH), 118.8 (2CH), 117.8 (C), 106.4 (CH), 55.7 (OCH₃), 21.3 (2CH₃).

6.f/ 3-(4'-méthylphénylimino) méthyl-2-chloroquinoléine :



6.f

0.195 g (1.01 mmol.) de l'aldéhyde (2-chloro-3-formylquinoléine), et 0.052 g (1.01 mmol., 1.0 eq.) de 4'-méthylphénylamine conduisent à la formation de 0.171 g du **6.f**, sous forme d'un solide jaune.

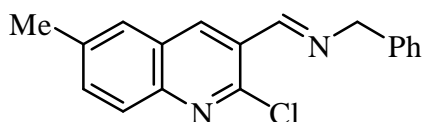
T.fus = 66 °C, **Rdt** = 60 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1612 (C=N).

RMN¹H (δ ppm, J Hz): 9.09 (H-α, s, 1H), 9.06 (H-4, s, 1H), 8.05 (H-8, dd, J = 8.4 et 1.1, 1H), 7.94 (H-5, dd, J = 8.1 et 1.4, 1H), 7.79 (H-7, ddd, J = 8.4, 6.9 et 1.4, 1H), 7.66 (H-6, ddd, J = 8.1, 6.9 et 1.1, 1H), 7.26 (C₆H₄, s, 4H), 2.41 (CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (δ ppm): 154.8 (CH), 148.6 (C), 148.4 (C), 137.5 (C), 137.0 (C), 131.8 (CH), 129.9 (2CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (C), 127.1 (C), 121.1 (2CH), 21.1 (CH₃).

6.g/ 3-(benzylimino) méthyl-2-chloro-6-méthylquinoléine :



6.g

0.161 g (93%) du produit **6.g**, sous forme d'un solide blanc, sont obtenus à partir de 0.121g (0.58 mmol.) de 2-chloro-6-méthyl-3-formylquinoléine et 0.035g (0.58 mmol., 1.0 eq.) du benzylamine.

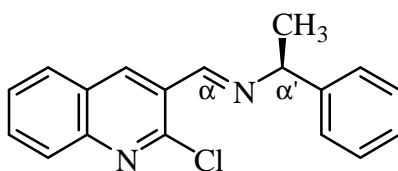
T.fus = 67 °C, **Rdt** = 93 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1612 (C=N).

RMN¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.91 (H- α , s, 1H), 8.80 (H-4, s, 1H), 7.93 (H-8, d, *J*=8.5, 1H), 7.63 (H-5, d, *J*=2.5, 1H), 7.60 (H-7, dd, *J* = 8.5 et 1.9, 1H), 7.30-7.45 (H-Ph, m, 5H), 4.95 (CH₂, s, 2H), 2.57 (CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (δ ppm): 157.9 (CH), 148.9 (C), 146.9 (C), 138.6 (C), 137.6 (CH), 136.8 (C), 134.0 (CH), 128.6 (C), 128.1 (2CH), 127.9 (2CH), 127.3 (CH), 173.2 (C), 127.1 (CH), 65.5 (CH₂), 21.6 (CH₃).

6.h/ 3-((S)- α -méthylbenzylimino) méthyl-2-chloroquinoléine :



6.h

A partir de 0.191 g (1.0 mmol.) de 2-chloro-3-formylquinoléine, 0.121 g (1.0 mmol., 1.0 eq.) de (S)-(-)- α -méthyl benzylamine, on obtient 0.257 g du produit **6.h**, sous forme d'un solide blanc.

T.fus = 75 °C, **Rdt** = 94 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1616 (C=N).

RMN¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.91 (H- α , s, 1H), 8.90 (H-4, s, 1H), 8.03 (H-8, dd, *J*=8.5 et 1.1, 1H), 7.92 (H-5, ddd, *J*=8.1 et 1.3, 1H), 7.77 (H-7, ddd, *J*=8.5, 7.0 et 1.5, 1H), 7.58 (H-6, ddd, *J*=8.1, 7.0 et 1.2, 1H), 7.55-7.25 (H-Ph, m, 5H), 4.73 (H- α' , q, *J*=6.6, 1H), 1.69 (CH₃, d, *J*=6.6, 3H).

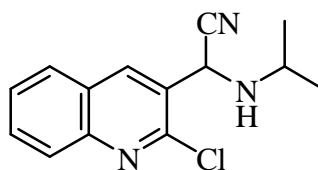
RMN¹³C (δ ppm) : 155.4 (CH), 149.8 (C), 148.2 (C), 144.4 (C), 137.5 (CH), 131.5 (CH), 129.0 (C), 128.6 (CH), 128.5 (2CH), 128.3 (CH), 127.5 (C), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.6 (2CH), 70.1 (CH), 24.6 (CH₃).

2. Préparation des dérivés α -aminonitriles quinoléiques : ²⁰³

Procédure générale :

Dans un ballon de 50 mL, muni d'un agitateur magnétique, on place 1.0 mmol. de la base de schiff (imine quinoléique) dans 10 mL de CH₃CN anhydre. On ajoute, à 0°C et sous agitation magnétique, 1.2 eq. de *tert*-butylcyanodiméthylsilane et une goutte d'eau. On laisse la réaction sous agitation à la température ambiante pendant 3-4 jours (La réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition totale du produit de départ). Le mélange réactionnel est traité rapidement avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (10 mL), puis on extrait la phase organique avec le dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur MgSO₄ anhydre. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu solide obtenu est recristallisé dans l'éther de pétrole (ou l'hexane).

7.a/ 2-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2-(isopropylamino) acétonitrile:



7.a

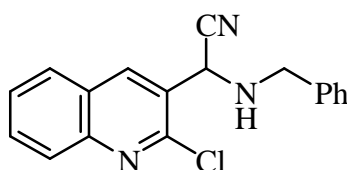
A partir de 70 mg (0.20 mmol.) d'imine le 3-(isopropylimino) méthyl-2-chloroquinoléine, 28 mg (1.2 eq., 0.24 mmol.) du *tert*-butylcyanodiméthylsilane et une goutte d'eau, on obtient 65 mg (83%) du composé **7.a**, sous forme d'un solide jaune.

T.fus = 108 °C, **Rdt** = 83 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 2227 (CN).

RMN¹H (300 MHz, δ ppm, J Hz) : 8.44 (H-4, s, 1H), 8.03 (H-8, d, *J* = 8.4, 1H), 7.88 (H-5, d, *J* = 8.1, 1H), 7.78 (H-7, ddd, *J* = 8.4, 7.0 et 1.4, 1H), 7.61 (H-6, ddd, *J* = 8.1, 7.0 et 1.1, 1H), 5.20 (H- α , s, 1H), 3.26 (H-*ipr*, m, 1H), 2.16 (NH, s_L, 1H), 1.22 (CH₃, d, *J* = 6.0, 3H), 1.20 (CH₃, d, *J* = 6.0, 3H).

RMN¹³C (75.47, δ ppm) : 149.3 (C), 147.8 (C), 137.9 (CH), 131.8 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (C), 127.1 (C), 118.7 (CN), 50.1 (CH), 48.3 (CH), 23.9 (CH₃), 21.8 (CH₃).

7.b/ 2-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2-(benzylamino) acétonitrile :**7.b**

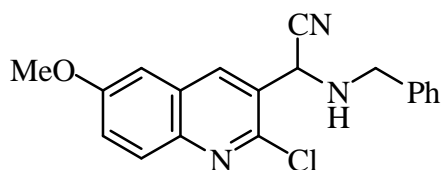
A partir de 0.110 g (0.39 mmol.) du composé **6.b**, 66 mg (1.2 eq., 0.47 mmol.) du *t*-BuMe₂SiCN et une goutte d'eau, on obtient 0.109 g du produit **7.b**, sous forme d'un solide marron.

T.fus = 57 °C, **Rdt** = 90 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 2220 (CN).

RMN¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.44 (H-4, s, 1H), 8.05 (H-8, d, *J* = 8.4, 1H), 7.88 (H-5, dd, *J* = 8.1 et 1.0, 1H), 7.81 (H-7, ddd, *J* = 8.5, 7.0 et 1.4, 1H), 7.63 (H-6, ddd, *J* = 8.0, 7.0 et 1.1, 1H), 7.45-7.27 (H-Ph, m, 5H), 5.17 (H- α , s, 1H), 4.08 (CH₂, ABq, *J* = 12.8, 2H), 2.08 (NH, s_L, 1H).

RMN¹³C (δ ppm): 148.9 (C), 147.4 (C), 137.8 (CH), 137.5 (C), 131.5 (CH), 128.6 (2CH), 128.6 (2CH), 128.3 (CH), 127.8 (2CH), 127.8 (CH), 126.6 (C), 126.6 (C), 117.6 (CN), 51.7 (CH), 51.2 (CH₂).

7.c/ 2-(2-chloro-6-méthoxyquinoléin-3-yl) -2-(benzylamino) acétonitrile :**7.c**

0.150 g (0.48 mmol.) de la 3-(benzylimino)méthyl-2-chloro-6-méthoxyquinoléine, 0.082 g (1.2 eq., 0.57 mmol.) de *tert*-butylcyanodiméthylsilane et une goutte d'eau, donnent 0.146 g du produit **7.c** (89%), sous forme d'un solide jaune.

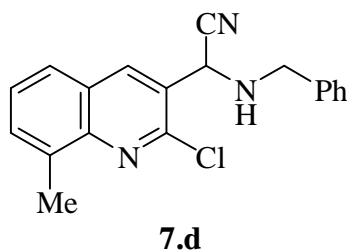
T.fus = 120 °C, **Rdt** = 89 %

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 2333 (CN).

RMN¹H (300, δ ppm, *J* Hz): 8.33 (H-4, s, 1H), 7.92 (H-8, d, *J* = 9.3, 1H), 7.50-7.25 (H-Ph et H-7, m, 6H), 7.12 (H-5, d, *J* = 2.8, 1H), 5.16 (H- α , s, 1H), 4.07 (CH₂, ABq, *J* = 12.8, 2H), 3.95 (OCH₃, s, 3H), 2.05 (NH, s_L, 1H).

RMN¹³C (75.47, δ ppm): 159.1 (C), 146.5 (C), 143.9 (C), 137.9 (C), 136.9 (CH), 130.1 (CH), 129.0 (2CH), 129.0 (2CH), 128.2 (CH), 127.2 (C), 124.6 (CH), 118.1 (CN), 105.6 (CH), 56.1 (OCH₃), 52.1 (CH₂), 51.7 (CH).

7.d/ 2-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-2-(benzylamino) acétonitrile :



On obtient 0.112 g g du produit **5.d**, sous forme d'un solide blanc, à partir de 0.110 g (0.37 mmol.) du composé **6.d** la 3-(benzylimino) méthyl-2-chloro-8-méthylquinoléine, 63 mg (1.2 eq., 0.37 mmol.) du *t*-BuMe₂SiCN et d'une goutte d'eau.

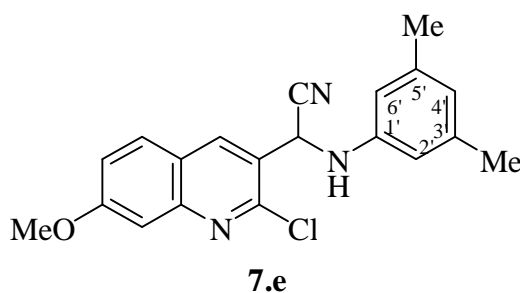
T.fus = 112 °C, **Rdt** = 93 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 2221 (CN).

RMN¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.41 (H-4, s, 1H), 7.74 (H-5, dd, *J* = 8.1 et 1.4, 1H), 7.65 (H-7, d, *J* = 8.1, 1H), 7.53 (H-6, d, *J* = 7.9, 1H), 7.48-7.30 (H-Ph, m, 5H), 5.20 (H- α , s, 1H), 4.09 (CH₂, ABq, *J* = 12.7, 2H), 2.79 (CH₃, s, 3H), 2.03 (NH, s_L, 1H).

RMN¹³C (δ ppm): 147.7 (C), 146.7 (C), 138.0 (CH), 137.5 (C), 136.7 (C), 131.5 (CH), 128.6 (2CH), 128.5 (2CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 126.7 (C), 126.2 (C), 125.6 (CH), 117.7 (CN), 51.7 (CH₂), 51.3 (CH), 17.7 (CH₃).

7.e/ 2-(2-chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)-2-(3',5'-diméthylphénylamino) acétonitrile :



65 mg de 3-(3',5'-diméthylphénylimino) méthyl-2-chloro-7-méthoxyquinoléine (0.20 mmol.), 34 mg (1.2 eq., 0.24 mmol.) du *tert*-butylcyanodiméthylsilane et une goutte d'eau, conduisent à 62 mg du produit **7.e**, sous forme d'un solide marron.

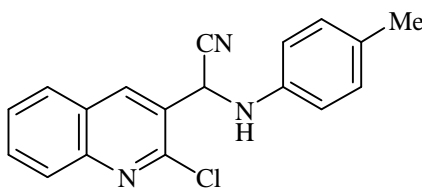
T.fus = 168 °C, **Rdt** = 88 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 2227 (CN).

RMN¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.46 (H-4, s, 1H), 7.79 (H-5, d, *J* = 8.9, 1H), 7.39 (H-8, d, *J* = 2.0, 1H), 7.30 (H-6, m, 1H), 6.61 (H-4', s, 1H), 6.47 (H-2' et H-6', s, 2H), 5.81 (H- α , d, *J* = 8.0, 1H), 3.98 (OCH₃, s, 3H), 4.05 (NH, d, *J* = 8.0, 1H), 2.31 (2CH₃, s, 6H).

RMN¹³C (δ ppm) : 162.5-106.5 (C-arom), 56.0 (OCH₃), 48.2 (CH), 29.6 (CH₃), 21.4 (CH₃).

7.f/ 2-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2-(4'-méthylphénylamino) acétonitrile :



7.f

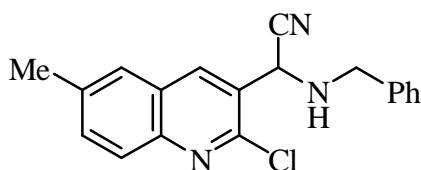
Le traitement de 100 mg (0.35 mmol.) d'imine **6.f** par 64 mg (1.2 eq., 0.42 mmol.) de *tert*-butylcyanodiméthylsilane et une goutte d'eau, conduit à la formation de 0.102 g (92%) de l' α -aminonitrile correspondant (**7.f**), sous forme d'un solide jaune.

T.fus = 91°C, **Rdt** = 93 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 2224 (CN).

RMN¹H (δ ppm, *J* Hz) : 8.56 (H-4, s, 1H), 8.09 (H-8, d, *J* = 8.4, 1H), 7.92 (H-5, d, *J* = 8.1, 1H), 7.85 (H-7, ddd, *J* = 8.5, 7.0 et 1.4, 1H), 7.67 (H-6, ddd, *J* = 8.1, 7.0 et 1.4, 1H), 7.12 (H-3' et H-5', d, *J* = 8.0, 2H), 6.78 (H-2' et H-6', d, *J* = 8.0, 2H), 5.82 (H- α , d, *J* = 8.5, 1H), 4.06 (NH, d, *J* = 8.5, 1H), 2.31 (CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (δ ppm) : 141.9 (C), 138.0 (CH), 131.8 (CH), 130.5 (C), 130.1 (2CH), 129.5 (C), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (C), 125.9 (C), 118.0 (CN), 114.9 (2CH), 48.8 (CH), 20.5 (CH₃).

7.g/ 2-(2-chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)-2-(benzylamino) acétonitrile :**7.g**

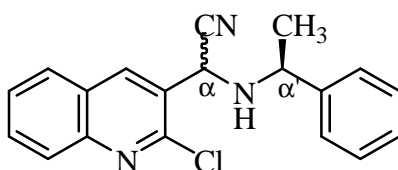
92 mg (87%) du produit **7.g**, sous forme d'un solide blanc, sont obtenus à partir de 95 mg (0.32 mmol.) du 3-(benzylamino)méthyl-2-chloro-6-méthylquinoléine, 65 mg (1.2 eq., 0.38 mmol.) de *t*-BuMe₂SiCN et une goutte d'eau.

T.fus = 115 °C, **Rdt** = 89 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 2212 (CN).

RMN¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.36 (H-4, s, 1H), 7.94 (H-8, d, *J* = 9.2, 1H), 7.61 (H-5, d, *J* = 1.8, 1H), 7.63 (H-7, dd, *J* = 9.2 et 1.9, 1H), 7.30-7.45 (H-Ph, m, 5H), 5.16 (H- α , s, 1H), 4.08 (CH₂, ABq, *J* = 12.7, 2H), 2.57 (CH₃, s, 3H), 2.06 (NH, s_L, 1H).

RMN¹³C (δ ppm): 147.9 (C), 146.0 (C), 138.1 (CH), 137.4 (C), 137.2 (C), 133.8 (CH), 128.6 (2CH), 128.6 (2CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 126.7 (C), 126.6 (CH), 126.5 (C), 117.7 (CN), 51.7 (CH₂), 51.2 (CH), 21.6 (CH₃).

7.h/ 2-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2-((S)-*a*-méthylbenzylamino) acétonitrile :**7.h**

A partir de 60 mg (0.20 mmol.) de l'imine chirale **6h**, 34 mg (1.2 eq., 0.24 mmol.) du *t*-BuMe₂SiCN et d'une goutte d'eau, on obtient 55 mg (84%) du produit **7.h**, sous forme d'un solide blanc.

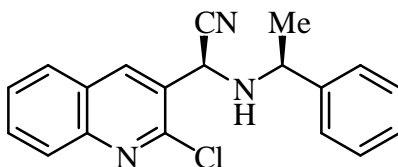
T.fus = 110 °C, **Rdt** = 84 %.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 2212 (CN).

RMN¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.41 (H-4, s, 1H), 8.28 (H'-4, s, 1H), 8.10-7.10 (H-arom, m, 18H), 5.23 (H- α , s, 1H), 4.78 (H'- α , s, 1H), 4.30 (H- α' , q, *J* = 6.5, 1H), 4.11 (H'- α' , q, *J* = 6.5, 1H), 1.99 (NH, s_L, 1H), 1.50 (CH₃, d, *J* = 6.5, 3H), 1.47 (CH₃, d, *J* = 6.5, 3H).

RMN¹³C (δ ppm): 148.8 (C), 147.4 (C), 147.3 (C), 143.5 (C), 141.9 (C), 137.8 (CH), 131.4 (CH), 134.4 (CH), 128.7 (2CH), 128.6 (2CH), 128.3 (CH), 128.3 (C), 128.3 (C), 128.1 (CH), 127.7 (2CH), 127.7 (2CH), 127.3 (2CH), 127.2 (C), 126.8 (C), 126.6 (2CH), 117.8 (CN), 117.7 (CN), 57.2 (CH), 56.6 (CH), 50.2 (CH), 49.9 (CH), 24.4 (CH₃), 22.7 (CH₃').

* *(S)*-2-(2-chloroquinoléin-3-yl)-2-((*S*)- α -méthylbenzylamino) acétonitrile :



7.ah

Le composé majoritaire, l'isomère (*S,S*), a été isolé par cristallisation fractionnée dans un mélange CH₂Cl₂/hexane (1:9) et ensuite analysé en spectroscopie RMN du proton :

RMN¹H (δ ppm, *J* Hz) : 8.45 (H-4, s, 1H), 8.08 (H-8, dd, *J* = 8.4 et 1.2, 1H), 7.91 (H-5, dd, *J* = 8.1 et 1.2, 1H), 7.83 (H-7, ddd, *J* = 8.4, 7.0 et 1.5, 1H), 7.63 (H-6, ddd, *J* = 8.1, 7.0 et 1.2, 1H), 7.57-7.35 (H-Ph, m, 5H), 4.80 (CH- α , s, 1H), 4.35 (CH- α' , q, *J* = 6.5, 1H), 1.90 (NH, s_L, 1H), 1.50 (CH₃, d, *J* = 6.5, 3H).

*Conclusion
Générale*

CONCLUSION GENERALE

L'objet de ce mémoire, qui s'intègre dans le cadre d'un des axes de recherche développé dans notre laboratoire, est la préparation de composés nouveaux possédant le motif quinoléique qui seront soumis, par la suite, à une étude d'activité biologique.

Dans la première partie de ce travail, nous avons procédé à la synthèse de quelques dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine. Cette étude nous a permis de donner un aperçu de l'intérêt de quelques composés associés au noyau quinoléique dans différents domaines ainsi que les principales méthodes utilisées dans la préparation de ces dérivés. Six dérivés de 2-chloroquinolyl-3-carbaldéhyde ont été préparés avec des rendements variant entre 50 et 66 %, par action du réactif de Vilsmeier sur les acétanilides correspondants suivant la méthode décrite par Otto Meth-Cohn. Ces 2-chloro-3-formylquinoléine différemment substitués constituent notre matière de base pour accéder à des dérivés quinoléiques activés de structures diversifiées qui seront soumis à des réactions de condensation et/ou d'addition conduisant ainsi à des dérivés quinoléiques nouveaux (hétérocycles et α -aminonitriles). Nous avons également procédé à la transformé de groupement chlore du composé **2.b** en méthoxyle selon la procédure décrite dans la littérature et on a obtenu le composé **2.b'** avec un rendement de 80%.

La deuxième partie porte sur la synthèse de dérivés de 3-cyanopyridine quinoléine (**3.a-f**) et de 3-cyanopyrid-2-one (**4.a-d**) selon la réaction d'A. Hantzsch. Cette réaction consiste à mettre en commun trois réactifs : le dérivé de 3-formylquinoléine, le malononitrile (ou cyanoacétate d'éthyle) et un dérivé de l'acétophénone et en présence d'acétate d'ammonium comme une source d'ammoniac. Cette réaction de condensation à multi composantes s'effectue correctement et conduit aux dérivés de 3-cyanopyrid-2-one quinoléiques et de 2-amino-3-cyanopyridine quinoléique respectivement avec des rendements variables (23 à 50%). Nous avons, également, exploré une approche plus classique qui consiste en une division séquentielle de la réaction (deux étapes distinctes avec isolation des produits) selon deux voies différentes, chacune de celles-ci conduisant à un intermédiaire qui a été isolé et identifié.

La première séquence (**voie a**) consiste en un traitement, à la température ambiante, de dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine avec le malononitrile (ou le cyanoacétate d'éthyle) et donne accès aux dérivés **5.a-d** (condensation de Knoevenagel). L'addition de dérivé de 3',4',5'-triméthoxyacétophénone au composé **5.e** et en présence d'acétate d'ammonium conduit bien, par une réaction d'addition-cyclisation, au pyridone correspondant **3.e** avec un rendement global de 40% (au lieu de 31% pour la réaction de type Hantzsch). La deuxième voie (**voie b**) est une addition de type Michael du cyanoacétate d'éthyle au composé α,β -insaturé (1-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-3-(2-chloroquinolin-3-yl)prop-2-enone) en présence d'acétate d'ammonium. Cette réaction au reflux de l'éthanol absolu, durant 1h 30 min, conduit à la formation de dérivé **3.f**, avec un rendement global de 26% (89 x 29 %) au lieu de 38% pour la réaction à trois composants. Ce rendement inférieur à celui de la réaction à trois composants (38%) peut trouver son explication dans les difficultés relevées lors de la purification du composé final **3.f**. On notera pour conclure, que les rendements relevés (allant du relativement faible 23% à l'acceptable 50%) restent étroitement liés à des difficultés constatées lors de la purification du composé final (plusieurs taches de Rf proches) ainsi qu'à des problèmes de solubilité et ce particulièrement pour les dérivés de 2-pyridones (généralement solubles à chaud dans le DMSO ou le DMF).

Dans la troisième partie de ce travail, nous avons procédé à la synthèse de quelques quinolymines différemment substituées (**6.a-h**) lesquels serviront de matériau de base pour la préparation des α -aminonitriles quinoléiques nouveaux, précurseurs directs des α -aminoacides. L'analyse des résultats obtenus montre que l'addition du groupement cyanure, généré à partir de *t*-BuMe₂SiCN, représente une voie d'accès efficace aux α -aminonitriles quinoléiques correspondantes (**7.a-h**). Les rendements relevés sont excellents (83-93%). L'utilisation de copule chirale ((*S*)-(-)- α -methylbenzylamine) dans la préparation de l'imine a été également abordée. L'introduction de l'anion cyanure conduit à un mélange de deux diastéréoisomères (*S,S* et *R,S*) avec un bon rendement (**7.h**, 84%) et dans un rapport 62 :38, déterminé sur le spectre RMN¹H du mélange. La séparation des deux isomères par cristallisation fractionnée montre que l'isomère majoritaire est de configuration (*S,S*), stéréochimie confirmée par diffraction des rayons X.

De par le travail accompli et qui s'est traduit par la synthèse et l'identification de nombreux dérivés quinoléiques nouveaux, nous avons exploré de nouvelles voies d'accès à d'autres composés à noyau quinoléique originaux. L'extension de l'étude à d'autres types de composés pourrait également s'avérer intéressante. Un développement orienté vers de nouvelles réactions (synthèse asymétrique, par exemple) et leur extension sont à envisager. Les dérivés quinoléiques préparés seront soumis à une évaluation d'activité biologique et de toxicité ainsi qu'à une étude de détermination de la relation structure-activité.

Bibliographie

Références bibliographiques ◆

- 1/ R. Di Santo, R. Costi, M. Forte, C. Galeffi, *Arkivok*, **2004**, 5, 181. J. Velker, J. P. Roblin, A. Neels, H. Stoeckli-Evans, F. G. Klaerner, J. S. Gehrke, R. Neier, *Synlett*, **1999**, 925.
- 2/ F. Dorvault, "*L'Officine*", XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1331.
- 3/ P. Allain, "*Les médicaments*", 3rd Edition, CdM Editions, **2000**.
- 4/ R. Milcent, "*Chimie Organique Hétérocyclique*", EDP Sciences, Paris, **2003**, p.769.
- 5/ J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 476. T. J. Egan, *Exp. Opin. Ther. Pat.* **2001**, 11, 185. O. A. Phillips, *Cur. Opin. Invest. Drugs*, **2005**, 6, 768. V. V. Kouznetsov, L. Y Mendez, G. Vargas, M. M. Carlos, *Cur. Org. Chem.* **2005**, 9, 141.
- 6/ A. Jackson, O. Meth-Cohn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1319. B. P. Kansagra, H. H. Bhatt, A. R. Parikh, *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 10, 5. M. Schroderet, *Pharmacology*, **1989**, 1, 636.
- 7/ B. Joseph, F. Darro, A. Behard, B. Lesur, F. Collignon, C. Decaestecker, A. Frydman, G. Guillaumet, R. Kiss, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2543. L. Heide, V. Bogl, *Food Lab. Newsl.* **1986**, 5, 12. W. Solomon, "*The Chemistry of Alkaloids*", Edited by S. W. Pelletier, New York: Van Nostrand Reinhold, **1970**, p. 301.
- 8/ C-S. Jia, Z. Zhang, S-J. Tu, G-W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 104. O. Meth-Cohn, D. L Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 51, 1287. O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 33, 3111. O. Meth-Cohn, *Heterocycles*, **1993**, 35, 539.
- 9/ R. Rezig, M. Chebah, S. Rhouati, S. Doucki, N. Lawrence, *J. Soc. Alg. Chem.* **2000**, 10, 111. A. Kedjadja, F. Moussaoui, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chim.* **2004**, 14, 225.
- 10/ H. Menasra, A. Kedjadja, A. Debache, S. Rhouati, B. Carboni, A. Belfaitah, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2779. H. Menasra, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Alger. Med.* **2004**, 13, 73.
- 11/ K. Laalaoui, D. Bendjeddou, H. Menasra, A. Belfaitah, S. Rhouati, D. Satta, *J. Egypt. Ger. Soc. Zool*, **2003**, 41, 255.
- 12/ C. Spinorin, *Ann. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.
- 13/ R. A. Katritzky, W. C. Rees, E. F. V. Scriven, "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*", 1st ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, p. 294.
- 14/ G. D. Clayton, F. E. Clayton, "*Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, Part Toxicology", Vol. II, 4th ed. John Wiley & Sons, Inc, New York, **1994**, p. 3394.

- 15/ N. L. Allinger, M. P. Cava, D. C. De Jong, C. R. Johnson, N. A. Lebel, C. L. Stevens, "*Chimie Organique*", Edscience/ Mc Graw-Hill, Paris, **1975**, p. 774.
- 16/ S. M. Budavan, N. J. Rahway, "*The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, Biologicals*", 11th Ed. **1989**.
- 17/ J. J. Pocidalo, "*Les nouvelles quinolones*", Ed. Arnette, Paris. **1985**.
- 18/ R. A. Katritzky, W. C. Rees, E. F. V. Scriven, "*Comprehensive Hetrocyclic Chemistry II*", 1st Ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, p. 295.
- 19/ R. A. Katritzky, W. C. Rees, E. F. V. Scriven, "*Comprehensive Hetrocyclic Chemistry II*", 1st Ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, p. 277.
- 20/ P. Pelletier, J. Caventou, *J. P. C.* **1821**, 7, 49.
- 21/ F. Dorvault, "*L'Officine*", XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1356.
- 22/ F. Dorvault, "*L'Officine*", XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1323.
- 23/ R. Milcent, "*Chimie Organique Hétérocyclique*", EDP Sciences, Paris, **2003**, p. 767.
- 24/ R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 849.
- 25/ F. Dorvault, "*L'Officine*", XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1297.
- 26/ X. Z. Su, L.A. Kirkman, H. Fujioka, T.E. Wellems, *Cell.* **1997**, 91, 593.
- 27/ F. Dorvault, "*L'Officine*", XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1065.
- 28/ P. R. Mc Guirk, M. R. Jefson, D. D. Mann, N. C. Elliot, P. Chang, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 611.
- 29/ F. Dorvault, "*L'Officine*", XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 35.
- 30/ F. Dorvault, "*L'Officine*", XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 316.
- 31/ F. Dorvault, "*L'Officine*", XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 346, 1075, 1799.
- 32/ F. Dorvault, "*L'Officine*", XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1725.
- 33/ S. Ratnayaka, X.-P. Fang, J. E. Anderson, J. L. Mc Langhlin, D. R. Evert, *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 1462.
- 34/ F. Moussaoui, A. Belfaitah, A. Debache, S. Rhouati, *J. Soc. Alger. Chim.* **2002**, 12, 71.
- 35/ K. Laalaoui, "*Thèse de doctorat d'état*", Université Mentouri-Constantine, **2003**.
- 36/ A. Bouraiou, "*Mémoire de magistère*", Université Mentouri-Constantine, **2004**. F. Daoud, D. Bahi, "*Mémoire d'ingénieur d'état*", Université Mohamed Boudiaf. M'sila, **2005**.
- 37/ Z. D. M. Skraup, *Ber.* **1880**, 13, 2086.
- 38/ A. Combes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 49, 89.
- 39/ P. Friedlander, *Ber.* **1882**, 15, 2572.
- 40/ M. Conrad, L. Limpach, *Ber.* **1887**, 20, 944. Ibid. **1891**, 24, 2990.
- 41/ R. G. Gould, W. A. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 2890.

- 42/ G. Helier, *Ber.* **1919**, 52, 741.
- 43/ C. M. Thompson, S. Doctor, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5213.
- 44/ R. Seschadri, M. Sardesai, S. Betrabet, *Indian J. Chem.* **1969**, 7, 662.
- 45/ O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* **1981**, 1520.
- 46/ P. Styra, M. Guptar, *Synlett.* **2000**, 8, 1115.
- 47/ K. Ashok, G. Srideir, y. Umaden, *Org. Lett.* **1993**, 623.
- 48/ R. R. Amaresh, P. T. Perumal, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 14327.
- 49/ O. Doebner, W. Von Miller, *Ber.* **1881**, 14, 2812.
- 50/ Yu. A. Ivanov, A. I. Kokorin, A. B. Shapiro, E. G. Rozantsev. *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim. (Engl. Transl.)* **1976**, 10, 2217.
- 51/ P. Barmettler, H. J. Hansen. *Helv. Chim. Acta*, **1990**, 73, 1515.
- 52/ I. P. Clarke, O. Meth-Cohn, *Arkivok*, **2000**, 372.
- 53/ X. Fan, Y. Zhang, *Indian J. Chem.* **2003**, 42 B , 655.
- 54/ B. Jiang, Y. G. Si, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9449.
- 55/ R. Gatti, V. Cavrini, P. Roveri, D. Matteuzzi, P. Brigidi, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.* **1984**, 19, 468.
- 56/ 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.
- 57/ 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.
- 58/ Ibid. p. 174
- 59/ 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.
- 60/ 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.
- 61/ G. C. Levy, R. L. Richter, G. L. Nelson, "*Carbon-13 NMR Spectroscopy*", Ed. Wiley Interscience Pub. New York, **1980**, p. 33
- 62/ Ibid. p. 29-32.
- 63/ J. A. Dyrupe, "*Small Ring Heterocycles*", Part 1. A. Hassner, ed. Willey interscience, New York, **1983**, p. 11. A. Krauze, R. Vitolina, V. Garaliene, L. Sile, V. Klusa, G. Duburs, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 1163. A. A. Bekhit, A. M. Baraka, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 1405. N. M. Evdokimov, I. V. Magedov. A. S. Kireev, A. Kornienko, *Org. Lett.* **2006**, 8, 899.

- 64/ F. S. Yates, "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", 1st Ed. Pergmond Press, Oxford, **1984**, 2, p. 511.
- 65/ H. Breuer, "*Atlas de la Chimie*", 1st Ed. Edition de Pochothèque, France, **2000**, p. 331.
- 66/ J. K. Landquist, "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", 1st Ed. Pergmond Press, Oxford, **1984**, 1, p. 143.
- 67/ P. R. Bernstein, *Kirk-Othmer Encyc.* 1st Ed. **1992**, 2, p. 830.
- 68/ P. J. Crowley, "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", 1st Ed. Pergmond Press, Oxford, **1984**, 1, p. 185.
- 69/ B. J. Baules, N. D. Walshe, M. J. Witty, "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", 1st Ed. Pergmond Press, Oxford, **1984**, 1, p. 201.
- 70/ I. W. Southon, J. Buckingham, "*Dictionary of Alkaloids*", Ed Chapman & Hall, London, **1989**, p. 1.
- 71/ K. P. C. Volhart, N. E. Schore, "*Traité de Chimie Organique*", 2nd edition, Ed. DeBoeck-Wesmael, DeBoeck-Université, Bruxelles, **1995**, p. 994.
- 72/ K. P. C. Volhart, N. E. Schore, "*Traité de Chimie Organique*", 2nd edition, Ed. DeBoeck-Wesmael, DeBoeck-Université, Bruxelles, **1995**, p.1006.
- 73/ J. R. Prous, "*The Years Drug News*", Prous Science, Spain, **1994**, 467.
- 74/ D. Brown, A. Goldfeeder, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res. Am. Soc. Clin. Oncol.* **1980**, 21, 2681.
- 75/ A. J. Roberts, "*Nutraceuticals- The Complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins and Healing Foods*", U. S. A, **2001**, p. 230.
- 76/ K. P. C. Volhart, N. E. Schore, "*Traité de Chimie Organique*", 2nd edition, Ed. DeBoeck-Wesmael, DeBoeck-Université, Bruxelles, **1995**, p. 989.
- 77/ F. Daurvault, "*L'Officine*", XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1779.
- 78/ B. S. Joshi, V. N. Kamat, A. K. Saksena, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2395.
- 79/ R. M. Smith, *Tetrahedron*, **1979**, 35, 437.
- 80/ F. Daurvault, "*L'Officine*", XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 837.
- 81/ F. Daurvault, "*L'Officine*", XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 603.
- 82/ I. Antonini, F. Claudi, G. Gristalli, P. Franchitti, M. Grifantini, S. Martelli, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1181.
- 83/ F. Daurvault, "*L'Officine*", XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1198.
- 84/ F. Daurvault, "*L'Officine*", XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 29.
- 85/ Z. Chilmonczyk, D. Siluk, R. Kaliszan, B. Lozowicka, J. Poplawski, S. Filipek, *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 1445.

- 86/ J. Normdmann, H. Swierkot, *Chem. Abst.* **1966**, 65, 13667a.
- 87/ G. B. Park, R P. Kershner, J. Angellotti, R. L. Willims, L. Z. Benet, J. Edekon, *J. Pharm. Sci.* **1983**, 72, 817.
- 88/ B. Singht, *Hétérocycles*, **1985**, 23, 1479.
- 89/ K. D. Haegele, C. Hinze, A. M. Joderohlenbusch, G. Cremer, J. Baker, *Arzeim.-Forsch.*, **1991**, 41, 1225.
- 90/ F. Daurvault, "*L'Officine*", XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 113.
- 91/ I. Matsumoto, *Chem. Abstr.* **1967**, 66, 75907x.
- 92/ J. E. Baldwin, A. M. Fryer, G. J. Pritchard, M. R. Spyvee, R. C. Whitehead, M. E. Wood, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 707.
- 93/ J. E. Baldwin, A. M. Fryer, G. J. Pritchard, M. R. Spyvee, R. C. Whitehead, M. E. Wood, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 7465.
- 94/ D. T. Davies, "*Chimie des Hétérocycles Aromatiques*", De Boeck-Université, Belgique, **1997**, p. 37.
- 95/ E. Pop, M. E. Brewster, N. Bodor, *Drugs Fut.* **1991**, 16, 221.
- 96/ D. T. Davies, "*Chimie des Hétérocycles Aromatiques*", De Boeck-Université, Belgique, **1997**, p. 45.
- 97/ A. G. Deboy, J. L. M. J. Thery, *Chem. Abstr.* **1963**, 58, 12375e.
- 98/ P. D. G. Jalou, E. G. Fernandez, A. Idoipe, M. R. M. Larranaga, M. F. Brana, *Arzneim.-Forsch.* **1979**, 29, 1714.
- 99/ O. Zima, G. Schorre, *US Pat.* **1961**, 3010966.
- 100/ J. F. Ryley, M. J. Betts, *Adv. Pharm. Chemotherapy*, **1973**, 11, 221.
- 101/ H. Johnston, M. S. Tomita, F. H. Norton, W. H. Taplin, *Belg. Pat.* **1963**, 6248000.
- 102/ L. N. Yakhoutov, V. A. Azimov, T. P. Sycheva, V. M. Arynzina, T. V. Sachovich, M. N. Shchukina, *Chem. Abstr.* **1976**, 85, 154597s.
- 103/ H. Johnston, M. S. Tomita, *Belg. Pat.* **1963**, 629007.
- 104/ W. C. Liu, M. Barbacid, M. Bulgar, J. M. Clark, A. R. Gosswell, L. Dean, T. W. Doyle, P. B. Fernande, S. Huang, V. Manne, D. M. Pirniketal, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 454.
- 105/ A. P. Spada, M. P. Maguire, P. E. Persons, M. R. Myers, *PCT Int. Appl.* **1992**.
- 106/ R. C. Khunt, N. J. Datta, F. M. Bharmal, G. P. Mankad, A. R. Parikh, *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 10, 97.
- 107/ A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, 21, 942. Ibid **1890**, 23, 1890.
- 108/ M. F. Gordeev, D. V. Patel, J. Wu, E. M. Gordon, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4643.
- 109/ J. G. Breitenbucher, G. Fugliozi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4311.

- 110/ A. L. Marzinzik, E. R. Felder, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 723.
- 111/ A. R. Katritzky, L. Serdyuk, C. Chassaing, D. Toader, X. Wang, B. Forood, B. Flatt, C. Sun, K. Vo, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 182.
- 112/ C. Chiu, Z. Tang, J. Ellingboe, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 73.
- 113/ K. P. C. Volhart, N. E. Schore, "*Traité de Chimie Organique*", 2nd edition, Ed. DeBoeck-Wesmael, DeBoeck-Université, Bruxelles, **1995**, p. 1002.
- 114/ K. H. Chung, K. Y. Cho, Y. Asami, N. Takahashi, S. Yoshida, *Heterocycles*, **1991**, *32*, 99.
- 115/ R. A. Katritzky, W. C. Rees, E. F. V. Scriven, "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*", 1st ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, p. 205.
- 116/ T. Okado, T. Tsuji, T. Tsushima, T. Yoshida, S. Matsuura, *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, *28*, 1061.
- 117/ R. A. Katritzky, W. C. Rees, E. F. V. Scriven, "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*", 1st ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, p. 286.
- 118/ F. Sainte, B. Serckx-Poncin, A.-M. Hesbain-Frisque, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1428.
- 119/ L. Ghosez, E. Jnoff, P. Bayard, F. Saint, R. Beandegnies, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 3387.
- 120/ S. Guantha, H. B. Mereyala, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4869.
- 121/ C. Seoane, J. L. Soto, P. Zamorano, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 309.
- 122/ M. Quinteiro, N. Martin, C. Seonane, J. L. Soto, *Heterocycles*, **1986**, *24*, 1675.
- 123/ M. Nitta, H. Soeda, S. Koyama, Y. Lino, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 325.
- 124/ G. A. M. Nawwar, S. A. Osman, K. A. H. El-Bayouki, G. E. H. Elgemeie, M. H. Elnagdi, *Heterocycles*, **1985**, *23*, 2983.
- 125/ K. Gewald, U. Hain, M. Gruner, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 2198.
- 126/ L. F. Lee, J. E. Normansell, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2964.
- 127/ Y. Nakano, W. Shi, Y. Nichii, M. Igarashi, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 33.
- 128/ A. A. Fadda, H. M. Refat, *Monatsh. Chem.* **2000**, *130*, 1487.
- 129/ S. Wang, G. Yu, J. Lu, K. Xiao, Y. Hu, H. Hu, *Synthesis*, **2003**, *4*, 487.
- 130/ S. Kambe, K. Saito, A. Sakurai, H. Midorikawa, *Synthesis*, **1980**, 366.
- 131/ S. M. D. Zayed, A. Attia, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 129.
- 132/ T. Shintani, H. Kadono, T. Kikuchi, T. Schubert, Y. Shogase, M. Shimazaki, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6567.
- 133/ S. Balalaie, E. Kowsari, M. S. Hashtroudi, *Monatsh. Chem.* **2003**, *134*, 453.
- 134/ K. Shengkai, M. N. V. Sastry, L. Chunchi, C-F. Yao, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5771.

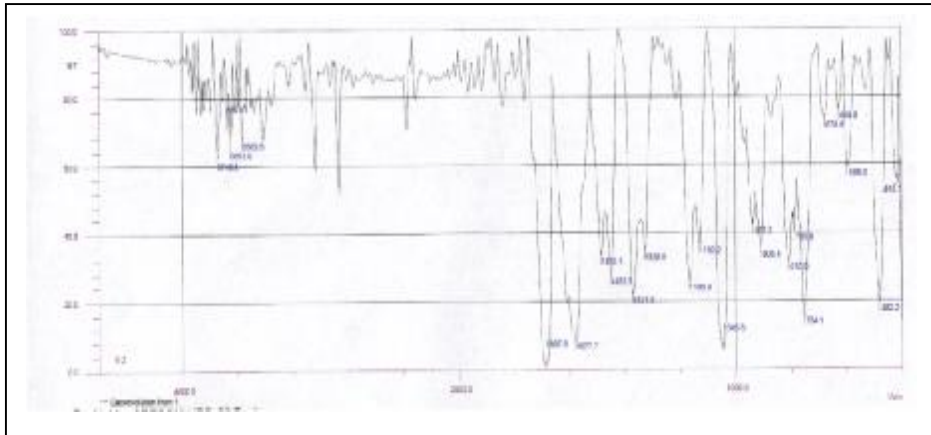
- 135/** R. M. Silverstein, T. C. Morill, G. C. Bassler, "*Spectrometric Identification of Organic Compounds*", 4th ed. John Wiley & Sons, Inc. New York-Toronto, **1981**, p. 129.
- 136/** Ibid. p. 124.
- 137/** R. M. Silverstein, T. C. Morill, G. C. Bassler, "*Spectrometric Identification of Organic Compounds*", Ed. De Boeck-Larcier, De Boeck-université, Paris-Bruxelles, John Wiley & Sons, **1998**, p. 123-124.
- 138/** R. M. Williams, *Organic Chemistry Series*, Vol. 7, *Synthesis of Optically Active α -amino acid*, Baldwin, J. E. Magnus, P. D. Eds. Pergamon Press, Oxford, **1989**.
- 139/** G. C. Barrett, "*Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*", Ed. Chapman and Hall, London, p. **1985**.
- 140/** Y. M. Shafran, V. A. Bakulev, V. S. Mokrushin, *Russ. Chem. Rev.* **1989**, 58, 148.
- 141/** R. O. Duthaler, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 1539.
- 142/** A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, 75, 27.
- 143/** I. Ugi, A. Domling, B. Ebert, *Combinatorial Chem.* **1999**, 125.
- 144/** H. Breuer, "*Atlas de la Chimie*", Ed. 1, **2000**, p. 381.
- 145/** F. Daurvault, "*L'Officine*", XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 961.
- 146/** Y. Yamano, K. Hashimoto, H. Shirahama, *Heterocycles*, **1992**, 34, 445.
- 147/** E. Bell, M. Qureshi, R. Pryce, D. Janzen, P. Lemke, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1409.
- 148/** G. N. Austin, P. D. Baird, H. F. Chow, L. E. Fllovs, G. W. Fleet, R. J. Nash, J. M. Peach, R. J. Pryce, C. H. Stirton, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 1857.
- 149/** R. D. Allah, J. R. Hanrahan, T. W. Hambley, G. A. Johnston, K. N. Mewett, A. D. Mitrovic, *J. Med. chem.* **1990**, 33, 2905. T. H. Lanthorn, W. F. Hood, G. B. Watson, R. P. Compton, R. K. Rader, Y. Gaoni, J. B. Moanhan, *Eur. J. Pharmacol.* **1990**, 182, 397. Y. Gaoni, A. G. Chapman, N. Parvez, P. C. K. Pook, D. E. Jane, J. C. Watkins, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4288. F-J. Volk, M. Wagner, A. W. Frahm, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 497.
- 150/** Y. Okami, *J. Antibiot.* **1974**, 27, 656.
- 151/** S. Narayanan, *J. Antibiot.* **1980**, 33, 1249.
- 152/** V. Kawamura, *J. Antibiot.* **1981**, 34, 367.
- 153/** A. K. Tyagi, *Adv. Pharmacol. Chem. Ther.* **1984**, 20, 69.
- 154/** C. H. Stammer, *Tertrahedron*, **1990**, 46, 2231.
- 155/** A. Almi, M. Calmes, J. Daunis, R. Jacquier, *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1993**, 130, 5.
- 156/** K. Burgess, K-K. Ho, B. M. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 54.

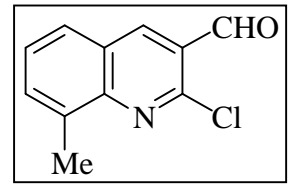
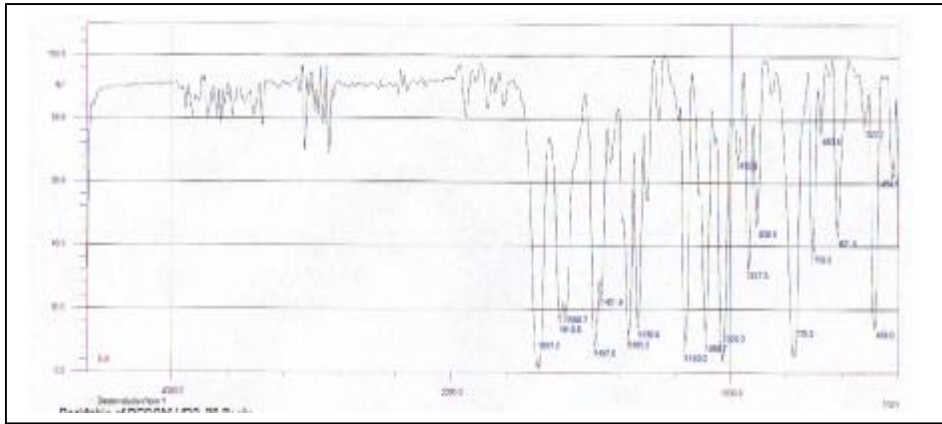
- 157/ K. Burgers, K-K. Ho, B. Pal, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3808.
- 158/ R. B. Baudy, L. P. Greenblatt, I. L. Jircovsky, M. Couklin, J. Russo, D. R. Bramlett, T. A. Emrey, J. T. Simonds, D. M. Koal, R. P. Stein, R.P. Tasse, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 331.
- 159/ S. Hacoda, S. Tsubatotani, T. Iwasa, M. Suzuki, M. Kondo, S. Harada, *J. Antibiot.* **1991**, *45*, 854.
- 160/ B-M. Swahn, A. Claesson, B. Pelcman, Y. Besidski, H. Molin, M. P. Sandberg, O-G. Berge, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1635.
- 161/ S. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1870**, *155*, 177.
- 162/ F. Ehrlich, *Ber.* **1907**, *75*, 27.
- 163/ H. Limpricht, *Ann.* **1855**, *94*, 243.
- 164/ G. Barger, F. F. P. Coyne, *Biochem. J.* **1928**, *22*, 1417.
- 165/ E. Erlenmeyer, A. Lpp, *Ber.* **1882**, *15*, 1006.
- 166/ E. Fischer, H. Leuchs, *Ber.* **1902**, *35*, 3787.
- 167/ N. Zlinsky, G. Stadnicoff, *Ber.* **1908**, *41*, 2061.
- 168/ A. Pinner, A. Spilker, *Ber.* **1889**, *22*, 685.
- 169/ H. T. Buchrer, W. Steiner, *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 291.
- 170/ K. P. C. Volhart, N. E. Schore, "*Traité de Chimie Organique*", 2nd edition, Ed. DeBoeck-Wesmael, Bruxelles, DeBoeck-Université, **1995**, p.1030.
- 171/ A. Cahours, *Ann.* **1859**, *109*, 10.
- 172/ W. Heintz, *Ann.* **1862**, *122*, 257.
- 173/ A. Kekulé, *Ann.* **1864**, *130*, 18.
- 174/ K. Kraut, *Ber.* **1890**, *23*, 2577.
- 175/ W. Tobie, G. B. Ayres, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 950.
- 176/ J. C. Sheehan, W. A. Bolhofer, *J. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2786.
- 177/ E. Erlenmeyer, *Ann.* **1892**, *271*, 137.
- 178/ L. Bouveault, R. Locquin, *Bull. Soc. Chim.* **1904**, *31*, 1180.
- 179/ E. Fischer, R. Groh, *Ann.* **1911**, *383*, 363.
- 180/ K. L. Hamlin, W. H. Hartung, *J. Biot. Chem.* **1942**, *145*, 349.
- 181/ K. L. Walters, W. H. Hartung, *J. Org. Chem.* **1945**, *10*, 524.
- 182/ V. V. Feofilaktov, *J. Gen. Chem. U. S. S. R.* **1940**, *10*, 255, 258.
- 183/ F. Knoop, H. Oesterlin, *Z. Physiol. Chem.* **1927**, *170*, 186.
- 184/ T. Curtius, W. Sieber, *J. Praket. Chem.* **1930**, *125*, 236.
- 185/ T. Curtius, *J. Prakt. Chem.* **1930**, *125*, 211.

- 186/ L. H. Briggs, C. G. De Ath, S. R. Ellis, *J. Chem. Soc.* **1942**, 61.
- 187/ R. M. Herbst, D. Shemin, *Org. Syntheses Coll.* **1943**, 2, 491.
- 188/ T. B. Johnson, J. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, 38, 1087.
- 189/ T. Sasaki, *Ber.* **1921**, 54, 163.
- 190/ A. H. Cook, I. M. Heilbron, A. L. Levy, *J. Chem. Soc.* **1947**, 1594.
- 191/ J. H. Billmann, E. E. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 761.
- 192/ S. P. L. Sorensen, *Z. Physiol. Chem.* **1905**, 44, 448.
- 193/ J. C. Sheehan, W. A. Bolhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2786.
- 194/ Y. M. Shfran, V. S. Baculev, V. S. Mokrushin, *Russ. Chem. Rev.* **1989**, 5, 148.
- 195/ W. L. Matier, D. A. Owens, W. T. Comer, D. Deitchaman, H. C. Ferguson, R. J. Seidehamel, J. R. Young, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 901.
- 196/ B. S. Jursic, F. Douelle, K. Bowdi, E. D. Stevens, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 5, 5361.
- 197/ A. A. S. El Ahl, *Synthetic comm.* **2003**, 33, 989.
- 198/ J. S. Yadav, B. V. S. Redoly, B. Eshwaraiah, M. Srinivas, P. Vishnumirithy, *New J. Chem.* **2003**, 27, 462.
- 199/ A. Heydari, H. Larijani, J. Emami, B. Karami, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2471.
- 200/ K. D. Syrua, *J. Org. Chem.* **2005**, 1, 8. K. D. Syrua, *J. Molecular Catalysi A: Chemical*, **2005**, 225, 169.
- 201/ J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, B. Eeshwaraiah, M. Srinivas, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 1767.
- 202/ S. Nakamura, N. Sato, M. Sugimoto, T. Toru, *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, 15, 1513.
- F. A. Davis, P. S. Portonovo, R. E. Reddy, Y. Chiu, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 440.
- 203/ B. A. Bhanu Prasad, A. Bisai, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9565.
- 204/ A. S. Demir, *Pure & Appl. Chem.* **1997**, 69, 105.
- 205/ C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villagas, *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, 9, 3517. Ibid, **2000**, 11, 654.
- 206/ R. Boulcina, "Mémoire de magister", université Mentouri-Constantine, **2004**.
- 207/ Z. Otwinowski, W. Minor, "Methods in Enzymology", Macromolecular Crystallography, Part A, edited by C. W. Carter Jr & R. M. Sweet, New York: Academic Press, **1997**, 276, p. 307.
- 208/ M. C. Burla, R. Caliandro, M. Camalli, B. Carrozzini, L. Cascarano, G. L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* **2005**, 38, 381.

- 209/** G. M. Sheldrick, "*SHELX97. Programs for Crystal Structure Analysis. Release 97-2*", Institut für Anorganische Chemie der Universität, Tammanstrasse 4, D-3400 Goettingen, Germany, **1997**.
- 210/** C. K. Johnson, M. N. Burnett, "*ORTEP III. Report ORNL-6895*", Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA, **1996**.
- 211/** A. L. Spek, "*PLATON. A Multipurpose Crystallographic Tool*", Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, **1999**.
- 212/** N. Benali-Cherif, A. Cherouana, L. Bendjeddou, H. Merazig, L. Bendheif, K. Bouchouit, *Acta Cryst. E58*, **2002**, o156. N. Benali-Cherif, S. Dokhane, M. Abdaoui, *Acta Cryst. E58*, **2002**, o723.
- 213/** M. Nardelli, *J. Appl. Cryst.* **1995**, 28, 59.
- 214/** Th. Steiner, *Crystallogr. Rev.* **1996**, 6, 1.
- 215/** C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. M.c Cabe, E. Pidcok, G. P. Shields, r. Taylor, M. Towler, J. V. Streek, *J. App. Cryst.* **2006**, 39, 453.

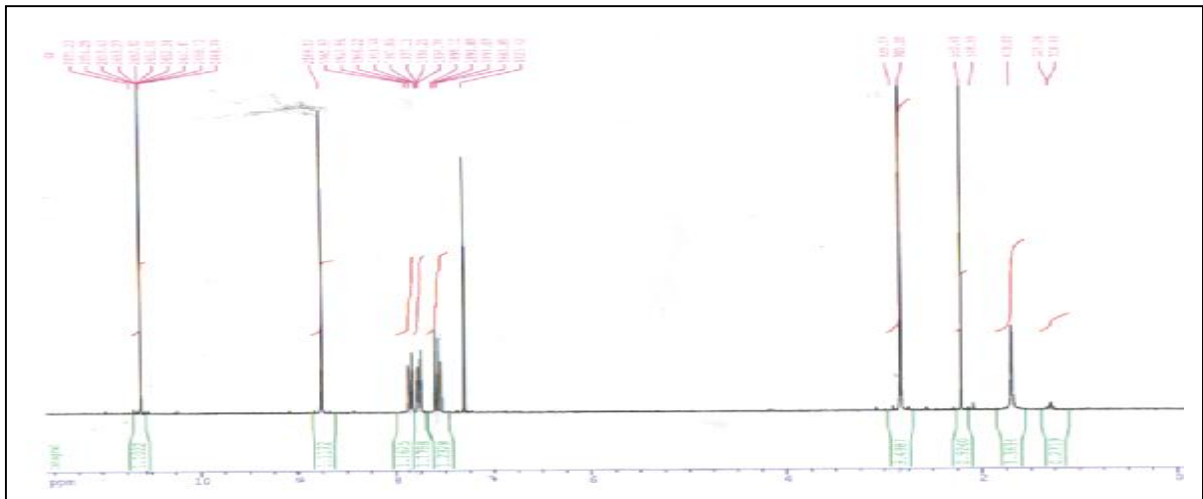
Annexe



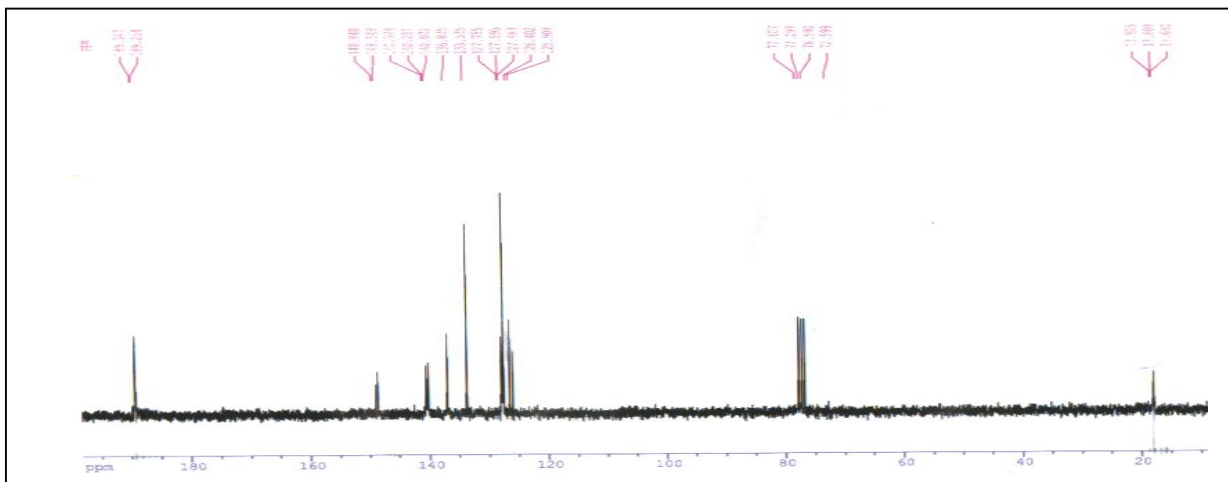


Composé **2.b**

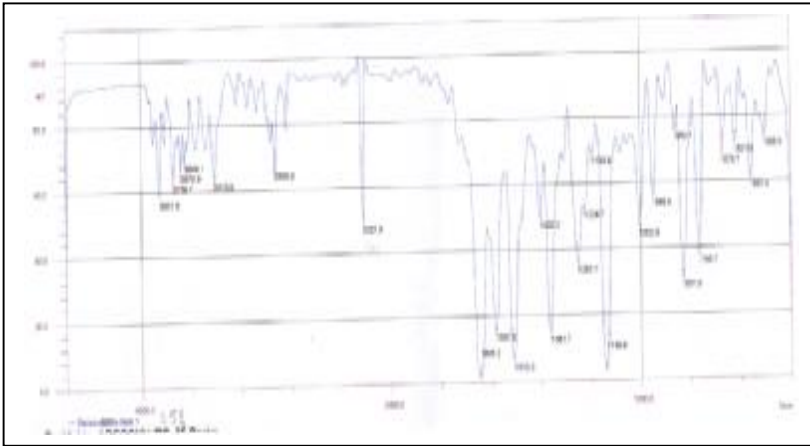
Spectre **IR** du composé **2.b**



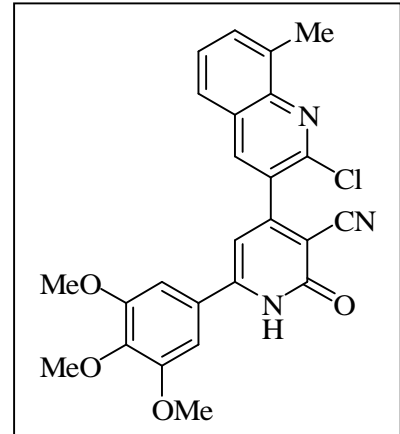
Spectre **RMN¹H** du composé **2.b**



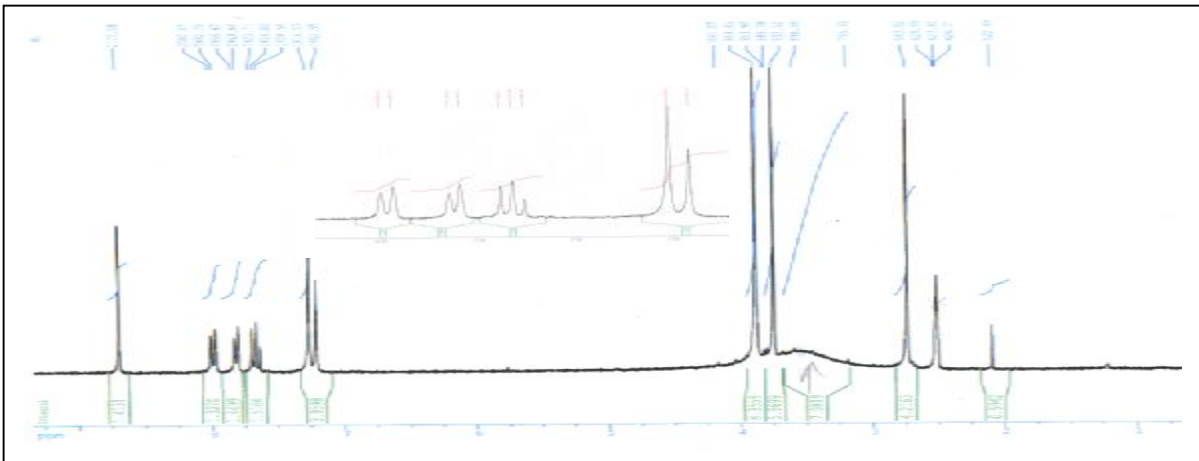
Spectre **RMN¹³C** du composé **2.b**



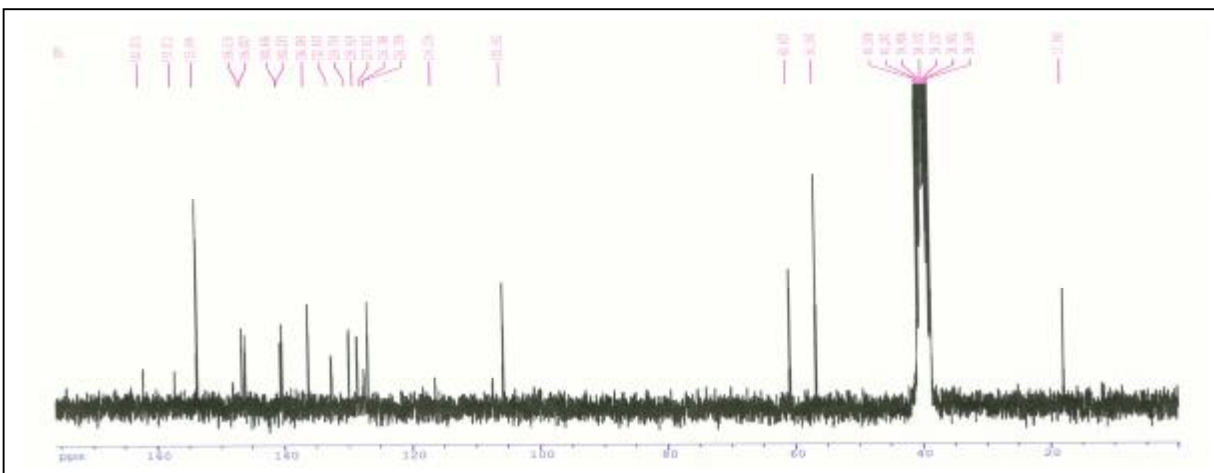
Spectre **IR** du composé **3.a**



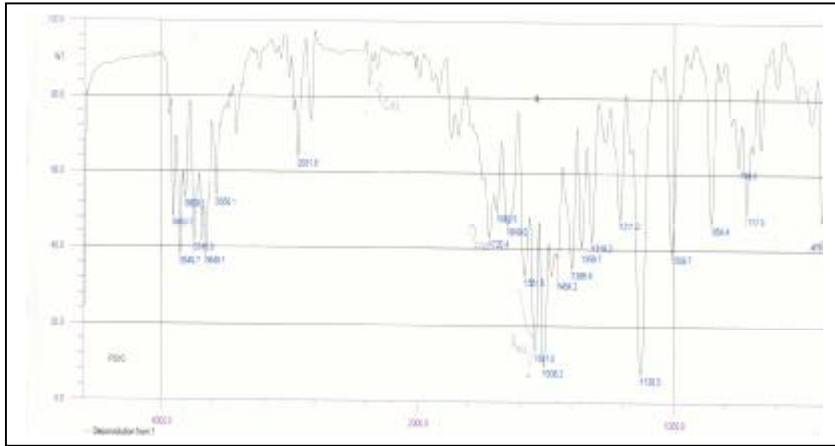
Composé **3.a**



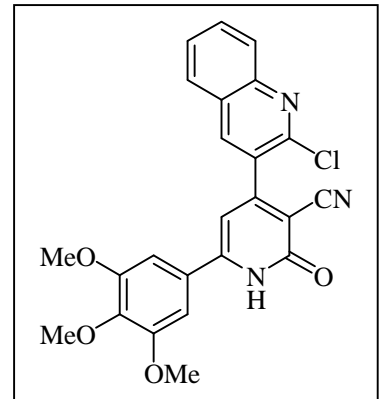
Spectre **RMN¹H** du composé **3.a**



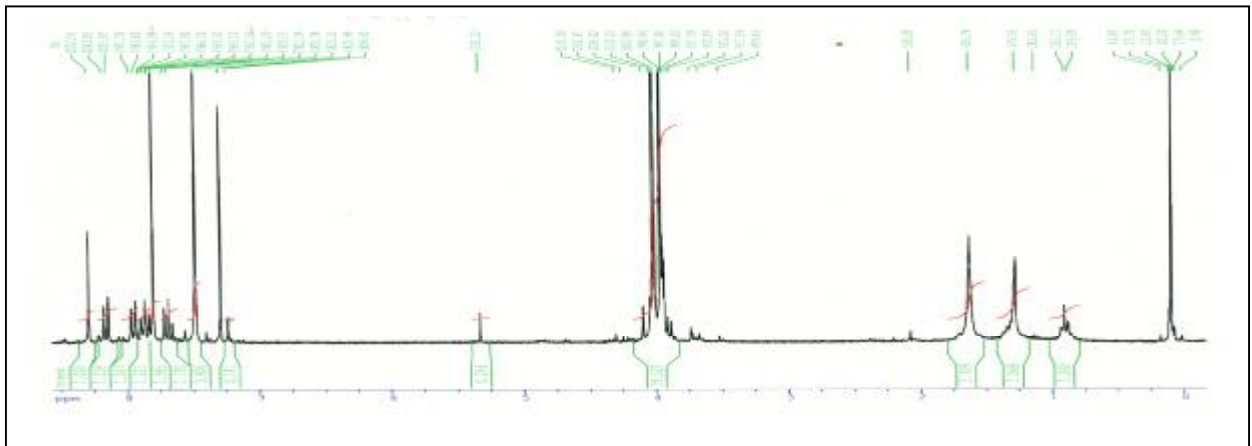
Spectre **RMN¹³C** du composé **3.a**



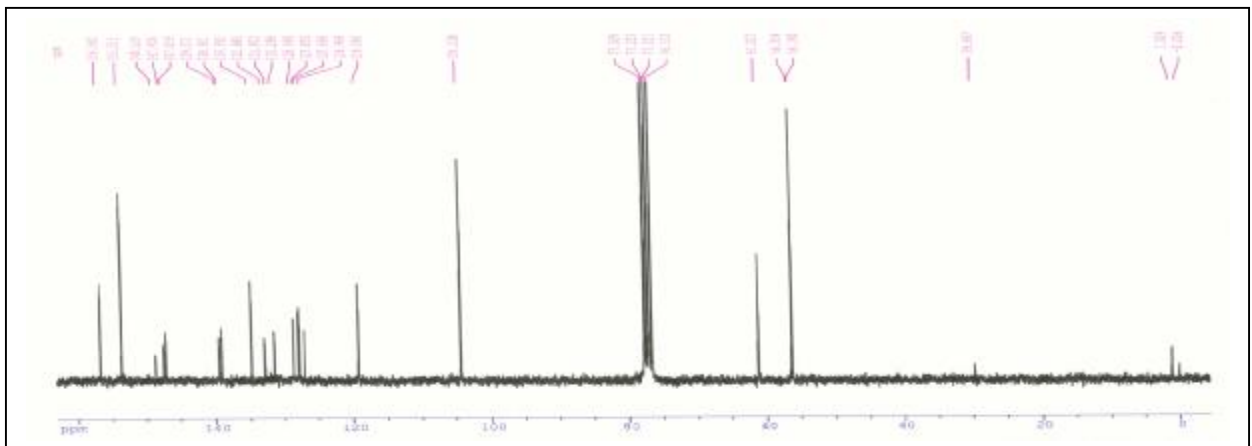
Spectre **IR** du composé **3.f**



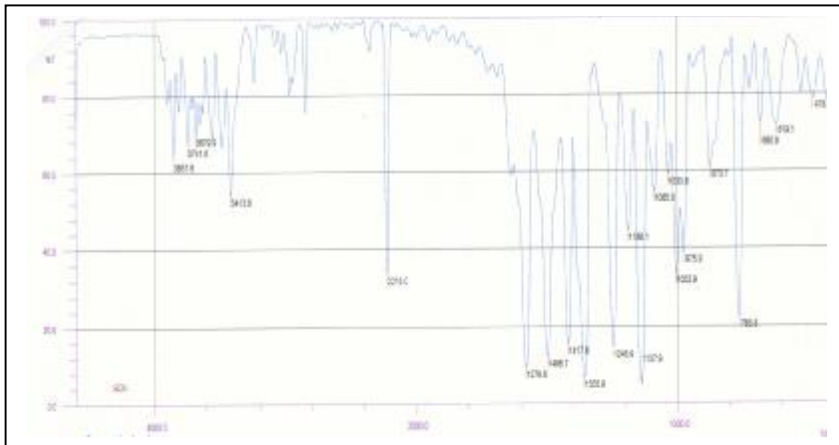
Composé **3.f**



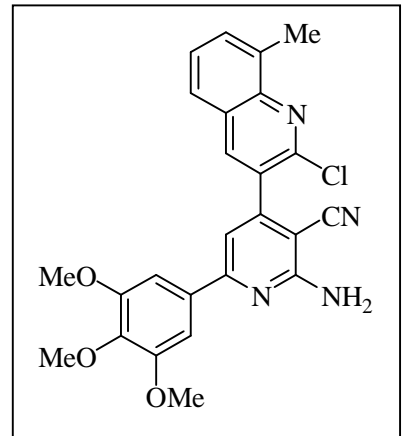
Spectre **RMN¹H** du composé **3.f**



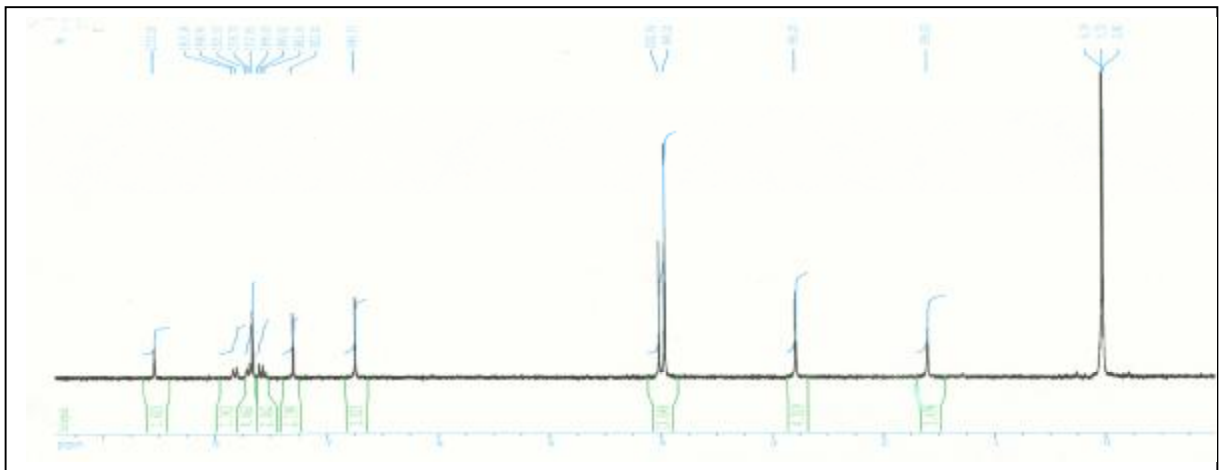
Spectre **RMN¹³C** du composé **3.f**



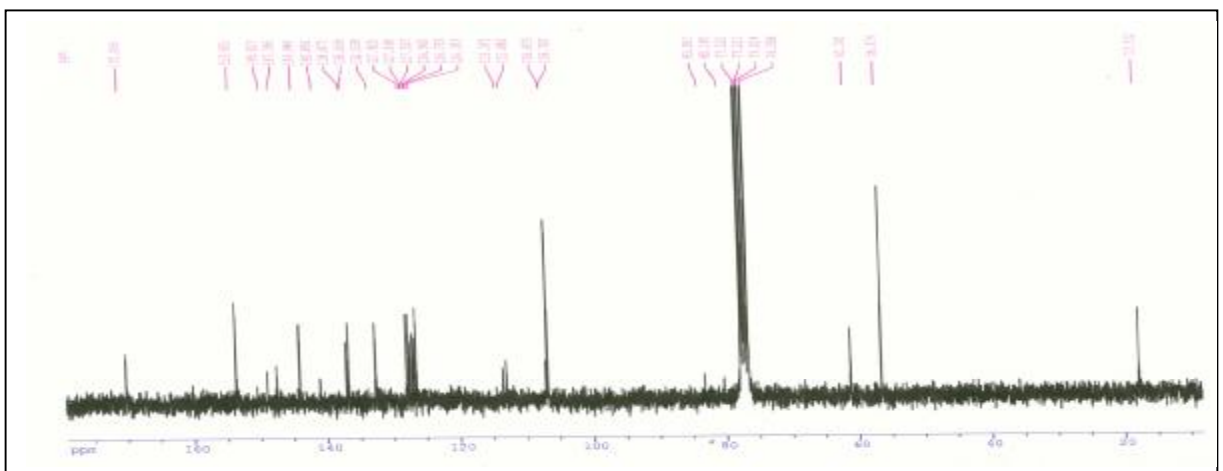
Spectre **IR** du composé **4.a**



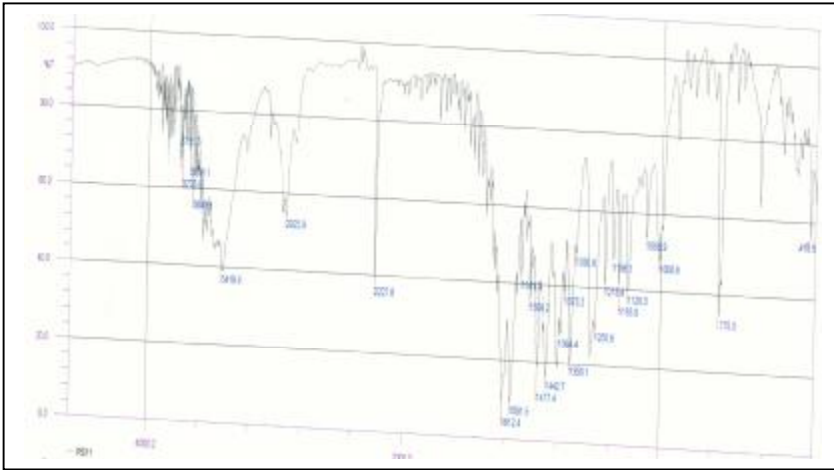
Composé **4.a**



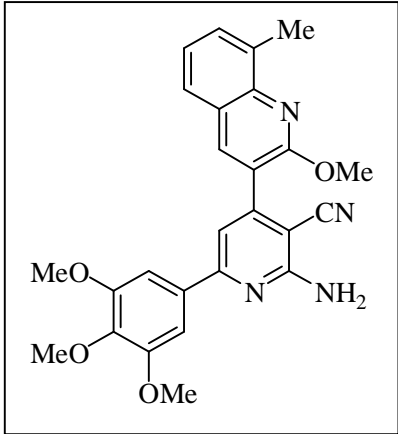
Spectre **RMN¹H** du composé **4.a**



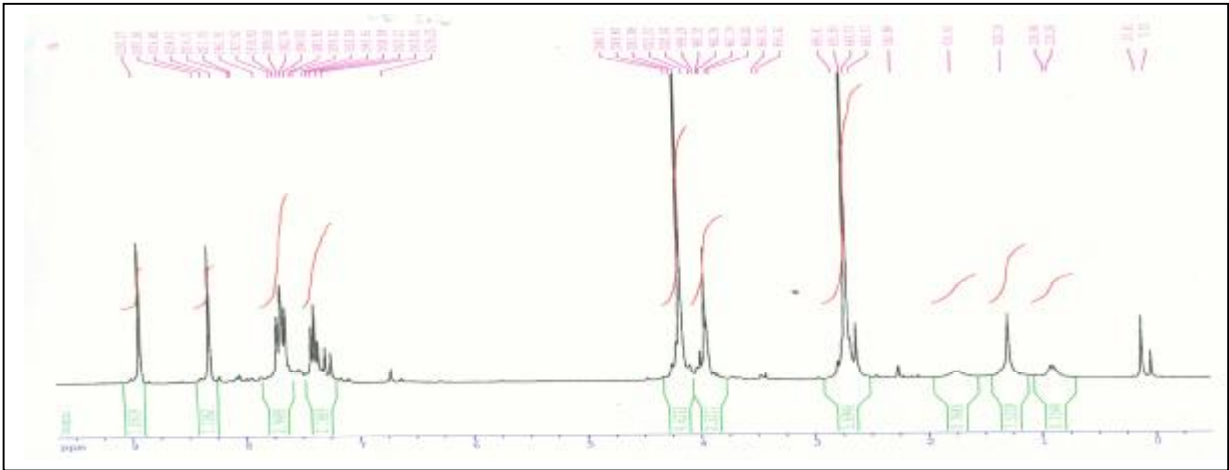
Spectre **RMN¹³C** du composé **4.a**



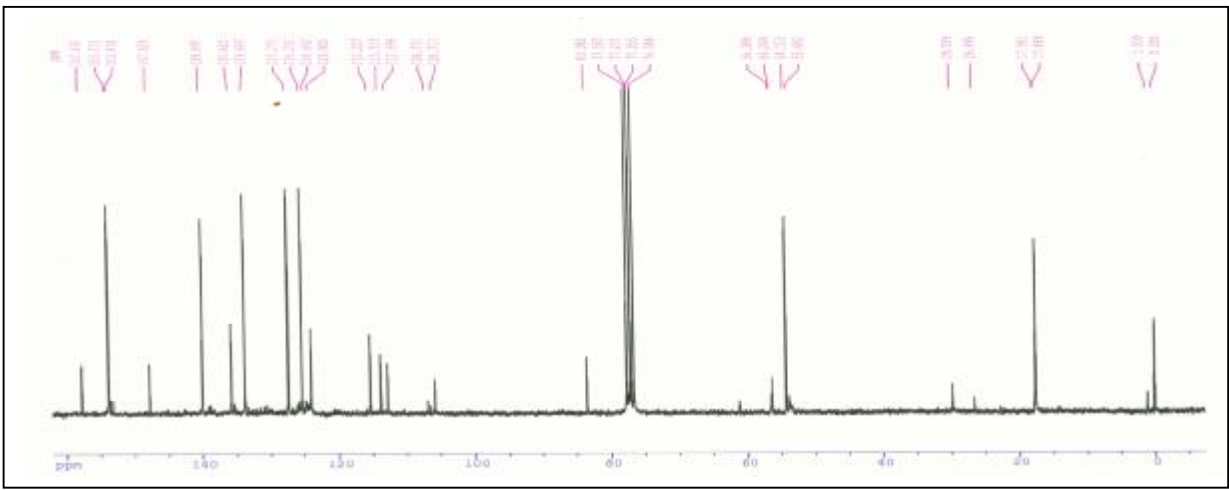
Spectre IR du composé 4.d



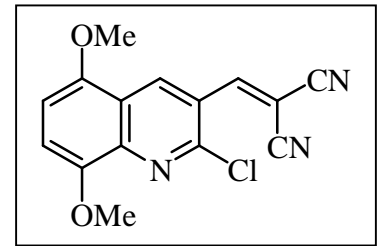
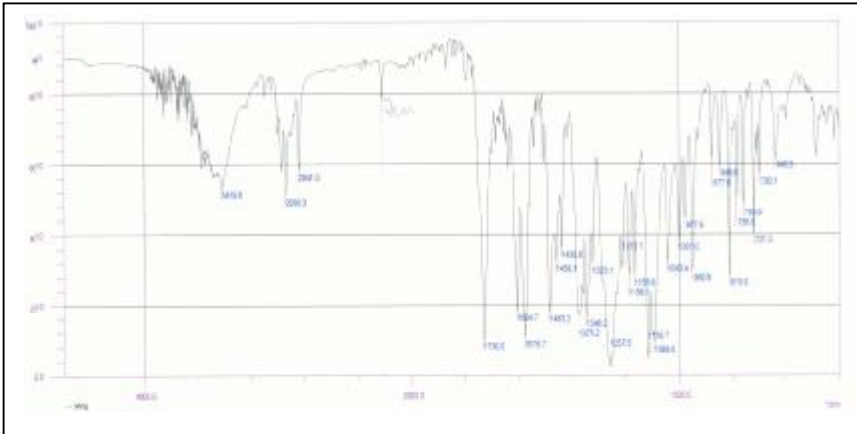
Composé 4.d



Spectre RMN¹H du composé 4.d

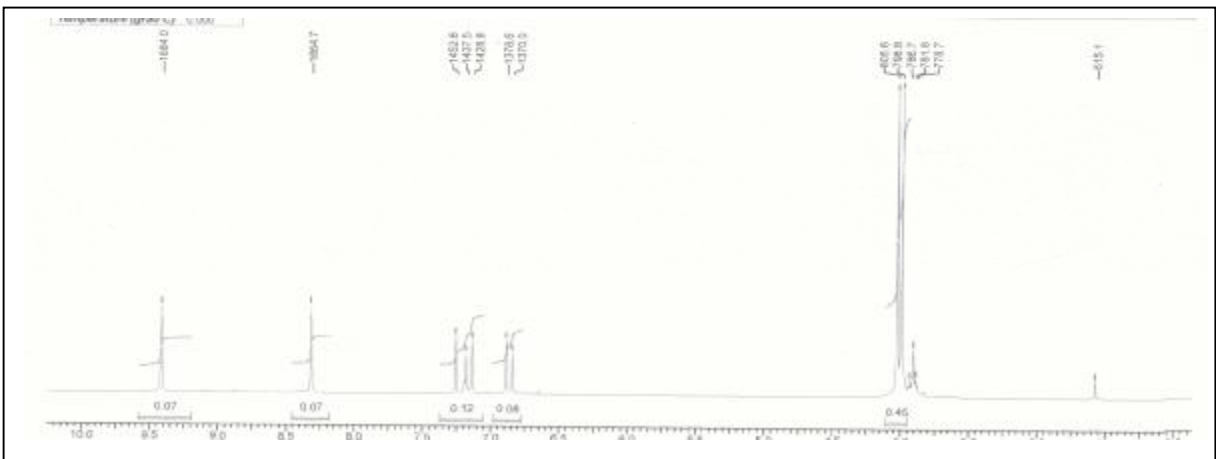


Spectre RMN¹³C du composé 4.d

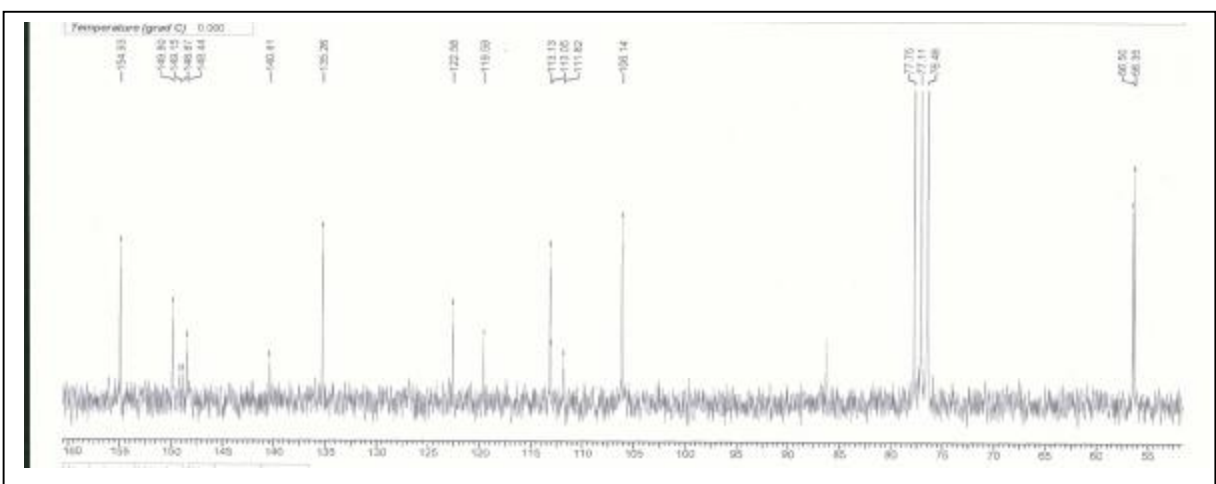


Composé **5.c**

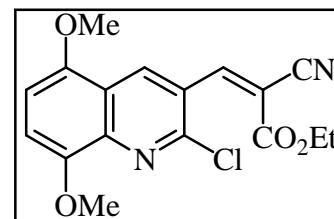
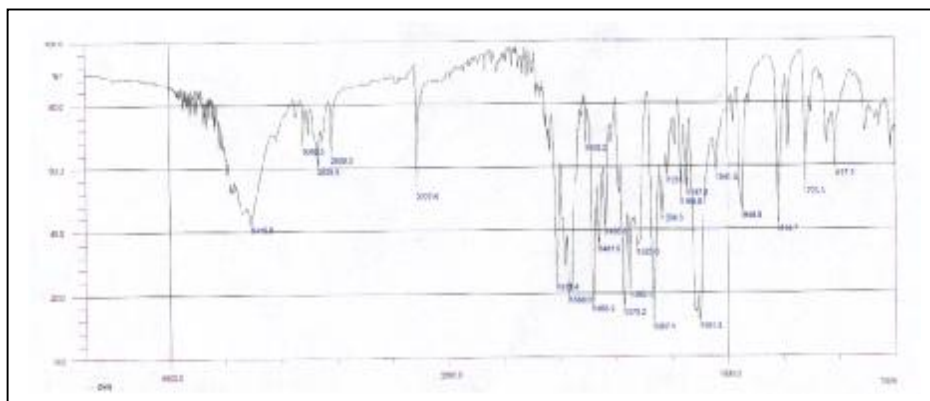
Spectre **IR** du composé **5.c**



Spectre **RMN¹H** du composé **5.c**

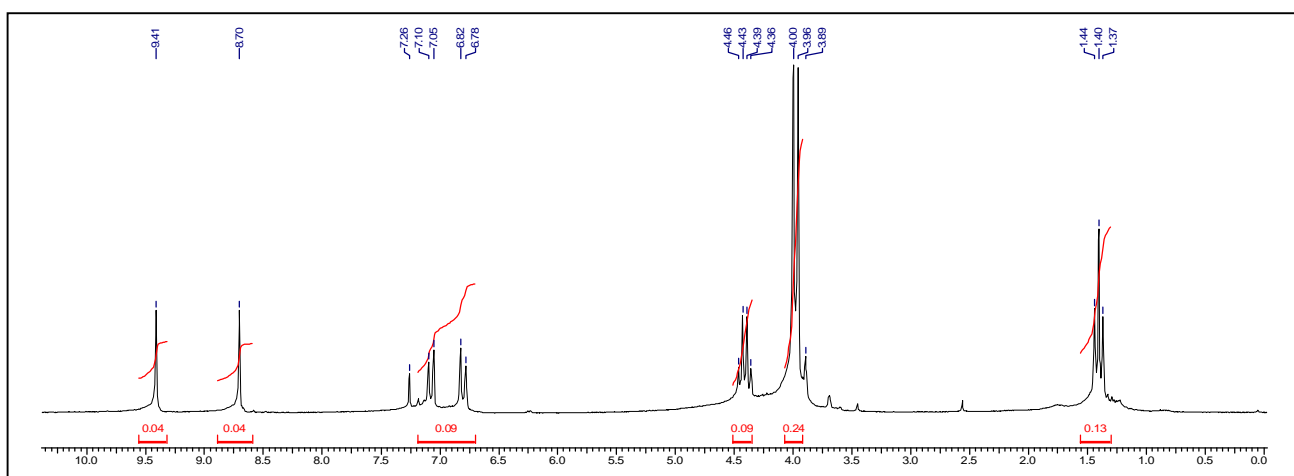


Spectre **RMN¹³C** du composé **5.c**

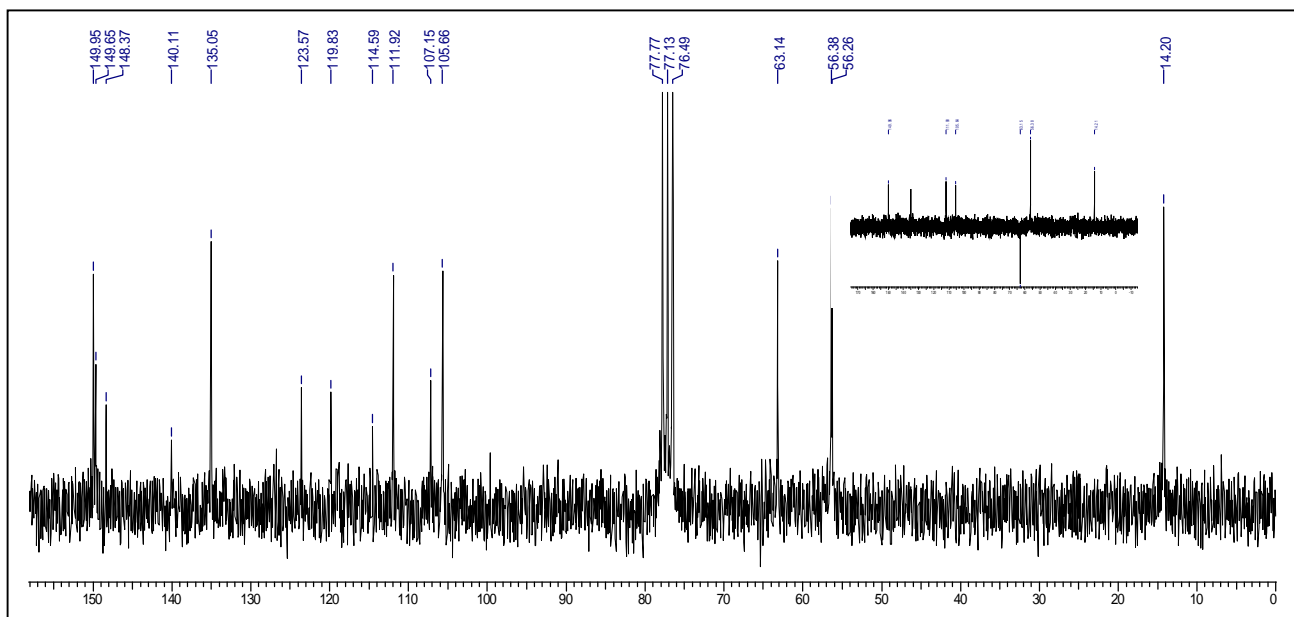


Composé **5.d**

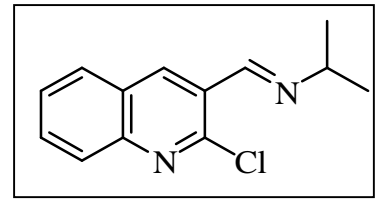
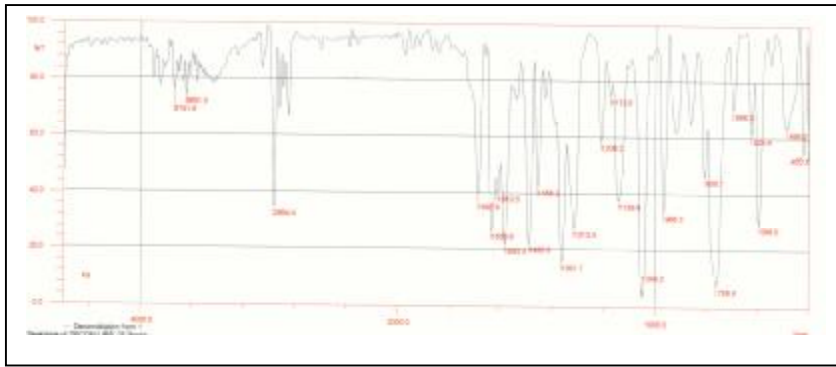
Spectre **IR** du composé **5.d**



Spectre **RMN¹H** du composé **5.d**

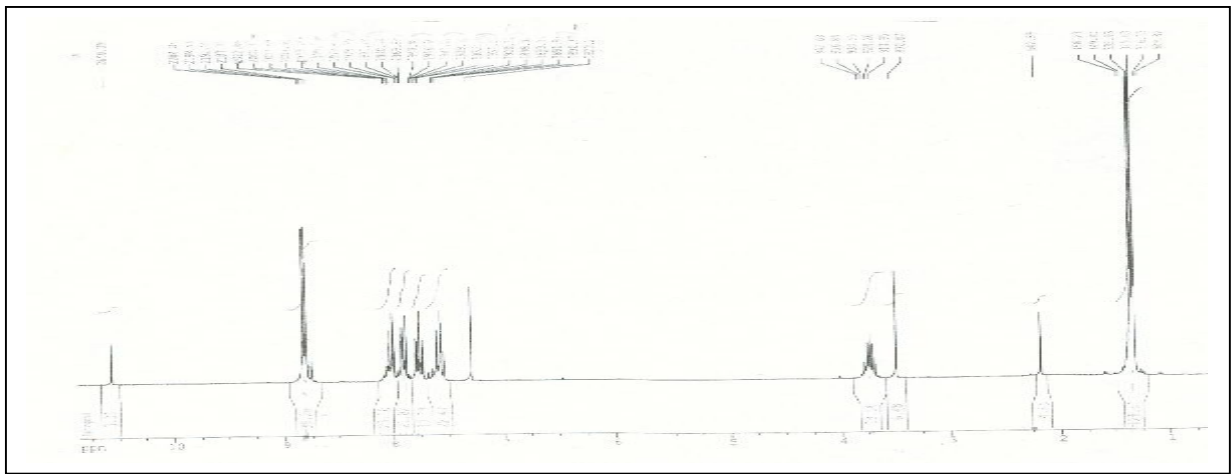


Spectre **RMN¹³C** du composé **5.d**

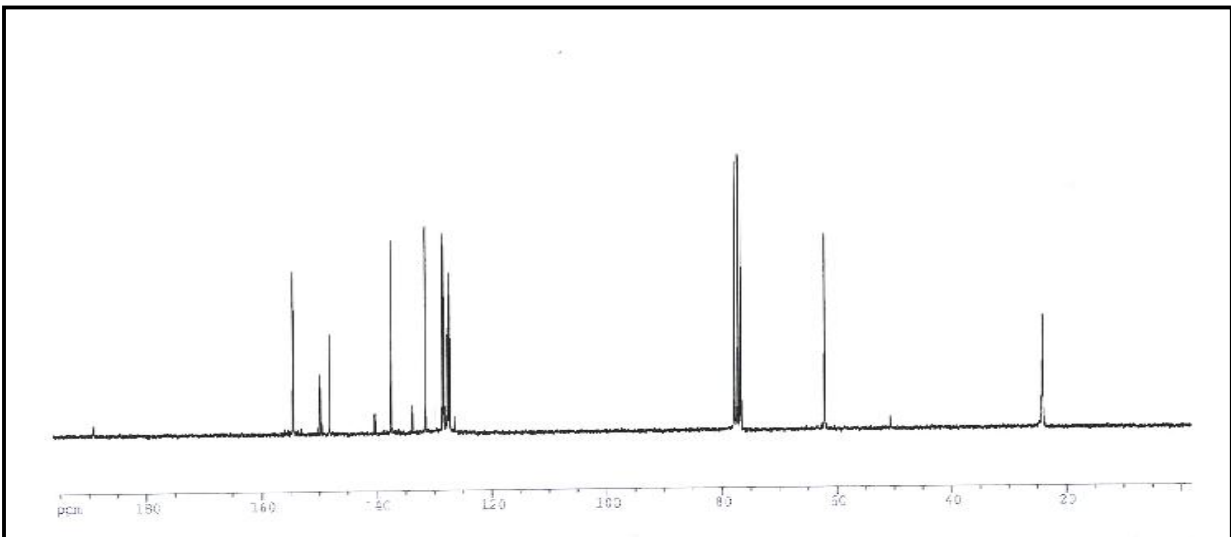


Composé **6.a**

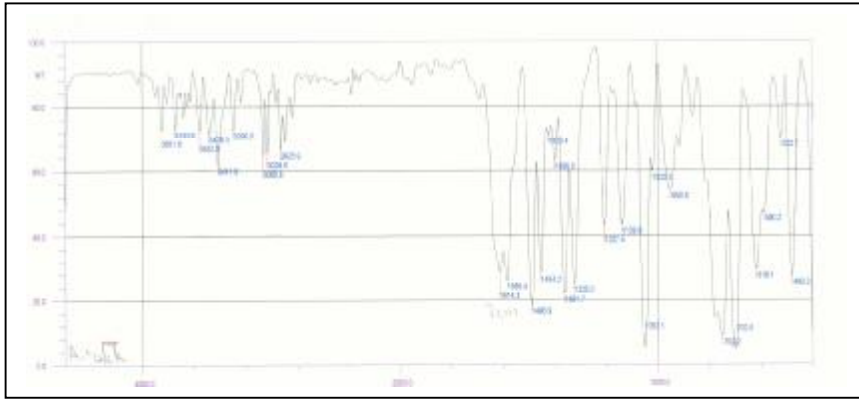
Spectre **IR** du composé **6.a**



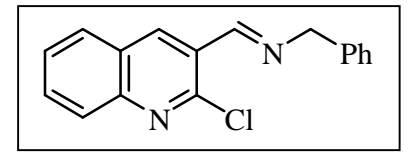
Spectre **RMN¹H** du composé **6.a**



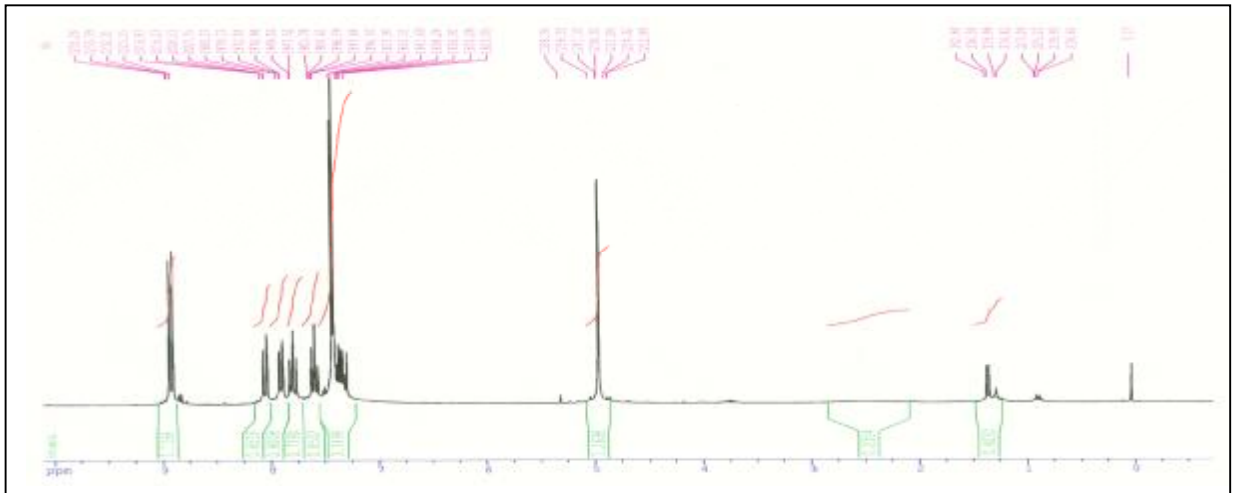
Spectre **RMN¹³C** du composé **6.a**



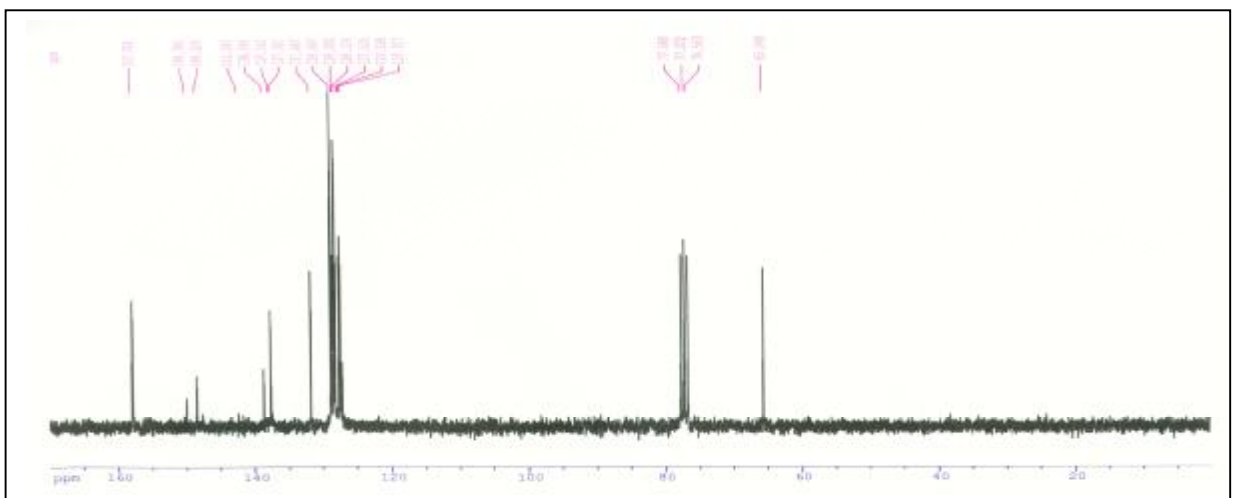
Spectre **IR** du composé **6.b**



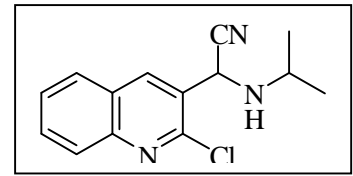
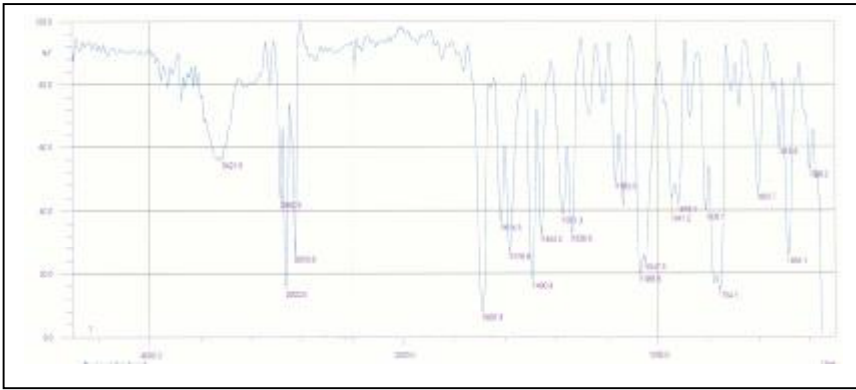
Composé **6.b**



Spectre **RMN¹H** du composé **6.b**

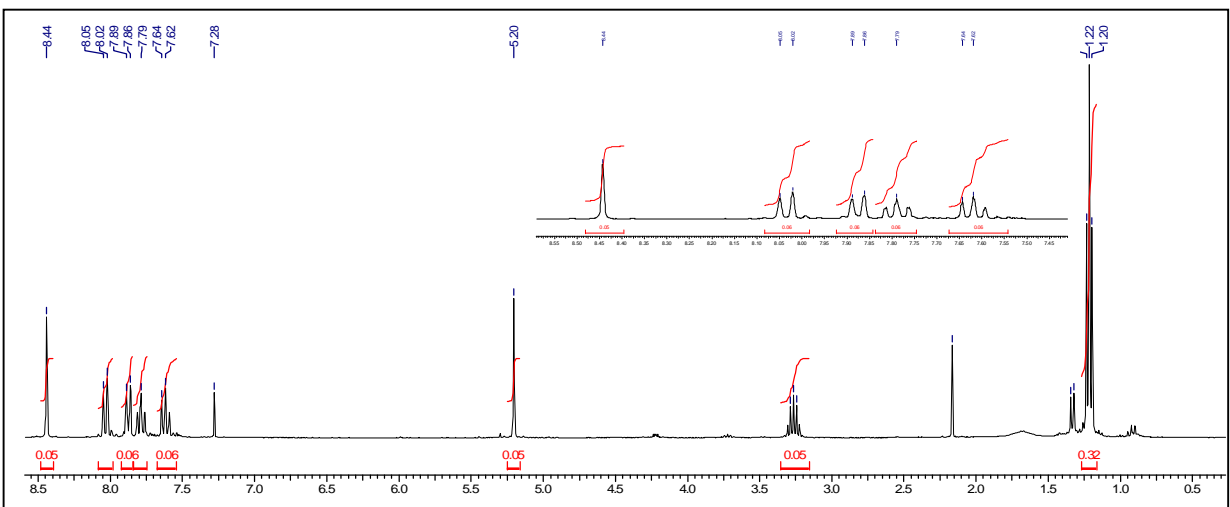


Spectre **RMN¹³C** du composé **6.b**

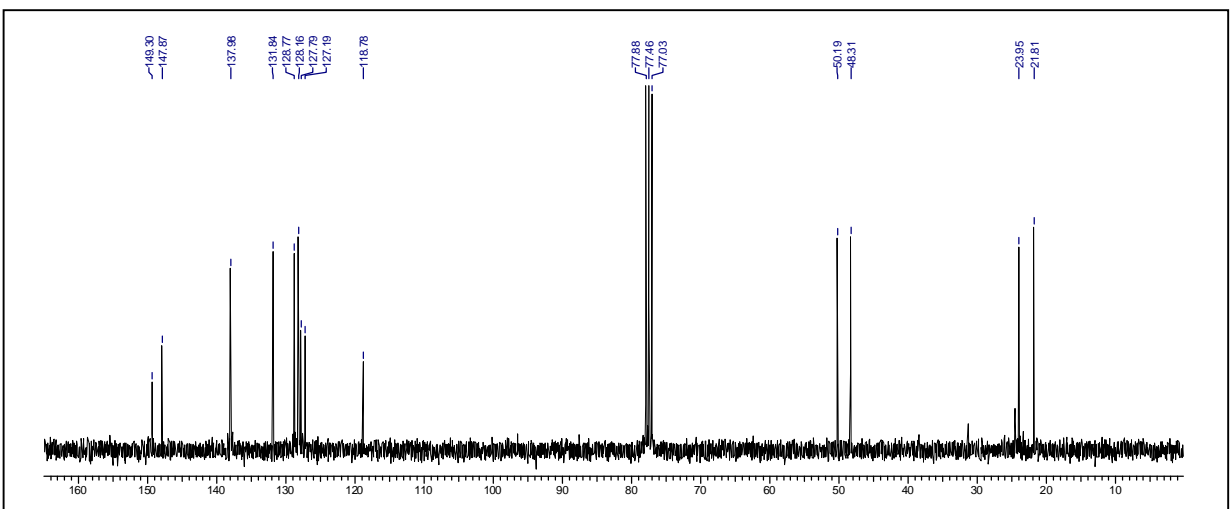


Composé **7.a**

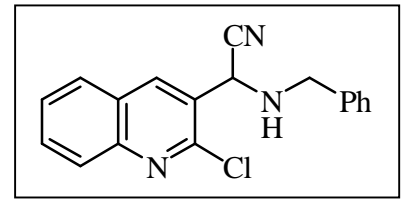
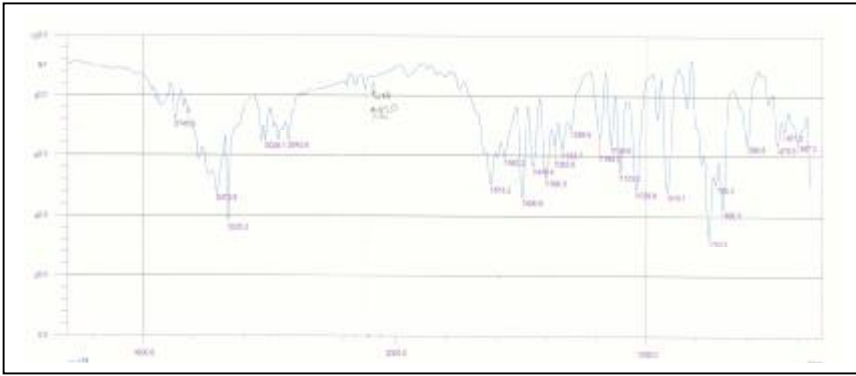
Spectre **IR** du composé **7.a**



Spectre **RMN¹H** du composé **7.a**

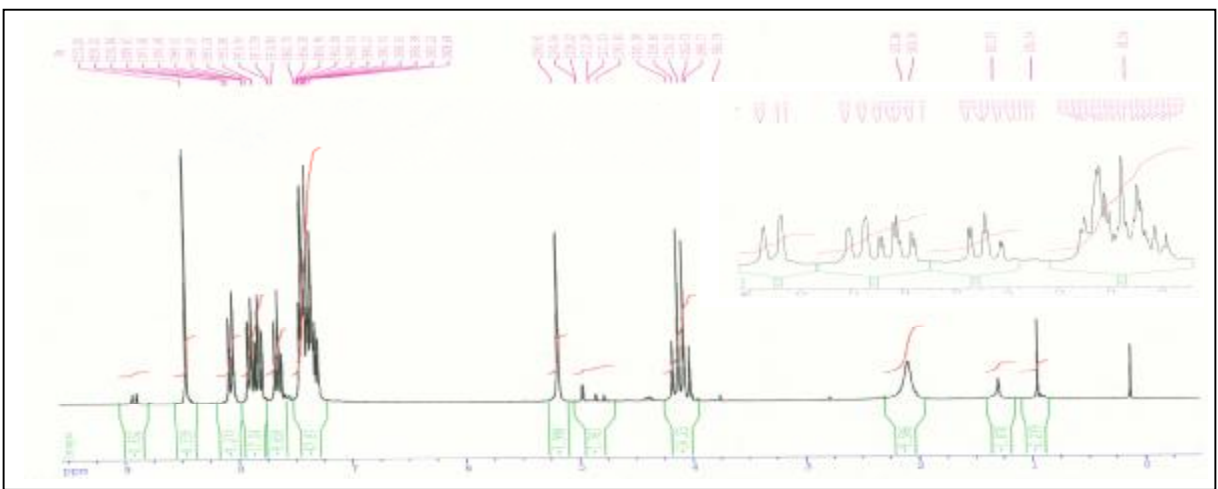


Spectre **RMN¹³C** du composé **7.a**

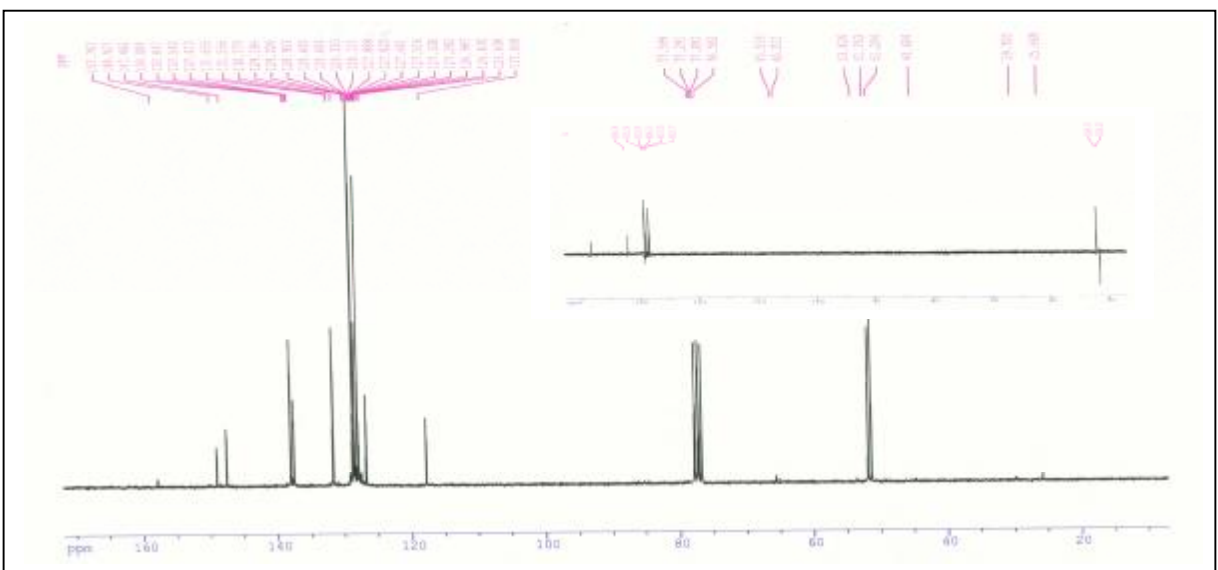


Composé **7.b**

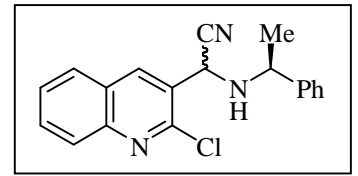
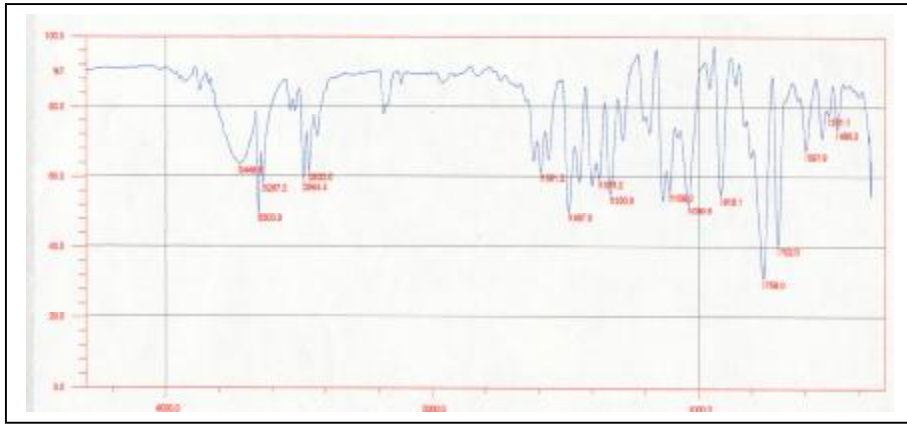
Spectre **IR** du composé **7.b**



Spectre **RMN¹H** du composé **7.b**

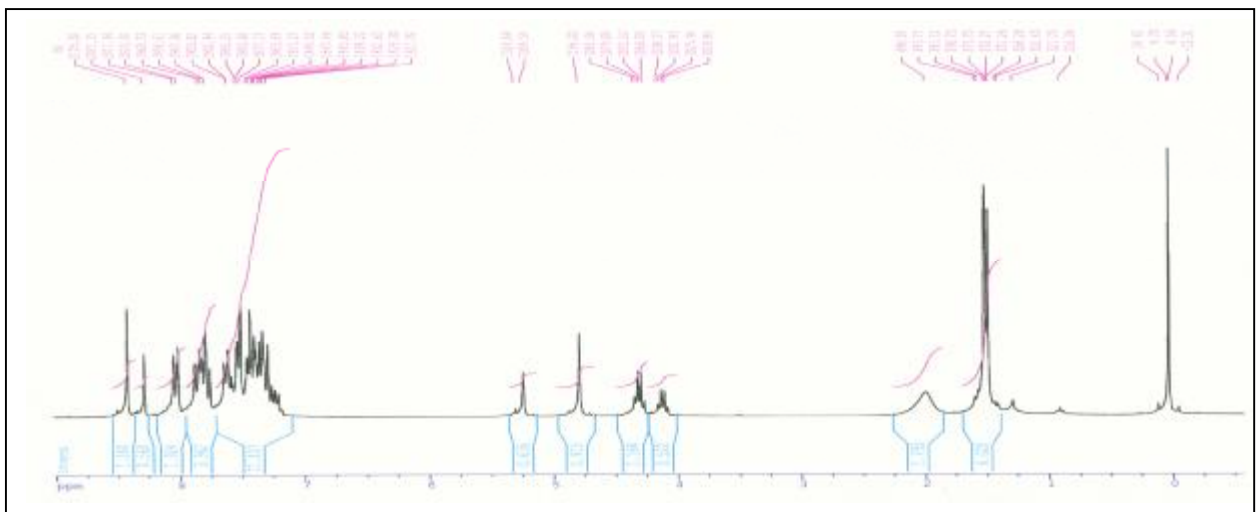


Spectre **RMN¹³C** du composé **7.b**

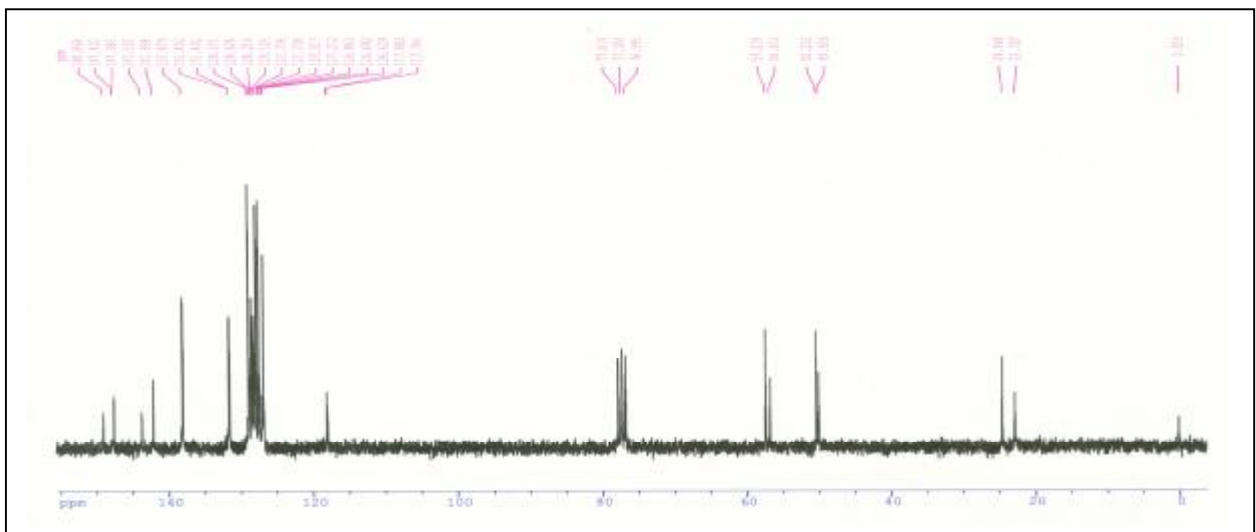


Composé **7.h**

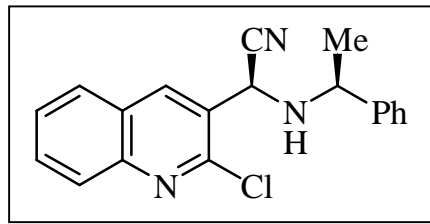
Spectre **IR** du composé **7.h**



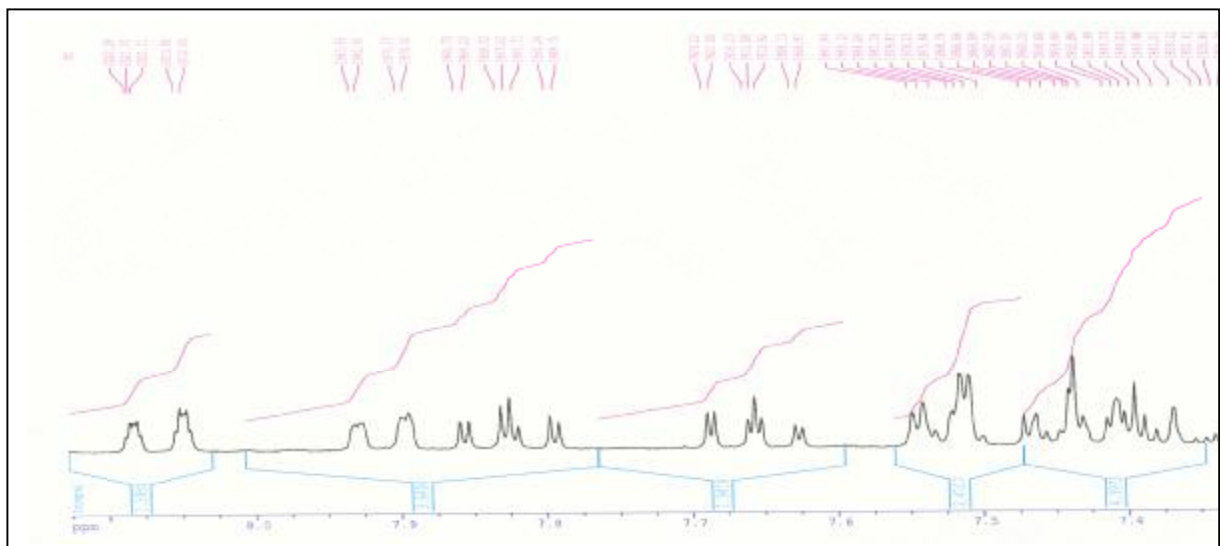
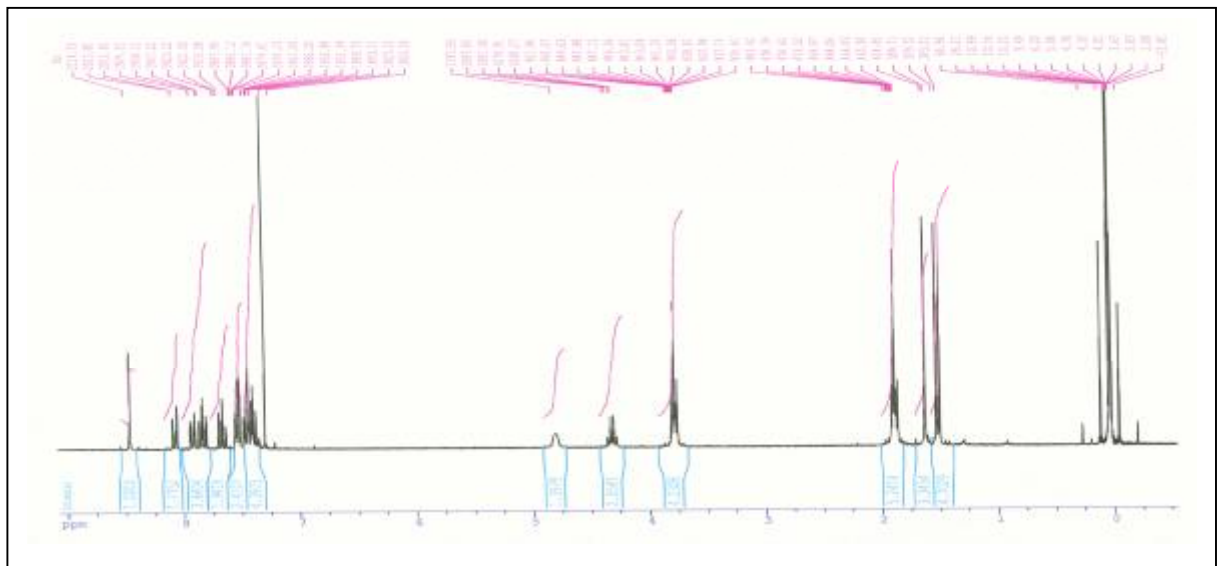
Spectre **RMN¹H** du composé **7.h**



Spectre **RMN¹³C** du composé **7.h**



Composé 7.ah



Spectre RMN^1H du composé 7.ah

Table An.1 : Cordonnées atomiques et paramètres d'agitation thermique isotrope

$$U_{eq} = (1/3) \sum_i \sum_j U^{ij} a^i a^j$$

	<i>X</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U_{eq}</i>
C2A	0.3067 (3)	0.2435 (4)	0.16188 (10)	0.0590 (7)
C2B	0.5109 (3)	0.7287 (3)	0.26368 (12)	0.0544 (6)
C3A	0.4286 (2)	0.2318 (3)	0.19455 (10)	0.0459 (6)
C3B	0.4430 (3)	0.6621 (3)	0.31084 (10)	0.0493 (6)
C4A	0.4151 (3)	0.1936 (3)	0.24958 (11)	0.0504 (6)
C4B	0.3094 (3)	0.6266 (4)	0.30302 (12)	0.0524 (7)
C5A	0.2674 (4)	0.1198 (4)	0.32904 (15)	0.0698 (9)
C5B	0.1022 (3)	0.6227 (4)	0.24139 (15)	0.0672 (8)
C6A	0.1394 (5)	0.0830 (5)	0.3469 (2)	0.0891 (12)
C6B	0.0453 (4)	0.6530 (5)	0.18982 (17)	0.0835 (10)
C7A	0.0299 (4)	0.0834 (5)	0.3087 (2)	0.0947 (13)
C7B	0.1255 (5)	0.7178 (5)	0.14631 (17)	0.0896 (12)
C8A	0.0453 (3)	0.1235 (5)	0.2548 (2)	0.0830 (10)
C8B	0.2594 (4)	0.7488 (4)	0.15399 (13)	0.0744 (9)
C9A	0.2859 (3)	0.1599 (3)	0.27183 (11)	0.0538 (7)
C9B	0.2420 (3)	0.6556 (3)	0.25086 (11)	0.0524 (6)
C10A	0.1752 (3)	0.1653 (4)	0.23465 (14)	0.0621 (7)
C10B	0.3214 (3)	0.7175 (3)	0.20705 (11)	0.0565 (7)
C11A	0.5655 (3)	0.2460 (4)	0.16757 (11)	0.0539 (7)
C11B	0.5175 (3)	0.6261 (4)	0.36613 (10)	0.0538 (7)
C12A	0.7263 (3)	0.0391 (4)	0.11733 (12)	0.0607 (7)
C12B	0.6467 (3)	0.3789 (4)	0.41786 (11)	0.0537 (7)
C13A	0.7650 (3)	0.1883 (4)	0.07601 (10)	0.0538 (7)
C13B	0.7583 (3)	0.5135 (4)	0.43421 (11)	0.0536 (7)
C14A	0.6731 (3)	0.2481 (4)	0.03503 (11)	0.0666 (8)
C14B	0.8716 (4)	0.5325 (5)	0.40179 (16)	0.0797 (9)
C15A	0.7094 (4)	0.3817 (5)	0.00396 (13)	0.0745 (9)
C15B	0.9739 (4)	0.6570 (7)	0.4169 (2)	0.0997 (12)
C16A	0.8387 (4)	0.4517 (5)	0.00318 (16)	0.0786 (9)
C16B	0.9656 (5)	0.7624 (6)	0.4630 (2)	0.0972 (12)
C17A	0.9306 (4)	0.3933 (5)	0.03698 (16)	0.0782 (10)
C17B	0.8550 (5)	0.7500 (5)	0.49490 (18)	0.0906 (12)
C18A	0.8938 (3)	0.2636 (5)	0.07634 (13)	0.0690 (8)
C18B	0.7507 (4)	0.6249 (4)	0.48074 (13)	0.0673 (8)
C19A	0.7297 (3)	0.1572 (5)	0.09188 (13)	0.0914 (10)
C19B	0.6943 (5)	0.1787 (5)	0.41029 (19)	0.0810 (10)
C20A	0.6707 (2)	0.2936 (4)	0.21198 (12)	0.0582 (7)
C20B	0.4240 (3)	0.6516 (5)	0.41233 (12)	0.0756 (9)
Cl1A	0.31679 (8)	0.31128 (13)	0.09178 (3)	0.0849 (3)
Cl1B	0.68313 (7)	0.78912 (11)	0.27095 (3)	0.0779 (2)
N1A	0.1859 (2)	0.2102 (3)	0.17912 (11)	0.0680 (6)
N1B	0.4577 (2)	0.7533 (3)	0.21403 (9)	0.0588 (6)
N2A	0.7472 (3)	0.3284 (4)	0.24552 (11)	0.0858 (8)
N2B	0.3513 (3)	0.6755 (6)	0.44753 (12)	0.1213 (12)
N3A	0.5900 (2)	0.0694 (3)	0.13827 (9)	0.0546 (6)
N3B	0.5690 (2)	0.4327 (3)	0.36654 (9)	0.0528 (6)

Table An.2 : Paramètres d'agitation thermique anisotropes

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C2A	0.0662 (18)	0.0533 (17)	0.0572 (16)	0.0169 (14)	0.0030 (14)	-0.0195 (13)
C2B	0.0653 (16)	0.0390 (14)	0.0592 (17)	0.0037 (12)	0.0043 (14)	-0.0008 (12)
C3A	0.0515 (15)	0.0402 (14)	0.0459 (15)	0.0064 (11)	0.0003 (12)	-0.0106 (11)
C3B	0.0635 (17)	0.0371 (14)	0.0474 (15)	0.0017 (12)	0.0019 (13)	-0.0026 (12)
C4A	0.0559 (17)	0.0400 (14)	0.0549 (17)	0.0027 (12)	0.0046 (14)	-0.0064 (12)
C4B	0.0658 (19)	0.0434 (15)	0.0483 (17)	0.0032 (13)	0.0076 (15)	-0.0003 (13)
C5A	0.077 (2)	0.059 (2)	0.074 (2)	0.0069 (17)	0.011 (2)	-0.0100 (17)
C5B	0.073 (2)	0.0611 (19)	0.067 (2)	0.0031 (16)	0.0089 (19)	-0.0044 (17)
C6A	0.106 (3)	0.076 (2)	0.088 (3)	0.014 (2)	0.045 (3)	-0.019 (2)
C6B	0.084 (3)	0.070 (2)	0.094 (3)	0.009 (2)	0.031 (2)	-0.005 (2)
C7A	0.064 (3)	0.095 (3)	0.127 (4)	0.006 (2)	0.040 (3)	-0.024 (2)
C7B	0.120 (3)	0.073 (2)	0.073 (3)	0.012 (2)	0.040 (3)	-0.0050 (19)
C8A	0.057 (2)	0.087 (2)	0.106 (3)	0.0018 (18)	0.013 (2)	-0.026 (2)
C8B	0.109 (3)	0.0544 (19)	0.058 (2)	0.0035 (18)	0.012 (2)	0.0027 (15)
C9A	0.0603 (17)	0.0398 (14)	0.0618 (18)	0.0007 (13)	0.0130 (15)	-0.0130 (13)
C9B	0.0635 (18)	0.0390 (14)	0.0542 (16)	0.0069 (12)	0.0041 (14)	-0.0034 (12)
C10A	0.0581 (18)	0.0464 (16)	0.082 (2)	0.0029 (14)	0.0125 (17)	-0.0183 (15)
C10B	0.081 (2)	0.0387 (14)	0.0495 (16)	0.0077 (14)	0.0065 (15)	-0.0033 (12)
C11A	0.0624 (16)	0.0475 (17)	0.0522 (16)	0.0036 (13)	0.0056 (13)	0.0004 (14)
C11B	0.0647 (17)	0.0503 (17)	0.0464 (15)	0.0012 (14)	0.0002 (13)	-0.0068 (13)
C12A	0.0606 (18)	0.071 (2)	0.0505 (17)	0.0157 (15)	0.0028 (15)	-0.0037 (15)
C12B	0.0677 (18)	0.0544 (17)	0.0389 (15)	0.0027 (14)	0.0003 (14)	0.0041 (12)
C13A	0.0587 (17)	0.0646 (17)	0.0384 (14)	0.0066 (14)	0.0062 (13)	-0.0055 (13)
C13B	0.0608 (18)	0.0551 (16)	0.0444 (16)	0.0040 (14)	0.0067 (14)	0.0030 (13)
C14A	0.0612 (18)	0.090 (2)	0.0481 (16)	0.0096 (17)	0.0030 (14)	0.0026 (16)
C14B	0.074 (2)	0.091 (2)	0.074 (2)	0.009 (2)	0.0033 (19)	-0.008 (2)
C15A	0.078 (2)	0.096 (3)	0.0504 (18)	0.006 (2)	0.0047 (17)	0.0088 (17)
C15B	0.072 (2)	0.120 (3)	0.107 (3)	0.014 (2)	0.007 (2)	0.009 (3)
C16A	0.086 (3)	0.080 (2)	0.071 (2)	0.000 (2)	0.024 (2)	0.0043 (18)
C16B	0.095 (3)	0.091 (3)	0.104 (3)	-0.027 (3)	-0.033 (3)	0.015 (3)
C17A	0.063 (2)	0.085 (2)	0.087 (3)	-0.0067 (19)	0.020 (2)	-0.011 (2)
C17B	0.126 (4)	0.073 (2)	0.072 (2)	-0.003 (2)	-0.025 (3)	-0.007 (2)
C18A	0.0626 (19)	0.087 (2)	0.0574 (18)	0.0140 (19)	0.0039 (16)	-0.0066 (18)
C18B	0.078 (2)	0.067 (2)	0.0566 (18)	0.0009 (18)	-0.0034 (17)	-0.0027 (16)
C19A	0.113 (2)	0.073 (2)	0.089 (2)	0.031 (2)	0.0265 (19)	-0.0062 (19)
C19B	0.107 (3)	0.056 (2)	0.080 (3)	0.009 (2)	-0.015 (3)	0.0085 (18)
C20A	0.0461 (14)	0.0574 (17)	0.0712 (18)	0.0005 (15)	0.0066 (14)	-0.0151 (16)
C20B	0.080 (2)	0.099 (2)	0.0472 (17)	0.0230 (19)	-0.0056 (16)	-0.0124 (17)
Cl1A	0.0979 (5)	0.1011 (6)	0.0549 (4)	0.0278 (5)	-0.0124 (4)	-0.0100 (4)
Cl1B	0.0694 (4)	0.0758 (5)	0.0887 (5)	-0.0087 (4)	0.0067 (4)	0.0097 (5)
N1A	0.0584 (15)	0.0643 (15)	0.0809 (18)	0.0131 (12)	-0.0031 (13)	-0.0190 (13)
N1B	0.0823 (16)	0.0425 (13)	0.0519 (13)	0.0012 (11)	0.0043 (12)	0.0045 (10)
N2A	0.0701 (16)	0.098 (2)	0.0892 (18)	0.0075 (16)	-0.0037 (15)	-0.0285 (17)
N2B	0.111 (2)	0.191 (3)	0.0620 (18)	0.043 (2)	0.0118 (17)	-0.026 (2)
N3A	0.0687 (16)	0.0474 (13)	0.0482 (14)	0.0074 (11)	0.0114 (11)	-0.0019 (11)
N3B	0.0638 (14)	0.0501 (14)	0.0445 (13)	0.0064 (11)	0.0025 (12)	0.0009 (10)

Table 3 : Distances intramoléculaires (Å, °)

N2A—C20A	1.113 (3)	C13A—C14A	1.383 (4)
C17A—C18A	1.374 (4)	C13B—C18B	1.370 (4)
N2B—C20B	1.134 (3)	C13B—C14B	1.384 (4)
C17B—C18B	1.394 (5)	C14A—C15A	1.386 (4)
C2A—N1A	1.292 (3)	C14A—H14	0.94 (2)
C2A—C3A	1.417 (3)	C14B—C15B	1.382 (5)
C2A—C11A	1.751 (3)	C14B—H14'	0.94 (3)
C2B—N1B	1.297 (3)	C15A—C16A	1.367 (4)
C2B—C3B	1.410 (3)	C15A—H15	0.90 (3)
C2B—C11B	1.755 (3)	C15B—C16B	1.337 (5)
C3A—C4A	1.355 (3)	C15B—H15'	0.92 (3)
C3A—C11A	1.515 (3)	C16A—C17A	1.367 (5)
C3B—C4B	1.349 (3)	C16A—H16	1.01 (4)
C3B—C11B	1.517 (3)	C16B—C17B	1.351 (5)
C4A—C9A	1.414 (3)	C16B—H16'	0.97 (4)
C4A—H4	0.95 (2)	C17A—H17	0.91 (3)
C4B—C9B	1.413 (3)	C17B—H17'	0.83 (3)
C4B—H4 ₀	0.92 (2)	C18A—H18	0.94 (3)
C5A—C6A	1.368 (5)	C18B—H18'	0.95 (3)
C5A—C9A	1.415 (4)	C19A—H19A	0.9600
C5A—H5	0.87 (3)	C19A—H19B	0.9600
C5B—C6B	1.358 (4)	C19A—H19C	0.9600
C5B—C9B	1.409 (4)	C19B—H9A'	0.99 (4)
C5B—H5'	0.92 (3)	C19B—H9B'	0.95 (3)
C6A—C7A	1.395 (5)	C19B—H9C'	0.95 (4)
C6A—H6	0.95 (3)	N3A—H3	0.90 (3)
C6B—C7B	1.402 (5)	N3B—H3'	0.88 (2)
C6B—H6'	0.90 (3)	Angles de liaison (°)	
C7A—C8A	1.334 (5)	N3A—C11A—C20A	114.4 (2)
C7A—H7	0.92 (3)	C11A—N3A—C12A	117.1 (2)
C7B—C8B	1.345 (5)	N3B—C11B—C20B	109.6 (2)
C7B—H7'	0.89 (3)	C11B—N3B—C12B	114.8 (2)
C8A—C10A	1.412 (4)	N1A—C2A—C3A	125.9 (2)
C8A—H8	1.00 (3)	N1A—C2A—C11A	115.7 (2)
C8B—C10B	1.411 (4)	C3A—C2A—C11A	118.3 (2)
C8B—H8'	0.97 (3)	N1B—C2B—C3B	126.2 (2)
C9A—C10A	1.389 (4)	N1B—C2B—C11B	115.02 (19)
C9B—C10B	1.397 (4)	C3B—C2B—C11B	118.8 (2)
C10A—N1A	1.374 (3)	C4A—C3A—C2A	116.3 (2)
C10B—N1B	1.373 (3)	C4A—C3A—C11A	122.7 (2)
C11A—N3A	1.462 (3)	C2A—C3A—C11A	120.8 (2)
C11A—C20A	1.503 (4)	C4B—C3B—C2B	115.8 (2)
C11A—H11	1.00 (3)	C4B—C3B—C11B	122.4 (2)
C11B—N3B	1.465 (3)	C2B—C3B—C11B	121.7 (2)
C11B—C20B	1.470 (4)	C3A—C4A—C9A	120.9 (2)
C11B—H11'	0.99 (2)	C3A—C4A—H4	120.6 (12)
C12A—N3A	1.463 (3)	C9A—C4A—H4	118.5 (12)
C12A—C13A	1.506 (4)	C3B—C4B—C9B	121.9 (3)
C12A—C19A	1.524 (4)	C3B—C4B—H4'	122.7 (15)
C12A—H12	0.96 (2)	C9B—C4B—H4'	115.3 (15)
C12B—N3B	1.480 (3)	C6A—C5A—C9A	119.0 (4)
C12B—C13B	1.501 (4)	C6A—C5A—H5	120.2 (19)
C12B—C19B	1.511 (4)	C9A—C5A—H5	120.6 (19)
C12B—H12'	0.96 (2)	C6B—C5B—C9B	119.8 (4)
C13A—C18A	1.378 (4)		

C6B—C5B—H5'	121 (2)	C19B—C12B—H12'	108.3 (14)
C9B—C5B—H5'	119 (2)	C18A—C13A—C14A	118.0 (3)
C5A—C6A—C7A	119.9 (4)	C18A—C13A—C12A	121.3 (3)
C5A—C6A—H6	119 (2)	C14A—C13A—C12A	120.6 (3)
C7A—C6A—H6	121 (2)	C18B—C13B—C14B	117.5 (3)
C5B—C6B—C7B	120.0 (4)	C18B—C13B—C12B	121.6 (3)
C5B—C6B—H6'	124.3 (19)	C14B—C13B—C12B	120.8 (3)
C7B—C6B—H6'	115.6 (19)	C13A—C14A—C15A	120.8 (3)
C8A—C7A—C6A	121.8 (4)	C13A—C14A—H14	120.8 (15)
C8A—C7A—H7	118.0 (17)	C15A—C14A—H14	118.4 (15)
C6A—C7A—H7	119.8 (17)	C15B—C14B—C13B	120.7 (4)
C8B—C7B—C6B	121.5 (4)	C15B—C14B—H14'	126 (2)
C8B—C7B—H7'	126 (2)	C13B—C14B—H14'	114 (2)
C6B—C7B—H7'	112 (2)	C16A—C15A—C14A	119.9 (3)
C7A—C8A—C10A	120.3 (4)	C16A—C15A—H15	121.4 (18)
C7A—C8A—H8	130.1 (19)	C14A—C15A—H15	118.6 (18)
C10A—C8A—H8	109.6 (19)	C16B—C15B—C14B	120.9 (4)
C7B—C8B—C10B	119.7 (3)	C16B—C15B—H15'	126 (2)
C7B—C8B—H8'	125.7 (15)	C14B—C15B—H15'	113 (2)
C10B—C8B—H8'	114.5 (15)	C17A—C16A—C15A	119.9 (4)
C10A—C9A—C4A	117.0 (2)	C17A—C16A—H16	118.7 (19)
C10A—C9A—C5A	120.4 (3)	C15A—C16A—H16	121.4 (19)
C4A—C9A—C5A	122.7 (3)	C15B—C16B—C17B	119.9 (4)
C10B—C9B—C5B	119.8 (3)	C15B—C16B—H16'	119 (2)
C10B—C9B—C4B	116.7 (2)	C17B—C16B—H16'	121 (2)
C5B—C9B—C4B	123.5 (3)	C16A—C17A—C18A	120.2 (4)
N1A—C10A—C9A	123.1 (2)	C16A—C17A—H17	121 (2)
N1A—C10A—C8A	118.3 (3)	C18A—C17A—H17	118 (2)
C9A—C10A—C8A	118.6 (3)	C16B—C17B—C18B	120.3 (4)
N1B—C10B—C9B	122.2 (2)	C16B—C17B—H17'	126 (2)
N1B—C10B—C8B	118.6 (3)	C18B—C17B—H17'	114 (2)
C9B—C10B—C8B	119.2 (3)	C17A—C18A—C13A	121.2 (3)
N3A—C11A—C3A	108.0 (2)	C17A—C18A—H18	120.3 (16)
C20A—C11A—C3A	108.59 (19)	C13A—C18A—H18	118.6 (16)
N3A—C11A—H11	110.4 (13)	C13B—C18B—C17B	120.7 (4)
C20A—C11A—H11	103.6 (13)	C13B—C18B—H18'	119.2 (16)
C3A—C11A—H11	112.0 (13)	C17B—C18B—H18'	120.2 (16)
N3B—C11B—C3B	108.9 (2)	C12A—C19A—H19A	109.5
C20B—C11B—C3B	109.7 (2)	C12A—C19A—H19B	109.5
N3B—C11B—H11'	112.9 (12)	H19A—C19A—H19B	109.5
C20B—C11B—H11'	107.2 (12)	C12A—C19A—H19C	109.5
C3B—C11B—H11'	108.6 (12)	H19A—C19A—H19C	109.5
N3A—C12A—C13A	111.9 (2)	H19B—C19A—H19C	109.5
N3A—C12A—C19A	107.6 (3)	C12B—C19B—H9A'	112 (2)
C13A—C12A—C19A	112.0 (2)	C12B—C19B—H9B'	112.4 (19)
N3A—C12A—H12	111.4 (14)	H9A'—C19B—H9B'	105 (3)
C13A—C12A—H12	106.5 (14)	C12B—C19B—H9C'	108 (2)
C19A—C12A—H12	107.5 (15)	H9A'—C19B—H9C'	107 (3)
N3B—C12B—C13B	114.2 (2)	H9B'—C19B—H9C'	113 (3)
N3B—C12B—C19B	107.4 (3)	N2A—C20A—C11A	178.9 (3)
C13B—C12B—C19B	113.8 (3)	N2B—C20B—C11B	178.4 (4)
N3B—C12B—H12'	105.4 (14)	C2A—N1A—C10A	116.6 (2)
C13B—C12B—H12'	107.2 (14)	C2B—N1B—C10B	117.1 (2)
		C11A—N3A—H3	105.2 (17)

C12A—N3A—H3	110.4 (16)	C7B—C8B—C10B—N1B	-178.9 (3)
C11B—N3B—H3'	103.0 (16)	C7B—C8B—C10B—C9B	-0.3 (4)
C12B—N3B—H3'	106.3 (15)	C2A—C3A—C11A—N3A	-74.1 (3)
Angles de torsion (°)			
C3A—C11A—N3A—C12A	-169.6 (2)	C4A—C3A—C11A—C20A	-23.8 (3)
C4A—C3A—C11A—N3A	100.8 (3)	C2A—C3A—C11A—C20A	161.4 (2)
C19A—C12A—C13A—C18A	-99.7 (3)	C2B—C3B—C11B—N3B	-88.5 (3)
C3B—C11B—N3B—C12B	178.9 (2)	C4B—C3B—C11B—C20B	-30.7 (3)
C4B—C3B—C11B—N3B	89.2 (3)	C2B—C3B—C11B—C20B	151.6 (3)
C19B—C12B—C13B—C18B	-125.7 (3)	N3A—C12A—C13A—C18A	139.4 (3)
N1A—C2A—C3A—C4A	-4.3 (4)	N3A—C12A—C13A—C14A	-43.3 (4)
C11A—C2A—C3A—C4A	174.90 (18)	C19A—C12A—C13A—C14A	77.6 (3)
N1A—C2A—C3A—C11A	170.8 (2)	N3B—C12B—C13B—C18B	110.5 (3)
C11A—C2A—C3A—C11A	-9.9 (3)	N3B—C12B—C13B—C14B	-68.0 (3)
N1B—C2B—C3B—C4B	-2.1 (3)	C19B—C12B—C13B—C14B	55.9 (4)
C11B—C2B—C3B—C4B	176.99 (19)	C18A—C13A—C14A—C15A	-0.9 (4)
N1B—C2B—C3B—C11B	175.8 (2)	C12A—C13A—C14A—C15A	-178.3 (3)
C11B—C2B—C3B—C11B	-5.2 (3)	C18B—C13B—C14B—C15B	1.3 (5)
C2A—C3A—C4A—C9A	2.5 (3)	C12B—C13B—C14B—C15B	179.8 (3)
C11A—C3A—C4A—C9A	-172.6 (2)	C13A—C14A—C15A—C16A	2.0 (4)
C2B—C3B—C4B—C9B	-0.3 (3)	C13B—C14B—C15B—C16B	-0.3 (6)
C11B—C3B—C4B—C9B	-178.1 (2)	C14A—C15A—C16A—C17A	-1.8 (5)
C9A—C5A—C6A—C7A	0.7 (5)	C14B—C15B—C16B—C17B	-1.0 (6)
C9B—C5B—C6B—C7B	-0.4 (5)	C15A—C16A—C17A—C18A	0.5 (5)
C5A—C6A—C7A—C8A	-1.6 (5)	C15B—C16B—C17B—C18B	1.4 (6)
C5B—C6B—C7B—C8B	1.0 (5)	C16A—C17A—C18A—C13A	0.7 (4)
C6A—C7A—C8A—C10A	0.6 (5)	C14A—C13A—C18A—C17A	-0.4 (4)
C6B—C7B—C8B—C10B	-0.6 (5)	C12A—C13A—C18A—C17A	176.9 (3)
C3A—C4A—C9A—C10A	0.9 (4)	C14B—C13B—C18B—C17B	-1.0 (4)
C3A—C4A—C9A—C5A	-179.9 (2)	C12B—C13B—C18B—C17B	-179.5 (3)
C6A—C5A—C9A—C10A	1.2 (4)	C16B—C17B—C18B—C13B	-0.3 (5)
C6A—C5A—C9A—C4A	-177.9 (3)	C3A—C2A—N1A—C10A	2.2 (4)
C6B—C5B—C9B—C10B	-0.5 (4)	C11A—C2A—N1A—C10A	-177.06 (18)
C6B—C5B—C9B—C4B	-179.6 (3)	C9A—C10A—N1A—C2A	1.7 (4)
C3B—C4B—C9B—C10B	1.9 (3)	C8A—C10A—N1A—C2A	-178.5 (3)
C3B—C4B—C9B—C5B	-179.0 (3)	C3B—C2B—N1B—C10B	2.5 (3)
C4A—C9A—C10A—N1A	-3.2 (4)	C11B—C2B—N1B—C10B	-176.59 (17)
C5A—C9A—C10A—N1A	177.5 (2)	C9B—C10B—N1B—C2B	-0.6 (3)
C4A—C9A—C10A—C8A	177.0 (3)	C8B—C10B—N1B—C2B	177.9 (2)
C5A—C9A—C10A—C8A	-2.2 (4)	C20A—C11A—N3A—C12A	-48.7 (3)
C7A—C8A—C10A—N1A	-178.5 (3)	C13A—C12A—N3A—C11A	-60.1 (3)
C7A—C8A—C10A—C9A	1.3 (5)	C19A—C12A—N3A—C11A	176.6 (2)
C5B—C9B—C10B—N1B	179.4 (2)	C20B—C11B—N3B—C12B	-61.2 (3)
C4B—C9B—C10B—N1B	-1.4 (3)	C13B—C12B—N3B—C11B	-51.3 (3)
C5B—C9B—C10B—C8B	0.9 (4)	C19B—C12B—N3B—C11B	-178.6 (3)
C4B—C9B—C10B—C8B	-180.0 (2)		

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

Editors: W. Clegg and D. G. Watson

(S)-2-(2-Chloroquinolin-3-yl)-2-[(S)- α -methylbenzylamino]acetonitrile

Ali Belfaitah, Souheila Ladraa, Abdelmalek Bouraiou, Nourredine Benali-Cherif,
Abdelmadjid Debache and Salah Rhouati

Copyright © International Union of Crystallography

Author(s) of this paper may load this reprint on their own web site provided that this cover page is retained. Republication of this article or its storage in electronic databases or the like is not permitted without prior permission in writing from the IUCr.

(S)-2-(2-Chloroquinolin-3-yl)-2-[(S)- α -methylbenzylamino]acetonitrile

Ali Belfaitah,^a Souheila Ladraa,^a
Abdelmalek Bouraiou,^a
Nourredine Benali-Cherif,^b
Abdelmadjid Debache^a and
Salah Rhouati^{a*}

^aLaboratoire des Produits Naturels, d'Origine Végétale et de Synthèse Organique, PHYSYNOR, Faculté des Sciences, Université Mentouri-Constantine, 25000 Constantine, Algeria, and ^bInstitut des Sciences Exactes, Technologie et Informatique, Centre Universitaire de Khenchela, 40000 Khenchela, Algeria

Correspondence e-mail:
benalicherif@hotmail.com

Key indicators

Single-crystal X-ray study
T = 293 K
Mean σ (C–C) = 0.005 Å
R factor = 0.055
wR factor = 0.093
Data-to-parameter ratio = 14.4

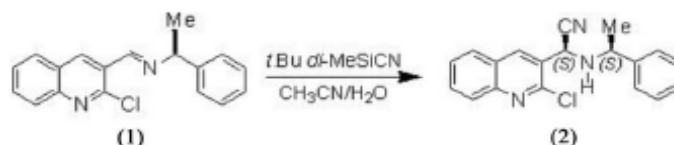
For details of how these key indicators were automatically derived from the article, see <http://journals.iucr.org/e>.

The title compound, C₁₉H₁₆ClN₃, crystallizes with two independent molecules in the asymmetric unit. The structure is stabilized by C–H···N, N–H···N and C–H···Cl hydrogen bonds.

Comment

Quinolines are an important group of heterocyclic compounds. Among these, 2-chloro-3-formylquinolines occupy a prominent position as they are key intermediates for further (β)-annulation of a wide variety of rings and for various functional group interconversions (Meth-Cohn, 1993). Particular interest in quinoline derivatives arises owing to their biological activity, namely as antibiotics (Jackson & Meth-Cohn, 1995; Kansagra *et al.*, 2000), anti-inflammatories (Schroderet, 1989), anti-tumourals (Joseph *et al.*, 2002), anti-oxidants (Laalaoui *et al.*, 2003) and analgesics (Heide *et al.*, 1986; Solomon, 1970). In the same way, α -aminoacids are of great biological and economic importance (Williams, 1989). The asymmetric Strecker reaction is one of the most important methods for the synthesis of enantiomerically pure α -amino-nitrile derivatives, which are useful intermediates for the synthesis of α -aminoacids. The use of (*S*)-(-)- α -methylbenzylamine-derived aldimines has a significant role in the diastereoselective Strecker synthesis (Bhanu-Prasad *et al.*, 2004).

In recent years, we have developed a programme devoted to the synthesis and biological evaluation of quinolyl derivatives (Moussaoui *et al.*, 2002; Kedjadja *et al.*, 2004; Menasra *et al.*, 2004, 2005; Rezig *et al.*, 2000). In a continuation of our efforts in this area, we report here a short and efficient procedure for the preparation of the title α -aminonitrile, (2), containing a quinolyl ring system, and its crystal structure determination.



The crystallographic asymmetric unit of (2) contains two independent molecules, labelled *a* and *b* (Fig. 1). The analysis shows that atoms C11 and C12 each have an *S* configuration in both independent molecules. The geometric parameters of (2) (Table 1) are in agreement with those of other structures containing similar molecular connectivity (Benali-Cherif, Cherouana *et al.*, 2002; Benali-Cherif, Dokhane & Abdaoui, 2002). The 11 atoms defining the chloroquinolyl planes, *i.e.* N1 and C11–C10, have maximum deviations of 0.0037 (3) Å for

Received 28 February 2006
Accepted 2 March 2006

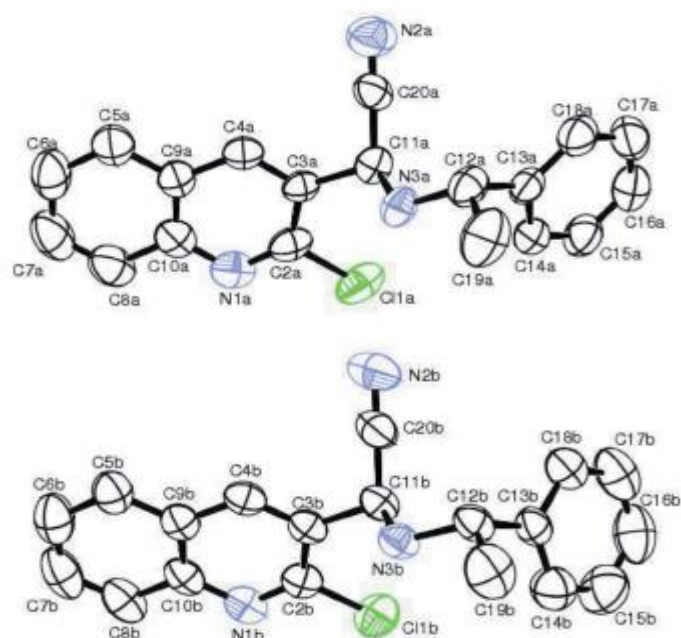


Figure 1
Views of the two independent molecules of (2), showing 50% probability displacement ellipsoids and the atom-numbering scheme. H atoms have been omitted for clarity.

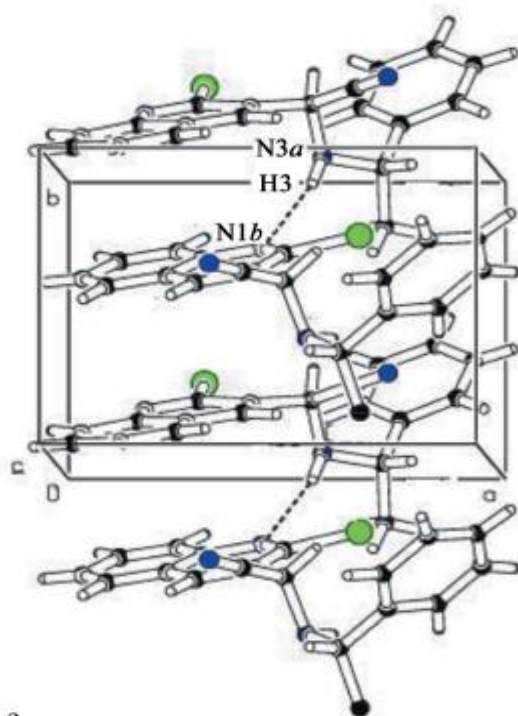


Figure 2
The unit-cell contents of (2), highlighting the N–H...N hydrogen bonding (dashed lines).

atom C7a and 0.0035 (3) Å for atom C7b for the two independent molecules. In the crystal structure, these planes are almost parallel, forming a dihedral angle of 7.40 (4)°. The clear difference between molecules *a* and *b* is noted in the dihedral

angles formed between the chloroquinolyl and phenyl groups of 27.83 (6) and 50.53 (8)°, respectively.

The three-dimensional crystal structure of (2) is stabilized via a variety of hydrogen-bonding interactions of the types C–H...N, N–H...N and C–H...Cl (Steiner, 1996), as analysed by PARST (Nardelli, 1995) and summarized in Fig. 2 and Table 2.

Experimental

Chiral imine (1) was prepared by condensation of optically active (*S*)-(-)- α -methylbenzylamine with 2-chloro-3-formylquinoline, according to the literature procedure of Meth-Cohn *et al.* (1981). Treatment of (1) with *tert*-butyldimethylsilyl cyanide at room temperature in CH₃CN solution with a few drops of water provided a mixture of two diastereoisomers as a yellow solid (yield 84%). Crystals of (2) were obtained by fractional crystallization from a hexane–CH₂Cl₂ (9:1) solution of this mixture. The isomeric ratio of (2) (63%) was determined from the ¹H NMR spectrum of the crude product (m.p. 383 K).

Crystal data

C₁₉H₁₆ClN₃
M_r = 321.8
 Monoclinic, *P*₂₁
a = 9.8540 (1) Å
b = 7.1090 (1) Å
c = 23.9330 (3) Å
 β = 91.590 (2)°
V = 1675.91 (4) Å³
Z = 4

D_x = 1.275 Mg m⁻³
 Mo K α radiation
 Cell parameters from 2548 reflections
 θ = 1.7–28.0°
 μ = 0.23 mm⁻¹
T = 293 (2) K
 Prism, yellow
 0.2 × 0.15 × 0.1 mm

Data collection

Nonius KappaCCD area-detector diffractometer
 φ and ω scans
 Absorption correction: none
 35588 measured reflections
 7662 independent reflections

4482 reflections with *I* > 2 σ (*I*)
R_{int} = 0.065
 θ_{max} = 28.0°
h = -13 → 12
k = -8 → 9
l = -31 → 31

Refinement

Refinement on *F*²
R [*F*² > 2 σ (*F*²)] = 0.055
wR(*F*²) = 0.093
S = 1.03
 7662 reflections
 531 parameters
 H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0312P)^2 + 0.1354P]$
 where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
 $(\Delta/\sigma)_{max} = 0.002$
 $\Delta\rho_{max} = 0.15 \text{ e } \text{Å}^{-3}$
 $\Delta\rho_{min} = -0.15 \text{ e } \text{Å}^{-3}$
 Absolute structure: Flack (1983),
 3303 Friedel pairs
 Flack parameter: -0.01 (5)

Table 1
Selected geometric parameters (Å, °).

N2a–C20a	1.113 (3)	N2b–C20b	1.134 (3)
C17a–C18a	1.374 (4)	C17b–C18b	1.394 (5)
N3a–C11a–C20a	114.4 (2)	N3b–C11b–C20b	109.6 (2)
C11a–N3a–C12a	117.1 (2)	C11b–N3b–C12b	114.8 (2)
C3a–C11a–N3a–C12a	-169.6 (2)	C3b–C11b–N3b–C12b	178.9 (2)
C4a–C3a–C11a–N3a	100.8 (3)	C4b–C3b–C11b–N3b	89.2 (3)
C19a–C12a–C13a–C18a	-99.7 (3)	C19b–C12b–C13b–C18b–125.7 (3)	

Table 2
Hydrogen-bond geometry (Å, °).

<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
N3a—H3...N1b ⁱ	0.90 (3)	2.31 (3)	3.189 (3)	165.6 (2)
N3b—H3'...N2a	0.87 (2)	2.68 (2)	3.508 (3)	159.6 (19)
C11b—H11'...C11b	0.98 (2)	2.641 (19)	3.067 (3)	106.3 (13)
C11a—H11...C11a	1.00 (3)	2.76 (2)	3.044 (3)	97.4 (14)

Symmetry code: (i) *x*, *y* − 1, *z*.

All H atoms were freely refined except for the methyl H atoms bonded to atom C19, for which C—H = 0.96 Å and $U_{iso}(H) = 1.5U_{iso}(C)$.

Data collection: *KappaCCD Server Software* (Nonius, 1998); cell refinement: *DENZO* and *SCALEPACK* (Otwinowski & Minor, 1997); data reduction: *DENZO* and *SCALEPACK*; program(s) used to solve structure: *SIR2004* (Burla *et al.*, 2005); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997); molecular graphics: *ORTEP-3* (Farrugia, 1997) and *PLATON* (Spek, 2003); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 1999) and *enCIFer* (Allen *et al.*, 2004).

We thank Professors A. Guehria-Laidoudi and F. Balegroune, Laboratoire de Cristallographie Thermodynamique, USTHB, for providing diffraction facilities, and the Centre Universitaire de Khenchela for financial support.

References

- Allen, F. H., Johnson, O., Shields, G. P., Smith, B. R. & Towler, M. (2004). *J. Appl. Cryst.* **37**, 335–338.
- Benali-Cherif, N., Cherouana, A., Bendjeddou, L., Merazig, H., Bendheif, L. & Bouchouit, K. (2002). *Acta Cryst.* **E58**, o156–o157.
- Benali-Cherif, N., Dokhane, S. & Abdaoui, M. (2002). *Acta Cryst.* **E58**, o723–o725.
- Bhanu-Prasad, B. A., Bisai, A. & Singh, V. K. (2004). *Tetrahedron Lett.* **45**, 9565–9567.
- Burla, M. C., Caliandro, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Polidori, G. & Spagna, R. (2005). *J. Appl. Cryst.* **38**, 381–388.
- Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
- Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.
- Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* **A39**, 876–881.
- Heide, L. & Bogl, V. (1986). *Food Lab. Newsl.* **5**, 12–16.
- Jackson, A. & Meth-Cohn, O. (1995). *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* pp. 1319–1320.
- Joseph, B., Darro, F., Behard, A., Lesur, B., Collignon, F., Decaestecker, C., Frydman, A., Guillaumet, G. & Kiss, R. (2002). *J. Med. Chem.* **45**, 2543–2555.
- Kansagra, B. P., Bhatt, H. H. & Parikh, A. R. (2000). *Indian J. Heterocycl. Chem.* **10**, 5–8.
- Kedjadja, A., Moussaoui, F., Debache, A., Rhouati, S. & Belfaitah, A. (2004). *J. Soc. Alger. Chim.* **14**, 225–233.
- Laalaoui, K., Bendjeddou, D., Menasra, H., Belfaitah, A., Rhouati, S. & Satta, D. (2003). *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.* **41**, 255–264.
- Menasra, H., Debache, A., Rhouati, S. & Belfaitah, A. (2004). *J. Alger. Med.* **13**, 73–76.
- Menasra, H., Kedjadja, A., Debache, A., Rhouati, S., Carboni, B. & Belfaitah, A. (2005). *Synth. Commun.* **35**, 2779–2788.
- Meth-Cohn, O. (1993). *Heterocycles*, **35**, 539–557.
- Meth-Cohn, O., Rhouati, S., Tarnowski, B. & Robinson, A. (1981). *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, pp. 1537–1543.
- Moussaoui, F., Belfaitah, A., Debache, A. & Rhouati, S. (2002). *J. Soc. Alger. Chim.* **12**, 71–78.
- Nardelli, M. (1995). *J. Appl. Cryst.* **28**, 659.
- Nonius (1998). *KappaCCD Server Software*. Nonius BV, Delft, The Netherlands.
- Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997). *Methods in Enzymology*, Vol. 276, *Macromolecular Crystallography*, Part A, edited by C. W. Carter Jr & R. M. Sweet, pp. 307–326. New York: Academic Press.
- Rezig, R., Chebah, M., Rhouati, S., Ducki, S. & Lawrence, N. (2000). *J. Soc. Alger. Chim.* **10**, 111–120.
- Schroderet, M. (1989). *Pharmacology*, **1**, 636 and 747.
- Sheldrick, G. M. (1997). *SHELXL97*. University of Göttingen, Germany.
- Solomon, W. (1970). *The Chemistry of Alkaloids*, edited by S. W. Pelletier, p. 301. New York: Van Nostrand Reinhold.
- Spek, A. L. (2003). *J. Appl. Cryst.* **36**, 7–13.
- Steiner, Th. (1996). *Crystallogr. Rev.* **6**, 1–57.
- Williams, R. M. (1989). *Organic Chemistry Series*, Vol. 7, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, edited by J. E. Baldwin, and P. D. Magnus. Oxford: Pergamon Press.

Résumé :

Dans le cadre de l'axe de recherche développé dans notre laboratoire et consacré à la synthèse et à l'évaluation biologique de dérivés nouveaux de la quinoléine, le travail entrepris à travers ce mémoire, est orienté vers la préparation de dérivés nouveaux hétérocycliques polyfonctionnels comportant le motif quinoléine et également vers la synthèse d' α -aminonitriles, précurseurs d' α -aminoacides, associés à un noyau quinolye.

Le premier chapitre, est consacré à la synthèse de quelques dérivés de 3-formylquinoléines différemment substituées (**2.a-f**) lesquels sont obtenus par action du réactif de Vilsmeier sur les acétanilides correspondants (**1.a-f**).

Dans le deuxième chapitre, quelques nouveaux dérivés de 3-cyanopyridines et pyridin-2-ones associés au motif quinoléine ont été préparés par des méthodes simples et pratiques. Nous avons exploré deux voies d'accès distinctes, une synthèse directe (*one pot*) en combinant trois réactifs (aldéhyde, cétone et composé à méthylène activé) en présence d'une source d'ammoniac suivant la réaction de A. Hantzsch (réaction à multi-composants) pour la préparation des composés **3.a-f**, et **4.a-d**. La seconde approche est classique, elle consiste en une division séquentielle de la réaction (deux étapes distinctes avec isolation des produits) selon deux voies différentes : formation de dérivés de (2-chloroquinoléin-3-yl) acrylonitrile **5.a-f** puis ajout du dérivé de l'acétophénone et préparation de chalcones suivie d'addition de dérivé à méthylène activé (malononitrile et cyanoacetate d'éthyle).

Le troisième chapitre porte sur la préparation de quelques dérivés nouveaux d' α -aminonitriles (**7.a-h**), précurseurs d' α -aminoacides, suivant la réaction de Strecker (addition d'ion cyanure aux imines correspondantes **6.a-h**). Nous avons également procédé à la préparation d'une imine optiquement active par l'utilisation de copule chirale ((*S*)-(-)- α -methylbenzylamine). L'addition de *t*-Bu(Me)₂SiCN conduit à un mélange de deux diastéréoisomères (composé **7.h**, 84%) *S,S* et *R,S* dans un rapport de 62:38. La stéréochimie relative du produit majoritaire **7.ah** (*S,S*) a été déterminée suite à une étude par diffraction des rayons X. La version asymétrique et l'extension de cette réaction seront les futures recherches.

Tous les produits préparés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (¹H NMR, ¹³C NMR, IR) et la configuration du composé 7.ah a été déterminée par les rayons X.

Mots clés. Quinoléines, réactif de Vilsmeier, réaction de Hantzsch, Pyridines, réaction de Strecker, α -aminonitriles.

Abstract :

In continuation of our interest in the synthesis and the biological evaluation of quinoline derivatives and based on our research program which include the synthesis of polyfunctionals heterocyclic molecules, we report in the present work some synthesis of new compounds containing a quinoline moiety.

The first chapter is devoted to the synthesis of substituted quinolines (**2.a-f**) starting from the corresponding anilide derivatives (**1.a-f**), by involvement of the Vilsmeier reagent formed *in situ* via O.Meth Cohn's procedure.

In the second chapter, some new 3-cyanopyridines and pyrid-2-ones quinoline derivatives (compounds **3.a-f**, **4.a-d**) were prepared by simple and practical method which consisted in a multi-component reaction (Hantzsch's reaction) which consisted in a direct synthesis (*one pot*) by combining of three reagents (aldehyde, ketone and activated methylene compounds) in absolute ethanolic solution and in the presence of ammoniac source (23-50%). We are also explored two others reaction pathways by detailing the steps of the formation of products. The first one is a reaction condensation of (2-chloroquinolin-3-yl) acrylonitril derivatives (compounds **5.a-f**) which prepared by Knoevenagel reaction type. The treatment of compound **5.e** with acetophenone derivative afforded **3.e** with 40% of yield (addition-cyclisation). The second way consists in a Michael addition of chalcone (quinolylaryl α,β -insaturated ketone) to ethyl cyanoacetate which led to compound **3.f** (26%).

We decated in the third chapter, to the preparation of some new α -aminonitrile quinolines (**7.a-h**) using a Strecker's reaction type with the corresponding imines (**6.a-h**) as starting materials and *t*-Bu(Me)₂SiCN as cyanide source, yields are good. In the other hand we have explored the influence of cyanide addition to chiral imine (**6.h**) using chiral amine (*S*)-(-)- α -methylbenzylamine. This reaction led to a mixture (**7.h**, 84%) of two diastereoisomeres (*S,S* and *R,S*) respectively in 62:38 ratio . The relative stereochemistry of the major product **7.ah**, which was separated by fractionnal cristallisation from the resulting mixture, was determined by X-ray confirming the (*S,S*) configuration. The asymmetric version and the extension of this reaction will be the future research.

The structures of *all products were established by usual spectroscopic methods* (¹H NMR, ¹³C NMR, IR) and RX for diastereoisomer **7.ah**.

Key words. Quinolines, Vilsmeier reagent, Hantzsch reaction, Pyridines, Strecker reaction, α -aminonitriles.

ملخص :

يندرج هذا البحث في إطار البرنامج المسطر من طرف مخبرنا ، و الذي يتمثل في إصطناع مشتقات كينولينية جديدة . إستكمالا لهذا البرنامج ، قمنا بتحضير بعض المشتقات الكينولينية الجديدة.

تم في الفصل الأول، إصطناع مشتقات 2-كلورو-3-فورميل كينولين بمفاعلة الأسيتانيليدات الموافقة مع مفاعل Vilsmeier وفق طريقة O.Meth Cohn ، حيث تم إصطناع ست مشتقات كينولينية (2.a-f) ، إستعملت فيما بعد كمادة أولية .

في الفصل الثاني، قمنا بتحضير بعض مشتقات الأمينوبيردين و البيريد-2- أون كينولينية جديدة (3.a-f و 4.a-d)، بطريقة بسيطة و سهلة تتمثل في التفاعل متعدد المركبات (مشتق الكينولين، المالونتريل أو سيانوأسيتات الإيثيل و مشتق الأسيتوفينون) وفق طريقة (Hantzsch). كما تطرقنا إلى إصطناع مثل هذه المركبات على مرحلتين و بطريقتين مختلفتين، مروراً بوسائط التفاعل. الطريقة الأولى، إنطلاقاً من مشتقات الأكريلونتريل 5.a-f المحضرة وفق تفاعل Knoevenagel كمرحلة أولى، و في وجود مشتق الأسيتوفينون و أسيتات الأمونيوم تتبع هذه الأخيرة بالألية إضافة-تحلق كمرحلة ثانية حيث حصلنا على المركب 3.e (40%) . بينما في الطريقة الثانية حصلنا على المركب 3.f (26%)، وفق تفاعل الإضافة Michael، إنطلاقاً من الشالكون الكينوليني المحضر و سيانوأسيتات الإيثيل في وجود أسيتات الأمونيوم.

تم في الفصل الثالث، إصطناع بعض مشتقات α -أمينونتريل كينولينية جديدة (7.a-f) بواسطة تفاعل Strecker إنطلاقاً من الإيمينات الكينولينية (6.a-h) في وجود $t\text{-BuMe}_2\text{SiCN}$ ، بمرود جيد. كما قمنا بدراسة تأثير تفاعل إضافة أيون CN^- على الإيمينات التي تحتوي على مركز كيرالي (6.h) وتم تحضير المركب (7.h) (84%) و المتكون من الماكبين (S,S) و (R,S) بنسبة 62:38. حيث فصل الماكب (S,S) بواسطة البلورة بالتجزئة و حدد تشكيله الفراغي بالأشعة السينية RX. و بهذا تفتح هذه النتائج آفاقاً مستقبلية لمواصلة البحث في الإصطناع الامتناظر.

تم التعرف على بنية كل المركبات المصطنعة بإستعمال الطرق الطيفية المعتادة (IR, RMN^1H , RMN^{13}C) و حددت البنية الفراغية للمركب 7.ah بالأشعة RX .

مفاتيح اللفظ

مفاعل فيلزماير، كينولين، تفاعل Hantzsch، تفاعل Strecker، α -أمينونتريل.