

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



CENTRE UNIVERSITAIRE LARBI BEN M'HIDI OUM EL BOUAGHI
INSTITUT DES SCIENCES EXACTES
DERARTEMENT DE CHIMIE.

MEMOIRE

1^{er} ep: CH-136-740

PRESENTE POUR OBTENIR LE DIPLOME DE MAGISTER

EN CHIMIE PHARMACEUTIQUE



Thème

**SYNTHESE ET REACTIVITE DES DERIVES DE LA QUINOLEINE :
PREPARATION DES AMINES ET DES OXAZIRIDINES**

PAR
MAHDI FATIHA

Devant le Jury :

Président	A. DEBACHE	M.C	Univ.Mentouri	Constantine
Rapporteur	S. RHOUATI	Prof	Univ.Mentouri	Constantine
Examineur	K. LAAMARA	Prof	Centre.univ.	O.E.B
Examineur	Dj. BELKACEMI	Prof	Centre.univ.	O.E.B

Soutenu le 07 juillet 2005

06A
26

Remerciements

Ce travail a été effectué au sein du laboratoire « *des substances naturelles d'origine végétale et de synthèse organique* », à l'Université Mentouri-Constantine sous la direction scientifique de monsieur **S. RHOUATI**, professeur à l'Université Mentouri –Constantine , à qui je dois toute ma reconnaissance , pour m'avoir offert l'opportunité de travailler sous son encadrement.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à monsieur **A. DEBACHE** , maître de conférence à l'Université Mentouri- Constantine, de m'avoir m'intégrée dans son groupe de recherche. Merci Pour sa confiance, sa disponibilité et les conseils qu'il m'a prodigués tout au long de ce travail. Je tiens aussi à le remercier pour l'honneur qu'il m'a fait d'avoir accepté de présider le jury de ce travail.

Mes remerciement les plus vifs vont également à monsieur **K. LAAMARA** et monsieur **DJ. BELKACEMI** , professeurs au centre universitaire Larbi ben M'hidi d'avoir accepté de juger ce travail.

Mes remerciements les plus chaleureux s'adressent à l'équipe de recherche du laboratoire de synthèse organique, pour leur accueil, leur aide ainsi que leur amitié .

Je remercie aussi le personnel du laboratoire de « *chimie appliquée et technologie des matériaux* » du Centre Universitaire Larbi Ben M' hidi d'Oum El Bouaghi, pour leur disponibilité.

Mes remerciements vont également au bureau d'informatique des frères **NAOUN** pour l'aide qu'ils m'ont donnée pour réaliser se travail.

A la fin, je tiens à remercier tout ceux qui m'ont aidée de près ou de loin, pour réaliser ce modeste memoire. Je les remercie pour leurs présence , leur amour ainsi que leur soutien.

Notes Techniques

Au cours de ce travail, L'appareillage suivant a été utilisé :

R.M.N

L'appareil utilisé est un Bruker avance DPX à transformée de Fourier, Travaillant à 250 MHz pour RMN ^1H et à 62,9 MHz pour RMN ^{13}C du déplacement chimique, Université Mentouri-Constantine les abréviations s, d, dd, ddd, m désignent respectivement singulet, doublet, doublet dédoublé, doublet dédoublé dédoublé et multiplet

I.R

Spectrométrie à transformée de Fourier Shimadzu FIR- 8201pc en utilisant des pastilles KBr pour les produits solides.

Chromatographie

Les chromatographies sur colonnes ont été effectuées avec du gel de silice 60 Merck. Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées avec des plaques Merck en aluminium d'épaisseur 0,2 mm.

Températures de fusion

Les températures de fusion ont été prises à l'aide d'un appareil à capillaires fine control Electrothermal capillary.

Les agents de séchage

- (POCl_3) est distillé sur P_2O_5 .
- DMF est séché et distillé sur tamis moléculaire (4A°).
- THF et l'éther sont distillés sur sodium / Benzophénone.

Abréviation

Ac₂O	Anhydride acétique.
AcONa	Acétate de Sodium
POCl₃	Oxychlorure de phosphore.
DMF	N, N- diméthyl formamide
<i>i- Pr</i>	iso-propyle.
<i>t- Bu</i>	Tertiobutyle.
NaBH₄	Borhydrure de sodium.
THF	Tetrahydrofurane.
Boc-	Ter-butoxycarbone.
<i>m</i>-CPBA	Acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque.
Me	Méthyle
Ph	Phényle.
Eq.	Equivalent.
<i>T_f</i>	Température de fusion.
Rdt	Rendement.
T.A	Température ambiante.
IR	Infra- rouge.
RMN	Résonance magnétique nucléaire.
ppm	Partie par million.
MeCN	Acétonitrile.
CHCl₃	Chloroformé.

Table des matières

Introduction générale	1
Bibliographie	3
Chapitre I : Synthèse des dérivés quinoléiques	
I-1- Introduction	4
I-2- Propriétés pharmacologiques de quelques dérivés de la quinoléine :	4
I-3- Quelques méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine :	7
I-4- Résultats et discussion :	12
I-4-1- Synthèse des Arylacetamides :	12
I-4-2- Synthèse des dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine :	13
I-5- Conclusion	17
Partie expérimentale	
A/.Préparation des Arylacetamides:	18
B/. Préparation des dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine:	20
Bibliographie	24
Chapitre II Les aminoquinoléines	
II-1- Introduction	27
II-2- Les propriétés pharmacologiques de quelques aminoquinoléines	27
II-3- Quelques méthodes de synthèse des amines :	29
II-4- Résultats et discussion :	35
II-4-1- Synthèse des imines:	35
II-4-2- La synthèse des aminoquinoléines :	38
II-5- Conclusion	40
Partie expérimentale	
A/-Préparation des imines :	42
B/-Preparation des aminoquinoléines :	44
Bibliographie	48

Chapitre III : Synthèse des dérivés d'oxaziridines quinoléiques

III-1- Introduction	50
III-2- La réactivité des oxaziridines :	50
III-3- Quelques méthodes de synthèse des dérivés oxaziridiniques :	54
III-3-1- La synthèse des N-F, N-Cl, N-Alkyl et N-aryloxaziridines :	54
III-3-2- La synthèse des N-sulfonyloxaziridines :	56
III-4- Résultats et discussion :	57
III-4-1- Synthèse des oxaziridines quinoléiques	57
III-5- Conclusion	60
Partie expérimentale	
A.1 Préparation des oxaziridines quinoléiques.	61
Bibliographie	64
Conclusion Générale	65
Annexes	
Résumés	

***INTRODUCTION
GENERALE***

Introduction générale :

Les substances naturelles constituent 30% des principes actifs utilisés en thérapie. A l'origine de la plupart, on trouve des médecines indigènes qui ont pu observer l'activité de substances oxogènes sur l'organisme humain. Historiquement, nous devons à cette approche un grand nombre de médicaments dont la plupart ont été obtenus de plantes auxquelles la médecine populaire attribuait des vertus thérapeutiques, de même la Quinine[1] et la Quinidine [2] qui sont des dérivés quinoléiques isolés de l'écorce d'une plante appelée *Quinquina* [3] utilisés depuis longtemps pour leur effet antimalarique. Pour des raisons purement pharmacologiques des générations de biologistes, chimistes et pharmaco-chimistes, se sont intéressés à la découverte de nouvelles molécules chefs de fil (prototype) et la transformation chimique des molécules actives connues, dont on espère une activité plus puissante avec une action plus spécifique et moins toxique.

Les différentes voies de recherche ont permis, non seulement, de synthétiser des molécules à activité biologique plus puissantes, mais aussi des copies possédant des propriétés thérapeutiques totalement nouvelles inexistantes dans les molécules originales. Ces progrès récents ont permis de synthétiser des dérivés quinoléiques qui sont largement utilisés dans la thérapie comme antibiotiques tel l'Oxyquinoléine, antiseptique et l'Hydroxyquinoléine [4], bactéricides à spectre microbien étendu tel le Nibiol [5] et beaucoup d'autres dérivés utilisés comme antalgiques [6] ou dans le traitement de certaines allergies et tumeurs cancéreuses [7, 8].

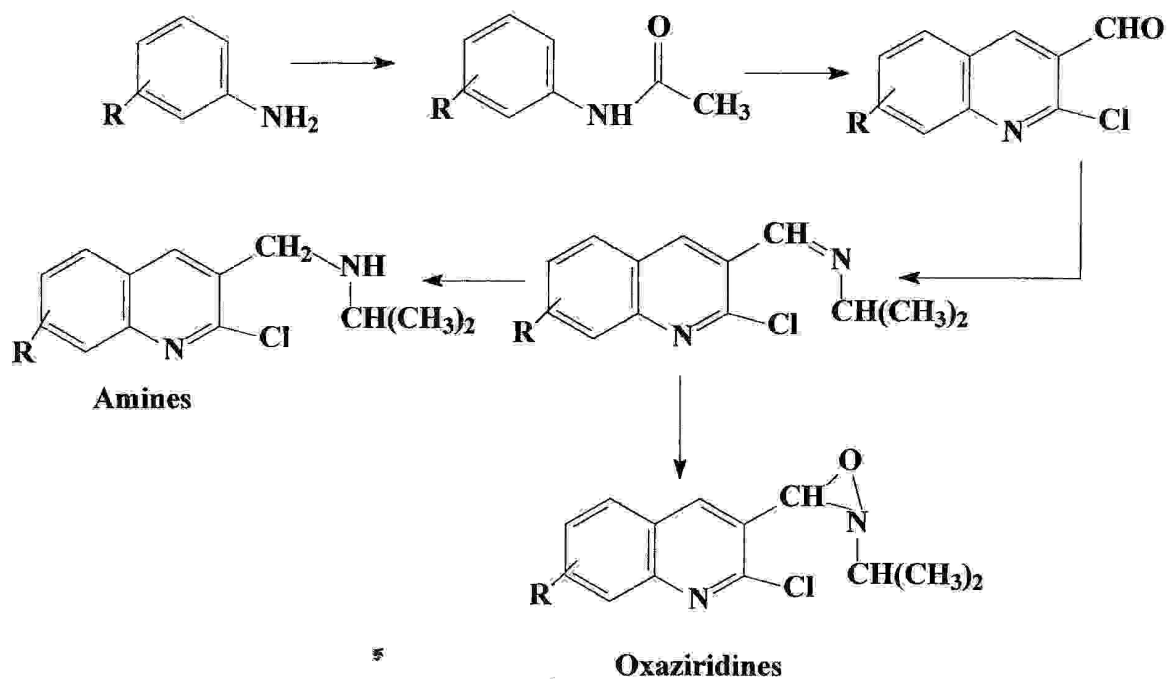
Suivant un axe de recherche développé depuis quelques années, au sein du laboratoire «des produits naturels d'origine végétale et de synthèse organique du département de chimie de la faculté des sciences de l'université Mentouri-Constantine» [9, 10, 11], dont le but de la synthèse et l'évaluation biologiques des dérivés de la quinoléines, nous essayons dans notre travail de préparer quelques dérivés quinoléiques et ensuite d'y introduire des groupements fonctionnels. Notre sujet de travail est divisé en trois parties.

Dans la première partie nous allons préparer des dérivés quinoléïques **b** issus de l'action du réactif de **Vielsmeier** (DMF/ POCl_3) sur les arylacétamides correspondants.

La deuxième partie est consacrée à la synthèse de quelques aminoquinoléïnes **d** obtenues par la réduction des imines correspondantes par le borhydrure de sodium (NaBH_4) en milieu acide sulfurique (H_2SO_4).

Dans la dernière partie nous nous intéresserons à la synthèse de quelques oxaziridines quinoléïques **e** en traitant les imines **c** par l'acide *métachloroper* benzoïque (m-CPBA.).

Le schéma réactionnel que nous avons suivi se résume comme suit :



BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- [1] N.L. Allinger ; M.P. Cava ; Donc. De Jong ; C.R. Johnson ; N.A. Lebel and C.Stevens, In «*Chimie organique* », Ediscience / Mc Graw. Hill.,**1975**, 774.
- [2] H. Breuer, «*Atlas de chimie* ». Ed 1., **2000**, 412.
- [3] F. Dorvant, In «*L'officine* », XXI Edition., **1982**, 331- 1336.
- [4] D. Brton and D. Ollis, In «*Compréhensive Organique Chemistry* » Lst. Ed, 1979, 4, 160 -190.
- [5] F. Dorvault, In «*L'officine* », XXI Edition., **1982**, 346.
- [6] M. Schrodret, «*Pharmacologie* », **1989**, 1, 636- 747.
- [7] B. Joseph ; F. Darro ; A. Behard, *J. Med. Chem.*, **2001**, C- K.
- [8] J.C. Bergh ; A. Lazovios ; G. Somogyi ; L. Lengyel ; J.Feher ; *Cancer Invest*, **1997**, 15, 204.
- [9] R. Rezig ; M.Cebah ; S. Rhouati ; S. Ducki ; N. Laurence, *J. Soc. Alger. Chem.*, **2002**, 12, 71.
- [10] F. Moussaaoui ; A. Belfatah ; A. Debeche ; S. Rouati., *J. Soc. Alger. Chem.*, **2002**, 12, 71.
- [11] K. Laalaoui ; D. Ben djeddou ; H. Menasra ; A. Belfaitah ; S. Rhouati ; D. Satta, *J. Egypt. Ger, Soc.*, **2001**, **2003**.

CHAPITRE I

SYNTHESE DES DERIVES DE LA QUINOLEINE

I-1	Introduction
I-2	Propriétés pharmacologiques de quelques dérivés de la quinoléine
I-3	Quelques méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine
I-4	Résultats et discussion
I-5	Conclusion
	Partie expérimentale
	Bibliographie

1.1- Introduction :

Le noyau quinoléique, la pyridine combinée avec le benzène, et présent dans plusieurs dérivés naturels et synthétiques, comme il entre dans la composition de plusieurs produits qui ont prouvé des effets biologiques très importants, parmi ces produits on cite la quinoléine.

Les dérivés naturels de la quinoléine sont connus depuis longtemps pour leurs effets thérapeutiques divers. La Quinine et la Quinidine, extraits naturels d'une plante connue sous le nom de *Quinquina* [1, 2], sont représentés comme les plus anciens et les plus connus des dérivés de la quinoléine, ils ont été utilisés comme des antimalarique[2].

Certains autres dérivés de la quinoléine ont trouvé une large application dans le domaine thérapeutique [3], comme des bactéricides [4], des antibiotiques [5] et aussi dans le traitement de certaines allergies et tumeurs cancéreuses [6, 7].

Pour cette importance biologique représentée par les dérivés de la quinoléine [8,9,10], plusieurs recherches ont été orientées vers le développement de la synthèse des composés originaux qui ont prouvé un effet biologique comme le N-alkyl-4-hydroxyquinoléine-3-carboxamide [5,11] qui est un analgésique très puissant, il est efficace aussi pour les troubles gastro-intestinaux et le 5-chloro-8-hydroxy-7-iodo-quinoléine (Clioquinol) [12] utilisé comme antiseptique intestinal.

1.2- Propriétés pharmacologiques de quelques dérivés de la quinoléine :

Les dérivés quinoléiques présentent des effets biologiques divers tel que :

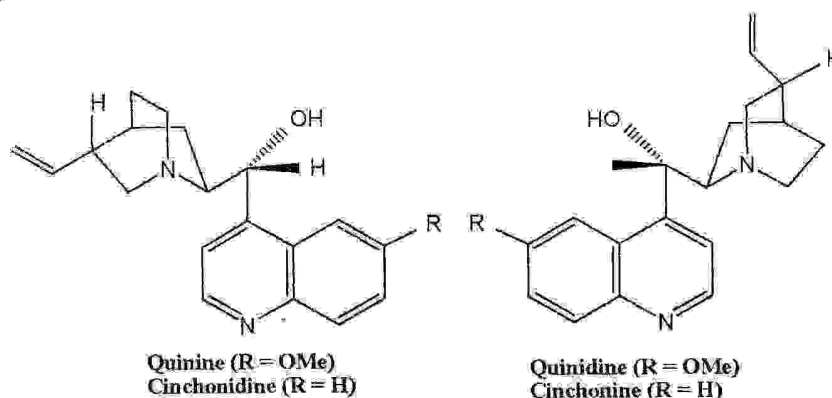
- La Quinine : C'est le plus ancien et le plus connu des dérivés quinoléiques, elle a été synthétisée pour la première fois en 1944 par **Woodward**, mais celle obtenue naturellement de la plante *quinquina* [13] et également utilisée. La Quinine est un toxique cellulaire agissant sur les protozoaires.

Sa toxicité pour les plasmodium, explique ses propriétés antimalariques [3], elle agit essentiellement sur la forme asexuée du parasite, c'est un schizonticide qui agit par fixation sur l'ADN des Schizontes.

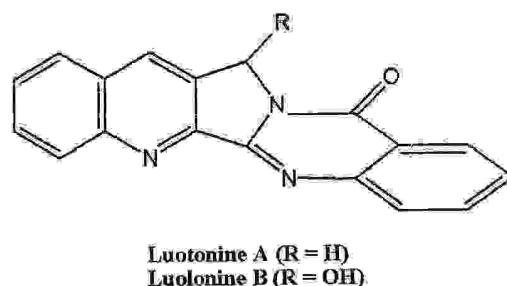
A forte dose la quinine est un déprimeur du système nerveux central et provoque des troubles cardio-vasculaires [14].

- La Quinidine : c'est un antiarythmique [13] qui freine l'entrée du sodium dans la cellule et réduit la vitesse de dépolarisation cellulaire. Elle prolonge la durée du potentiel d'action.

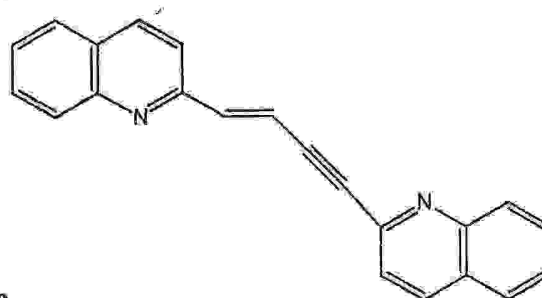
Diminuant l'excitabilité, déprimant la conduction, ralentissant la fréquence cardiaque, elle s'oppose aux hyperautomatismes.



Parmi les plantes utilisées dans la médecine traditionnelle chinoise, on trouve la *Peganum nigellastum* utilisée dans le traitement de certaines maladies telles le rhumatisme, l'abcès et l'inflammation [15]. Les travaux de recherches faits sur sa partie aérienne, a permis l'extraction de nouveaux pyrroloquinolazolinequinoléines les Luotonine A et B, dont le premier a prouvé des propriétés cytotoxiques envers des cellules leucémie P-300 de souris [16].

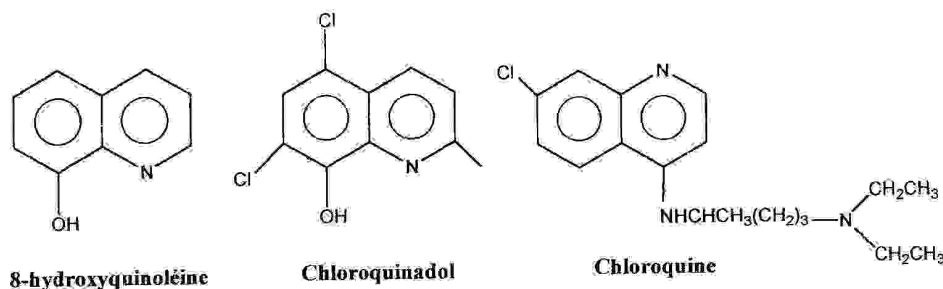


Les dérivés quinoléiques substitués en position 2, isolés d'une plante bolivienne, *Galigea longiflora* [17], ont montré une activité leishmanicide intéressante *in vivo* et *in vitro*, ce qui a permis la réalisation de nombreuses synthèses de ces dérivés [18,19] dont certains ont montré des propriétés thérapeutiques importantes [20,21], comme le produit ci-dessous.

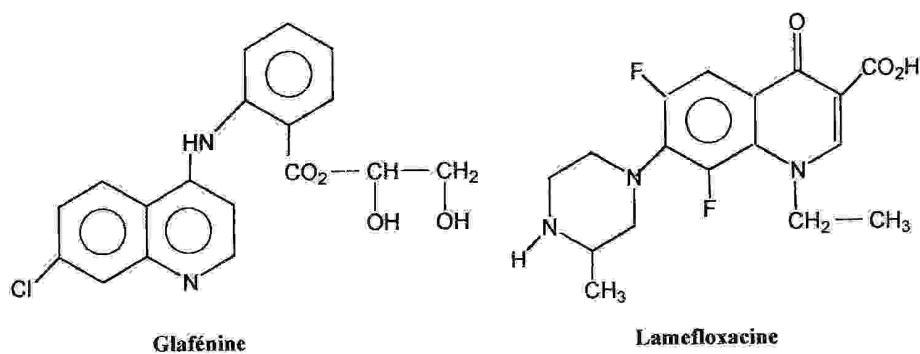


1,4 diquinoléinyl 3-butène-1-ène

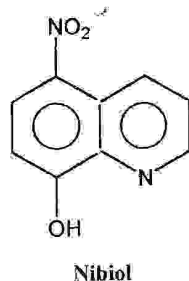
Plusieurs autres dérivés quinoléiques ont montré une grande efficacité dans le traitement de plusieurs maladies tel le 8-hydroxyquinoléine [22] utilisé comme un anti-bactérien, le chloroquine [23], un anti-paludique et le Chloroquinadol [24] comme un antibactérien, utilisé dans la gynécologie.



En plus de la Tomefloxacin [25], considérée comme étant un pathogène même plus efficace que la Pénicillines et le Ephalosporim, on trouve aussi la Glafénine (acide 2- [(7-chloro-4-quinoliny)] aminobenzoïque-2,3-dihydroxypropyl ester) qui est un anti-paludique et un antalgique non morphinique puissant.



De même pour le Nibiol (8-hydroxy-5-nitroquinoléine) [27] qui est un bactéricide de spectre microbien étendu, utilisé également dans le traitement des infections urinaires et rénales.



I.3- Quelques méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine :

La synthèse de la quinoléine était réalisée pour la première fois à la fin du 19^{ème} siècles par **Skramp** [28] à partir de l'aniline et l'acroléine selon le schéma réactionnel suivant (schéma 1) :

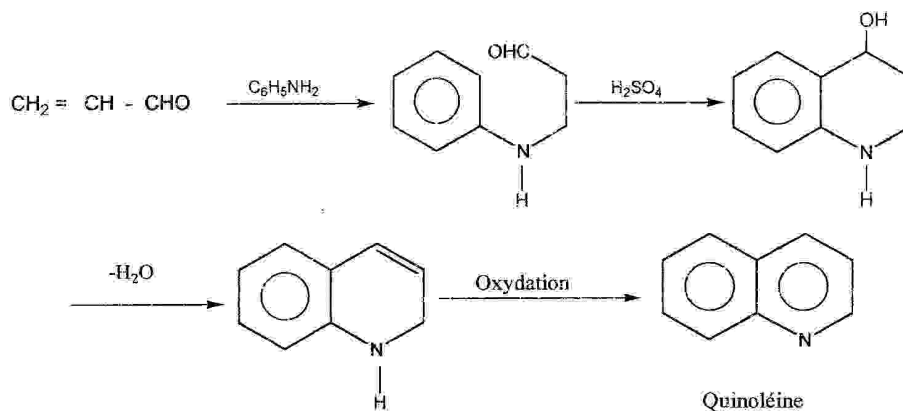


Schéma 1

- Réaction de Combes [29]:

Les composés obtenus à partir de la condensation arylamine avec le 1,3-dicéto en présence de H₂SO₄ concentré, donnent les dérivés de la quinoléine selon la réaction de **Combes**, comme le montre l'exemple de la condensation de l'aniline avec l'acétyl-acétone pour obtenir le 2,4-diméthylquinoléine, l'exemple est illustré dans le schéma 2 :

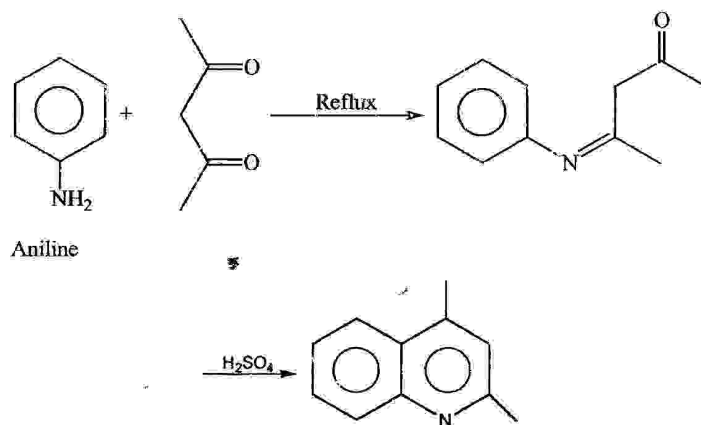


Schéma 2

On peut obtenir des composés quinoléiniques à partir de la réaction d'une aniline substituée, avec un composé carbonyle [30]. Dans l'exemple suivant on remarque que l'aniline

donne une imine avec le groupement carbonyle du 2-butanone, suivit d'une cyclisation intramoléculaire pour donner le 2-éthylphénylquinoléine avec un rendement de 71% (schéma 3):

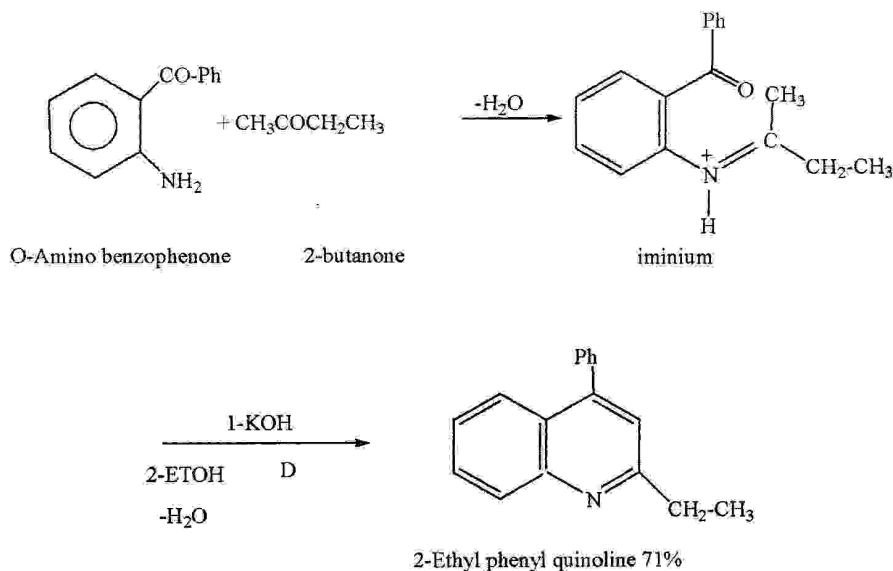


Schéma 3

- Le réactif de Vielsmeier:

L'utilisation du réactif de **Vielsmeier** (DME, POCl₃), représente une méthode très efficace pour la synthèse des dérivés quinoléiques [31] comme le montrent plusieurs études faites par **Fisher** et **Miller**, complétées par des études de **Vielsmeier** qui ont permis la synthèse du 2-chloro-3-cyanoquinoléine par cyclisation de l'acétanilide correspondant en présence du réactif de **Vielsmeier** et un chlorhydrate de hydroxylamine [32]. Parmi les meilleures publications dans ce domaine de synthèse on trouve celles faites par **Otto Meth-Cohn** et son groupe [33], qui ont pu synthétiser plusieurs composés tel le 2-chloro-7-méthoxyquinoléine à partir du 3-méthoxyacétanilide en présence de 1,1,2,2-tétrachloroéthane et le réactif de **Vielsmeier** avec un rapport de (1/3) et le composé 2-chloro-3-formylquinoléine en utilisant un excès de l'oxychlorure de phosphore avec un rapport de (3/7) [34] comme le montre le schéma 4 :

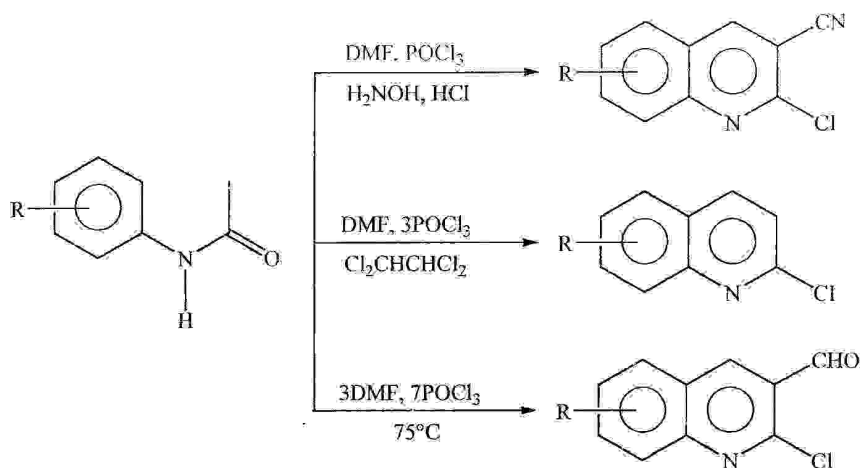


Schéma 4

Les résultats obtenus par **Meth-Cohn** et **Coll** [33, 34,35] ont facilité la tâche pour la synthèse des dérivés originaux du 2-chloro-3-formylquinoléine à partir d'une réaction entre l'acétanilide correspondant et le réactif de **Veilsmeier** (schéma 5):

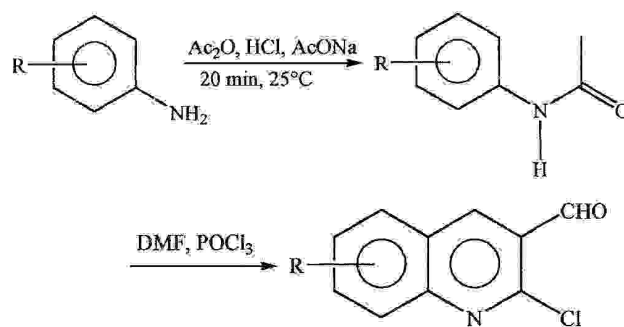
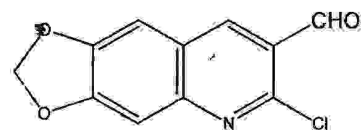
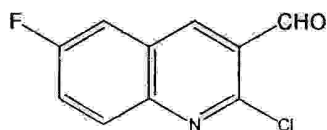


Schéma 5

Ce qui a permis la synthèse des dérivés quinoléiques [36,37], dont certains sont originaux tel :



2-chloro-6,7-dioxyméthyl-3-formyl quinoléine



2-chloro-6-fluoro-3-formyl quinoléine

Une méthode de synthèse des dérivés quinoléiques présentée par **Stya Paul et Coll [38]** a été appliquée à les produits synthétisés par **Otto Meth-Cohn [39]**, qui consiste à refaire la réaction dans des fours à micro-ondes à 170 °C où les réactifs sont portés sur le gel de silice utilisé comme réacteur support, ce qui a permis la synthèse des dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléines après 2.5 min, avec des bons rendements (Schéma 6):

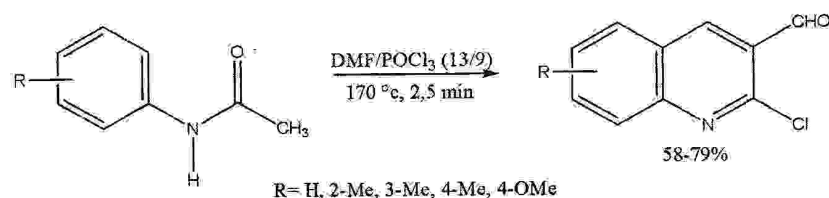


Schéma 6

L'action du réactif de **Vielsmeier** sur les dérivés de l'isoxazole tel le 5-hydroxy-3-aryloxazole donne des composés du 3-formylquinoléine avec des rendements de l'ordre de 60% [40], la réaction est illustrée dans le schéma 7 :

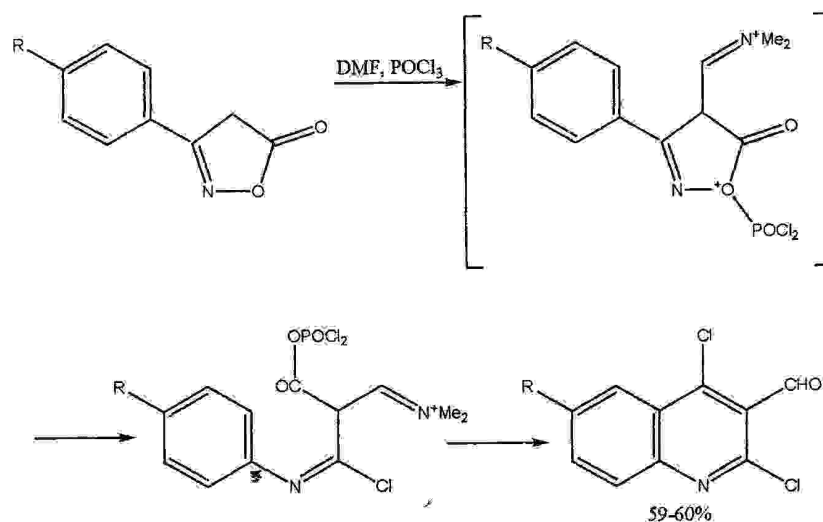
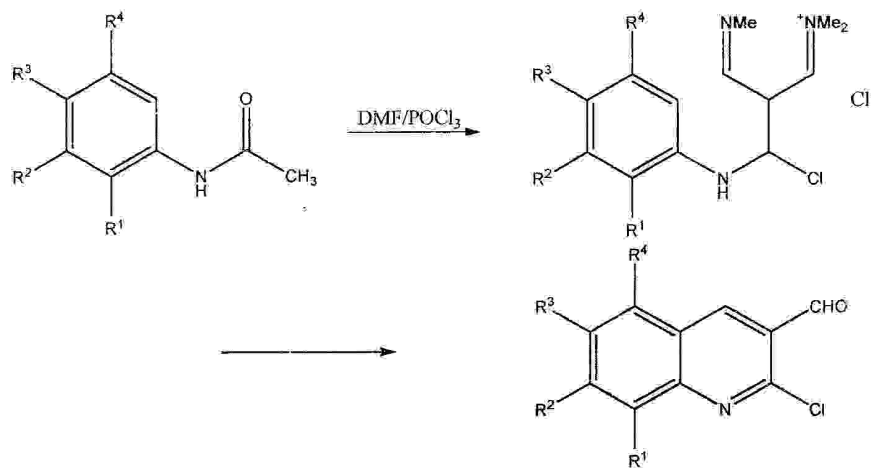


Schéma 7

Dans ce qui suit au cours de cette première partie, nous allons préparer quelques dérivés quinoléiques, en faisant réagir les phénylacétamides correspondant avec le réactif de **Vielsmeier** suivant le schéma réactionnel (Schéma 8), les résultats obtenus seront ensuite discutés et commentés.

**Schéma 8**

I-4- Résultats et discussion :

Dans ce premier chapitre, nous avons procédé à la préparation de quelques dérivés de l'acétanilide, obtenus par l'action de l'anhydride acétique et l'acétate de sodium sur l'aniline et quelques uns de ses dérivés.

La réaction de cyclisation des arylacétamides préparés, en présence du réactif de **Vielsmeier**, d'un rapport de (2.5 DMF, 7 POCl₃), suivant la méthode de **Otto Meth-Cohn [33]**, nous a permis d'obtenir des dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine correspondants.

I-4-1- Synthèse des arylacétamides :

L'acétylation de l'aniline et quelques uns de ses dérivés étaient réalisés en milieu acide, par l'action de l'anhydride acétique ainsi que l'acétate de sodium avec un chauffage à 50 °C pendant 25 min, la réaction est représentée par le schéma 9 :

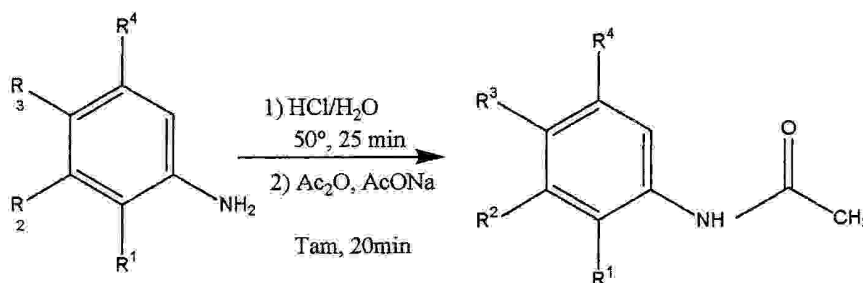


Schéma 9

Les produits obtenus sont purifiés par recristallisation dans un mélange (20%éthanol-80% eau) leurs propriétés physiques ainsi que les rendements obtenus sont englobés dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Arylacétamide : températures de fusion et rendements.

Composé	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Tf (°C)	*Rdt (%)
a.1	H	H	H	H	113-114	83
a.2	CH ₃	H	H	H	112-113	73
a.3	H	H	CH ₃	CH ₃	130-132	53
a.4	H	Cl	H	H	**	**

**remarque : le composé a.4 est commercial.

*Rendements des produits purs après recristallisation.

L'identification des arylacétamide préparées et réalisées par les méthodes spectroscopiques infrarouge, RMN (^1H , ^{13}C)

I-4-2- Synthèse des dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine :

L'obtention des dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine était réalisée par la réaction des dérivés du arylacétamide, préparés précédemment, avec le réactif de **Veilsmeier** (DMF, POCl_3) d'un rapport de (2.5/7), en chauffant pendant 4h à une température fixe de 75°C):

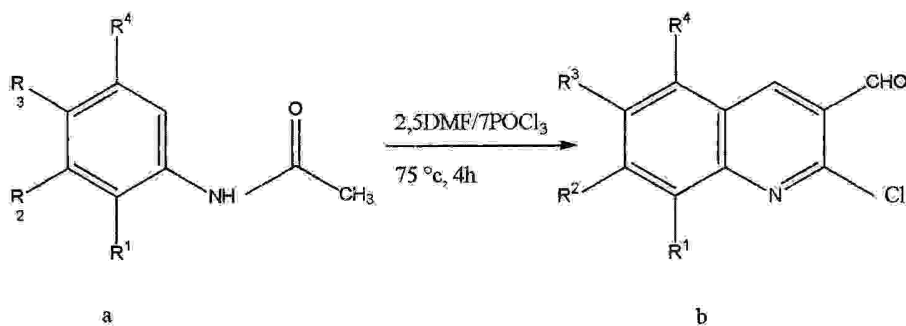


Schéma 10

***Mécanisme réactionnel (voir annexes).

La purification des produits préparés est réalisé par recristallisation dans l'acétate d'éthyle. Les propriétés physiques et les rendements obtenus sont regroupés dans le tableau 2 :

**Tableau 2 : Les dérivés 2-chloro-3-formylquinoléines :
températures de fusion et rendements**

Composé	R^1	R^2	R^3	R^4	Tf ($^\circ\text{C}$)	*Rdt (%)
b.1	H	H	H	H	141-143	72
b.2	CH_3	H	H	H	136-138	32
b.3	H	H_3	CH_3	CH_3	134-136	72
b.4	H	Cl	H	H	157-158	20.5

*Rendements des produits purs après recristallisation.

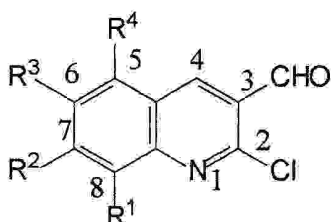
Le rendement bas du produit **b.4** est due au substituant halogéné qui est un élément électroattracteur qui désactive le noyau aromatique et empêche la cyclisation.

Les structures des produits préparés sont identifiées par les méthodes spectroscopiques usuelles [IR, RMN (^1H , ^{13}C)].

L'analyse spectroscopique infrarouge a montré que tous les produits synthétisés présentent les bandes des deux groupements fonctionnels majeurs ; la fonction aldéhyde dont $\nu_{\text{C=O}}$ (cm^{-1}) entre [1618-1697,2] cm^{-1} et la fonction imine avec $\nu_{\text{C=N}}$ (cm^{-1}) entre [3186-3385] cm^{-1} .

Les données extraites de l'analyse par RMN ^1H sont rassemblées dans le tableau 3 :

Tableau 3: 2-chloro-3-formylquinoléine : RMN ^1H (δppm , JHz).



- b.1** $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$
b.2 $\text{R}^1=\text{CH}_3, \text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$
b.3 $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}, \text{R}^3=\text{R}^4=\text{CH}_3$
b.4 $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}, \text{R}^2=\text{Cl}$

Com	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	CHO	R ¹ – R ⁴
b.1	8.76, s, 1H	7.99, dd, 1H, ³ J = 8.6 ⁴ J = 1.5	7.67, ddd, 1H, ³ J = 8.6 ³ J = 7.2 ⁴ J = 1.5	7.88, ddd, 1H, ³ J = 8.6 ³ J = 7.2 ⁴ J = 1.5	8.08, dd, 1H, ³ J = 8.5 ³ J = 1.4	10.85, s, 1H	-
b.2	8.75, s, 1H	7.82, dd, 1H, ³ J = 8.1 ⁴ J = 2.3	7.55, t, 1H, J = 7.2	7.74, dd, 1H, ³ J = 8.1 ⁴ J = 2.4	-	10.55, s, 1H	2.82, s, 3H
b.3	8.88, s, 1H	-	-	7.32, d, 1H	7.71, d, 1H	10.58, s, 1H	2.57, s, 3H 2.73, s, 3H
b.4	8.76, s, 1H	7.96, d, 1H, ³ J = 8.77	7.64, dd, 1H, ³ J = 8.77 ⁴ J = 2.01	-	8.10, d, 1H, ⁴ J = 2.01	10.57, s, 1H	-

Les dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine, ont tous donné deux signaux singulets qui résonnent dans la zone du champ faible, un qui apparaît entre [10.58-10.85] ppm correspond au proton du groupement aldéhyde (CHO) détecté généralement dans cette zone, un autre singulet sortant vers [8.72-8.79] ppm correspond au proton aromatique H₄ qui est le plus déblindé en vue de son environnement.

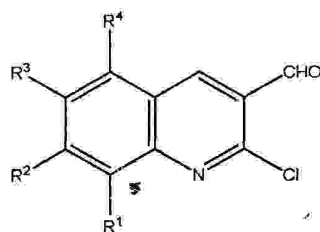
Les protons aromatiques restant résonnent comme suit :

- Composé **b.1** : deux doublets dédoublés (dd) résonnant dans la zone des champs faibles entre 7.99 ppm et 8.08 ppm avec des constantes de couplages $^3J = 8.5-8.6$ Hz et $^3J = 1.4-1.5$ Hz, correspondants respectivement au deux protons H₅ et H₈.
On relève 2 ddd correspondants au deux protons H₆ et H₇ résonnant respectivement à 7.67 ppm et à 7.88 ppm.
- Composé **b.2** : deux doublets dédoublés à 7.82 ppm et à 7.55 ppm qui correspondent au protons H₅ et H₇ au moment où le proton H₆ sort comme un triplet à 7.55 ppm.
- Composé **b.3** : deux doublets résonnant à 7.32 ppm et à 7.71 ppm qui correspondent respectivement au protons H₇ et H₈.
- Composé **b.4** : Le proton H₅ résonne sous forme d'un doublet à 7.96 ppm avec une constante de couplage $^3J = 8.77$ Hz, le proton H₆ couplé avec H₅ et H₈ sort sous forme d'un doublet dédoublés à 7.64 ppm avec $^3J = 8.77$ Hz et $^4J = 2.01$ Hz au moment où le proton H₈ sort sous forme d'un doublet à 8.10 ppm avec $^4J = 2,01$ Hz.

Les groupements méthyles liés au noyau aromatique donnent des singulets résonnant dans la zone du champs fort entre [2.57-2.82] ppm.

Les principaux pics apparus dans les spectres RMN ^{13}C sont regroupés dans le tableau 4 :

Tableau 4 : 2-chloro-3-formylquinoléine : RMN ^{13}C (δ ppm).



- b.1 $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$
- b.2 $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$
- b.3 $R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = R^4 = \text{CH}_3$
- b.4 $R^1 = R^3 = R^4 = \text{H}, R^2 = \text{Cl}$

Composé	<u>C</u> ₂	<u>C</u> ₁₀	<u>C</u> aromatique	<u>C</u> ₉	<u>CHO</u>	R ¹ -R ⁴
b.1	150.0	149.5	126.5-140.3	126.3	189.16	-
b.2	148.7	148.6	126.5-140.4	126.0	189.48	17.79
b.3	150.45	150.04	124.85-137.02	124.19	189.34	18.68 22.4
b.4	151.36	149.77	126.43-140.04	124.91	188.80	-

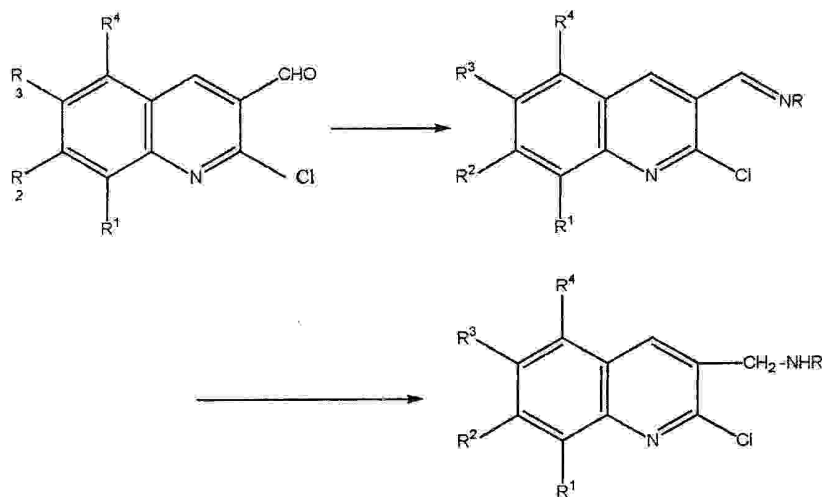
L'analyse spectrale RMN¹³C, nous donne un pic qui apparaît dans la zone des champs de faible résonance entre [189.16-188.80] ppm, qui ne peut correspondre qu'au carbone du groupement carbonyle généralement détecté dans cette zone. Les carbones aromatique (hybridé sp²) apparaissent entre [150.45-124.19] ppm, dont deux sont les plus déblindés (C₂, C₁₀) vue de leurs voisinages électroattracteurs.

Pour les carbones des groupements méthyles, liés au noyau aromatique, (hybridé sp³), sortent dans le champ de forte résonance entre [17.79-22.24] ppm.

I-5- Conclusion :

Dans cette première partie, on a parlé de l'importance de la quinoléine indiquant la place appréciable de quelques uns de ses dérivés et cité quelques méthodes de leurs synthèses. Ensuite on a choisi la méthode de **Otto Meth-Cohn** et **Coll [33]**, pour obtenir les dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine désirés, dont l'identification était réalisée par les méthodes spectroscopiques classiques (IR, RMN¹H, RMN¹³C).

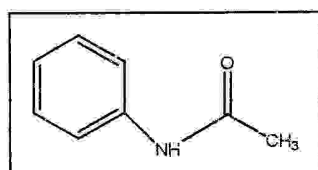
Dans le chapitre suivant nous avons réalisé le schéma réactionnel si dessous:

**Schéma 11**

PARTIE EXPERIMENTALE

A. Préparation des arylacetamides [38] :**Mode opératoire**

Dans un ballon de 500 ml, on introduit 250 ml d'eau distillée à laquelle on ajoute 9.2 ml d'acide chlorhydrique concentré (37%) et 0.108 mole du dérivé de l'aniline, sous une agitation magnétique. La solution est chauffée à 50 °C pendant 10 à 15 min, si une coloration se forme on ajoute de 1 à 3 g du charbon actif, puis on filtre. A température ambiante on ajoute au mélange réactionnel 0.108 mole (10.19 ml) d'anhydride acétique, et on agite bien jusqu'à ce que le mélange devienne homogène puis on ajoute 0.2 mole d'acétate de sodium et on laisse sous agitation pendant 20 min, l'acétanilide précipite. S'il n'y a pas formation du précipité on laisse le mélange à 0 °C pendant une nuit, puis on filtre sous Buchner, le solide obtenu est ensuite séché à l'air libre puis purifié par recristallisation dans un mélange (20% éthanol-80% eau).

a-1/ Phénylacétamide :**a.1**

10.04 g (0.108 mol) d'aniline donnent après recristallisation, 12.12 g (0.096 mol) de l'acétanilide .

Solide blanc

T_f = 113-114 °C.

Rdt = 83%.

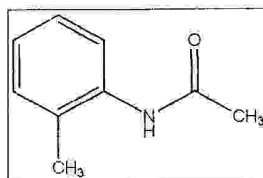
L'analyse par IR a donné les bandes suivantes :

IR (KBr ν cm⁻¹) :

-Vers 1674 cm⁻¹ caractérisant le groupement (C = O).

-Vers 3294 cm⁻¹ caractérisant le groupement (NH).

a-2/ 2-méthylphénylacétamide :



a.2

11.57g (0.108 mol) de 2-méthylaniline, donnent après recristallisation 11.87g (0.079 mol) de 2-méthylphénylacétamide.

Solide blanc

Tf = 112-113 °C

Rdt = 73%

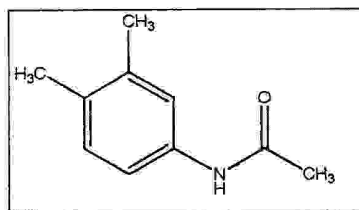
L'analyse par IR a donné les bandes suivantes :

IR (KBr, ν cm⁻¹) :

-Vers 1662 cm⁻¹ caractérisant le groupement (C = O)

-Vers 3294 cm⁻¹ caractérisant le groupement (NH).

a-3/ 3,4-diméthylphénylacétamide :



a.3

12.72 (0.108 mol) de 3,4-diméthylaniline donnent après recristallisation 9.02g (0.056 mol) de 3,4-diméthylphénylacétamide.

Solide blanc

• Tf : 130 – 132 °C

Rdt = 53%

L'analyse par IR a donné les bandes suivantes :

IR (KBr, ν cm^{-1}) :

-Vers 1662.5 cm^{-1} caractérisant le groupement (C = O).

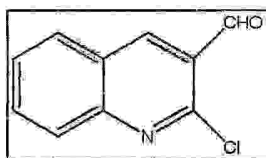
-Vers 3413 cm^{-1} caractérisant le groupement (NH).

B.Préparation du 2-chloro-3-formylquinoléine [38] :

Mode opératoire :

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 10ml (1.35 mol, 2.5 éq.) de DMF anhydre, on refroidit le ballon à 0°C puis on ajoute, goutte à goutte, 34.86 ml (0.374 mol, 7éq.) de POCl_3 , sous une vive agitation magnétique. On laisse le mélange réactionnel sous agitation, à température ambiante, pendant 30 min, puis on ajoute 0.054 mol (1éq), de l'acétanilide ou ses dérivés et on chauffe à 75°C pendant 4h à 7h. Le mélange est ensuite versé sur 200 ml d'un mélange eau-glace tout en agitant. On maintient l'agitation pendant 30 min, puis on filtre. Le produit obtenu est ensuite purifié par recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

a-4/ 2-chloro-3-formylquinoléine :



b.1

A partir de 7.29 g (0.054 mol) de phénylacétamide, on obtient, après recristallisation, 7.5g (0.039 mol) du composé b.1.

Solide jaune.

Tf = $141 - 143^\circ\text{C}$

Rdt = 72%

L'analyse par IR a donné la bande suivante :

IR (KBr, ν cm^{-1}) :

-Vers 1632 cm^{-1} caractérisant le groupement (CO)

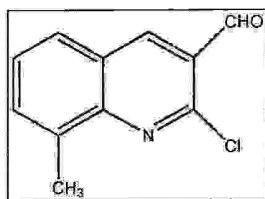
L'analyse par RMN a donné les pics suivants :

RMN ^1H (δ ppm, JHz): 10.85 (CHO, s, 1H); 8.76 (H_4 , s, 1H); 8.08

(H_8 , dd; J = 8.5, 1.4, 1H); 7.99 (H_5 , dd, J = 8.6, 1.5, 1H); 7.88 (H_7 , ddd, J = 8.6, 7.2, 1.5, 1H); 7.67 (H_6 , ddd, J=8.6, 7.2, 1.5, 1H).

RMN ^{13}C (δ ppm): 189.16 (CHO), 150.0-126.3 (C aromatique).

a-5- 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine:



b.2

A partir de 8.08g (0.054 mol) de 2-méthylphénylacétamide, on obtient après recristallisation 3.62 g (0.017 mol) du composé **b.2**

Solide jaune

Tf = 136 – 138 °C.

Rdt = 32%.

L'analyse IR a donné la bande suivante :

IR (KBr, ν cm^{-1}) :

-Vers 1646 cm^{-1} caractérisant le groupement (CO).

L'analyse JHz): par RMN a donné les pics suivants :

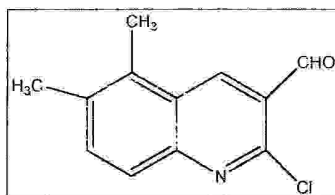
RMN ^1H (δ ppm, 10.55 (CHO, s, 1H), 8.75 (H_4 , s, 1H),

7.82 (H_5 , dd, J = 8.1, 2.3, 1H), 7.75 (H_7 , dd, J = 8.1, 1.4, 1H),

7.55 (H_6 , t, J = 7.2, 1H), 2.82 (CH_3 , s, 3H).

RMN ^{13}C (ppm): 189.48 (CHO), 148.7-126.0 (C aroma), 17.79 (CH_3)

a-6- 2-chloro-3-formyl-5,6-diméthylquinoléine :



b.3

A partir de 8.81g (0.054 mol) de 3,4-diméthylphénylacétamide, on obtient 8.37g (0.04 mol) du composé **b.3**.

Solide jaune orange

T_f = 134 -136 °C.

Rdt = 71%

L'analyse par IR a donné la bande suivante :

IR (KBr, ν cm⁻¹) :

-Vers 1697.2 cm⁻¹ caractérisant le groupement (CO)

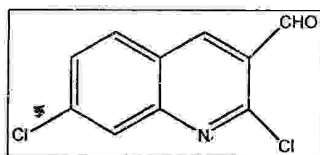
L'analyse par RMN a donné les pics suivants

RMN ¹H (δ ppm, JHz): 10.58 (CHO, s, 1H); 8.88 (H₄, s, 1H); 7.71 (H₈, d, 1H);

2.73 (CH₃, s, 3H); 2.57 (CH₃, s, 3H), 7.32 (H₇, s, 1H)

RMN ¹³C (δ ppm): 189.34 (CHO); 150.45 – 1241.9 (C aromatique); 22.24 (CH₃ – C₇); 18.62 (CH₃ – C₅).

a-7- 2,7-dichloro-3-formylquinoléine :



b.4

A partir de 9.15 (0.054 mol) de 3-chlorophénylacétamide, on obtient 2.15 g (0.009 mol) du composé **b.4**.

Solide jaune

T_f = 157-158 °C

Rdt = 20.5%

L'analyse par IR a donné la bande

IR (KBr, ν cm^{-1}) :

-Vers 1686 cm^{-1} caractérisant le groupement (C = O)

L'analyse par RMN a donné les pics suivants :

RMN ^1H (δ ppm, JHz): 10.57 (CHO, s, 1H), 8.76 (H₄, s, 1H),

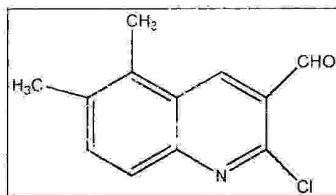
8.10 (H₈, d, J = 2.01, 1H), 7.96 (H₅, d, J = 8.77, 1H),

7.64 (H₆, dd, J = 2.01, 8.77, 1H)

RMN ^{13}C (δ ppm): 188,80 (CHO), 151,36 -124,91 (C aromatique).

BIBLIOGRAPHIE

a-6- 2-chloro-3-formyl-5,6-diméthylquinoléine :



b.3

A partir de 8.81g (0.054 mol) de 3,4-diméthylphénylacétamide, on obtient 8.37g (0.04 mol) du composé **b.3**.

Solide jaune orange

Tf = 134 -136 °C.

Rdt = 71%

L'analyse par IR a donné la bande suivante :

IR (KBr, ν cm⁻¹) :

-Vers 1697.2 cm⁻¹ caractérisant le groupement (CO)

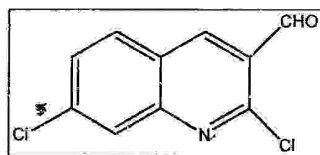
L'analyse par RMN a donné les pics suivants

RMN ¹H (δ ppm, JHz): 10.58 (CHO, s, 1H); 8.88 (H₄, s, 1H); 7.71 (H₈, d, 1H);

2.73 (CH₃, s, 3H); 2.57 (CH₃, s, 3H), 7.32 (H₇, S, 1H)

RMN ¹³C (δ ppm): 189.34 (CHO); 150.45 – 1241.9 (C aromatique); 22.24 (CH₃ – C₇); 18.62 (CH₃ – C₅).

a-7- 2,7-dichloro-3-formylquinoléine :



b.4

A partir de 9.15 (0.054 mol) de 3-chlorophénylacétamide, on obtient 2.15 g (0.009 mol) du composé **b.4**.

Solide jaune

Tf = 157-158 °C

Rdt = 20.5%

L'analyse par IR a donné la bande

IR (KBr, ν cm^{-1}) :

-Vers 1686 cm^{-1} caractérisant le groupement (C = O)

L'analyse par RMN a donné les pics suivants :

RMN ^1H (δ ppm, JHz): 10.57 (CHO, s, 1H), 8.76 (H₄, s, 1H),

8.10 (H₈, d, J = 2.01, 1H), 7.96 (H₅, d, J = 8.77, 1H),

7.64 (H₆, dd, J = 2.01, 8.77, 1H)

RMN ^{13}C (δ ppm): 188,80 (CHO), 151,36 -124,91 (C aromatique).

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- [1] N.I. Allinger ;M.P. Cave Donc ;De Jony ;C.R. Johnson ;N.A. Lebel and C.L. Steven, In « *Chimie Organique* », Ediscence/McGraw.Hill.,1975, 774.
- [2] F. Dorvault, In« *l'Officine* », Edition, Ed.Vigot., 1982, 1331-1336.
- [3] H. Breuer, « *Atlas de la chimie* », Edl.,2000,411-412.
- [4] K.J. Palmer ; S.M. Holliday ; R.N. Brogden, *Drugs*, 1993, 45, 430.
- [5] J.J. Poccidalo,« *Les nouvelles quinoleines* », Ed. Arnette, Paris, 1985.
- [6] B. Joseph; F. Darro; A. Behard, *J. Red. chem.*,2001, C-K.
- [7] J.C. Bergh; A.Lazouios; G. Somogyi; L. Lengyel; J.Feher, *Cancer Invest*, 1977, 15, 204.
- [8] R. Rezig; M.Chebah; S. Rhouati; S. Nucki; N.Laurence, *J. Soc. Al. Chem.*, 2000, 10, 111.
- [9] F. Moussaoui; A. Belfaiteh; A.Webak; S. Rhouati, *J. Soc. Alg.Chem.*,2002, 12 , 718.
- [10] K. Laalaoui;W. Bendjeddou; H. Mensra; A. Belfaiteh; S. Rhouati; W. satta, *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.*, 2003, 95.
- [11] F. Dorvault, « *L'Officine* » XXI Edition. Ed Vigot, 1982, 709.
- [12] M. Schorderet, In « *Pharmacologie* » ., 1989, 2, 636 – 747.
- [13] N.L. Allinger; M.P. Cava; Wonc.WeJong; C.R. Johnson; N.A.lebel; C.A. Stevens , « *Chimie Organique* » . Edscience/ McCraw-Hill., 1975, 774.
- [14] K.P.C. Vollhart ; N.E. Schore, « *Traité de Chimie Organique* », 2ème Ed, Ed. De Boeck-Université, 1995, 1007.
- [15] X.H. Xiao ; G.L. Qou; H.L. Wang ; L.S. Lui.Y.L.Zeng; Z. Jia; W.B.Wreng, *Chim.J.Pharmacolo.Toxicol* , 1988, 232.
- [16] Z.Z. Ma ; Y. Namura, *Y. Chem., Y-J. Heterocycles* , 1997,46 .541.
- [17] H. Nakayoma ; M.E. Ferrera ; A. Rojas. DeArias ; N. Vera de Bilbino ; S. Torres ; A. Shinini ; A.Tounet ; Phtotrer, Res.,2001, 15 , 630.
- [18] J. Quitini ; X. Fr;anck ; R. Hocquemiller ; B. Figadere, *Tetrahydron. Lette* ., 2002, 43, 3547.

- [19] M.A. Fanrfakh ; X.Franck ; A. Fourne ; R. Hocq ; B. Figadere, *Synth Commun* ., **2002**, 32, 2863 .
- [20] M.A. Frankfakh ; A. Fournet ; Eprina.J.F. Mouscadet ; X. Franck ; R. Hocq ; B. Figader , *Bio-Org. Med.Chem.*, **2003**, 11, 5013.
- [21] A. fournet; R. Maticieux ; M.A. Franhfakh ; R. Hocq ; B. Figader, *Bio-Org . Red. Chem. Lett* ., **2003**, 13, 891.
- [22] D. Brton and W. Ollis, In « *Comprehensive Organic Chemistry* » *Lst. Ed* , **1979** 4, 160 –190.
- [23] F. Dorvault , « *L'Officine* » *XXI Edition* ; *Ed. Vigot* ., **1982**, 311.
- [24] *Ibid*, 316.
- [25] C. Spinorin; Annu, *Rev.Of Microbiol.*, **1989**, 43, 601 .
- [26] F. Dorvant, In « *L'Officine* » *XXI Edition* ; *Ed.Vigot.*, **1982** ,1799.
- [27] F. Dorvault, In « *L'Officine* » *XXI Edition* ; *Ed.Vigot.*, **1982**, 346.
- [28] Z.W.M. Shromp, *Ber* ., **1880**, 13, 2086.
- [29] S.A. Yamashkin; L.G .Yadin and A.N. Kost, *Chem.,Heterocyclic.Compound (engl.Trant.)* ., **1992**, 28, 845.
- [30] Stanly H. Pine; James.B. Hendrikson; Donadj.Gram; Georges.Hammond, *Oraganic Chemistry* ,**1980**, 2, 843.
- [31] D.R Adams; J.N. Dominique and J.A. Perez, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 517.
- [32] T.L. Writh, *U.S.Pat* , **1985**, 4, 540, 786; *Chem. Abst.*, **1986**,104, 687w.
- [33] O.Meth .Cohm and D.L. Taylor, *Tetrahedron Lette.*, **1995**, 51, 1287.
- [34] O.Meth .Cohm; B.Narine and B.Tarnwski, *Teterahedron. Lett.*, **1979**,33,3111.
- [35] O.Meth .Cohm , *Heterocycle*, **1993**, 35, 539.
- [36] A. Kedjaja, « *Memoire de Magistere* » *Université Mentouri- Constantine*, **2003**.
- [37] A. bouraiou, « *Memoire de Magistere* » *Université Mentouri- Constantine*, **2004**.

- [38] P. Stya ; M. Gupta ; R. Gupta, *Synlette* , 2000, 8, 1115.
- [39] O.Meth. Cohn, B. Narine et B.Tarmowsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1981, 1520.
- [40] K. Ashok ; G. Srideir and Y. Umadeu, *Organic Synthesis* , 1993, 623.

CHAPITRE II

LES AMINOQUINOLEINES

II-1	Introduction
II-2	Propriétés pharmacologiques de quelques aminoquinoléines
II-3	Quelques méthodes de synthèse des amines
II-4	Résultats et discussion
II-5	Conclusion
	Partie expérimentale
	Bibliographie

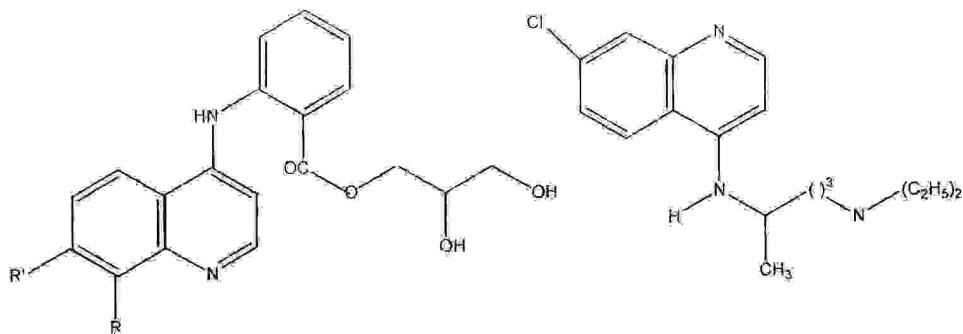
II-1- Introduction :

Les aminoquinoléines sont largement utilisées dans les domaines pharmacologique et thérapeutique, surtout dans le traitement du paludisme. Leur intérêt a été évalué après la découverte de leurs propriétés anti-inflammatoires. Elles sont donc devenues parmi les médicaments les plus utilisés dans le traitement des maladies rhumatismales [1].

II-2- Les propriétés pharmacologiques de quelques dérivés des aminoquinoléines :

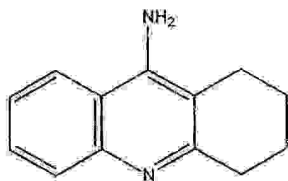
Les dérivés aminoquinoléiques présentent des propriétés pharmacologiques diverses dont on peut citer :

- La Glafénine [2] et la Floctafénine [3] : qui sont des antalgiques qu'on utilise comme médicaments symptomatiques dans les douleurs rhumatismales, neurologiques et viscérales.
- Le Chloroquine : Il est utilisé pour lutter contre le paludisme [4] et dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques.
- Le 9-amino-1,2,3,4-tétrahydroacridine : c'est un inhibiteur confirmé de l'acétylcholinestérase [5, 6], employé pour traiter les maladies du système nerveux central comme la maladie d'Alzheimer.



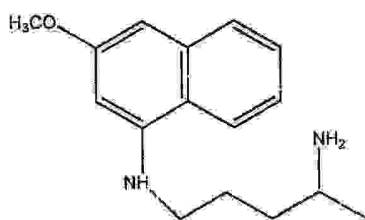
Glafénine : R = H, R' = Cl
 Floctafénine : R = CF₃, R' = H

Chloroquine

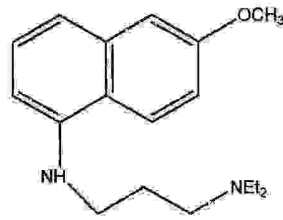


9- amino- 1,2,3,4- tétrahydroacridine

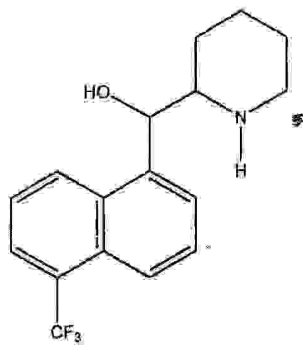
Le Méfloquine [7], le Cinchonine [8], le Plasmocide [9] et le Quinocide [10] : sont des dérivés quinoléiques comportant la fonction amine, ils sont largement utilisés comme des antimaleriques.



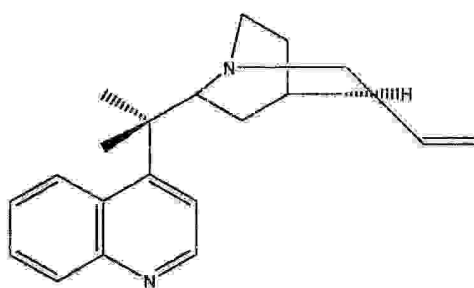
Quinocide



Plasmocide



Méfloquine



Cinchonine

II-3- Quelques méthodes de synthèse des amines :

Les amines peuvent être synthétisées par plusieurs méthodes dont on peut citer la réduction des amides [11, 12, 13] et les nitriles [14] par LiAlH_4 , c'est une méthode très efficace dans la synthèse des amines (Schéma 1) :

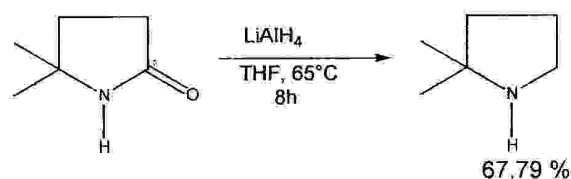


Schéma 1

La synthèse des amines à partir des amides peut être réalisée, en faisant réagir l'amide correspondant avec l'ion hypobromite [15] ce qui donnera en premier temps un intermédiaire le N- Bromo-amide qui donnera à son tour l'amine correspondante selon le mécanisme montré dans le Schéma 2 :

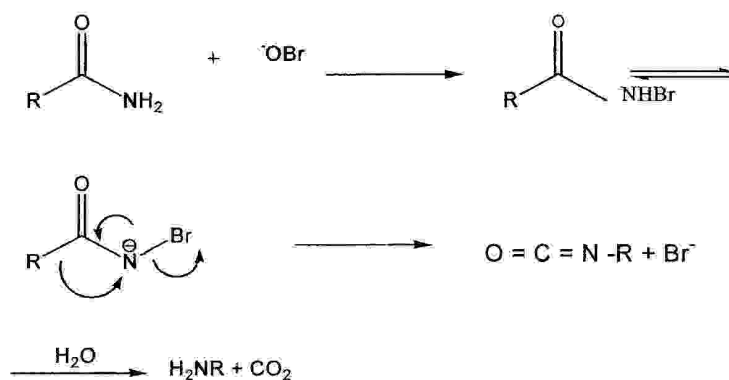


Schéma 2

Cette méthode est très efficace dans la synthèse des amines aromatiques, comme le montre le schéma 3 :

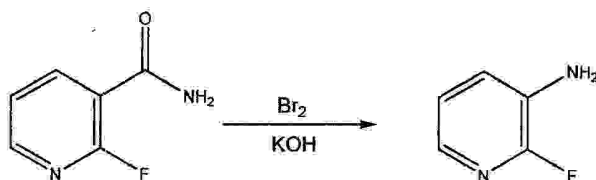


Schéma 3

L'action de l'acide azothydrique HN_3 sur les acides et les esters carboxyliques, selon la réaction de **Schmidt**, donne également des amines, en passant par un intermédiaire azido obtenu par l'addition de HN_3 sur le groupement carbonyle [16] suivi d'un réarrangement accompagné de la perte d'une molécule d'azote et un atome de carbone sous forme de dioxyde de carbone CO_2 [17], comme il est illustré dans le schéma 4.

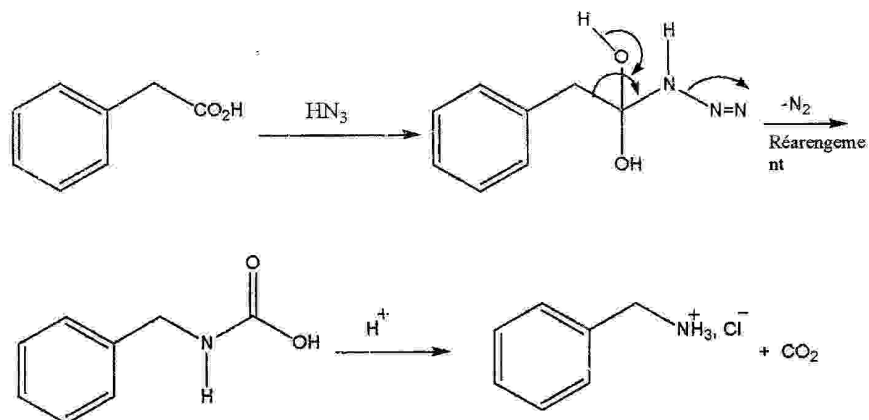


Schéma 4

Les acides carboxyliques sont convertis en amines par le réarrangement de **Curtius** [18], où l'acide réagit premièrement avec le chloroformiate d'éthyle pour donner un anhydride qui réagira à son tour avec l'ion azoture. La réaction est accompagnée d'une perte d'un atome de carbone sous forme (HCO_3)⁻ et un diazote pour donner l'amine correspondante (schéma 5).

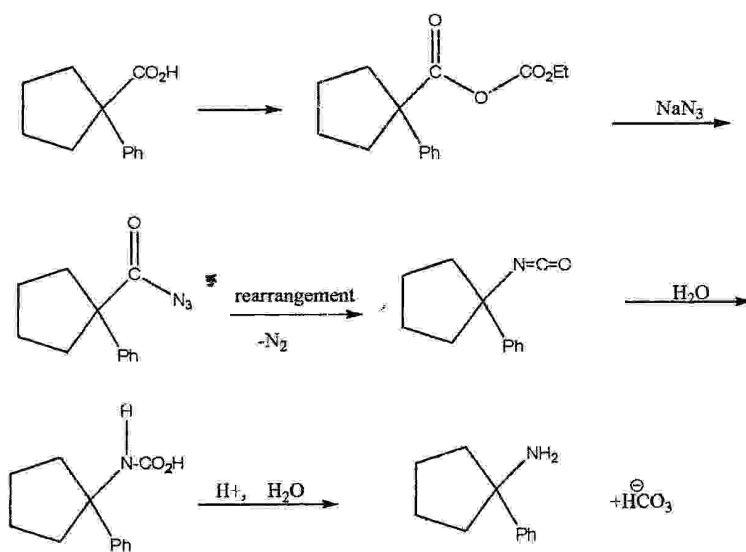
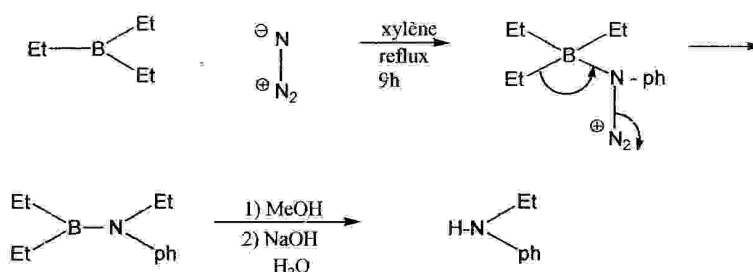


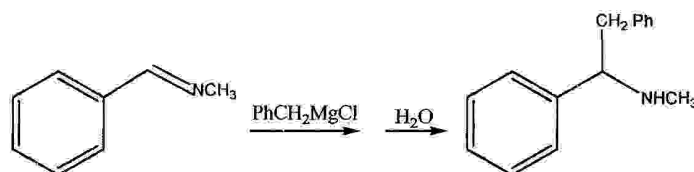
Schéma 5

La synthèse des amines (amines secondaires) est réalisée par la réaction des azides avec les trialkylboranes [19]. L'amine secondaire, N-éthylaniline [20] est obtenue par l'action de l'azote du phénylazide sur l'atome du bore dans le triéthylborane pour donner un complexe qui se réarrange en éliminant une molécule de diazote (schéma 6) :



Les amines peuvent être préparées également à partir des imines par :

- L'action des réactifs de Grignard [21] (schéma 7) :



- La réduction par le cyanoborohydrure de sodium NaBH_3CN à un pH basique d'environ 6 à 7 [22] (schéma 8).

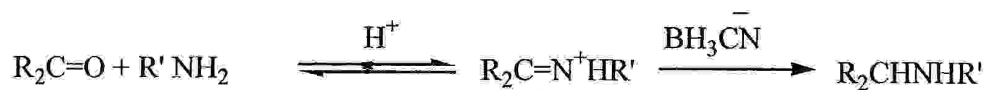


Schéma 8

- La réduction des sels d'iminium par l'acide formique [23] donne aussi une amine (schéma 9) :

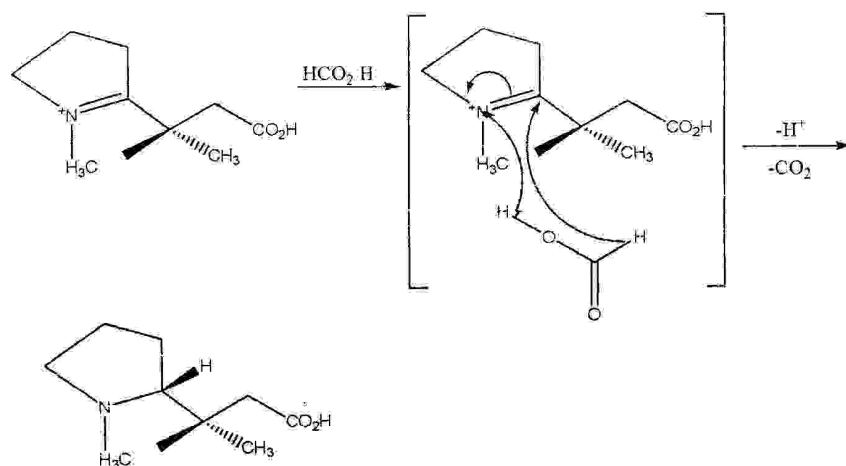


Schéma 9

La réduction par le polyméthyle hydrosiloxane (PMHS) [24] (schéma 10):

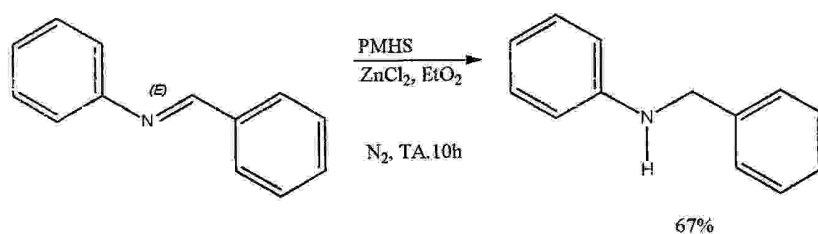


Schéma 10

Un simple protocole basé sur l'amination des aldéhyde ou des cétones, en utilisant le formiate de potassium (HCO_2K) et l'acétate de palladium comme catalyseur, donne des amines avec des bons rendements qui varient entre 56 et 86% [25] comme il est expliqué dans le schéma 11 :

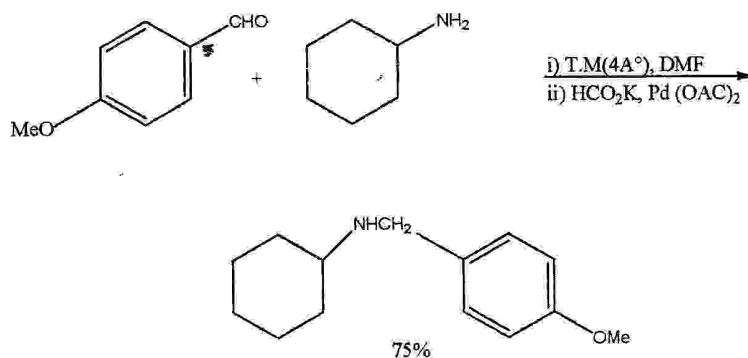


Schéma 11

L'utilisation d'un complexe de réduction qui est le pyridine-tétrahydruroborate de zinc sur les composés nitro, aliphatiques et aromatiques, est parmi les méthodes les plus efficaces dans la synthèse des amines et avec des rendements qui dépassent les 90% [26] (schéma 12) :

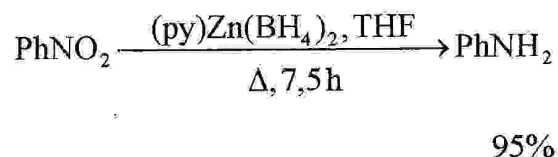


Schéma 12

La réduction des composés azides est parmi les méthodes de synthèse les plus utilisées pour obtenir des amines aliphatiques ou aromatiques, soit par :

- Une réduction chimiosélective en utilisant le dichloroborane - diméthyle sulfure [27], comme le montre de schéma 13 :

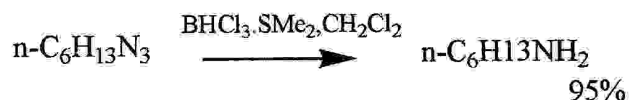


Schéma 13

- Une réduction chimiosélective est faite en utilisant le trichlorure d'aluminium et le tétrahydruroborate de sodium [28] (schéma 14):

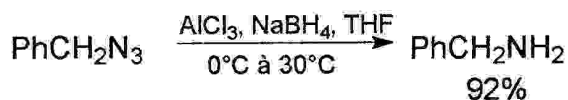


Schéma 14

- Une réduction en utilisant le Zinc et le chlorure d'ammonium [29] (schéma 15) :

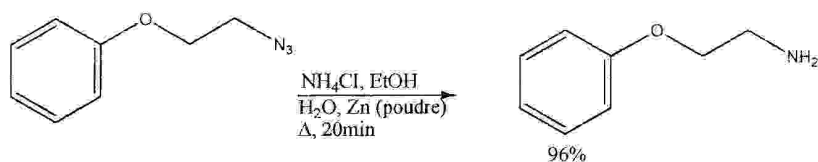
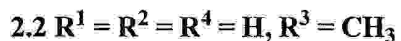
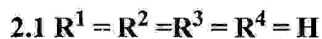
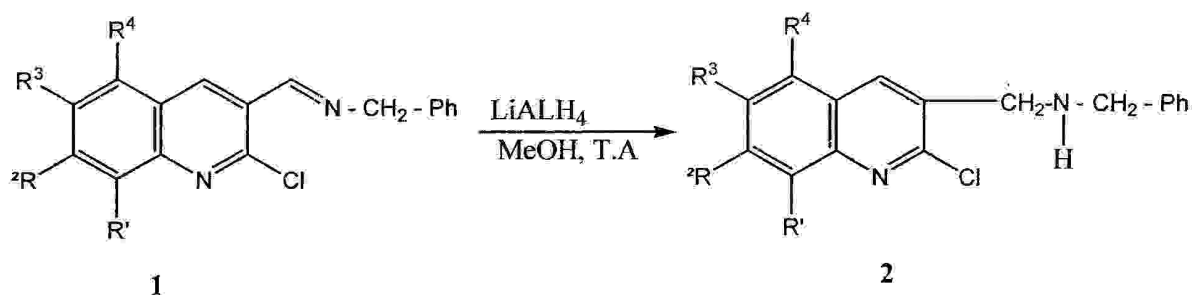


Schéma 15

La réduction des imines aromatiques tels les imines quinoléiques par l'action des hydrures métalliques tel le LiAlH_4 , a permis la synthèse de quelques aminoquinoléines originales [30] (schéma 16) :



Dans ce chapitre nous allons préparer des aminoquinoléines suite à la réduction des imines correspondantes par le NaBH_4 en présence de H_2SO_4 , comme le montre le schéma 17, les résultats seront ensuite discutés et commentés:

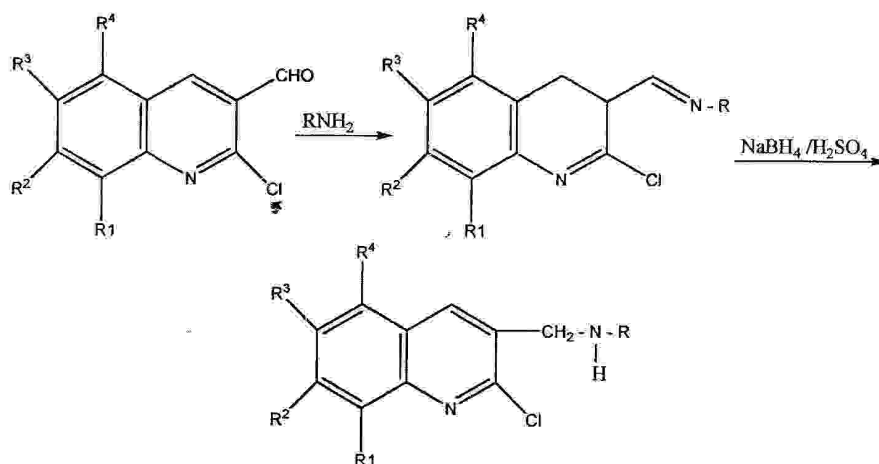


Schéma 17

II-4- Résultats et discussion :

Dans cette deuxième partie, nous avons procédé à la préparation de quelques aminoquinoléines, par la réduction des imines correspondantes. Il s'agit de faire réagir les dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléines avec une amine aliphatique (isopropylamine) selon une méthode relativement simple, ce qui nous a permis de préparer une série d'imines avec de bons rendements, ensuite on a procédé à leur réduction par le $\text{NaBH}_4 / \text{H}_2\text{SO}_4$:

II-4-1- Synthèse des imines [31] :

Les imines, qui sont des bases de Schiff, ont été préparées par la condensation des dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléines et l'isopropylamine qui est une amine aliphatique (Schéma 18) :

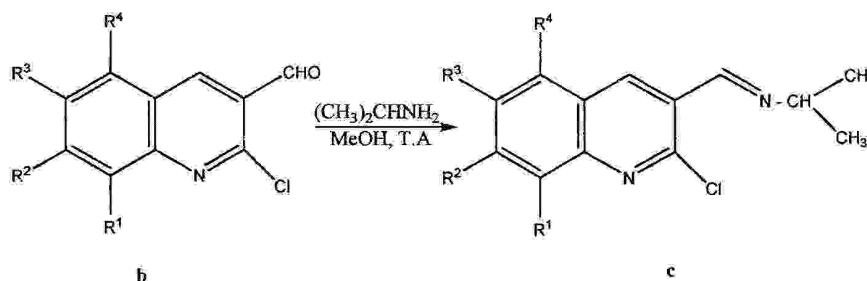


Schéma 18

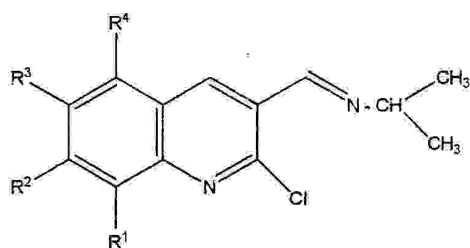
Les imines obtenues avec des bons rendements, sont suffisamment pures. Leurs propriétés physiques ainsi que les rendements sont regroupés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Imines : température de fusions et rendements

Composé	R ¹	R ^{2*}	R ³	R ⁴	T _f (C°)	Rdt (%)
c.1	H	H	H	H	61-63	91
c.2	CH ₃	H	H	H	67-69	93
c.3	H	H	CH ₃	CH ₃	158-161	90
c.4	H	Cl	H	H	145-147	92

L'identification des imines quinoléiques préparées a été réalisée par les méthodes spectroscopiques classiques RMN (^1H , ^{13}C). Les résultats obtenus sont regroupés dans les tableaux 2 et 3 :

Tableau 2 : Les imines : RMN ^1H (δppm , JHz).



- c.1 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$
 c.2 $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$
 c.3 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{CH}_3$
 c.4 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$

Com	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	R ¹ - R ⁴	- CH = N -	- CH <	(CH ₃) ₂
c.1	8.76,s,1H	7.59,dd,1H ³ J=8.6 ⁴ J=1.5	7.84,ddd,1H ³ J=8.6 ³ J=7.2 ⁴ J=1.5	7.91ddd,1H ³ J=8.6 ⁴ J=7.2	7.91,dd,1H ³ J=8.5 ⁴ J=1.4	-	8.81,s,1H	3.76,m,1H J=6.3	1.34,d,6H J=6.3
c.2	8.68,s,1H	7.94,dd,1H ³ J=8.1 ⁴ J=2.3	7.53,t,1H J=7.2	7.66,dd,1H ³ J=8.1 ⁴ J=2.3	-	2.61,s,3H	8.75,s,1H	3.69,m,1H J=6.1	1.23,d,6H J=6.1
c.3	8.82,s,1H	-	-	7.34,d,1H ³ J=7.2	7.50,d,1H ³ J=7.2	2.74,s,3H 2.73,s,3H	8.92,s,1H	3.74,m,1H J=6.3	1.35,d,6H J=6.3
c.4	8.76,s,H	7.84,d,1H ³ J=8.7	7.54,dd,1H ³ J=8.7 ⁴ J=2.01	-	7.99,d,1H ⁴ J=2.01	-	8.79,s,1H	3.77,m,1H J=6.3	1.36,d,6H J=6.3

L'analyse du RMN ^1H a montré, pour les 4 produits obtenus, deux singulets dans la zone des faibles résonance qui correspondent respectivement aux proton H de l'imine qui est le plus dé blindé en vue de son environnement et le proton aromatique H₄, comme il apparaît un multiplet donné par CH couplé avec six protons des deux groupements méthyles de l'isopropyle, avec une constante de couplage ^3J , entre 6.2 et 6.3 Hz. Les résultats pour les 4 produits sont comme suit :

- Composé **c.1** : H_{imine} et H_4 donnent deux singulets respectivement à 8.81 ppm et 8.76 ppm, au moment où H_8 et H_5 donnent des dd respectivement à 7.91 ppm et à 7.59 ppm avec ${}^3J = 1.5$ Hz et ${}^4J = 8.6$ Hz, deux ddd avec les constantes de couplage ${}^3J = 8.6-7.2$ Hz et ${}^4J = 1.5$ Hz, qui sortent à 8.08 ppm et à 7.84 ppm donnés respectivement par H_7 et H_6 . Le proton \underline{CH} donne un multiplet à 3.76 ppm couplé avec les deux méthyles résonnant sous forme d'un doublet à 1.34 ppm avec ${}^3J = 6.3$ Hz.
- Composé **c.2** = les deux protons H_{imine} et H_4 donnent des singulets respectivement à 8.75 ppm et 8.68 ppm deux dd avec ${}^3J = 8.1$ Hz et ${}^4J = 2.3$ Hz qui sortent à 7.94 ppm et 7.66 ppm donnés respectivement par H_5 et H_7 , H_6 donne un triplet à 7.53 ppm avec ${}^3J = 7.2$ Hz. Un doublet, sortant à 1.23 ppm donné par les deux méthyles de l'isopropyle qui sont couplés avec \underline{CH} résonnant à 3.69 ppm sous forme d'un multiplet au moment où le CH_3 lié au noyau aromatique donne un singulet à 2.61 ppm.
- Composé **c.3** = à 8.92 ppm et 8.82 ppm apparaissent deux singulet attribués respectivement au H_{imine} et H_4 , deux doublet avec ${}^3J = 7.2$ Hz sortant à 7.50 ppm et 7.34 ppm attribués aux deux protons H_8 et H_7 . Un multiplet de \underline{CH} résonnant à 3.74 ppm couplé avec les deux méthyles de l'isopropyle sortant à 1,35 ppm avec ${}^3J=6.3$ Hz. Les deux méthyles liés au noyau aromatique donnent des singulets à 2.74 ppm et 2.73 ppm.
- Composé **c.4** : H_{imine} , H_4 , donnent des singulets résonnant respectivement à 8.79 ppm, 8.76 ppm, H_8 et H_5 donnent des doublets respectivement à 7.99 ppm et 7.88 ppm au moment où H_6 sort sous forme d'un dd 7.54 ppm avec ${}^3J = 8.7$ et ${}^4J = 2.01$ Hz. Les deux méthyles sortent à 1.36 ppm sous forme d'un doublet couplé avec \underline{CH} avec $J = 6.3$ Hz se dernier donne un multiplet à 3.77

Tableau 3 : imine RMN¹³C (δppm).

Com	-CH) N-	C aromatique	-CH <	(CH ₃) ₂ -	R ¹ - R ⁴
c.1	155.73	153.07 – 126.36	50.59	24.017	-
c.2	154.21	146.95 – 127.20	61.47	24.43	17.70
c.3	154.83	148.45-126.71	62.01	24.15	18.83 18.76

La spectroscopie RMN¹³C confirme la structure des imines préparées, elle montre que le carbone de la fonction imine ($-\underline{\text{C}}\text{H} = \text{NH} -$) est entre [154.21-155.73] ppm au moment où les carbones aromatiques (hybridés sp²) sortent entre [146.95-126.26] ppm. $\underline{\text{C}}\text{H}$ résonne entre [50.59-62.01] ppm et les carbones des deux méthyles de l'isopropyle résonnent entre [24.017 – 24.43] ppm.

II-4-2- La synthèse des aminoquinoléines :

La réduction des imines quinoléiques, déjà préparées, par le borohydrure de sodium (NaBH₄) en utilisant l'acide sulfurique concentré comme catalyseur acide, nous a permis de préparer 4 amines quinoléiques originales avec des rendements acceptables, la réaction est décrite dans le schéma 19:

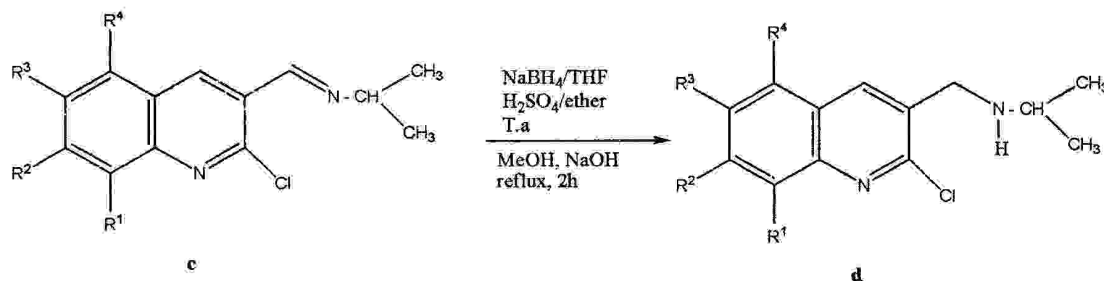


Schéma 19

Les 4 aminoquinoléines préparées, dont deux sont des liquides visqueux (d.1, d.2) et les deux autres des solides (d.3, d.4), ont été purifiées par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant acétate d'éthyle-heptane (1/1). Les caractéristiques des amines, dont les propriétés physiques et points de fusion sont rassemblés dans le tableau 4 :

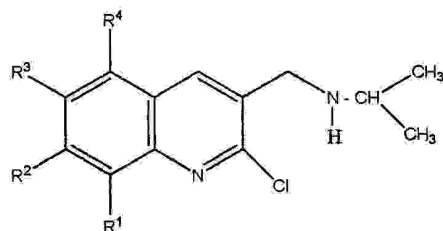
Tableau 4 : Aminoquinoléines : rendements et température de fusions.

Composé	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Tf (°c)	*Rdt (%)
d.1	H	H	H	H	-	46
d.2	CH ₃	H	H	H	-	59
d.3	H	H	CH ₃	CH ₃	163-165	63
d.4	H	Cl	H	H	88-90	71

*Rendements des produits purs.

L'identification des produits obtenus était réalisée par les méthodes spectroscopiques classiques.

Les caractéristiques des aminoquinoléines extraites des spectres RMN¹H et RMN¹³C sont regroupées dans les tableaux 4 et 5 :

Tableau4 : Aminoquinoléines : RMN¹H (δppm, JHz).

- d.1 R¹ = R² = R³ = R⁴ = H
d.2 R¹ = CH₃, R² = R³ = R⁴ = H
d.3 R¹ = R² = H, R³ = R⁴ = CH₃
d.4 R¹ = R³ = R⁴ = H, R² = Cl

Com	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	R ¹ - R ⁴	-CH ₂ -NH	NH	-CH	CH<
d.1	8.11,s,1H	7.69,dd,1H ³ J=8.6 ⁴ J=1.4	7.61,ddd,1H ³ J=8.6 ³ J=7.2 ⁴ J=1.5	7.44ddd,1H ³ J=8.6 ³ J=7.2 ⁴ J=1.5	7.90,dd,1H ³ J=8.5 ⁴ J=1.4	-	3.90,s,2H	3.65,s,1H	2.85,m,6H ³ J=6,3	
d.2	8.14,S,1H	7.68,dd,1H ³ J=8.1 ⁴ J=2.3	7.43,t,1H ³ J=7.2	7.55,dd,1H ³ J=8.1 ⁴ J=2.3	-	2.74,s,3H	4.01,s,2H	3.72,s,1H	2.94,m,6H J=6.2	
d.3	8.17,s,1H	-	-	7.14,d,1H ³ J=7.2	7.30,d,1H J=7.2	2.67,s,3H 2.55,s,3H	3.92,s,2H	3.20,s,1H	2.83,d,6H J=6.2	
d.4	8.23,S,H	7.77,d,1H ³ J=8.7	7.52,dd,1H ³ J=8.7 ⁴ J=2.01	-	8.01,d,1H ⁴ J=2.01	-	4.01,s,2H	2.35,s,1H	2.98,m,6H ³ J=6.2	

Les spectres RMN¹H confirment la transformation des imines en aminoquinoléines correspondantes, et cela peut se voir clairement par la disparition du pic le plus débliné qui correspond habituellement au pic de l'imine, comme il montre l'apparition d'un signal sous forme d'un singulet large qui sort entre [2.35-4.01] ppm donné par le proton de la fonction amine, au moment où les protons du groupement méthylène lié à l'azote ($-\text{CH}_2-\text{NH}$) résonnent sous forme d'un singulet (2H) entre [3.90-4.01] ppm.

Tableau 5 : Aminoquinoléines : RMN ¹³C (δppm).

Composé	C arom	$-\text{CH}_2-\text{NH}$	R^1-R^4	$\text{CH} <$	$(\text{CH}_3)_2-$
d.2	149.41-122.70	29.70	18.76	49.50	24.06

Le spectre RMN¹³C de l'un des amines quinoléique préparée (d.2) est également compatible avec la structure de l'amine quinoléique obtenue et on peut distinguer :

- à [149.41 – 122.20] ppm résonnent les carbones aromatiques hybridés sp².
- à [49.50 – 24.06] ppm résonnent les carbones de l'isopropyl ($-\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$)
- à 29.70 ppm résonne le carbone du groupement méthyle ($-\text{CH}_2-\text{NH}$).
- à 18.76 ppm résonnent les substituant du noyau aromatique :

II-5- Conclusion :

Nous avons décrit dans ce chapitre, l'essentiel des méthodes utilisées pour la préparation des amines en général, parmi lesquelles nous avons choisi une réaction qui déroule en deux étapes pour obtenir les aminoquinoléines désirées.

- La première étape consiste à synthétiser des imines à partir des composés 2-chloro-3-formylquinoléines en les condensant avec l'amine primaire (l'isopropylamine).
- La deuxième étape est la réduction de ces imines intermédiaires par le borhydru de sodium (NaBH₄) en milieu acide.

Nous avons obtenu selon cette méthode, quelques aminoquinoléines originales avec des rendements acceptables.

Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques RMN¹H et RMN¹³C.

PARTIE EXPERIMENTALE

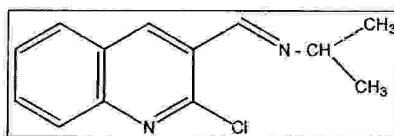
Partie expérimentale

A. Préparation des imines :

Mode opératoire

Dans un ballon de 50 ml, on place 1 éq. du 2-chloro-3-formylquinoléine ou un de ses dérivés dissous dans 25 ml de méthanol et 500 mg de $MgSO_4$ anhydre, sous une forte agitation magnétique, on ajoute 1 éq. d'une amine (aromatique ou aliphatique), on laisse le mélange réactionnel sous agitation à température ambiante pendant 24h. On filtre puis on évapore le solvant. Les produits obtenus sont suffisamment purs pour être utilisés sans purification.

c.1) N ((2 – chloroquinoléin-3yl)méthylène) propane-2-amine :



c.1

A partir de 1g (5.22 mmol) du 2-chloro-3-formylquinoléine et 0.46 (5.22mmol, 1 éq) de l'isopropylamine, on a obtenu 1.26g (5.4 mmol) du composé c.1

Solide orangé

$T_f = 61.63\text{ }^\circ\text{C}$.

Rdt = 90%,

Les analyses spectroscopiques obtenues sont :

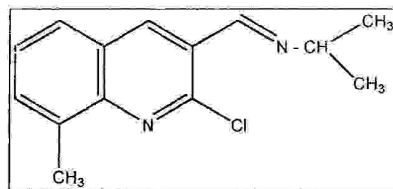
RMN¹H (δ ppm, JHz): 8.81 (- CH = N,s, 1H), 8.76(H_{4,s}, 1H), 8.08(H₇, ddd, 1H)

7.91(H₈, dd, J=1.4, 8.5, 1H), 7.84(H₆, ddd, 1H), 7.59(H₅, dd, J= 1.5, 8.6, 1H)

3,73(CH < m, J= 6,3, 1H), 1,34((CH₃)₂-, d, J = 6.3, 6H)

RMN¹³C (δ ppm): 150.73 (CH = N-), 153.07-126.6 (C arom), 50.59(CH <), 24.017((CH₃)₂).

c.2) N-((2-chloro-8-méthyle quinoléin-3yl) méthylène) propane-2-amine :



c.2

Pour 500 mg (2.43 mmol) de **b.2** et 0.2 ml (2.43 mmol, 1 éq.) d'isopropylamine, on a obtenu 550 mg (2.25 mmol) du composé **c.2**.

Solide jaune

T_f = 67-69 °C.

Rdt = 93%.

Les résultats spectroscopiques obtenus sont :

RMN¹H (δppm, JHz):

8.75 (-CH=N, s, 1H), 8.86(H₄, s, 1H), 7.94(H₅, dd, J=8.06, 1.4, 1H)

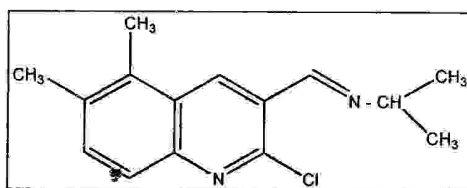
7.66(H₇, dd, J=8.6, 1.4, 1H), 7.53(H₆, t, 1H), 3.69(CH <, m, 1H)

2, 61(CH₃ arom, s, 3H), 1, 23((CH₃)₂-, d, J = 6.3, 6H)

RMN¹³C (δppm): 154.21(CH=N-), 146.95-127.2 (C aroma),

61.47 (CH <), 24.43 ((CH₃)₂-), 17.70 (CH₃).

c.3) N-((2-chloro-5.6-méthyle quinoléin-3yl) méthylène) propane-2-amine :



c.3

A partir de 500 mg (2.27 mmol) du composé **b.3** et 0.2 ml (2.27 mmol, 1 éq.) de l'isopropylamine, on a obtenu 570 mg (2.18 mmol) du composé **c.3**

Solide jaune

T_f = 158-161 °C

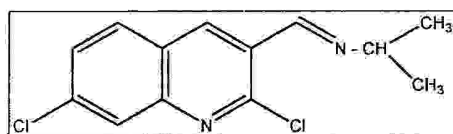
Rdt = 90%.

Les résultats des analyses spectroscopiques sont comme suit :

RMN¹H (δppm, JHz): 8.92 (- CH = N, s, 1H), 8.82(H₄, s, 1H), 7.50(H₈, d, J=7.2, 1H) 7.34(H₇, dd, J =7.2, 1H), 3.74(CH<, m, J=6.3, 1H) 2,74(CH₃, s, 3H), 2.73(CH₃, s, 3H), 1.35 ((CH₃)₂-, d, J=6.3, 6H).

RMN¹³C (δppm): 154.83(CH = N-), 148.45-126.71 (C aroma), 62.01(CH<), 24.15(CH₃)₂-), 17.76 (CH₃), 17.83 (CH₃).

c.4) N-((2,7-dichloro quinoléin-3yl) méthylène) propane-2-amine:



c.4

A partir de 500 mg (2.21 mmol) du composé **b.4** et 0.24 ml (2.21 mmol, 1 éq.) d'isopropylamine, on a obtenue 545 mg (2.04 mmol) du composé **c.4**.

Solide orangé

T_f = 145-147 °C.

Rdt = 92%.

Les résultats des analyses spectroscopiques sont comme suit :

RMN¹H (δppm, JHz): 8.97 (- CH = N, s, 1H), 8.76(H₄, s, 1H), 7.99(H₈, s, 1H) 7.84(H₅, d, J =8.7, 1H), 7.54(H₆, d, J= 8.7, 1H) 3.77(H₃, s, 3H), 2.73(CH₃, s, 3H), 1.35 ((CH₃)₂-, d, J=6.3, 6H). 3.77(CH<, m, J=6.3, 1H), 1.36((CH₃)₂, d, J=6.3, 6H).

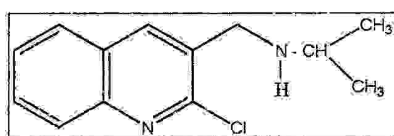
B.Préparation des aminoquinoléines :

Mode opératoire [32]

Dans un ballon de 100ml, on introduit 2.5 éq. de NaBH₄ dissous dans le THF anhydre, sous une vive agitation magnétique on ajoute 1éq. de l'imine désirée. Tout en agitant le ballon est émergé dans un bain eau-glace, puis on ajoute 1.25 éq. d'une solution concentrée de H₂SO₄ dans l'éther anhydre,, l'addition est faite goutte à goutte en maintenant la température au dessous de 20°C et on laisse le mélange s'agiter à température ambiante toute une nuit, après on ajoute 2.5 éq. du méthanol et on concentre le mélange à la moitié du volume et on ajoute une solution concentré de

NaOH, après l'agitation de quelques minutes on évapore la phase organique en chauffant à 100°C. Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 2h. Après refroidissement on lave avec de l'eau froide puis on récupère le produit par extraction avec le CH₂Cl₂. Après évaporation, le produit final est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle (1/1).

d.1) N-((2-chloroquinoléin-3-yl) méthyl) propane-2-amine :



d.1

Pour 500 mg (2.14 mmol) du produit **c.1** et 202 mg (5.35 mmol, 2.5 éq.) de NaBH₄ et 0.14 ml (2.67 mmol, 1.25 éq.) de H₂SO₄, on a obtenu 232 mg (0.8mmol) du produit **d.1**.

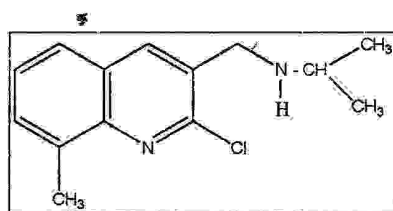
Liquide visqueux de couleur jaune.

Rdt = 46%,

Les résultats spectroscopiques obtenus sont :

RMN¹H (δppm, JHz): 8.11 (H₄, s, 1H), 7.90(H₈, dd, 1H), 7.69(H₅, dd, 1H)7.61(H₆, ddd, 1H), 7.44(H₇, ddd, 1H), 3.90((CH₂)₂-s, 2H) 3.65 (NH, s, 1H)2.85(CH₂, m, J=6.3, 1H), 1.09((CH₃)₂-, d, J = 6.3, 6H).

d.1) N-((2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl) méthyl) propane-2-amine :



d.2

Pour 445 mg (1.82 mmol) du composé **c.2** et 0,2 mg (4.55 mmol 2.5 éq.) de NaBH₄ et 0.12 ml (2.275 mmol, 1.25 éq.) de H₂SO₄, on a obtenu 267 mg (1.08 mmol) du composé **d.2**.

Liquide visqueux de couleur jaune pâle.

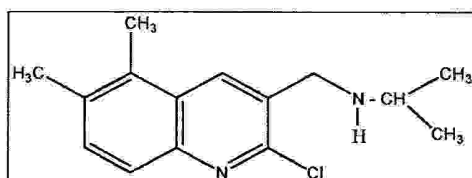
Rdt = 46%,

Les résultats spectroscopiques obtenus sont :

RMN¹H (δppm, JHz): 8.14 (H₄, s, 1H), 7.68(H₅, dd, J=8.2, 1.5 1H), 7.55(H₇, dd, J=7.6, 1.5, 1H), 7.43 (H₆, t, J =8.2, 7.6, 1H), 4.01(CH₂)-, s, 2H) 3.72(NH, s, 1H), 2.94(CH<, m, J = 6.2, 1H), 2.74(CH₃, s, 3H) 1.74 (CH₃, s, 3H), 1.17((CH₃)₂-, d, J = 6.2, 6H).

RMN¹³C (δppm): 149.41-122.20 (C aroma), 49.50 (CH<) 29.70 (CH₂), 24.06((CH₃)₂), 18.76 (CH₃).

d.3) N-((2-chloro-5,6-diméthyl quinoléin-3yl) méthyl) propane-2-amine :



d.3

Pour 200 mg (0.76 mmol) du composé **c.3** et 67 mg (2 mmol, 2 éq.) de NaBH₄ et 0,05 ml (0,95 mmol, 1.25 éq.) de H₂SO₄, on a obtenu 128 mg (0,05 mmol) du composé **d.3**.

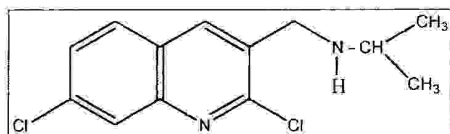
Solide jaune

T_f = 163-165°C.

Rdt = 63%.

Les résultats spectroscopiques obtenus sont :

RMN¹H (δppm, JHz): 8.17 (H₄, s, 1H), 7.30(H₈, d, J=7.2 1H), 7.14(H₇, d, J=7.2, 1H), 3.92(CH₂, s, 2H), 2.83 (CH<, m, J=6.2, 1H), 2.67(CH₃, s, 3H), 2.55 (CH₃, s, 3H), 1.14 ((CH₃)₂, d, J = 6.2, 6H).

d.4) N-((2,7-chloro quinoléin-3yl) méthyl) propane-2-amine :**d.4**

Pour 500 mg (1.87 mmol) du composé **c.4** et 0,17g (4.67 mmol, 2,5 éq.) de NaBH_4 et 0,135 ml (2.33 mmol, 1.25 éq.) de H_2SO_4 , on a obtenu 358 mg (1.33mmol) du composé **d.4**.

Solide jaune orangé

$T_f = 88-90\text{ }^\circ\text{C}$.

Rdt = 71%

Les résultats spectroscopiques obtenus sont :

RMN¹H (δ ppm, JHz): 8.23 (H_4 , s, 1H), 7.77(H_5 , dd, J=8.7, 1H), 7.52(H_6 , d, J=8.7, 1H), 8.0 (H_8 , s, 1H), 4.01(CH_2 -, s, 2H,) 2.98($\text{CH} <$, m, J=6.2,1H) 1.19($(\text{CH}_3)_2$ -, d, J=6.2, 6H).

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- [1] K.P. Balo ;H. Mihludeo ;A. Mensah ; K.Djagnikpo et K. Adjivon, *Medicine d'Afrique Noire*,**1997**,44,85
- [2] F.Dorvault, In «L'Officine » XXI edition;Ed. Vigot,**1982**, 709.
- [3] G. Mouzine et J.M. Autin, *Organic Synthesis*,**1980**,54.
- [4] F Dorvault In «L'Officine » XXI edition;Ed. Vigot,**1982**, 312.
- [5] *Drugs future*,**1987**,11,819.
- [6] *Drugs futur*, **1991**,15,1152.
- [7] G. Gruth et Mitt, *Chem. Abst.*,**1979**, 90, 22838.
- [8] G.G. lyle et I.K. Keefer, *Tetrahedron*,**1961**, 23,3253.
- [9] W.H.Yanko; H.S.Mosher et F.C.Whitmore, *J. Am. Chem. Soc.*,**1945**, 67,664.
- [10] M.B.Braude et V.I. Stravroskaya, *Chem. Abst.*,**1958**, 52,11043.
- [11] A.C.Cope et E.Ciganek,*Org. Synth*,**1963**,ik,339.
- [12] V.M. Micovic ; M.L. Mihalovic, *J. Org. Chem*,**1953**,18,1190.
- [13] L.H.Amundsen ; L.S.Nelson, *J. Am. Chem. Soc*,**1951**,73,242.
- [14] L.M. Soffer ; M.Kalz, *J. Am. Chem. Soc*,**1956**,78,1505
- [15] F.A.Carey ; R.J. Sundberg, *Chimie Organique Avancé,tome2,We Boeck-Université Paris*, **1997**, 537.
- [16] R.M. Palmere et R.T. Conly, *J. Org. Chem*,**1970**, 35, 2703.
- [17] S. Link ; G.T. Tissue et W.Lwawski, *J. Am. Chem. Soc*, **1967**, 89, 6308.
- [18] P.A.S. Smith, *Org,React*,**1946**, 3, 337.
- [19] A. Suzuki; S. Sono; M. Itih; H.G.Brrown et M.M. Midland, *J. Am. Chem. Soc*, **1971**, 93, 4329.

- [20] H.C. Brown; M.M. Midlan et A.B. Levy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 2394.
- [21] R.B. Moffet, *Org. Synth*, **1955**, 3, 533.
- [22] R.F. Borch ; M.D. Berstein et H.D. Durski, *J. Am. Chem. Soc*, **1971**, 93, 2897.
- [23] N.J. Leonard; R.R. Sauers, *J. Am. Chem. Soc*, **1957**, 79, 6210
- [24] S. Chamara Se Khar* ; M.V. Keddy ; L.Chan Draiah, *Synth. Commun*, **1959**, 29(22), 3981-3987.
- [25] B. Basi* ; Sojha ; Md.M.H. Bhuiyam ; P. Das, *Syn Tell*, **2003**, 4, 558-560.
- [26] B. Zeyhizadeh* ; K.Zahmat Hesh., *J.Chinese Chem. Soc. Paiper*, **2003**, 50(2), 267-271.
- [27] H.M. Salum khe ; P.V. Ramachandram* ; A.C. Brown*, *Tetrahedron Lett* **2002**, 58(50), 10059 –10064.
- [28] S.R. Ran; K.p. Chary; S. Salahuddin, R.O.S. Iyengar*, *Indian. Chem*, **2003**, 42B(4), 935-937.
- [29] W. Lin ; X. Hamg; Z. He ;Y. Jin ; L.Gong ; A.Mi*, *Synth Comm.*, **2002**, 32(21), 3279-3284.
- [30] R. Boulcina « *Memoir de Magister* » *Université –Constantine*, **2004**.
- [31] B. S. Furniss ; A. J. Hannaford ; P. W. G. Smith et A. R. Tatcelle, *Vogle's textbook Of Pratical Organic Chemistry*, 5 ed; **1989**, 782.
- [32] A. Abiko and S. Masamune, *Tetrahedron. Lett .*, **1992**, 5517.

CHAPITRE III

SYNTHESE DES DERIVES DES OXAZIRIDINES QUINOLEIQUES

III-1	Introduction
III-2	La réactivité des oxaziridines
III-3	Quelques méthodes de synthèse des dérivés oxaziridiniques
III-4	Résultats et discussion
III-5	Conclusion
	Partie expérimentale
	Bibliographie

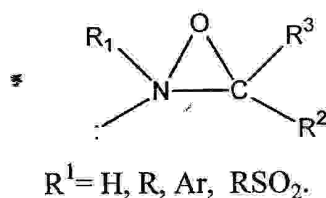
III-1- Introduction :

Les oxaziridines sont des composés hétérocycliques ayant un cycle trigonal, [1] dont les sommets sont occupés par les atomes : oxygène, azote et carbone, respectivement dans les positions un, deux et trois.

Depuis, leurs découvertes en 1956 [2], les oxaziridines ont attiré l'attention des chercheurs pour leurs réactivités caractéristiques dues essentiellement à la présence de la bande N-O. Pour cela la chimie des oxaziridines a connu un grand développement ce qui a permis la synthèse d'un grand nombre de dérivés substitués en atome d'azote tel les N-Alkyl, N-acyl, N-chloro, N-fluoroxaziridine, dont la plupart sont classés comme réactifs électrophiles d'amination [3] et d'autres comme des réactifs électrophiles de hydroxylation asymétrique [4].

III-2- La réactivité des oxaziridines :

Les oxaziridines sont considérées comme des réactifs d'amination et hydroxylation dans leurs réactions avec un nombre varié de nucléophile. La prédominance d'un processus sur l'autre est contrôlée par les conditions de la réaction ainsi que la nature des substituants en atome d'azote. **Heta** et **Watanabe** ont montré que l'oxaziridine (1) est un agent d'amination quand $R = H$ ou Me [5], au fur et à mesure que le substituant est grand, le site d'attaque nucléophile est l'atome d'oxygène.



- Synthèse des l'*alpha*-hydrazino acides :

Les études faites sur l'amination des amines avec le cyclohexane spiro-3'-oxaziridine (2) [6] et qui sont revues en 1991 [3], ont montré que la réaction

des amines secondaires avec l'oxaziridine (2) donne en quelques minutes l'hydrazine correspondante avec un rendement qui peut atteindre 93% [3] au moment où il faut plus de temps pour l'amine primaire (voir schéma 1)

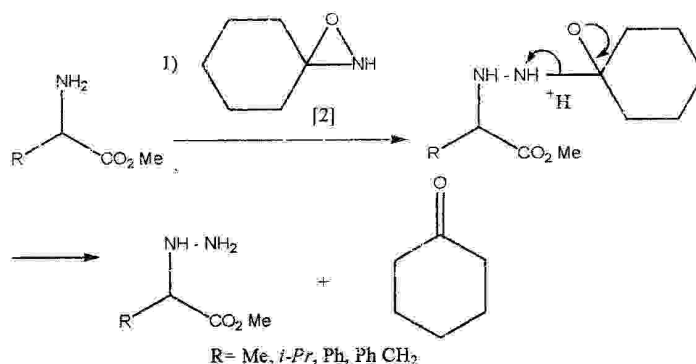


Schéma 1

Plusieurs hydrazino-peptides inhibiteurs de l'élastase leucocytaire étaient découverts après le développement des réactifs oxaziridiniques d'amination électrophile tel le N-Boc-3-(4-cyanophenyl)oxaziridine (3) [8] qui a permis la synthèse des *alpha*-hydrazino acides Na, Nb protégé utilisables en synthèse peptidique [9], pour avoir des inhibiteurs relativement actifs [7].

Le schéma 2 montre la synthèse de *alpha*-hydrazinoalanine obtenue par réaction de l'alanine avec l'oxaziridine aminante [3].

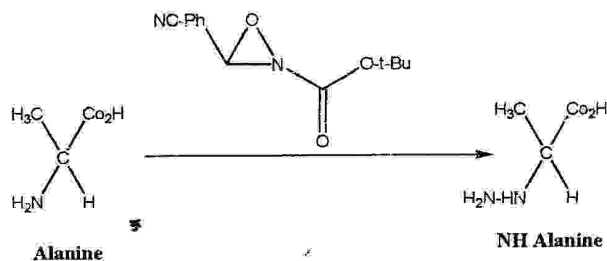


Schéma 2

Les composés α -aminocarbonyles, dont la fonction amine est protégée (N-Boc), sont préparés par le traitement d'énolate de lithium d'une cétone, ester ou amide avec l'oxaziridine (3) [10]. Le N-Boc-Cathiane qui est un stimulant encéphalique est préparée par l'action de l'énolate de lithium de propiophenone

avec l'oxaziridine (3) avec un rendement de 38% comme le montre le schéma 3 :

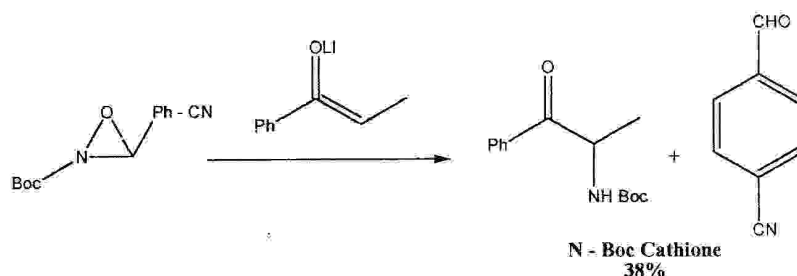


Schéma 3

Les travaux de Zajac et al [11]. ont montré que l'oxydation des amines primaires, secondaires et tertiaires avec le 2-(phenylsulfonyl) 3-phenyloxaziridine (4) donne respectivement des Nitrosos ($RN=O$), des hydroxyles amines ($RNHOH$) et des oxydes amines ($R_3N^+-O^-$) comme le montre le schéma 4..

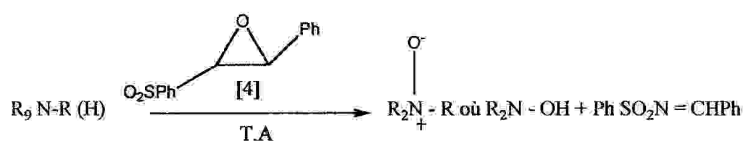


Schéma 4

La chimiosélectivité des oxaziridines leur a permis la synthèse d'un grand nombre de produits, connus pour leurs effets thérapeutiques.

L'oxydation du 8-méthoxy-8-méthyl-2,3-dihydro-1H,8H-3a-aza-cyclopenta [α] inden-8a-ol présenté dans le schéma suivant, avec l'oxaziridine (4) donne une hydroxylamine bicyclique [12], utilisée dans le domaine thérapeutique comme un anti-tumorale et un antibiotique puissant FR900482 (Schéma 5) :

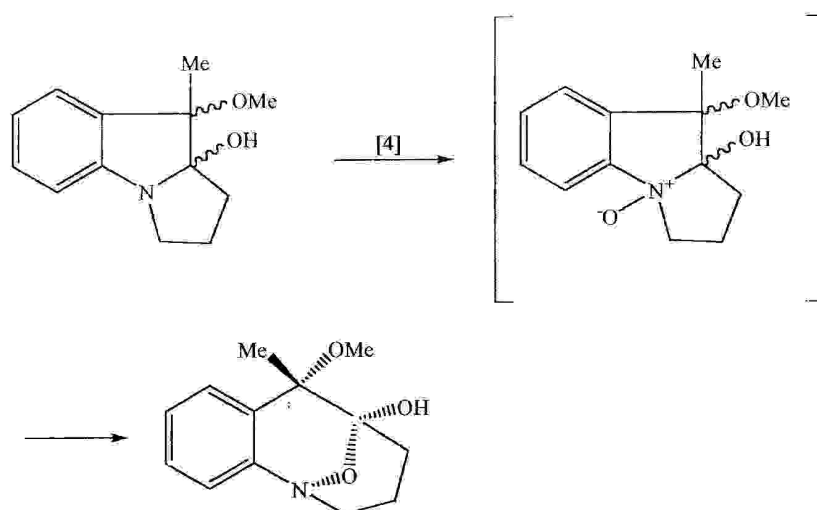


Schéma 5

Le Brazilin un homo-isoflavonoïde tétracyclique connue comme un antibactérien et un anti-inflammatoire très actif, est préparé par l'hydroxylation d'énolate de sodium de Chromanone avec le [(8,8-dichlorocamphoryl)-sulfonyl] oxaziridine (5) [13], l' α -hydroxyacétone obtenue et ensuite transformé en Brazilin par réduction et cyclisation intramoléculaire avec un catalyseur acide (schéma 6):

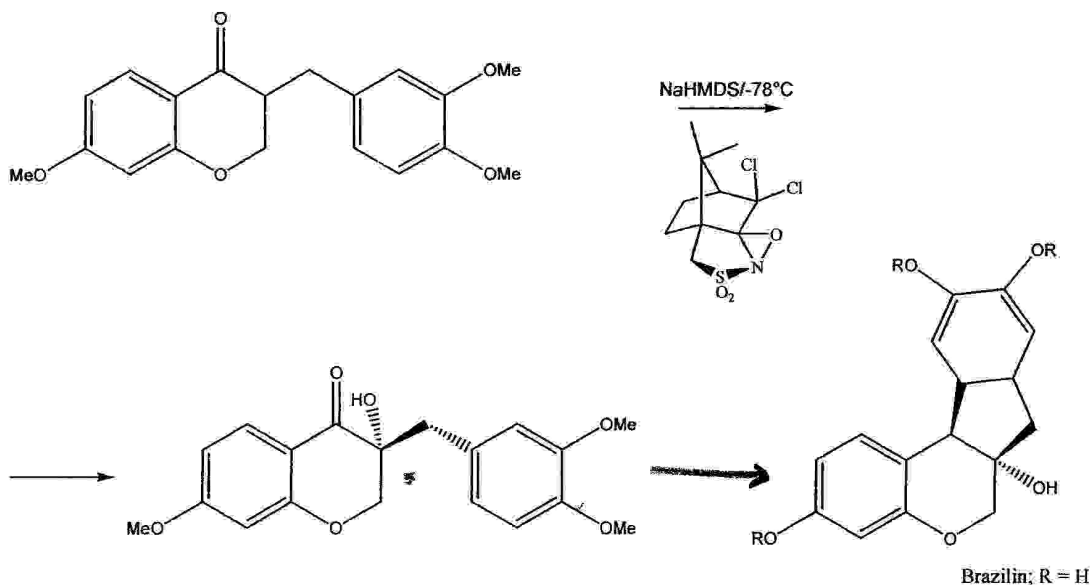


Schéma 6

De même pour le kjellmanianone, un antibactérien isolé des algues maritimes, qui est synthétisé par l'oxydation asymétrique de l'énolate de sodium d'un β -cetoester avec l'oxaziridine (5) [14], (schéma 7) :

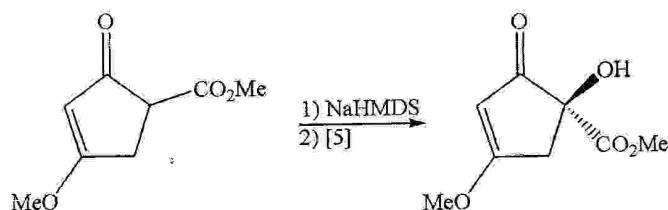


Schéma 7

III-3- Quelques méthodes de synthèse des dérivés oxaziridiniques :

III-3-1- La synthèse des N-F, N-Cl, N-Alkyl et N-aryloxaziridine :

La méthode la plus utilisée pour la synthèse des oxaziridines est l'époxydation d'une imine correspondante avec un peracide [15] essentiellement l'acide *meta*-chloroperbenzoïque (*m*-PBCA), où l'époxydation peut se faire en deux étapes selon la méthode de Baeyer-Villiger [16].

Le perfluoro-*cis* 2,3-dialkyloxaziridine est préparé par l'oxydation du perfluoro-*cis* 2,3-dialcène avec *m*-CPBA [17], comme il est illustré dans le schéma 8.

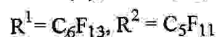
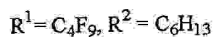
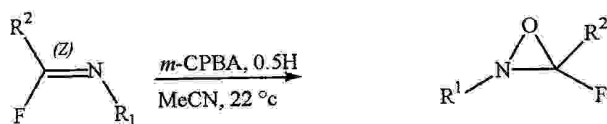


Schéma 8

Ce protocole permettra de préparer une série de 3-*t*-Butyl-3-(1-haloalkyl) oxaziridine à partir de α -chloro, α -Bromo, α,α -dichloro et α,α -dibromo aldimine avec *m*-CPBA [18].

- Le N-Alkyl et N-Aryloxaziridine sont préparés par l'oxydation des aldimines avec une oxone dans l'acétone ou l'acétonitrile. L'oxaziridine correspondante est obtenue après 13 à 30 min avec un rendement entre 95% et 98% [3] (schéma 9) :

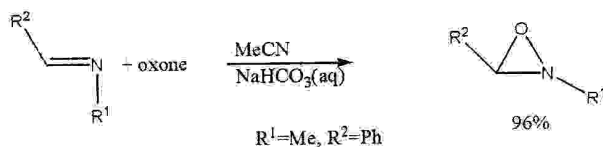


Schéma 9

Les N-H oxaziridines sont préparées par le traitement des composés carbonyles avec une chloramine ou l'acide hydroxyamine-O-Sulfonique [19] (schéma 10):

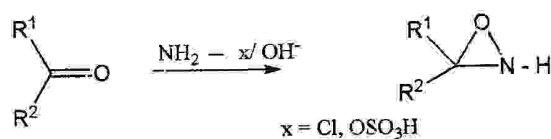


Schéma 10

Verderas et son groupe ont préparé les N-Benzyloxycarbonyl-3-phenyl oxaziridine (6) avec une acylation du 3-phenyloxaziridine par le chloroformiate de Benzyle (schéma 11)

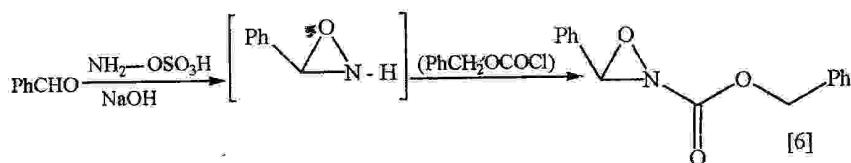


Schéma 12

III-3-2- La synthèse des N-sulfonyloxaziridines :

Les N-sulfonyloxaziridines sont généralement préparés par une oxydation biphasique du sulfonimine $[R'SO_2N = CHAr]$ avec *m*-CPBA [21] ou l'oxone [22]. L'oxydation des sulfonimines acycliques selon l'oxydation de Baeyer-Villiger donne l'isomère *trans* [23] qui est thermodynamiquement le plus stable (schéma 12) :

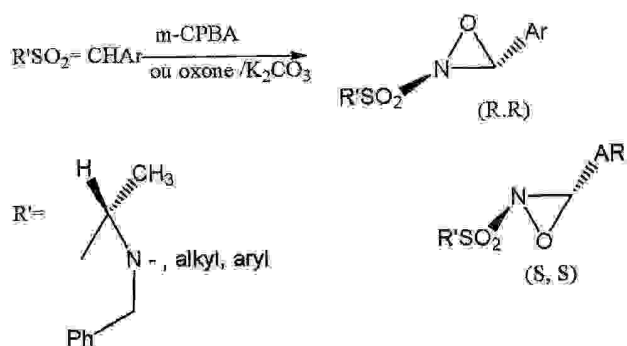


Schéma 12

L'oxydation biphasique du N-sulfonylcamphorimine avec *m*-CPBA, en présence de K_2CO_3 donne le N-(phenylsulfonyl(3,3-dichlorocamphoryl))oxaziridine (7) avec un rendement de 75% [24] (Schéma 13) :

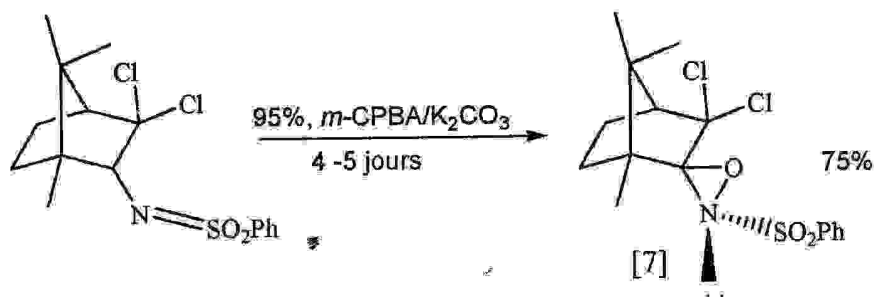


Schéma 13

Dans ce chapitre nous allons préparer quelques dérivés d'oxaziridine quinoléique par l'époxydation des imines quinoléiques préparées (composés c) avec l'acide 3-chloroperbenzoïque dans l'acétonitrile et le chloroforme comme le montre le schéma 14 :

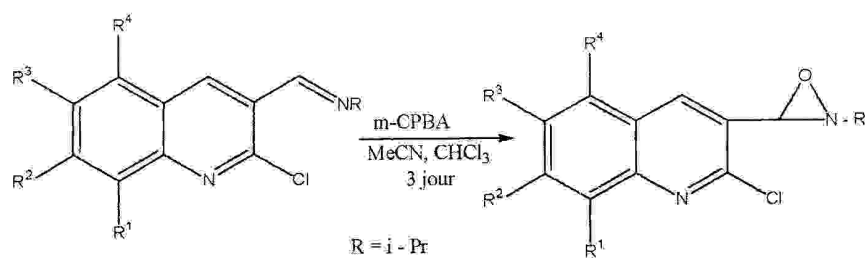


Schéma 14

III-4- Résultats et discussion :

III-4-1 Synthèse des oxaziridines quinoléiques :

Nos premiers essais de synthèse des oxaziridines quinoléiques, par le traitement des imines correspondantes avec le *m*-CPBA dans le chloroforme et à température ambiante ont donné des résultats négatifs. Le changement de conditions par l'ajout de l'acétonitrile et le chauffage à reflux a permis d'obtenir les oxaziridines quinoléiques désirées selon le schéma réactionnel suivant :

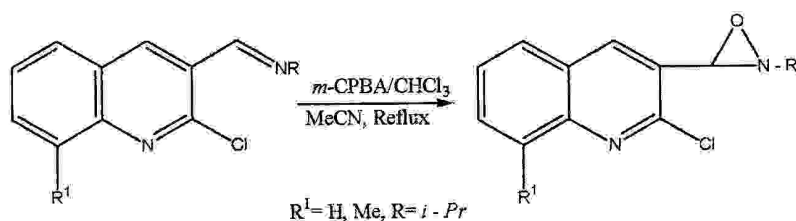


Schéma 15

Les produits obtenus par le protocole précédent ont été purifiés par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant (1/1) acétate d'éthyle-héptane.

Les rendements et les températures de fusion des produits préparés sont regroupés dans le tableau 1 :

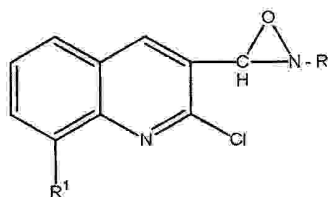
Tableau 1 : Oxaziridines quinoléiques : températures de fusion et rendements

Composé	R ¹	R	Tf (°C)	*Rdt (%)
e.1	H	<i>i</i> -Pr	132-135	29
e.2	CH ₃	<i>i</i> -Pr	175-177	37

*Rendements des produits purs.

Les données obtenus à partir des spectres RMN ¹H des deux composés préparés sont regroupés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Oxaziridines quinoléiques : RMN ¹H (δ ppm, J Hz)



e.1 R¹ = H, R = *i*-Pr
e.2 R¹ = CH₃, R = *i*-Pr

e

Com	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈		R ¹	(CH ₃) ₂ -
e.1	8.18, S, 1H	7.87, dd, 1H ³ J=8.6 ⁴ J=1.5	7.61, ddd, 1H ³ J=8.6 ³ J=7.2 ⁴ J=1.5	7.81 ddd, 1H ³ J=8.6 ³ J=7.2 ⁴ J=1.5	8.03, dd, 1H ³ J=8.5 ⁴ J=1.4	6.44, S, 1H	4.39, S, 1H ³ J=6.3	1.35, d, 6H J = 6,3
e.2	8.53, S, 1H	7.74, dd, 1H ³ J=8.1 ⁴ J=2.3	7.54, t, 1H J=7.2	7.67, dd, 1H ³ J=8.1 ⁴ J= 2.4	-	6.36, S, 1H	4.45, m, 1H ³ J=6.3	2.79, S, 3H 1.36, d, 6H ³ J= 6.3

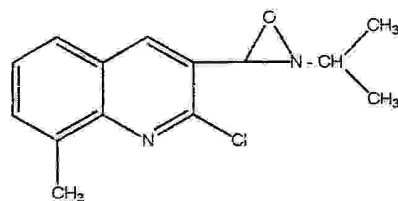
Les produits obtenus après purification donnent une seule tache en C.C.M. Le RMN ¹H montre clairement et confirme leurs structures et cela par la disparition complète du pic le plus déblindé qui correspond au proton de l'imine et l'apparition

d'un singulet large résonnant entre [6.36-6.44] ppm qui ne peut correspondre qu'au proton du carbone de l'oxaziridine formée. Les autres protons résonnent comme suit :

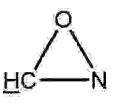

- Composé **e.1** : H₄ donne un singulet à 8.18 ppm, H₅ et H₈ donnent des doublets dédoublés (dd) respectivement à 8.03 ppm et 7.87 ppm, au moment où H₆ et H₇ sortent respectivement à 7.61 ppm et à 7.81 ppm comme ddd, les deux méthyles de l'*i-Pr*, donnent un doublet à 1.35 ppm.
- Composé **e.2** : un singulet à 8.53 ppm qui correspond au proton H₄, deux dd entre 7.74 ppm et 7.67 ppm donnés respectivement par H₅ et H₇, H₆ donne un triplet à 7.97 ppm. Le méthyle lié au noyau aromatique donne un singulet à 2.79 ppm, les deux méthyles de l'*i-Pr* un doublet à 1.36 ppm.

Les caractéristiques RMN¹³C du produit **e.2** sont regroupées dans le tableau 3 :

Tableau 3 : Oxaziridine quinoléique (e.2) : RMN¹³C(δ ppm)



e.2

Composé		C _{aromatique}		(CH ₃) ₂ -	CH ₃
e.2	164.22	147.04-126.02	42.59	22.60	17.80

Le spectre RMN ¹³C du composé **e.2** confirme sa structure par l'apparition d'un pic dans la zone des champs à fortes résonances à 164.22 ppm qui correspond au carbone du cycle trigonale de l'oxaziridine, les autres carbones résonnent comme suit :

- à [147.04 -126.02] ppm, les carbones aromatiques.
- à [42.59 – 22.60] ppm, les carbones de l'isopropyle.

Et à 17.80 ppm le carbone hybridé sp³ du substituant du noyau aromatique.

III-5- Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons synthétiser des oxaziridines quinoléiques par l'époxydation des imines correspondantes par le *m*-CPBA, cette méthode nous a permis de préparer les produits désirés avec des rendements acceptables et dont les structures ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN¹H et RMN¹³C.

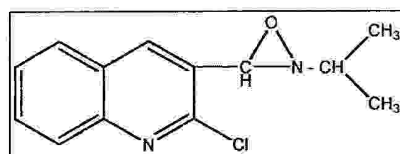
PARTIE EXPERIMENTALE

A. Préparation des oxaziridines quinoléiques :

Mode opératoire :

Dans un ballon de 100 ml on introduit 1 éq. de l'imine désirée dissoute dans 25 ml du chloroforme, la solution est soumise à une agitation magnétique, on baisse la température à 0 °C à l'aide d'un bain [eau – glace] puis on ajoute 1 éq. de *m*-CPBA dissout dans CHCl₃ l'addition, en faite, durera 20 min. On chauffe le mélange à 50°C pendant 4h, puis on le porte à reflux pendant 24h, on ajoute 20 ml de l'acétonitrile au mélange réactionnel et on le porte à reflux pendant 8h, ensuite à température ambiante pendant 24h. Le produit obtenu est traité 3 fois d'une solution de Na₂CO₃ (10%), on sèche avec MgSO₄ puis on évapore le solvant. L'oxaziridine correspondante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice avec (1/1) (acétate d'éthyle - heptane) comme éluant.

e.1) 2-Chloro-3-(2-isopropyl-1,2-oxaziridin-3 yl) quinoléine :



e.1

Pour 500 mg (2.14 mmol) du composé **e.1** et 445 mg (2.57 mmol, 1.2 éq.) de *m*-CPBA on a obtenu 260 mg (0.64 mmol) du produit **e.1**.

Solide jaune pâle

T_f = 132-135°C

Rdt = 29%.

Les résultats des analyses spectroscopiques sont comme suit :

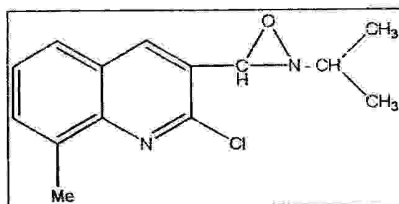
RMN¹H (δppm, JHz): 8.18 (H₄, s, 1H), 8.03 (H₈, dd, J=1.5, 8.6, 1H),

7.87(H₅, dd, J=1.5, 8.5, 1H), 7.81(H₇, ddd, J = 1.5, 8.5, 8.6, 1H)

7.51(H₆, ddd, J= 1.5, 8.5, 8.6, 1H), 6,41(HC-O, s, 1H)

4.39(CH<, m, J= 6.3, 1H), 1.35(CH₃)₂, d, J =6.3, 6H).

e.1) 2-Chloro-8-méthyl(2-isopropyl-1,2-oxaziridin-3 yl) quinoléine :



e.2

Pour 500 mg (2.02 mmol) du composé e.2 et 346 mg (2.42 mmol, 1.2 éq.) de *m*-CPBA on a obtenue 320 mg (0.76 mmol) du composé e.2.

Solide marron

T_f = 175-177°C.

Rdt = 37%.

Les résultats des analyses spectroscopiques sont comme suit :

RMN¹H (δppm, JHz): 8.53 (H₄, s, 1H), 7.74 (H₅, dd, J=8.1, 2.3, 1H),
7.67 (H₇, dd, J=8.1, 2.4, 1H), 7.54 (H₆, t, J=7.2, 1H), 6.36 (HC-O, s, 1H)
4.45 (CH<, m, J= 6.3, 6H), 2, 79 (CH₃, s, 3H), 1.36 ((CH₃)₂, d, J=6.5, 6H).

RMN¹³C (δppm): 164.22 (C oxazi), 147.04-126.69 (C arom), 42.59 (CH<),
26.60(CH₃)₂, 17.80 (CH₃).

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- [1] W.D. Emmons ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 6208.
- [2] W.D. Emmons; *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78 6202.
- [3] S. Andreae and E. Schmitz; *Organic Synthesis*, **1991**, 372.
- [4] F.A. Davis and B.-C. Chen , *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 919.
- [5] Y. Hata and M. Watanabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 6671.
- [6] E. schmitz, *Comp. Heterocycl. Chem., 1st edn.*, **1984**, 7, 195.
- [7] L. Guy; J. Vidal; A.collet; A. Amour; M.Reboud-Ravaux, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 4843.
- [8] J.Vidal; S. Damestoy et A. collet , *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 1439.
- [9] A. Collet ; J. Vidal ; J-C. Hannachi; L. Guy, (CNRS) *Pct Int. Appel. Wo* 97/0930(*Chem. Abst.* 126: 264365n).
- [10] J. Vidal; L. Guy; S. Sterin and A.Collet, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4791.
- [11] W.W. Zajac; Jr.T.R. Walters and M.G. Darcy, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5856.
- [12] G.I. Dmitrienko; D. Denhart ;S. Mithani; G.K.B. Prasad and N. J. Taylor, *Tetrahydrom Lett.*, **1992**, 33, 5705.
- [13] F.A. Davis and B.-C. Chen, *Org. Chem.*, **1993**, 58, 1751.
- [14] E. Vedejs and S. Larsen, *Org. Synth.*, **1985**, 64, 127.
- [15] M. Haddadin and J. P. Freeman, In « *The Chemistry of Heterocyclic Compounds : Small Ring Heterocycles* », ed. A. Hassner, Wiley, New York., **1985**, 42, 283.
- [16] V.A. Perov and D.D. Des Marteau, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4794.
- [17] N. Dekimpe and B. De Corté, *Tetrahydron lett.*, **1992**, 48, 7345.
- [18] A. R. Hajipour and S. G. Pyne, *J. Chem Research(s)*, **1992**, 388.

- [19] D.A. Niederer; J. T. Kapron and J.C. Vederas, *Tetrahydron Lett.*, **1993**, 34, 6859.
- [20] F.A. Davis and O.D. Stringer; *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1774.
- [21] F.A. Davis; S. Chattopadhyay; J. C. Towson; S.Lal and R. Thimma Reddy, *J. Org. Chem.*, **1988**, **53**, 2087.
- [22] F.A. Davis; R. Thimma Reddy; W.Han and P.T. Carroll, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1428.
- [23] F.A. Davis and A.C. Sheppard, *Tetrahydron lett.*, **1989**, 45, 5703.

***CONCLUSION
GENERALE***

Conclusion générale

La transformation chimique des molécules actives connues constitue la pratique la plus répandue dans la recherche pharmaceutique. Dans le cadre de cette approche se situe l'objectif de notre travail, réalisé au niveau du laboratoire « *des produits naturels d'origine végétale et de synthèse organique* » du département de chimie de la faculté des Sciences de l'Université de Mentouri-Constantine.

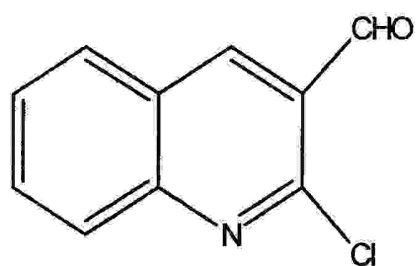
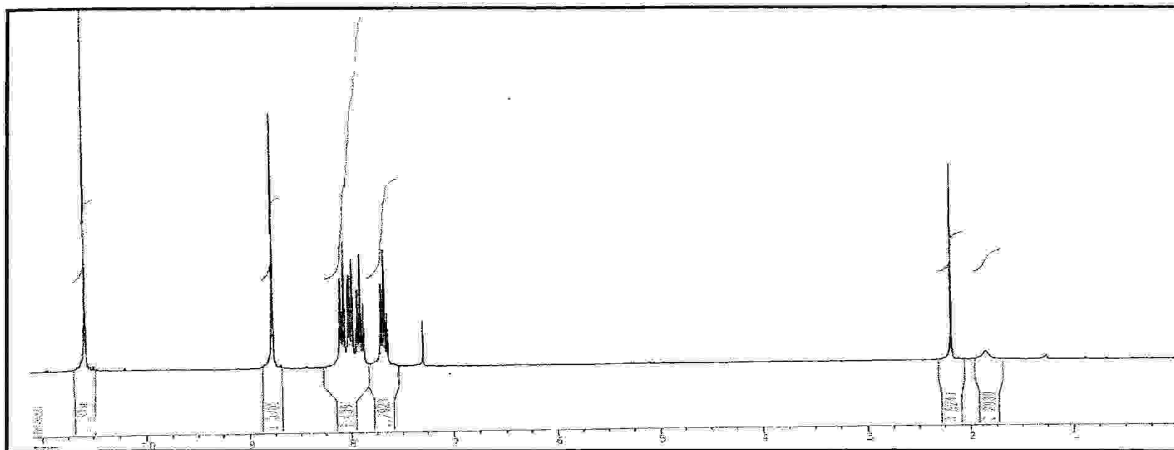
Au cours de ce travail et à partir des dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine, qu'on a obtenus par l'action du réactif de **Vielsmeier** sur les phénylacétamides correspondants, on a pu synthétiser des produits originaux à structure quinoléique. En effet nous avons préparé quelques aminoquinoléines par la réduction des imines intermédiaires (composés **c**) à l'aide du borhydruure de sodium en milieu acide sulfurique comme catalyseur. Les rendements obtenus, surtout pour le composé **b.4**, sont satisfaisants et les conditions opératoires que nous avons appliquées constituent une bonne méthode d'accès à ce type de composés.

Nous avons par ailleurs mis au point les conditions opératoires optimales pour la réaction époxydation des imines quinoléiques par l'action de l'acide métachloroperbenzoïque. Ainsi nous avons accédé à deux oxaziridines quinoléiques originales et la méthode sera étendue à la synthèse d'autres molécules.

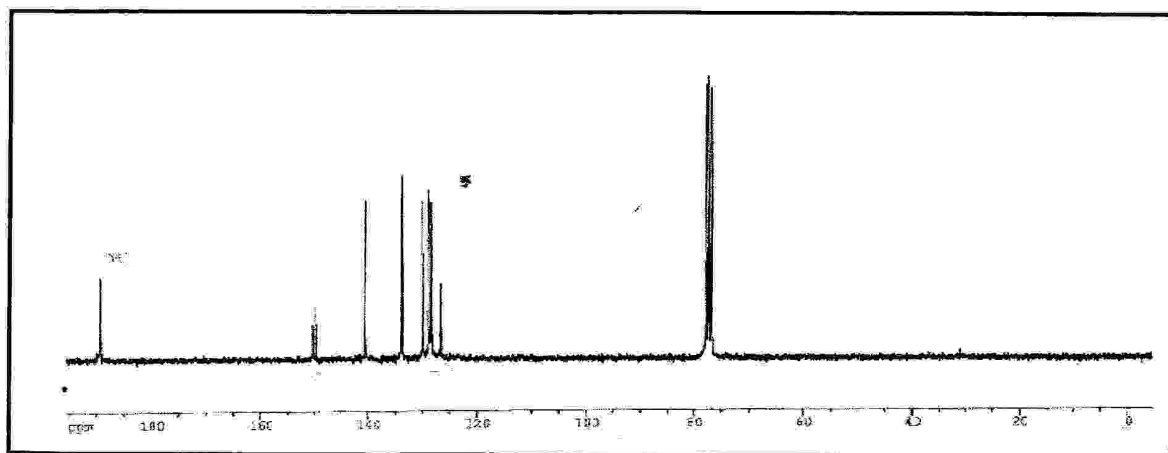
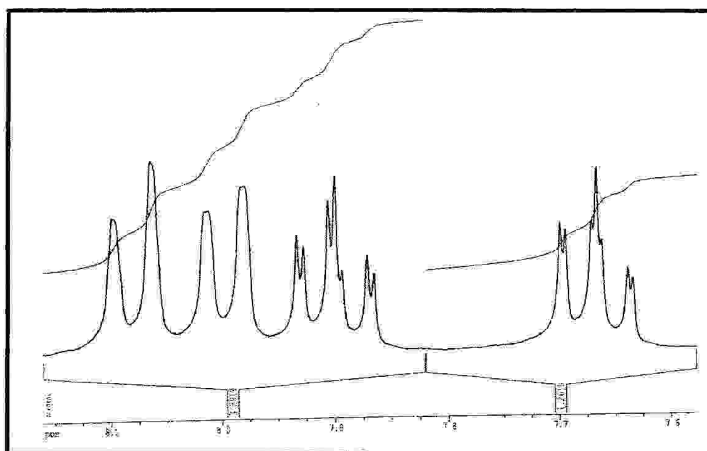
Les différentes molécules que nous avons préparées ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques classiques [IR, RMN ^1H et ^{13}C] et les structures sont conformes à celles prévues.

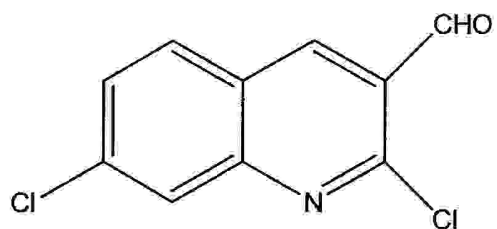
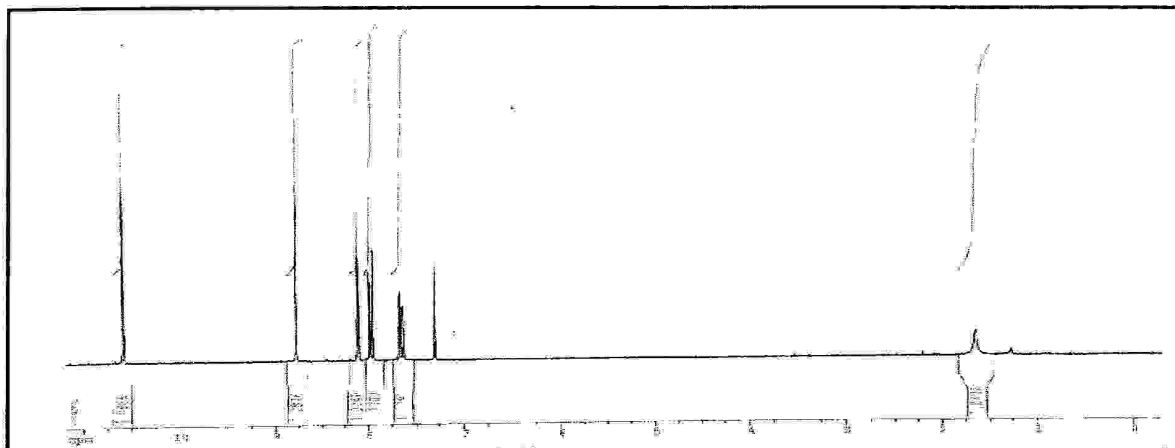
Le présent travail ouvre des perspectives intéressantes. D'une part les aminoquinoléines peuvent servir comme intermédiaires à la préparation de molécules plus élaborées par exemple par la réaction de Petasis. D'autre part les oxaziridines peuvent faire l'objet d'étude de réactivité qui ouvre de nouvelles possibilités de synthèse d'une grande variété de molécules originales qui peuvent présenter des propriétés biologiques prometteuses. Et enfin une étude systématique de l'activité biologique des nouvelles molécules obtenues sera effectuée.

ANNEXES

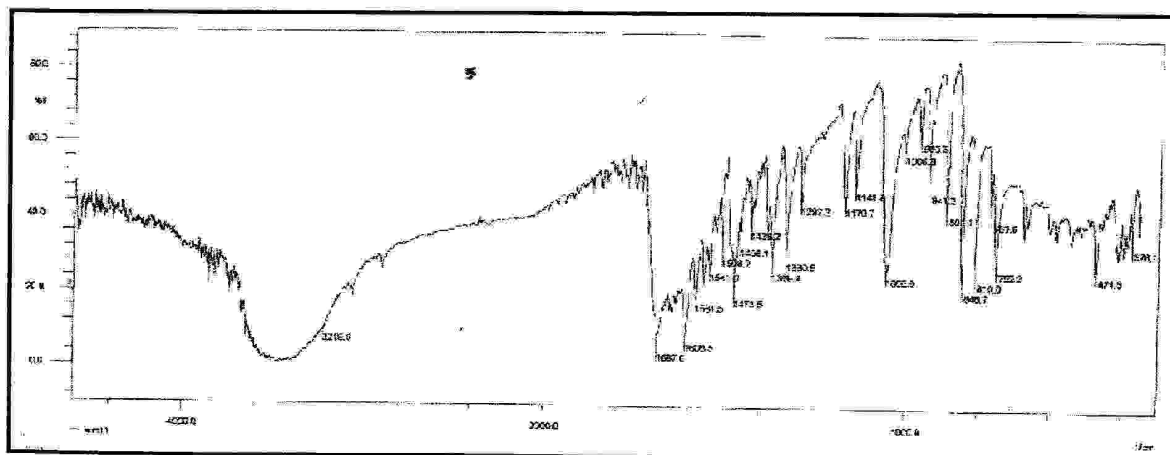
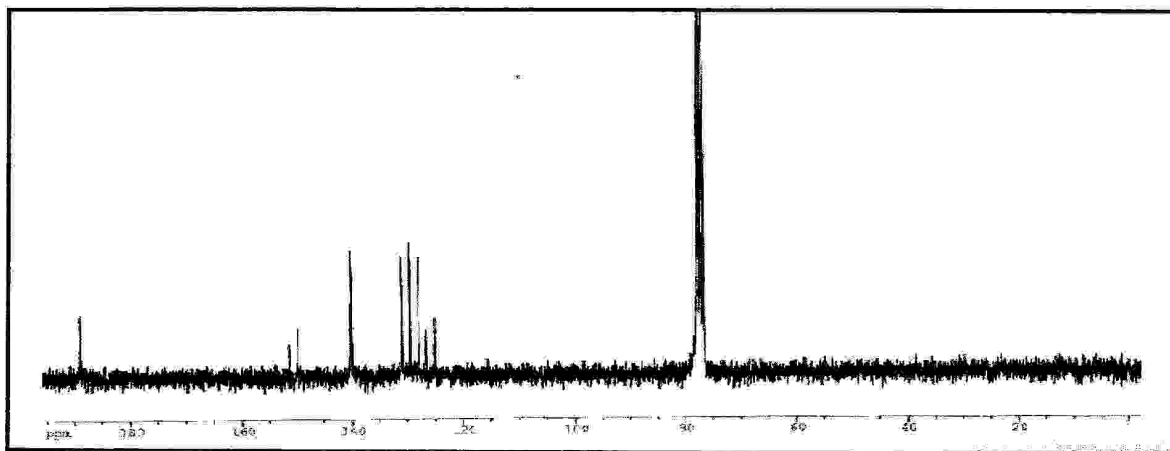


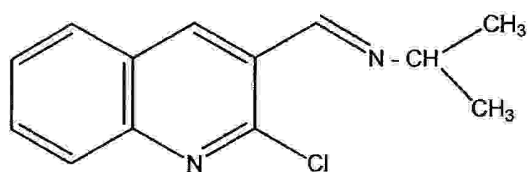
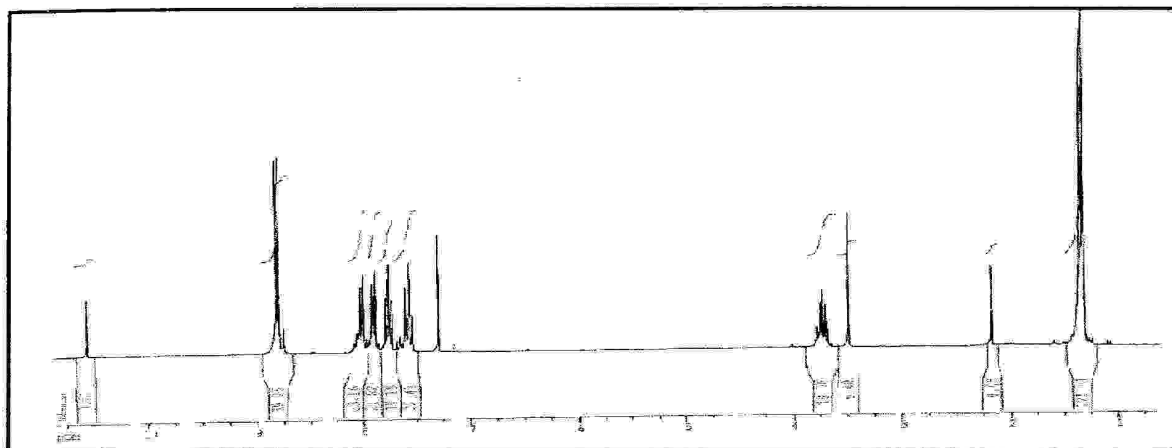
Spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C
Composé **b.1**



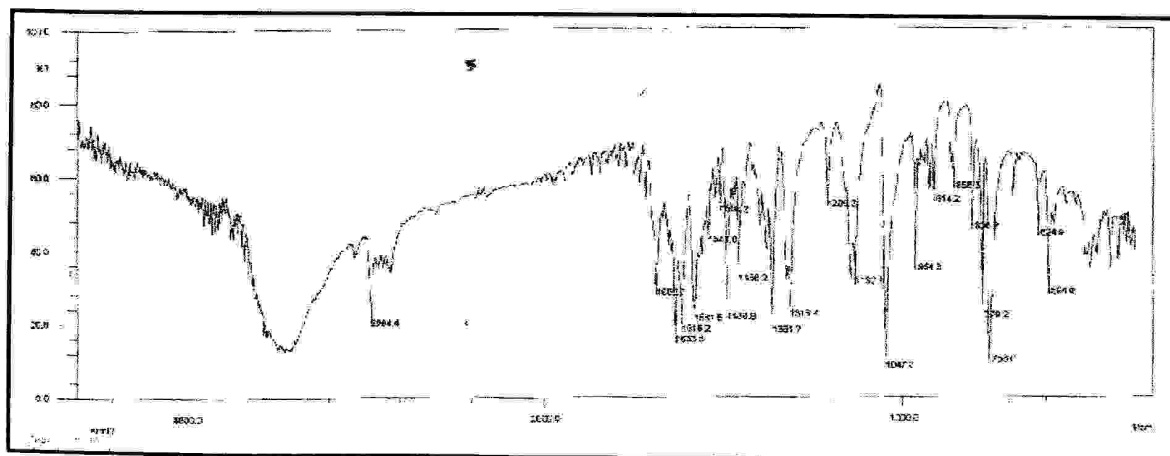
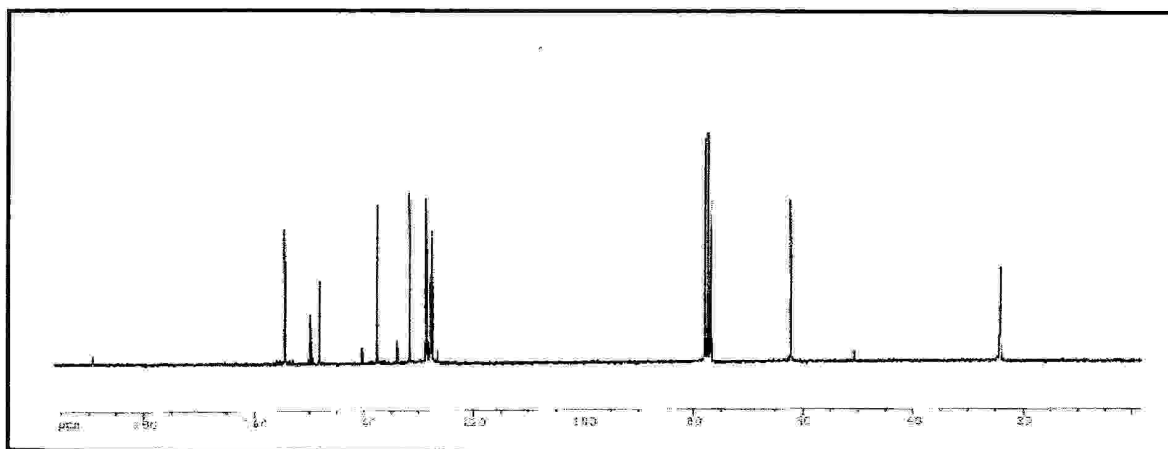


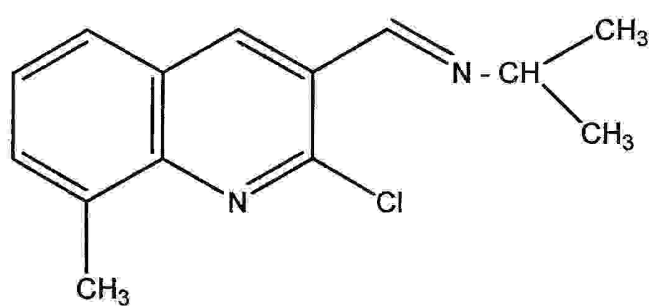
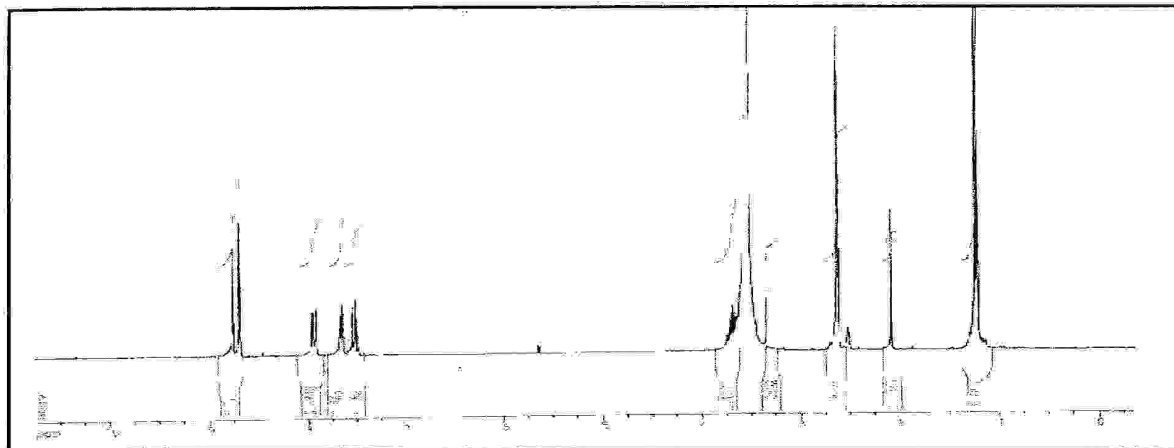
Spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C et IR du Composé **b.4**



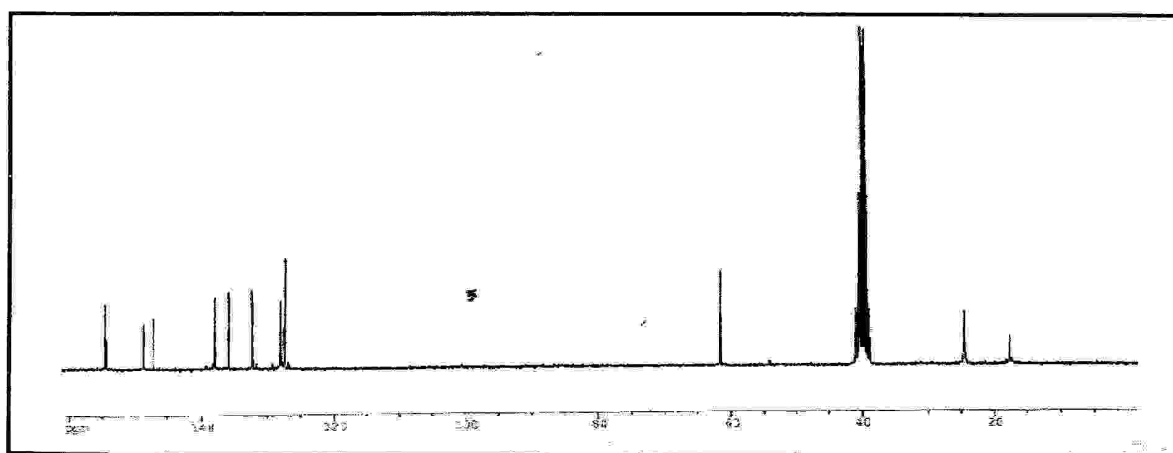


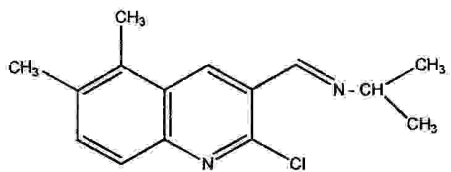
Spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C
et IR du Composé c.1



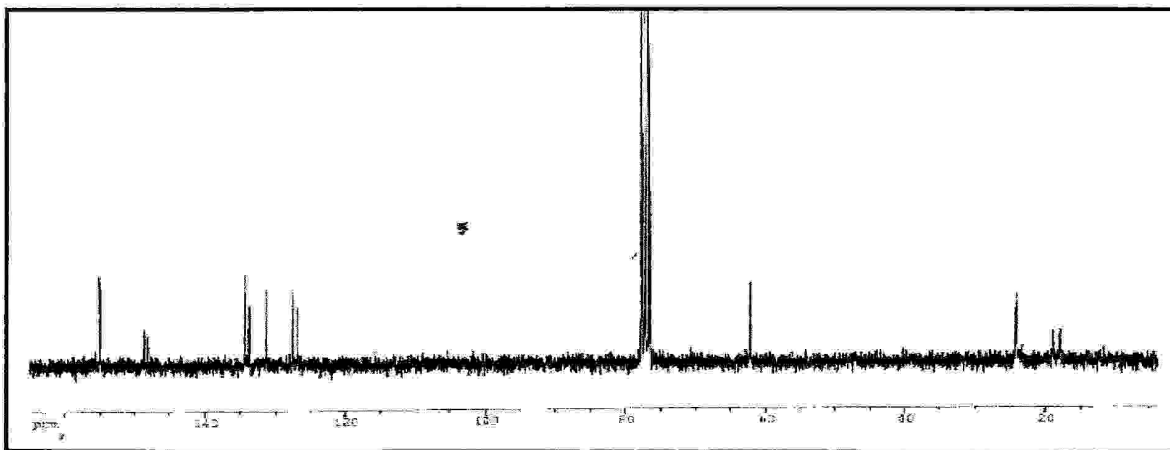
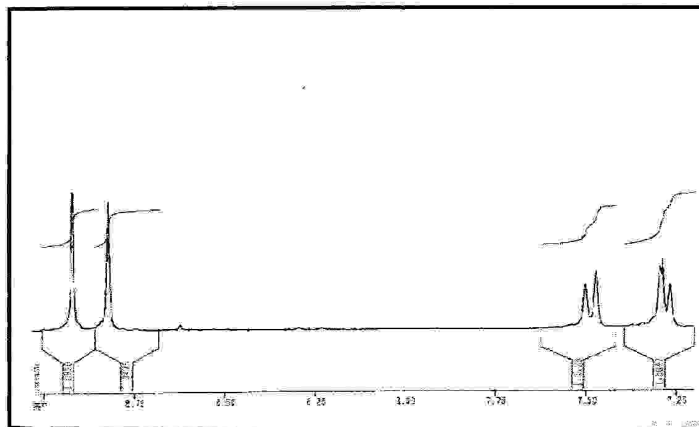


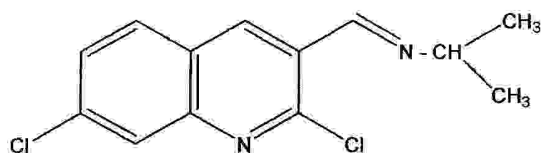
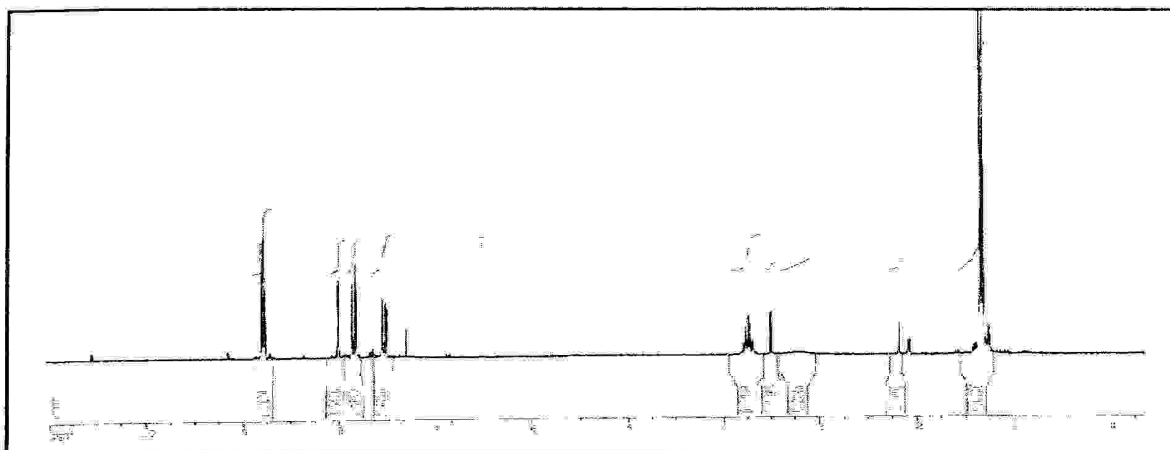
Spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C
Composé c.2



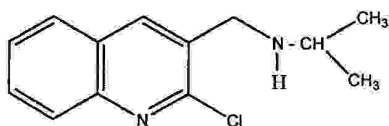
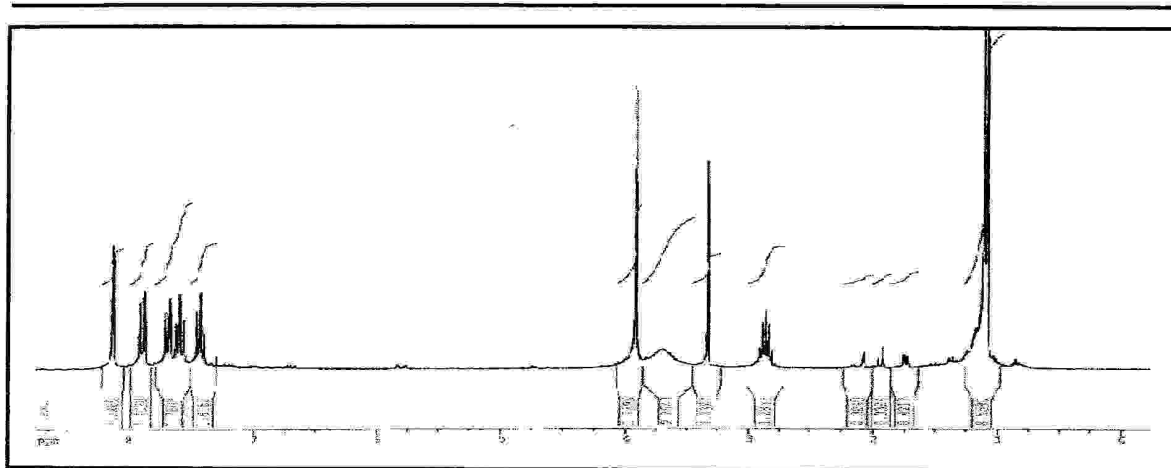


Spectres RMN ¹H, RMN
¹³C Composé c.3

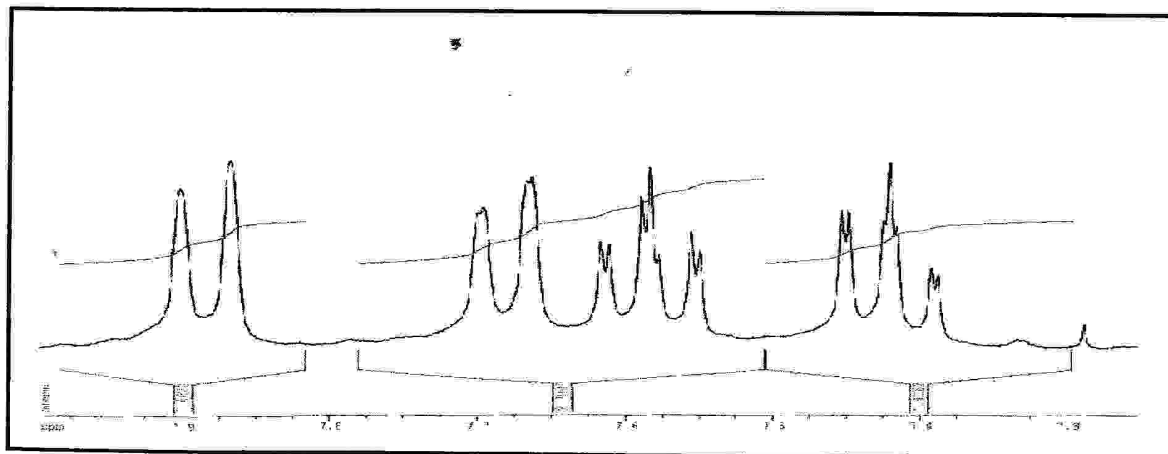


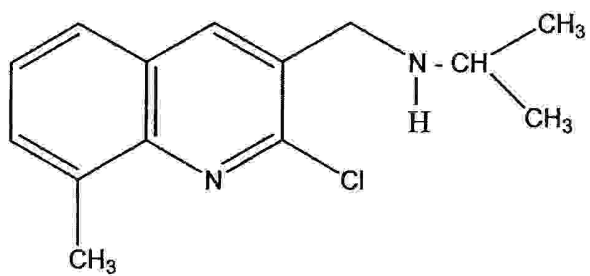
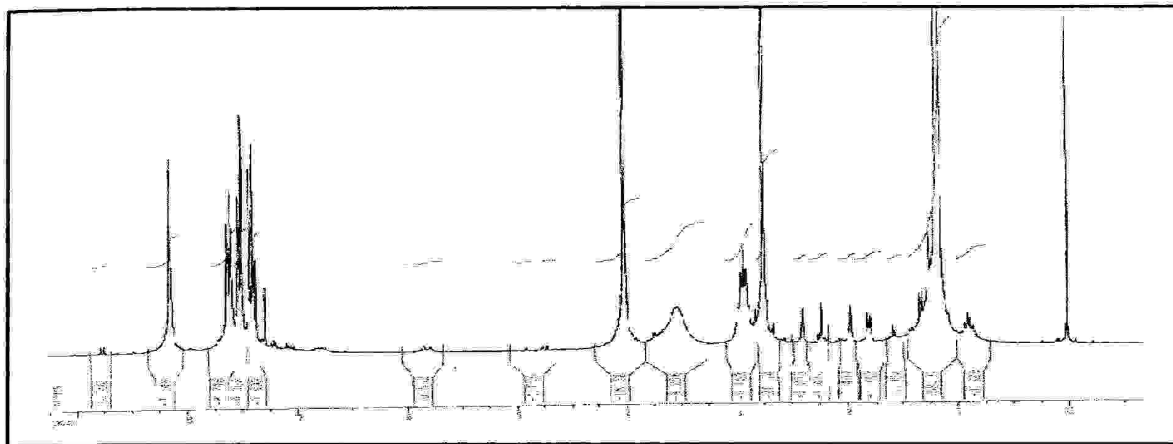


Spectres RMN ^1H
Composé **c.4**

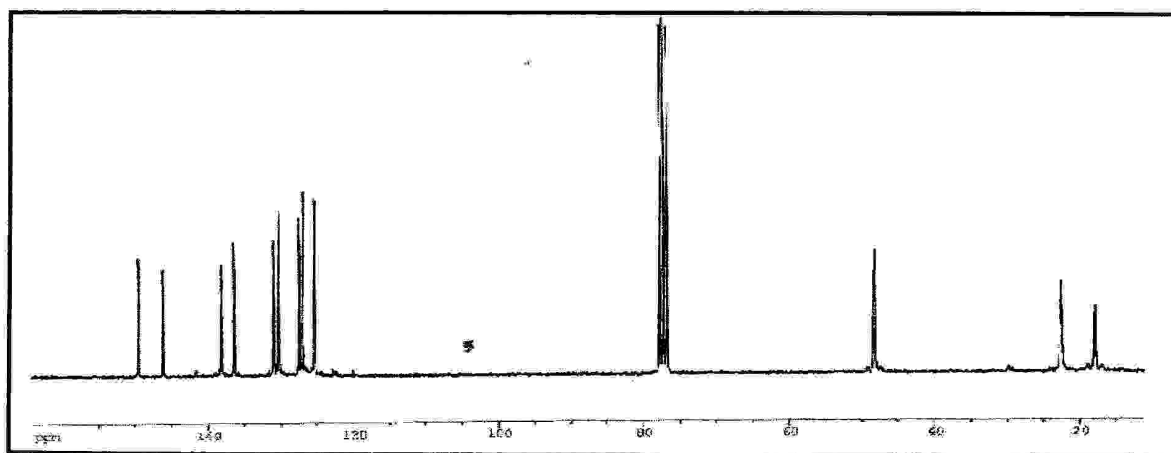


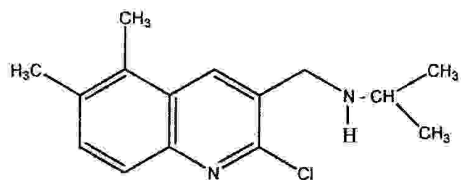
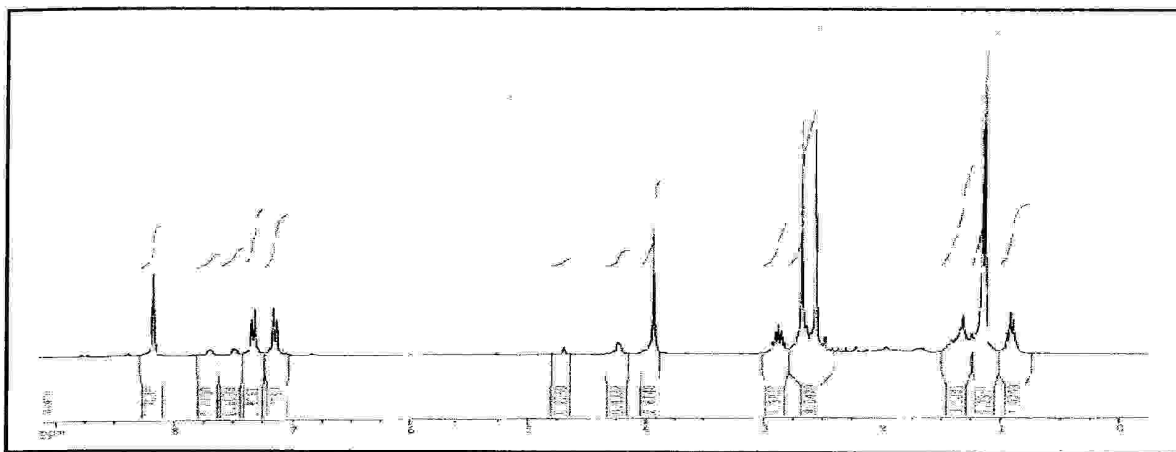
Spectres RMN ^1H
Composé **d.1**



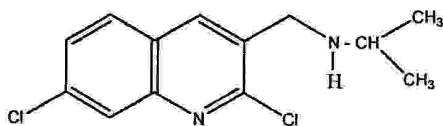
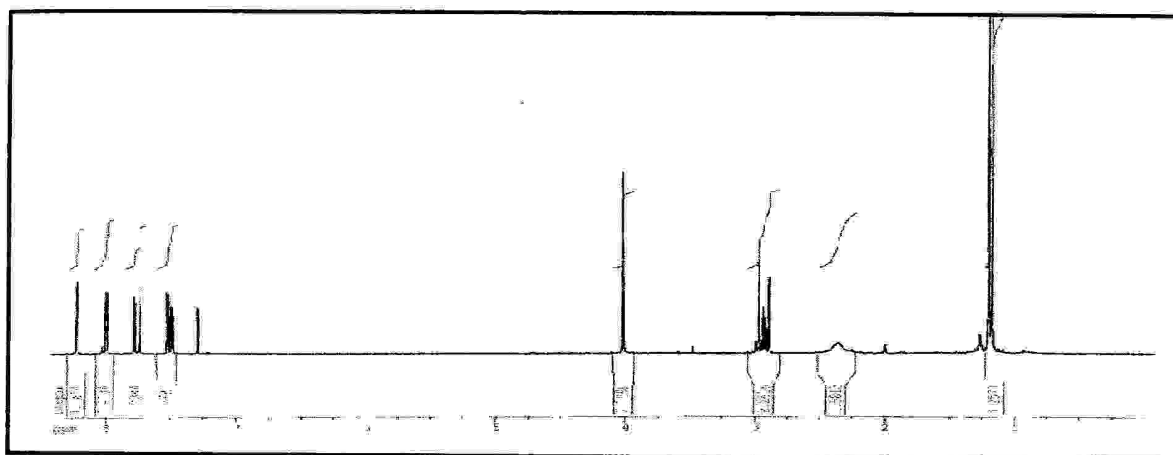


Spectres RMN ^1H
Composé d.2

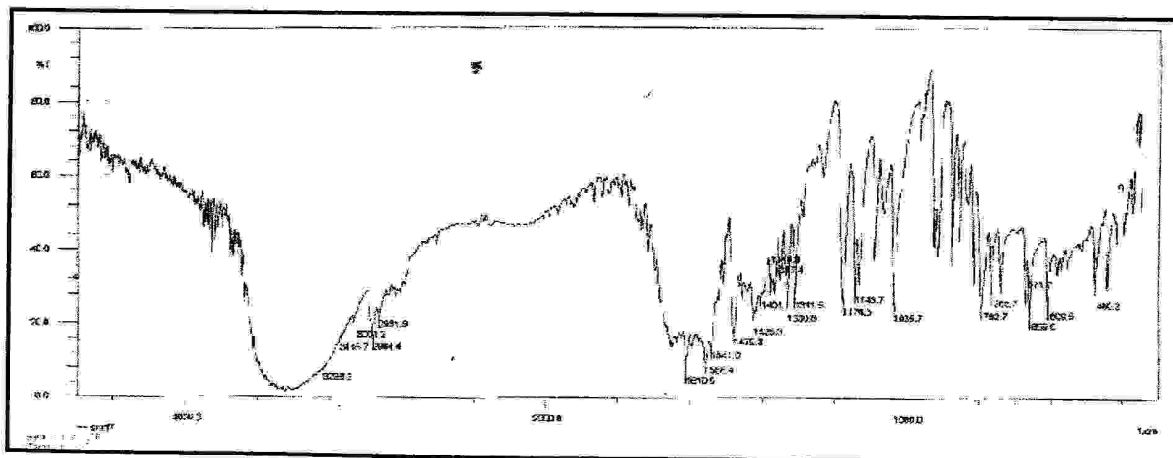


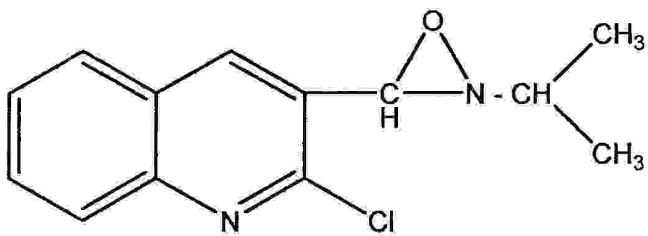
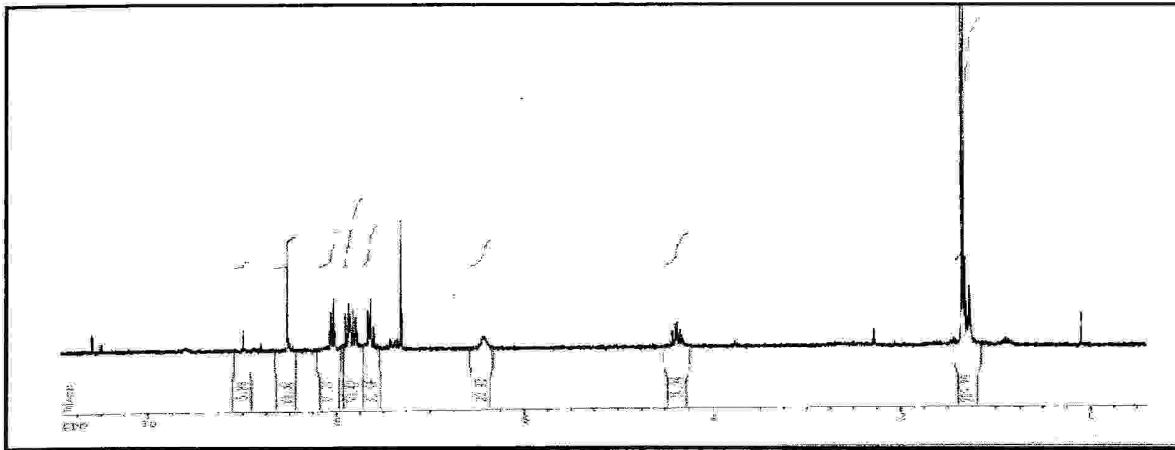


Spectres RMN ¹H
Composé d.3

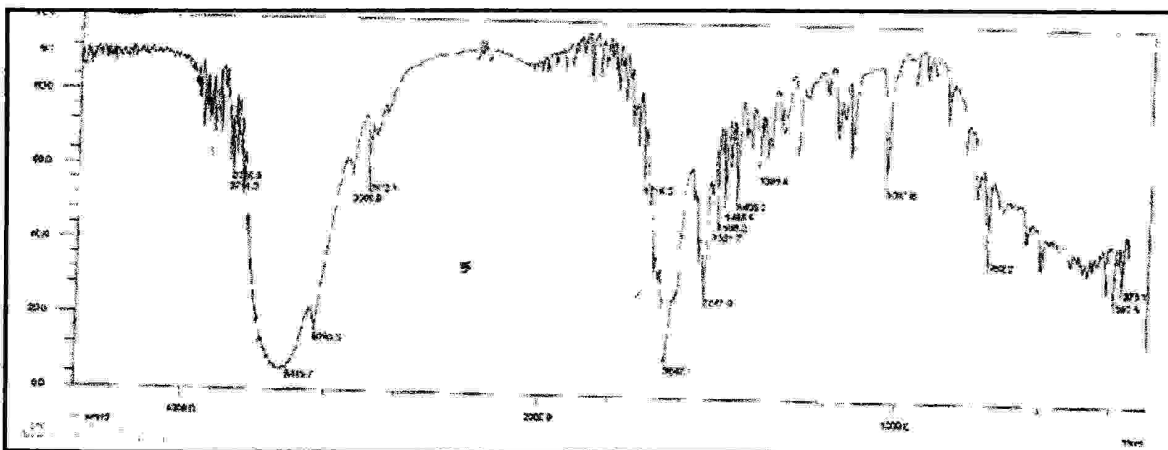


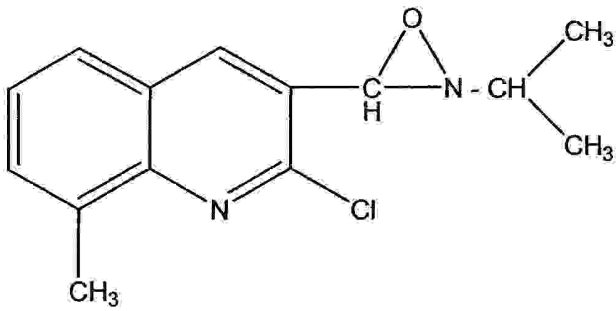
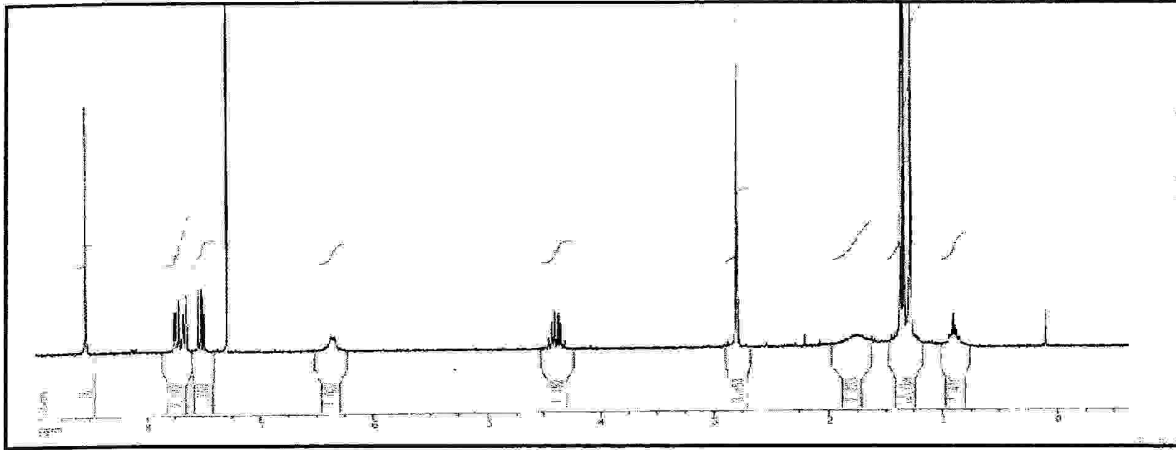
Spectres RMN ¹H, RMN ¹³C
et IR du Composé d.4



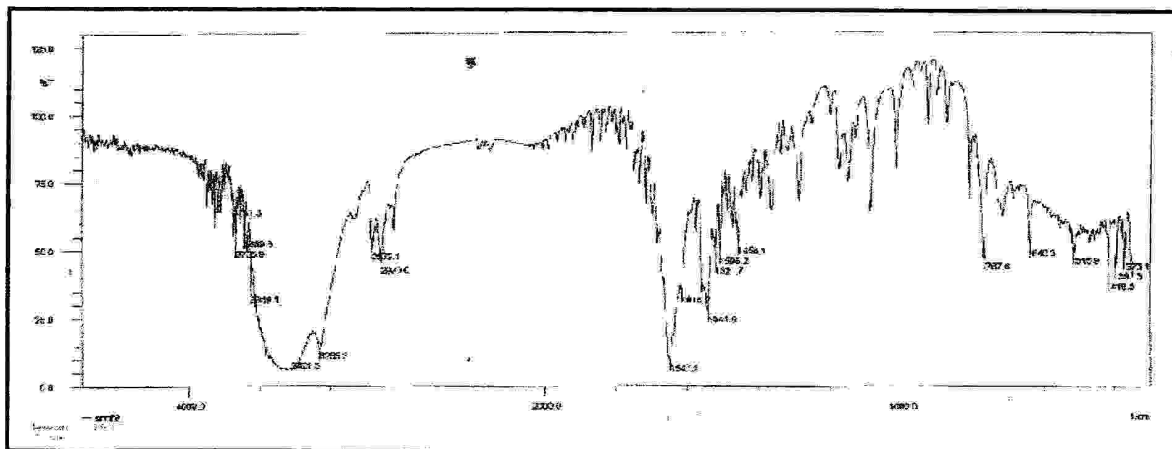
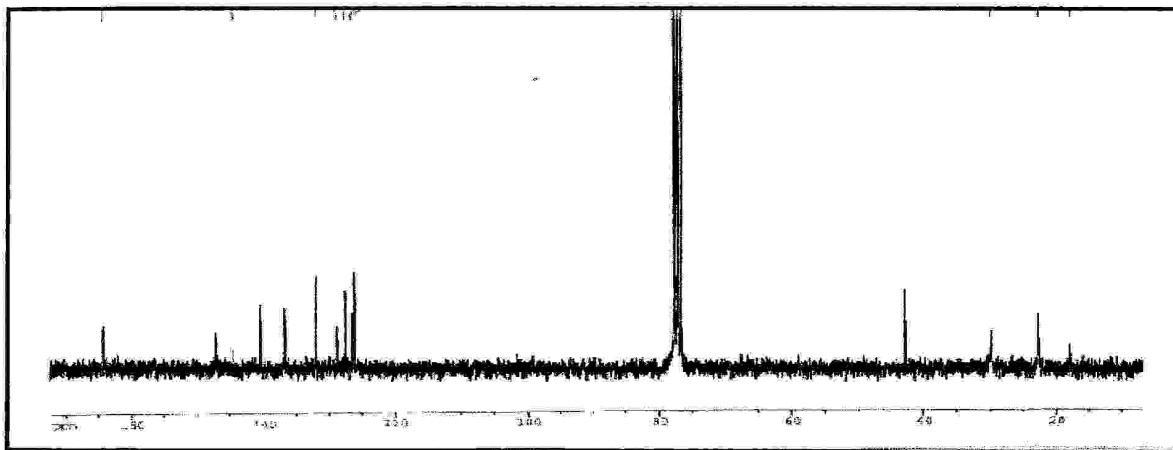


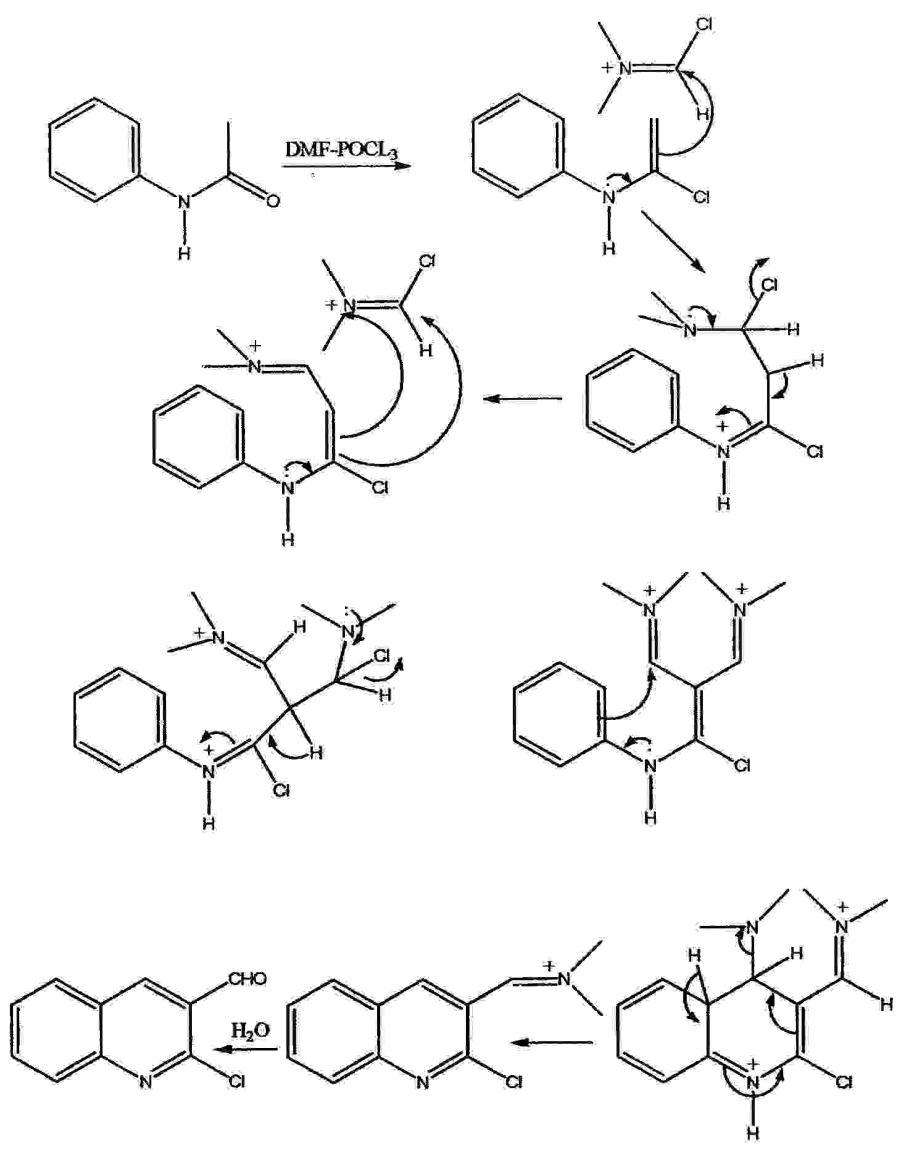
Spectres RMN ^1H et IR
du Composé e.1





Spectres RMN ¹H, RMN ¹³C et IR du Composé e.2





*

ملخص

الهدف من هذا العمل هو اصطناع مركبات كينولينية جديدة ذات فعالية بيولوجية. الفصل الأول يتضمن اصطناع مشتقات 2 - كلورو-3-فورميل كينولين و ذلك بتفاعل الأسيثانيليدات الموافقة مع مفاعل فيلزمير مما سمح لنا باصطناع بعض مشتقات الكينولين.

في الفصل الثاني قمنا بتصنيع أربعة من مشتقات أمينات الكينولين الجديدة و ذلك بإرجاع الإيمينات (قواعد شيف) بـ NaBH_4 و H_2SO_4 .

في الفصل الأخير قمنا بتحضير مشتقي لأكسا أزيريدينات الكينولين و ذلك بأكسدة الإيمينات الموافقة بـ 3-كلوروفوق أكسيد البنزويك ($m\text{-CPBA}$) في الأسيثونتريل. و قد تم التعرف على بنية المركبات المصطنعة باستعمال طرق التحليل الطيفي الكلاسيكية (^{13}C , ^1H) RMN, IR).

مفاتيح الألفاظ:

- الكينولين
- فيلزمير
- إيمينات
- أمينات
- الكينولين
- أكسازيريدين.

Abstract

The object of this work is the synthesis of a new quinolines compound having biological activities.

The first chapter includes the synthesis of 2-chloro-3-formylquinoline derivatives by the treatment of the corresponding acetanilide with the **Vielsmeier** reagent which gave some quinoline derivatives.

In the second chapter we have synthesized 4 new aminoquinolines by the reduction of the imines (Schiff bases) with NaBH_4 and H_2SO_4 .

In the last chapter, we have prepared 2 oxaziridinylquinolines by the epoxydation of the corresponding imines with 3-chloroperbenzoic acid in the acetonitril.

The synthesized compounds were identified by classic spectroscopic analysis (IR, RMN (^1H , ^{13}C)).

Key words:

- Quinoline
- Vielsmeier
- Imines
- Aminoquinoline
- Oxaziridine.

Résumé

Le but de ce travail est la synthèse de nouvelles molécules à structure quinoléique pouvant avoir un effet biologique.

Le premier chapitre comprend la synthèse de dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine par le traitement des acétanilides correspondants par le réactif de **Vielsmeir** ; ce protocole nous a permis de préparer les dérivés quinoléiques voulus.

Dans le deuxième chapitre, nous avons synthétisé quatre aminoquinoléines originales par la réduction des imines (Bases de **Schiff**) avec le borhydrure de sodium NaBH_4 en milieu acide.

Dans le troisième chapitre nous avons préparé 2 oxaziridines quinoléiques originales par l'époxydation des imines correspondantes en utilisant l'acide *métachloroperbenzoïque* dans l'acetonitrile.

Les structures des composés préparés sont confirmées par les méthodes spectroscopiques classiques (IR, RMN (^1H , ^{13}C)).

Mots clés :

- Quinoléine
- Vielsmeir
- Imines
- Aminoquinoléine
- Oxaziridine.

Résumé

Le but de ce travail est la synthèse de nouvelles molécules à structure quinoléique pouvant avoir un effet biologique.

Le premier chapitre comprend la synthèse de dérivés du 2-chloro-3-formylquinoléine par le traitement des acétanilides correspondants par le réactif de Vielsmeier ; ce protocole nous a permis de préparer les dérivés quinoléiques voulus.

Dans le deuxième chapitre, nous avons synthétisé quatre aminoquinoléines originales par la réduction des imines (Bases de Schiff) avec le borhydruure de sodium NaBH_4 en milieu acide.

Dans le troisième chapitre nous avons préparé 2 oxaziridines quinoléiques originales par l'époxydation des imines correspondantes en utilisant l'acide *métachloroperbenzoïque* dans l'acetonitrile.

Les structures des composés préparés sont confirmées par les méthodes spectroscopiques classiques (IR, RMN (^1H , ^{13}C)).

Mots clés :

- Quinoléine
- Vielsmeier
- Imines
- Aminoquinoléine
- Oxaziridine.