

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

CENTRE UNIVERSITAIRE LARBI BEN MEHIDI  
OUM EL BOUAGHI  
INSTITUT DES SCIENCES EXACTES  
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre...  
Série...

## MÉMOIRE

PRÉSENTÉ POUR OBTENIR LE DIPLÔME DE MAGISTÈRE  
EN CHIMIE  
OPTION  
CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THÈME

# SYNTHÈSE DES NOUVEAUX DÉRIVÉS QUINOLÉIQUES LACTONES

06/A7

PAR  
GUENFOUD FATIHA

Soutenu Publiquement le : 29 juin 2005

DEVANT LE JURY :

Mr. S. RHOUATI	Prof	Univ. Constantine	Président
Mr. M. LAABASSI	Prof	Univ. Batna	Rapporteur
Mr. M. BENKHALED	M. C	Univ. Batna	Examineur
Mr. DJ. BELKACEMI	Prof	C. Univ. O. E. Bouaghi	Examineur
Mr. K. LAMARA	Prof	C. Univ. O. E. Bouaghi	Examineur

---

## Dédicaces

---

*A mes chers parents*

*Je dédie ce mémoire fruit de leurs sacrifices*

*A mon cher fils ABED RAHMANE : fleur de ma vie*

*A ma sœur Karima et mes frères : Khaled*

*(Abed Nour, Abla) Abed Hamid Samir et Ali*

*A toute ma famille, à toutes mes amies*

## *Avant-propos*

- Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Synthèse Organique et Phytochimie, du département de Chimie de la faculté des Sciences de l'Université Hadj-Lakhdar de Batna.

- La motivation qui m'a incité à faire un tel choix de sujet qui m'a été proposé est double : D'une part l'intérêt des dérivés quinoléiques dans les domaines pharmaceutique et médical, et d'autre part les compétences de Monsieur le professeur **Laabassi Mohammed** ainsi que son expérience dans le domaine de la synthèse organique. Aussi, Je tiens à le remercier chaleureusement pour m'avoir offert l'opportunité de travailler au sein de son équipe et de m'avoir fait bénéficier de son expérience. Je tiens à lui témoigner toute ma gratitude pour tous les conseils, orientations et encouragements qu'il n'a cessé de me prodiguer tout au long de la réalisation de ce travail.

- Je tiens aussi à adresser tous mes remerciements à Monsieur le Professeur **Rhouati Salah** de l'université Mentouri de Constantine, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de soutenance et pour m'avoir facilité la tâche en me permettant d'effectuer des manipulations au sein de son laboratoire et cela pour la préparation des produits de départ.

- Mes vifs remerciements sont également adressés, à Monsieur **Benkhaled Mohammed** Maître de conférences à l'Université Hadj-Lakhdar de Batna et Messieurs **Lamara Kadour** et **Belkacemi Djaballah** tous deux, Professeurs au centre Universitaire de **Oum El Bouaghi** pour avoir accepté de juger ce travail.

- Je tiens aussi à remercier le Docteur **Paul Mosset** et le Docteur **Jean Claude Guillemain**, respectivement chargé de Recherche et Directeur de Recherche, Responsable de l'U. M. R CNRS. 6052 de l'Université de Rennes 1, pour les discussions fructueuses et la Réalisation des Analyses Physico-chimique (RMN  $H^1$  400 MHz, Spectrométrie de Masse...).

- Il m'est enfin très agréable d'adresser mes sincères remerciements à tous mes collègues et amis particulièrement à : **Nouara, Habiba, Assia, Louisa, Amel, Houria, Abed El malek et Lynda**.

- Je remercie profondément ma famille pour son soutien tout au long de mes études, particulièrement ma sœur **KARIMA**. Enfin que tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail soient ici remerciés.

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

### Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

L'appareil utilisé est :

Spectromètre haut champ à transformée de Fourier Brüker avance DP 250 (250 MHz pour le  $^1\text{H}$ ) du département de Chimie de l'université Mentouri-Constantine.

Spectromètre haut champ à transformée de Fourier ARX 400 (400 MHz pour le  $^1\text{H}$ , 100 MHz pour le  $^{13}\text{C}$ ) de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes.

Les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne pour la RMN du  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$ .

Les spectres sont enregistrés dans le DMSO Deutééré, Chloroforme Deutééré ( $\text{CDCl}_3$ ) et Méthanol Deutééré  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

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

s : singulet ; d : doublet ; dd : doublet de doublet ; ddd : doublet de doublet de doublet ; ddt : doublet de doublet triplet ; q : quadruplet ; Cqaut : carbone quaternaire etc.....

### Spectrométrie de Masse :

#### **1- Impact Électronique : EI :**

Spectromètre de Masse Haute Résolution à double focalisation VARIAN MAT 311 (géométrie BE de NIER-JOHNSON inversée) du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO). L'énergie du faisceau électronique est de 70 eV, l'intensité du courant d'émission de  $300\mu\text{A}$  et la tension d'accélération des ions est de 3000V.

Les composés sont généralement introduits à l'aide de la canne d'introduction directe, la température du creuset est indiquée dans chaque cas. La précision obtenue sur la mesure de la masse précise des ions est de 6 chiffres significatifs (attribution de la formule brute).

#### **2- Source Electronique : ESI**

Spectromètre de Masse Haute Résolution MS/MS ZABSpec TOF de Micromass possédant une géométrie **EBE TOF** (Secteurs magnétique et électriques avec Temps de Vol orthogonal) du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest.

Les spectres MS/MS sont obtenus à l'aide du second analyseur à Temps de Vol (TOF) en prenant le méthane comme gaz de collision.

### **Spectrométrie Infra Rouge :**

Spectromètre Shimadzu F IR-8201 PC de l'Université de Constantine.

Spectromètre type FT IR. 457 du centre Universitaire de Oum El Bouaghi.

Spectromètre type JASCO FT /IR-4100 de l'Université de Batna

Spectromètre à transformée de Fourier NICOLET 250

Nos composés sont des solides, ils sont greffés sur des pastilles en KBr à l'aide d'une presse.

### **Point de fusion :**

-Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil pour point de fusion à capillaire BÜCHI melting Point B-545

### **Chromatographie :**

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

-Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées avec des plaques Merck en Aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0,2 mm).

### **Les solvants et Réactifs :**

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation.

-L'oxychlorure de phosphore ( $\text{POCl}_3$ ), est distillé sur  $\text{P}_2\text{O}_5$  (pentoxyde de phosphore).

-Le N,N-diméthylformamide (DMF) est conservé quelques heures sur  $\text{CaCl}_2$  puis distillé et conservé sur Tamis moléculaire (4 Å).

-Le Tétrahydrofurane THF et l'éther diéthylique sont distillés sur sodium en présence de benzophénone.

## *Abréviations utilisées*

**DMF** : N, N- diméthylformamide

**POCl<sub>3</sub>** : Oxychlorure de phosphore

**DMSO** : Diméthylsulfoxyde

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

**Et** : Ethyle

**Me** : Méthyle

**THF** : Tétrahydrofurane

**PPA** : Acide polyphosphrique

**Rdt** : Rendement

**Rf** : Facteur de rétention

**Pfu** : Point de fusion

**Tamb** : Température ambiante

**CCM** : Chromatographie sur couche mince

**Eq** : équivalent

**IR** : Infra-Rouge

**ppm** : partie par million

**RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire

**TMS** : tétraméthylsilane

**APTH** : l'acide *para*-toluènesulfonique

# *Table des Matières*

---

## Table des Matières

---

Introduction générale .....	1
Bibliographie.....	3

---

### Chapitre I

---

Introduction.....	4
-------------------	---

#### A - Partie 1 : les Quinoléines

1) l'intérêt biologique des quinoléines.....	5
2) les méthodes de synthèse des quinoléines.....	10

#### B - Partie 2 : les Quinolones

1) l'intérêt biologique des quinolones.....	17
2) les méthodes de synthèse des quinolones.....	21

Conclusion.....	28
-----------------	----

Bibliographie.....	29
--------------------	----

---

### Chapitre II

---

#### Synthèse des Quinoléines Lactones

---

Introduction.....	34
-------------------	----

1) l'intérêt biologique des Quinoléines Lactones.....	35
2) les méthodes de synthèses des Quinoléines Lactones.....	37
3) Résultats et discussion.....	42
a) Synthèse des quinolones.....	43
b) Synthèse des oléffines.....	46
c) Synthèse des produits Alkylés.....	50
d) Synthèse des Acides quinoléiques.....	53
e) Synthèse des lactones quinoléiques.....	57

Conclusion.....	61
-----------------	----

4) Partie expérimentale.....	62
a) Préparation des quinolones.....	62
b) Préparation des oléfines.....	66
c) Préparation des produits Alkylés.....	71
d) Préparation des Acides quinoléiques.....	76
e) Préparation des lactones quinoléiques.....	82
Bibliographie.....	85

---

## Chapitre III

---

### Approche à la synthèse des Quinoléines cyclopentanones

---

Introduction.....	87
1) l'intérêt biologique.....	89
2) Résultats et discussion.....	91
a) Protection de la fonction aldéhyde.....	91
b) l'addition du Propanol-1.....	92
c) L'hydrolyse.....	93
d) La condensation.....	94
Conclusion.....	98
3) Partie expérimentale.....	99
a) Protection de la fonction aldéhyde.....	99
b) Préparation de l'éther propilyque-acétal quinoléique.....	101
c) Deprotection de l'acétal(obtention de l'aldéhyde).....	103
d) La condensation.....	105
Bibliographie.....	108
Conclusion générale.....	109
Annexes	

*Introduction*  
*Générale*

# *Bibliographie*

# *CHAPITRE I*

*Partie 1 :*  
*Les Quinoléines*

*Partie 2 :*  
*Les Quinolones*

# *Bibliographie*

*CHAPITRE II*  
*Synthèse des Quinoléines*  
*Lactones*

## *Résultats et Discussion*

# *Partie expérimentale*

# *Bibliographie*

# CHAPITRE III

*Approche à la synthèse des  
Quinoléines cyclopentanones*

# *Résultats et Discussion*

# *Partie expérimentale*

# *Bibliographie*

*Conclusion  
Générale*

# *Annexes*

---

## Dédicaces

---

*A mes chers parents*

*Je dédie ce mémoire fruit de leurs sacrifices*

*A mon cher fils ABED RAHMANE : fleur de ma vie*

*A ma sœur Karima et mes frères : Khaled*

*(Abed Nour, Abla) Abed Hamid Samir et Ali*

*A toute ma famille, à toutes mes amies*

## *Avant-propos*

- Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Synthèse Organique et Phytochimie, du département de Chimie de la faculté des Sciences de l'Université Hadj-Lakhdar de Batna.

- La motivation qui m'a incité à faire un tel choix de sujet qui m'a été proposé est double : D'une part l'intérêt des dérivés quinoléiques dans les domaines pharmaceutique et médical, et d'autre part les compétences de Monsieur le professeur **Laabassi Mohammed** ainsi que son expérience dans le domaine de la synthèse organique. Aussi, Je tiens à le remercier chaleureusement pour m'avoir offert l'opportunité de travailler au sein de son équipe et de m'avoir fait bénéficier de son expérience. Je tiens à lui témoigner toute ma gratitude pour tous les conseils, orientations et encouragements qu'il n'a cessé de me prodiguer tout au long de la réalisation de ce travail.

- Je tiens aussi à adresser tous mes remerciements à Monsieur le Professeur **Rhouati Salah** de l'université Mentouri de Constantine, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de soutenance et pour m'avoir facilité la tâche en me permettant d'effectuer des manipulations au sein de son laboratoire et cela pour la préparation des produits de départ.

- Mes vifs remerciements sont également adressés, à Monsieur **Benkhaled Mohammed** Maître de conférences à l'Université Hadj-Lakhdar de Batna et Messieurs **Lamara Kadour** et **Belkacemi Djaballah** tous deux, Professeurs au centre Universitaire de **Oum El Bouaghi** pour avoir accepté de juger ce travail.

- Je tiens aussi à remercier le Docteur **Paul Mosset** et le Docteur **Jean Claude Guillemain**, respectivement chargé de Recherche et Directeur de Recherche, Responsable de l'U. M. R CNRS. 6052 de l'Université de Rennes 1, pour les discussions fructueuses et la Réalisation des Analyses Physico-chimique (RMN  $H^1$  400 MHz, Spectrométrie de Masse...).

- Il m'est enfin très agréable d'adresser mes sincères remerciements à tous mes collègues et amis particulièrement à : **Nouara, Habiba, Assia, Louisa, Amel, Houria, Abed El malek et Lynda.**

- Je remercie profondément ma famille pour son soutien tout au long de mes études, particulièrement ma sœur **KARIMA**. Enfin que tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail soient ici remerciés.

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

### **Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN**

L'appareil utilisé est :

Spectromètre haut champ à transformée de Fourier Brüker avance DP 250 (250 MHz pour le  $H^1$ ) du département de Chimie de l'université Mentouri-Constantine.

Spectromètre haut champ à transformée de Fourier ARX 400 (400 MHz pour le  $H^1$ , 100 MHz pour le  $^{13}C$ ) de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes.

Les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne pour la RMN du  $H^1$  et du  $^{13}C$ .

Les spectres sont enregistrés dans le DMSO Deutééré, Chloroforme Deutééré ( $CDCl_3$ ) et Méthanol Deutééré  $CD_3OD$ .

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

s : singulet ; d : doublet ; dd : doublet de doublet ; ddd : doublet de doublet de doublet ; ddt : doublet de doublet triplet ; q : quadruplet ; Cquat : carbone quaternaire etc.....

### **Spectrométrie de Masse :**

#### **1- Impact Électronique : EI :**

Spectromètre de Masse Haute Résolution à double focalisation VARIAN MAT 311 (géométrie BE de NIER-JOHNSON inversée) du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO). L'énergie du faisceau électronique est de 70 eV, l'intensité du courant d'émission de  $300\mu A$  et la tension d'accélération des ions est de 3000V.

Les composés sont généralement introduits à l'aide de la canne d'introduction directe, la température du creuset est indiquée dans chaque cas. La précision obtenue sur la mesure de la masse précise des ions est de 6 chiffres significatifs (attribution de la formule brute).

#### **2- Source Electronique : ESI**

Spectromètre de Masse Haute Résolution MS/MS ZABSpec TOF de Micromass possédant une géométrie EBE TOF (Secteurs magnétique et électriques avec Temps de Vol orthogonal) du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest.

Les spectres MS/MS sont obtenus à l'aide du second analyseur à Temps de Vol (TOF) en prenant le méthane comme gaz de collision.

### Spectrométrie Infra Rouge :

Spectromètre Shimadzu F IR-8201 PC de l'Université de Constantine.

Spectromètre type FT IR. 457 du centre Universitaire de Oum El Bouaghi.

Spectromètre type JASCO FT /IR-4100 de l'Université de Batna

Spectromètre à transformée de Fourier NICOLET 250

Nos composés sont des solides, ils sont greffés sur des pastilles en KBr à l'aide d'une presse.

### Point de fusion :

-Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil pour point de fusion à capillaire BÜCHI melting Point B-545

### Chromatographie :

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

-Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées avec des plaques Merck en Aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0,2 mm).

### Les solvants et Réactifs :

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation.

-L'oxychlorure de phosphore ( $\text{POCl}_3$ ), est distillé sur  $\text{P}_2\text{O}_5$  (pentoxyde de phosphore).

-Le N,N-diméthylformamide (DMF) est conservé quelques heures sur  $\text{CaCl}_2$  puis distillé et conservé sur Tamis moléculaire (4 Å).

-Le Tétrahydrofurane THF et l'éther diéthylique sont distillés sur sodium en présence de benzophénone.

## *Abréviations utilisées*

---

**DMF** : N, N- diméthylformamide  
**POCl<sub>3</sub>** : Oxychlorure de phosphore  
**DMSO** : Diméthylsulfoxyde  
**Ac<sub>2</sub>O** : Anhydride acétique  
**Et** : Ethyle  
**Me** : Méthyle  
**THF** : Tétrahydrofurane  
**PPA** : Acide polyphosphorique  
**Rdt** : Rendement  
**Rf** : Facteur de rétention  
**Pfu** : Point de fusion  
**Tamb** : Température ambiante  
**CCM** : Chromatographie sur couche mince  
**Eq** : équivalent  
**IR** : Infra-Rouge  
**ppm** : partie par million  
**RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire  
**TMS** : tétraméthylsilane  
**APTH** : l'acide *para*-toluènesulfonique

# *Table des Matières*

# Table des Matières

Introduction générale .....	1
Bibliographie.....	3

---

---

## Chapitre I

---

---

Introduction.....	4
-------------------	---

### A - Partie 1 : les Quinoléines

1) l'intérêt biologique des quinoléines.....	5
2) les méthodes de synthèse des quinoléines.....	10

### B - Partie 2 : les Quinolones

1) l'intérêt biologique des quinolones.....	17
2) les méthodes de synthèse des quinolones .....	21

Conclusion.....	28
-----------------	----

Bibliographie.....	29
--------------------	----

---

---

## Chapitre II

---

---

### Synthèse des Quinoléines Lactones

---

---

Introduction.....	34
-------------------	----

1) l'intérêt biologique des Quinoléines Lactones.....	35
2) les méthodes de synthèses des Quinoléines Lactones.....	37
3) Résultats et discussion.....	42
a) Synthèse des quinolones.....	43
b) Synthèse des oléfines.....	46
c) Synthèse des produits Alkylés.....	50
d) Synthèse des Acides quinoléiques.....	53
e) Synthèse des lactones quinoléiques.....	57

Conclusion.....	61
-----------------	----

4) Partie expérimentale.....	62
a) Préparation des quinolones.....	62
b) Préparation des oléfines.....	66
c) Préparation des produits Alkylés.....	71
d) Préparation des Acides quinoléiques.....	76
e) Préparation des lactones quinoléiques.....	82
Bibliographie.....	85

---



---

## Chapitre III

---



---

### Approche à la synthèse des Quinoléines cyclopentanones

---



---

Introduction.....	87
1) l'intérêt biologique .....	89
2) Résultats et discussion.....	91
a) Protection de la fonction aldéhyde.....	91
b) l'addition du Propanol-1.....	92
c) L'hydrolyse.....	93
d) La condensation .....	94
Conclusion.....	98
3) Partie expérimentale.....	99
a) Protection de la fonction aldéhyde.....	99
b) Préparation de l'éther propyle-acétal quinoléique.....	101
c) Deprotection de l'acétal(obtention de l'aldéhyde).....	103
d) La condensation .....	105
Bibliographie.....	108
Conclusion générale.....	109
Annexes	

*Introduction  
Générale*

## Introduction Générale

Depuis très longtemps, l'homme a toujours cherché des remèdes pour soulager sa douleur et dissiper son malaise ; en prospectant dans les ressources naturelles. Progressivement et avec l'évolution des disciplines des sciences de la vie, il a pu aboutir à la préparation de substances chimiques qui répondent à ses besoins. De nombreux chercheurs sont préoccupés par un objectif majeur : le développement de nouvelles méthodologies pour découvrir de nouveaux principes actifs.

Comme exemple nous pouvons citer celui de la Quinine, médicament antipaludéen, le plus utilisé dans le monde pendant des siècles, extraite de l'écorce du *Quinquina* par **Pelletier** et **Caventou** en 1820. La Quinine est à la fois un antipaludéen, un antibactérien et un antispasmodique très<sup>1, 2</sup> efficace. La Quinidine isomère optique de la Quinine, a une action modératrice de l'activité cardiaque ; elle diminue l'excitabilité du cœur et régularise son rythme<sup>3</sup>.

La Quinidine et surtout la Quinine, ont été les principaux traitements du paludisme jusqu'en 1914. À partir des années 1960, la résistance du parasite au produit de synthèse qu'est la Chloroquine a remis la Quinine au premier plan pour la prévention et le traitement du paludisme.

Certains dérivés de la quinoléine ont trouvé une large application dans le domaine thérapeutique<sup>4</sup>. Ils sont utilisés comme anti-inflammatoires<sup>5</sup>, antalgiques<sup>6</sup>, antibiotiques<sup>7</sup>, bactéricides<sup>8</sup>, et aussi dans le traitement de certaines allergies<sup>9</sup> et de tumeurs cancéreuses<sup>10</sup>.

Dans ce mémoire, résultat du travail qui m'a été confié, nous décrivons la synthèse de nouvelles lactones quinoléiques,\* au moyen d'une séquence courte et efficace, en utilisant comme précurseur de synthèse le 2-Chloro 3-Formyl quinoléine **2** (voir le schéma réactionnel général). Ces composés originaux seront par la suite, sujet d'une étude d'activité biologique

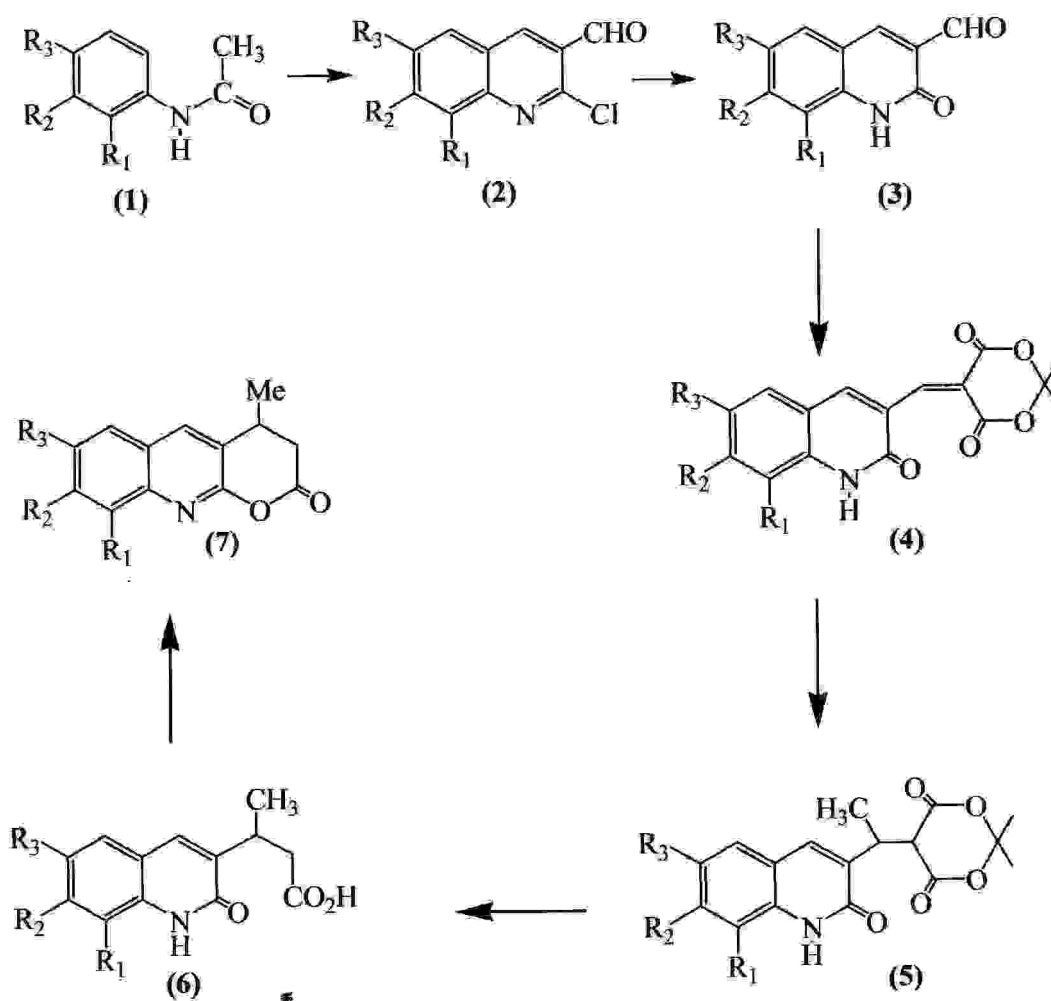
L'exposé de ce travail sera divisé en trois parties :

Chapitre I : Etude bibliographique des quinoléines et des quinolones

Chapitre II : Préparation des quinoléines lactones.

Chapitre III : Approche à la synthèse des cyclopentanones quinoléiques

**Schéma réactionnel général :**



- 1 :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$   
 2 :  $R_1 = R_2 = H, R_3 = CH_3$   
 3 :  $R_2 = R_3 = H, R_1 = CH_3$   
 4 :  $R_1 = R_3 = H, R_2 = OCH_3$   
 5 :  $R_1 = R_2 = H, R_3 = OCH_3$

# *Bibliographie*

## Bibliographie

- [1] – a) W. Solomon, «*The Chemistry of Alkaloids*», Van Nostrand Reinhold. Ed. S. W. Pelletie, New York, 1970, p. 301. b) Korolhovas, A., Burckhaltre, J. H. «*Essentials of Medicinal Chemistry*», Ed. Wiley Interscience Pub. New York, 1983, p. 404.
- [2] - H. Hobhouse, *Seeds of Change*. Ed. Harper and Row, New York 1985.
- [3] - H. Breuer, «*Atlas de la Chimie*», Ed. 1, 2000, p. 411.
- [4] - H. Breuer, «*Atlas de la chimie*», Ed. 1, 2000, p. 412
- [5] - M. Schroderet, «*Pharmacology* », 1989, Vol. I, pp. 636 et 747.
- [6] - J. J. Poccidalo, «*Les Nouvelles Quinolones*», Ed. Arnette, Paris, 1985.
- [7] - K. J. Palmer, S. M. Holliday, R. N. Brogden, *Drugs*, 1993, 45, 430
- [8] - D. Barton, D. Ollis, «*Comprehensive Organic Chemistry*», First edition , Vol. IV, 1979, p.190.
- [9] - B. Joseph, F. Darro, A. Behard, *J. Med. Chem*, 2001, c-k.
- [10] - J. C. Bergh, A. Iazovios, G. Somogyi, L. Lengyel, J. Feher, *Cancer Invest*, 1997, 15,

# *CHAPITRE I*

## Introduction

La benzopyridine ou quinoléine est un motif structural rencontré dans une large variété de produits naturels ou synthétiques et présente un grand intérêt pharmaceutique. Parmi les dérivés quinoléiques d'origine végétale qui sont utilisés en thérapeutique ; on cite la Quinine et la Camptothécine :

- Le Quinquina est la source de la Quinine, médicament antipaludéen le plus utilisé dans le monde pendant des siècles<sup>1</sup>. Les principaux constituants de *Quinquina* sont les alcaloïdes (jusqu'à 15%) principalement quinoléique (Quinine, Quinidine). La Quinine est à la fois un antipaludéen, un antibactérien et un antispasmodique très efficace.

- La Camptothécine est un autre alcaloïde comportant le noyau quinoléique, extrait d'une plante chinoise la *Camptopheca acuminata decaisne*, qui a une forte activité anti-tumorale<sup>2</sup>.

Parmi les dérivés quinoléiques synthétiques qui présentent un intérêt biologique, on trouve :

- la Chloroquine qui est utilisée dans le traitement de la malaria,
- les antibiotiques comme : Negram, Nibiol
- les antiseptiques (Yatrène)
- les antalgiques (Glafénine).

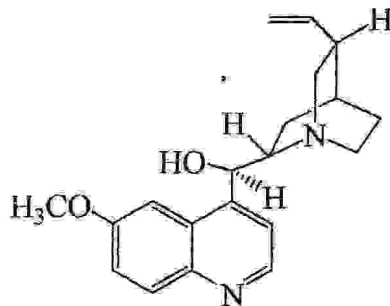
Le jaune de quinoléine est un colorant doué d'une remarquable stabilité, très utilisé dans le domaine de la cosmétique<sup>3</sup>.

Dans ce premier chapitre, nous allons donner un aperçu sur l'intérêt biologique de quelques substances à noyau quinoléique; nous allons également présenter un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse des composés quinoléiques.

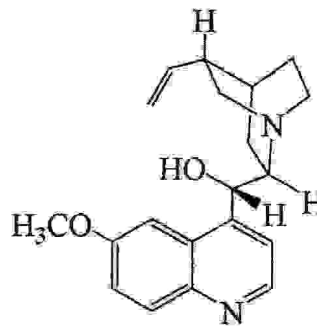
*Partie 1 :*  
*Les Quinoléines*

## 1) L'intérêt biologique des quinoléines

- La quinoléine résulte de la soudure d'un noyau benzénique avec un noyau pyridinique. Elle appartient aussi à la famille des azanaphthalène ou benzopyridine. Parmi les dérivés quinoléiques les plus connus et les plus anciens les deux énantiomères: la Quinine (1) et la Quinidine (2) qui sont extraites de l'écorce du *Quinquina* <sup>4</sup>.



**Quinine**  
(1)

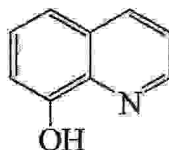


**Quinidine**  
(2)

- La Quinine est le principe actif antimalarien le plus ancien et le plus efficace. Elle a aussi prouvé son efficacité dans le traitement des maladies cardiaques <sup>5</sup>.

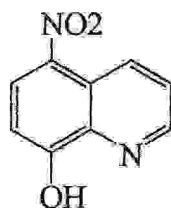
- La Quinidine présente également une activité thérapeutique sur les vaisseaux cardiaques et dans le traitement de la malaria <sup>4,5</sup>. Plusieurs dérivés quinoléiques ont été synthétisés et ont prouvé leur efficacité contre plusieurs maladies telles que :

- Le 8-hydroxyquinoléine (3) a des propriétés antibactériennes et fongicides <sup>6</sup>.



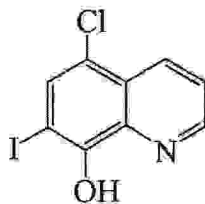
**8-hydroxyquinoléine**  
(3)

- Le Nibiol (4) ou 8-hydroxy-5-nitroquinoléine <sup>7</sup> est un agent bactériostatique et bactéricide de spectre microbien étendu, il agit contre l'inflammation rénale et celles des conduits urinaires.



**8-hydroxy-5-nitroquinoléine**  
(4)

- Clioquinol (5) ou 5-chloro-7 iodo-8-hydroxyquinoléine<sup>8</sup> est utilisé comme antiseptique intestinal (parasites intestinaux).



**5-chloro-7 iodo-8-hydroxyquinoléine**

(5)

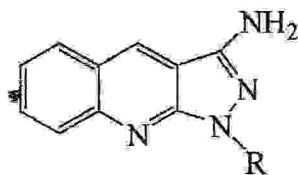
- Yatrène (6) ou 8-hydroxy-7 iodo-5 sulfonate de sodium quinoléique est un antiseptique actif sur les amibes et les kystes<sup>9</sup>.



**Yatrène**

(6)

- Une large variété de propriétés pharmacologiques est associée aux dérivés pyrazolo quinoléines, comme dopaminergique<sup>10</sup>, antivirale<sup>11</sup>, analgésique<sup>12</sup>. Les pyrazolo [3,4-*b*]quinoléines possèdent aussi une activité antibactérienne<sup>13-15</sup> et antivirale<sup>16</sup>, par exemple : les deux produits 3-Amino-1-(*p*-fluoro)phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinoline (composé : 1) et le 3-Amino-1-(*p*-nitro)phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinoline (composé : 2)<sup>17</sup>, manifestent une activité antimicrobienne comparable à celle de l'ampicilline, contre le *Staphylococcus aureus* (CMI=3,175µg/ml). Par contre l'activité du deuxième composé est plus puissante (CMI=3.175µg/ml) contre les *Aspergillus Niger* que celle de la référence le ketoconazole (CMI=6,25µg/ml).

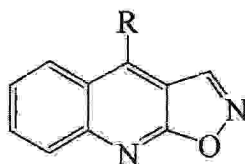


Composé: 1. R = *p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Composé: 2. R = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

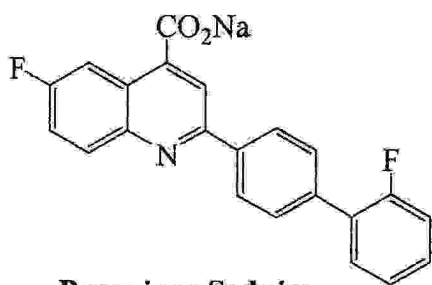
- M. KIDWAI et N. NIG<sup>12</sup> ont préparé des nouvelles quinoléines substitués, qui présentent une puissante activité analgésique, comme isooxazolo[5,4-*b*]quinoline (composé : 3) et le 4-méthyl-isooxazolo[5,4-*b*]quinoline (composé : 4).

Ces deux composés présentent respectivement un  $ED_{50} = 5,8$  mg/kg et 4,5 mg/kg. Cette activité est faible par rapport à celle de la Morphine 2,4 mg/kg, mais elle est très puissante à celle de la Noramidopyrine (NAP) 98,0 mg/kg.

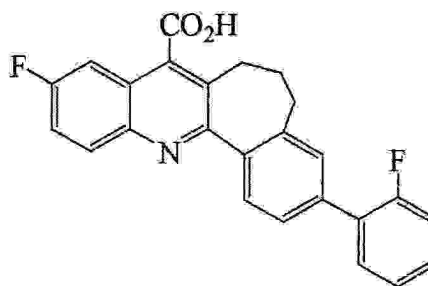


Composé: 3. R = H  
Composé: 4. R = CH<sub>3</sub>

- Brequinar sodium (7)<sup>18</sup> est un inhibiteur ( $K_i$  de 12 nM) de dihydroorotate dehydrogenase (DHO-DH). Il évite le rejet des organes transplantés<sup>19</sup>. Son analogue le KF 20444 (8) ou le 6,7-dihydro-10-fluoro-3-(2-fluorophenyl)-5H-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-*b*]-quinoline-8-carboxylic acid a aussi une activité d'inhibition ( $K_i$  de 4,6 nM) de (DHO-DH)<sup>20-22</sup> plus puissante que celle de Brequinar sodium<sup>23-25</sup>. Il est aussi utilisé comme un immunosuppresseur<sup>26</sup>.

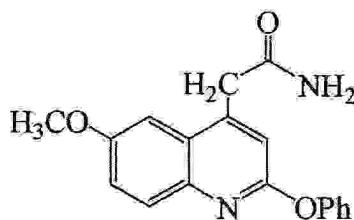


**Brequinar Sodium**  
(7)



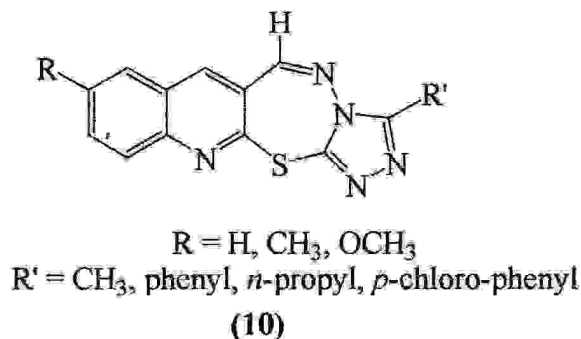
**KF 20444**  
(8)

- Ying. Liu et son groupe<sup>27</sup> ont pu synthétiser le quinoline-4-acétamide (9), qui est désignée après l'étude biologique comme un inhibiteur puissant de la sPLA<sub>2</sub> (sécrétion phospholipase A<sub>2</sub>). L'enzyme PLA<sub>2</sub> joue un rôle physio-pathologique important dans l'arthrite<sup>28</sup> le choc septique<sup>29</sup>, la pancréatite aigue<sup>30</sup> et d'autres maladies inflammatoires.

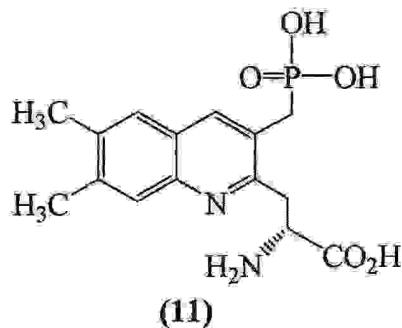


(9)

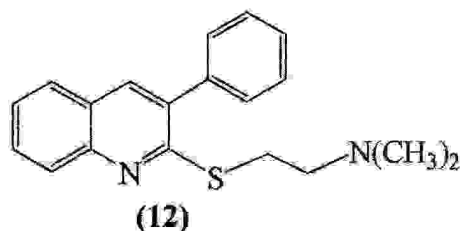
- Par l'action de 3-substitué-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole sur le 6-substitué-2-chloro-3-formylquinoléine, le groupe de **B. Kalluraya**<sup>31</sup> a préparé les 3-alkyl/aryl-9-substitué-1,2,4-triazolo[3,4,b] [1,3,4]quinolino thiadiazepines (10). Les produits obtenus présentent une activité antibactérienne et antifongique même plus puissante que les produits de références (Furacin, Flucanazol).



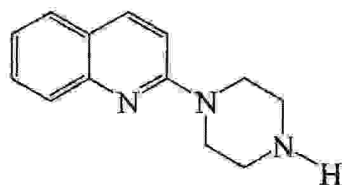
- Une série d'acides substitués (R)- $\alpha$ -amino-3(phosphonométhyl)-2-quinoléine propanoïque (11) est synthétisée par le groupe de **B.-M. Swahn**<sup>32</sup> qui montre une activité analgésique, comme le 6,7-diméthyl- $\alpha$ -amino-3-(phosphonométhyl)-2 quinoline propionic acid. Ces composés sont aussi des antagonistes des récepteurs (NMDA).



- Le composé 2-[[2-(*N,N*-Diméthylamino)éthyl]thio]-3-phénylquinoline (12) a prouvé *in vitro* sa puissante activité et sa sélectivité comme un antagoniste des récepteurs (5-HT<sub>2</sub>) avec une faible affinité pour les récepteurs d'autres neurotransmetteurs<sup>33</sup>.

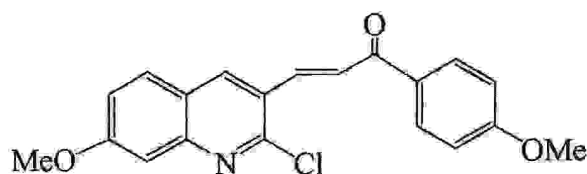


- Le 2-(1-piperazino)quinoline (13) est un agoniste des récepteurs 5-HT avec une affinité pour les deux types de site 5-HT<sub>1</sub> et 5-HT<sub>2</sub><sup>34</sup>.



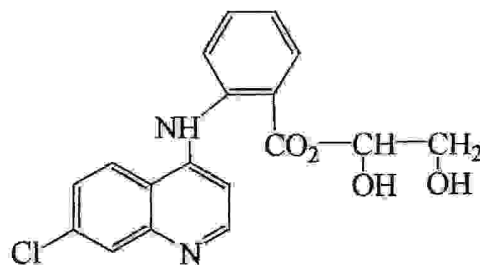
(13)

- Le 3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléine-3-yle)-1-(4-méthoxyphényl)-prop-2-ène-1-one<sup>35</sup> (14), a montré une activité anticancéreuse (cytotoxicité) sur les cellules humaines KS62 (ID<sub>50</sub> > 7,5 µg/ml) encourageante<sup>36</sup>.



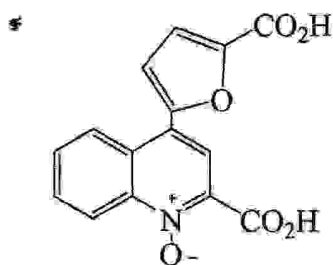
(14)

- Glafénine (15) ou *N,N*-[(7-Chloroquinoléine 4-yl)2-Benzoate 1,2-dihydroxyéthane] est un antalgique puissant. Il est utilisé comme médicament symptomatique dans les douleurs rhumatismales, traumatiques, dentaires, neurologiques et viscérales<sup>37</sup>.



(15)

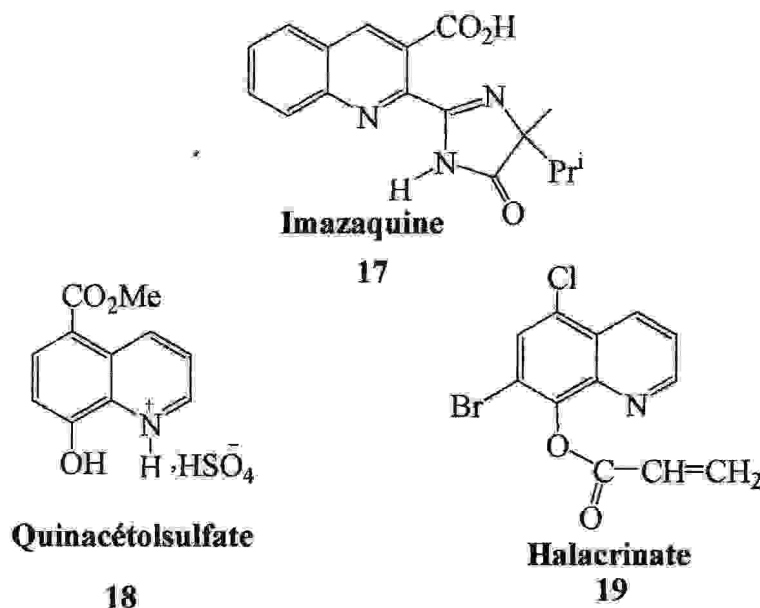
- Dans le domaine de la médecine vétérinaire, certains dérivés quinoléiques ont également des activités biologiques antibactériennes (Niferoquine) (16)<sup>38</sup>.



Niferoquine

(16)

- L'activité biologique des dérivés quinoléiques, par ailleurs, a été exploitée dans le domaine de l'agrochimie, comme herbicides (Imazaquine) (17)<sup>39</sup> et fongicides (8-hydrox-quinoléine, Quinacétolsulfate (18) et Halacrinatate (19))<sup>40</sup>.



## 2) Les méthodes de synthèse des quinoléines

- En raison de l'intérêt pharmacologique des dérivés de cet hétérocycle; il existe un nombre considérable de méthodes de synthèses. L'étude bibliographique montre que la réaction de condensation d'amines aromatiques et de dérivés carbonyles suivie d'une cyclisation intramoléculaire, représente la voie de synthèse la plus utilisée pour accéder aux dérivés de la quinoléine.

- la première synthèse de la quinoléine a été mise en œuvre par **Koenigs**, qui consiste à faire passer les vapeurs de l'éthylamine et d'autres alkyamines sur l'acroléine<sup>41</sup>

- A la fin de 1880 **Skraup**, dans le but de synthétiser la quinoléine, a chauffé l'aniline, le glycérol, et l'acide sulfurique en présence d'un oxydant doux (nitrobenzène ou du pentoxyde d'arsenic)<sup>42,43</sup> à une température supérieure à 100 °C. **Schéma (1)**.



- Les quinoléines synthétisées par **Friedlander**<sup>46</sup> sont formées par la condensation des *o*-amino-benzaldehydes ou *o*-amino acétophenones avec les aldéhydes, les cétones ou un autre composé qui contient un hydrogène activé par une fonction comme  $-\text{CH}_2\text{CO}-$  ou  $-\text{CH}_2\text{CN}$ . Schéma (4).

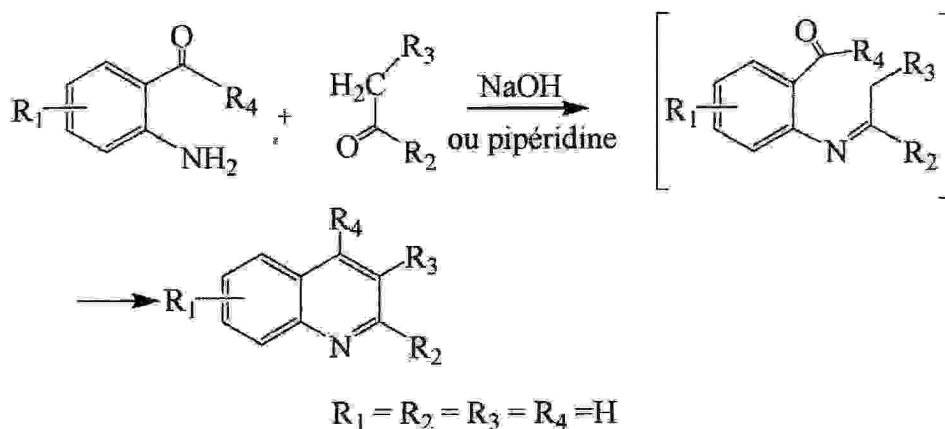


Schéma (4)

- **Pfitzinger**<sup>47</sup> a modifié la synthèse de **Friedlander** en remplaçant le *o*-amino-benzaldéhyde par l'isatin (indole-2,3-dione), dans un milieu basique la réaction donne l'ion *o*-aminobenzoyl-formiate qui réagit avec un dérivé carbonyle pour produire la 4-carboxy quinoléine. Schéma (5).

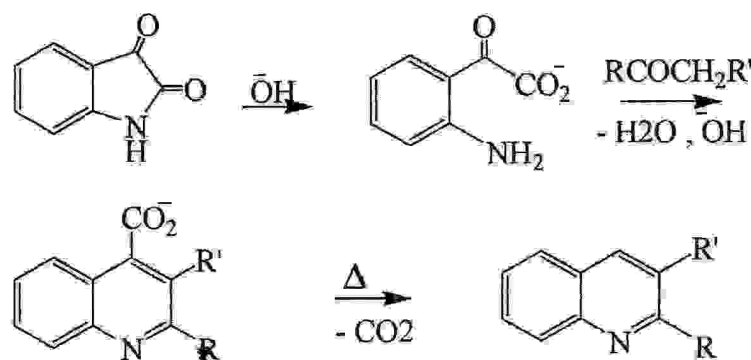


Schéma (5)

- Les dérivés quinoléiques peuvent être préparés par la transformation d'autres hétérocycles à partir des indoles et sous l'action des haloalcanes, le chloroforme avec éthyoxys de sodium (dichlorocarbène) et le diazométhane<sup>48-50</sup>. Schéma (6).

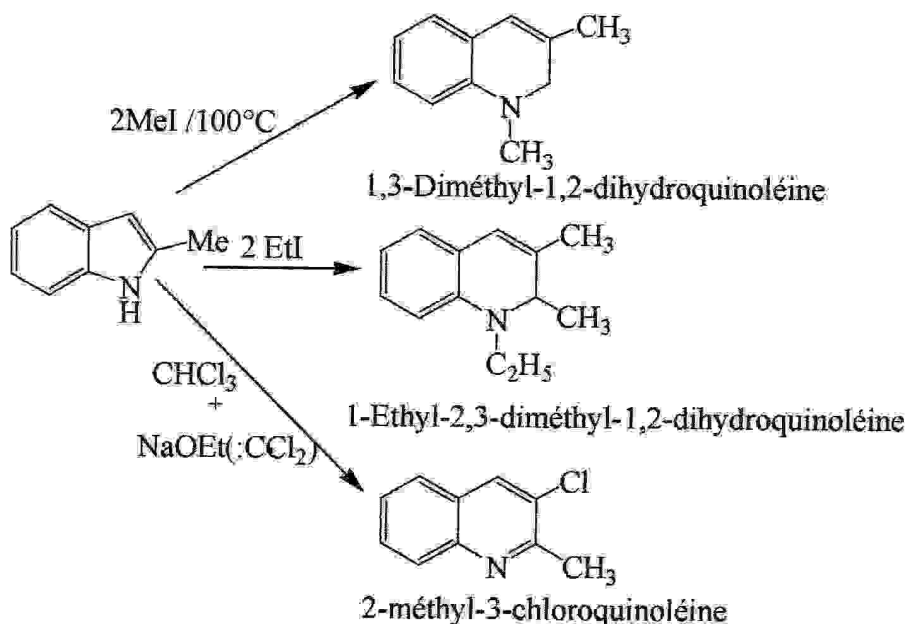


Schéma (6)

- L'addition d'un dérivé de l'aniline substituée au «Vinamidinium» sel bis-tétrafluoroborate [2-diméthylaminométhylène-1,3-bis(diméthylimmonio)propane bis-tétrafluoroborate] suivie de la cyclisation du sel résultant imino-éneamine **1** et l'hydrolyse de l'aldéhyde masqué, fournit le 3-formyl quinoléine en général avec un bon rendement <sup>51</sup> Schéma (7).

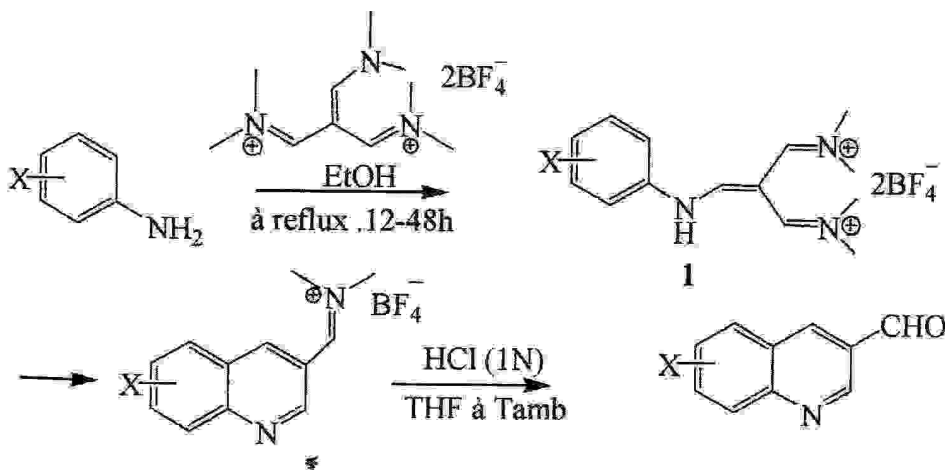


Schéma (7)

- Un processus efficace a été développé pour la préparation de 3-méthoxy méthyle quinoléine. Par l'acylation à température ambiante et en présence de carbonate de sodium, les dérivés de l'aniline donnent accès au 3-chloro-N-(substitué phényl)propionamide correspondant.

Le traitement des produits obtenus par le réactif de *Vilsmeier* conduit au 2-chloro-3-chlorométhyl quinoléine<sup>52</sup> schéma (8).

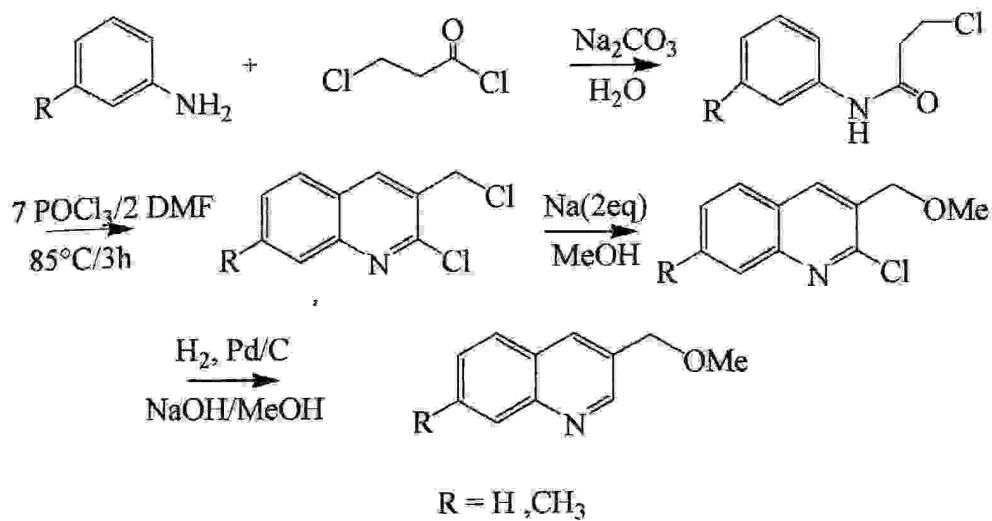


Schéma (8)

- La préparation directe de 6-bromo-2-méthoxy-quinoléine<sup>53</sup> à partir des dérivés quinoléiques est difficile, alors le groupe de **E. BASTON** a fait réagir le (*E*)-3-Éthoxyacryloyl chloride<sup>54</sup> avec 4-bromoaniline pour donner l'amide qui se cyclise en présence de l'acide sulfurique. Schéma (9).

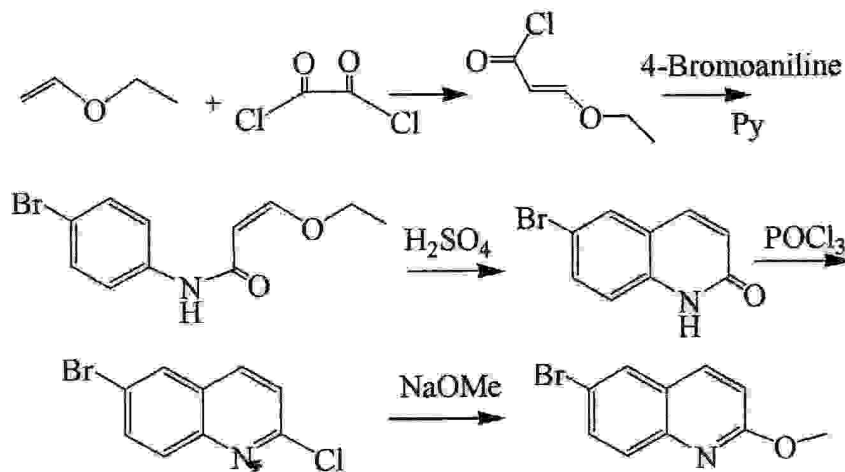
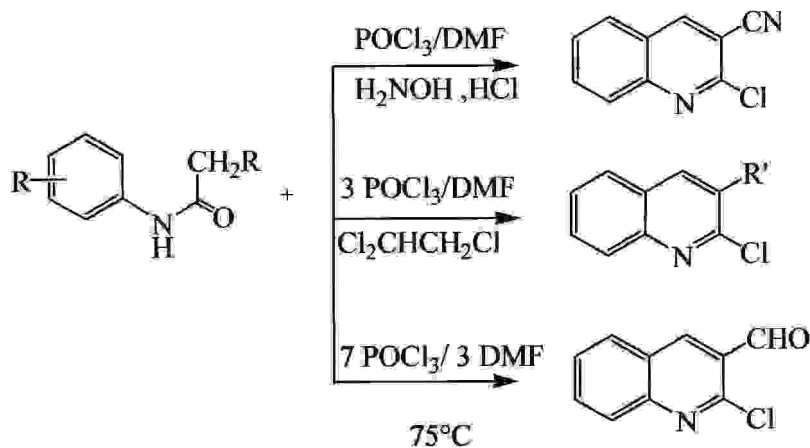


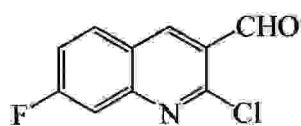
Schéma (9)

- Les plus importants travaux publiés dans le domaine de la préparation des dérivés de la quinoléine sont ceux de **Meth-cohn** et **coll**, qui ont préparé plusieurs produits à noyau quinoléique par l'action d'un mélange de POCl<sub>3</sub>/DMF sur des anilides<sup>55-58</sup>. Ces auteurs ont montré que la nature de la quinoléine formée est liée au rapport POCl<sub>3</sub>/DMF utilisé.

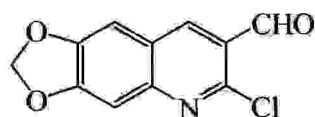
On peut accéder : soit aux 2-chloro-3-formyl quinoléines avec le rapport 7/3, soit aux 2-chloro-3-alkylquinoléines en présence de 1,1,2,2-tétrachloro-éthane ou à des 2-chloro-3-cyanoquinoléine en présence du chlorhydrate de l'hydroxylamine. **Schéma (10)**.



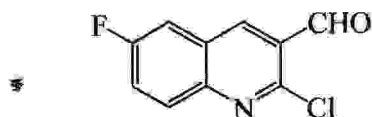
- Cette voie d'accès a été largement utilisée dans le Laboratoire des Produits Naturels d'origine Végétale et de Synthèse Organique du département de Chimie de la faculté des Sciences de l'Université Mentouri-Constantine pour la préparation des dérivés quinoléiques, dont quelques uns sont originaux **schéma (11)**, on citera par exemple : le 2-Chloro-7-fluoro-3-formyl quinoléine le 2-Chloro-6,7-déoxyméthyl-3-formyl quinoléine<sup>59</sup> et le 2-Chloro-6-fluoro-3-formyl quinoléine<sup>60</sup>.



2-Chloro-7-fluoro-3-formyl quinoléine



2-Chloro-6,7-déoxyméthyl-3-formyl quinoléine



2-Chloro-6-fluoro-3-formyl quinoléine

**Schéma (11)**

- A partir de molécules simples (dérivés de l'aniline), on accède aux acétanilides correspondants par addition d'anhydride acétique et d'acétate de sodium, suivie par une réaction d'hydrolyse avec de l'acide chlorhydrique. Les dérivés de *N*-phénylacétamide obtenus, soumis à l'action du réactif de *Vilsmeier*, (7 POCl<sub>3</sub>/3 DMF) conduisent aux 2-chloro-3-formyl quinoléines correspondantes. **Schéma (12)**.

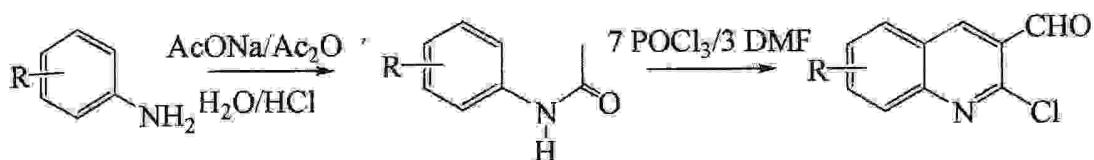


Schéma (12)

- **Satya Paul et R Gupta**<sup>61</sup> ont refait la synthèse de **Meth-Cohn**<sup>58</sup> dans des fours à micro-ondes à 170°C et sur le gel de silice comme réacteur support, et ils ont obtenu les dérivés 2-chloro-3-formyl-quinoléines après 2,5 mn avec de bons rendements. **Schéma (13)**.

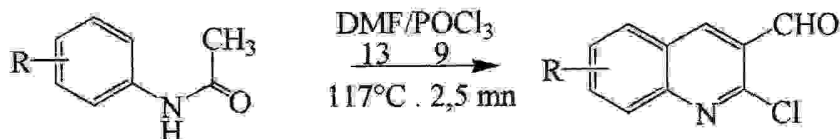
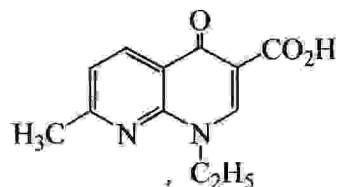


Schéma (13)

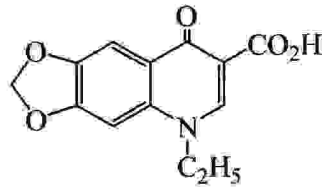
*Partie 2 :*  
*Les Quinolones*

## 1) L'intérêt Biologique des quinolones

- Les quinolones sont introduits en thérapeutique comme des antibiotiques, dès 1965 sous le nom de Negram <sup>62</sup> ou acide nalidixique (1), Urotrate <sup>63</sup> ou acide oxolinique (2). Ils appartiennent à la première génération des quinolones.

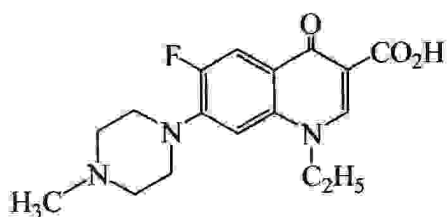


**Negram**  
(1)

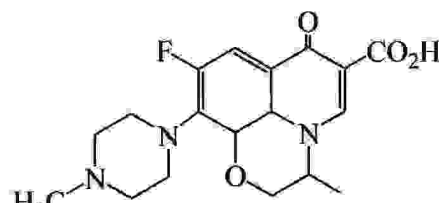


**Urotrate**  
(2)

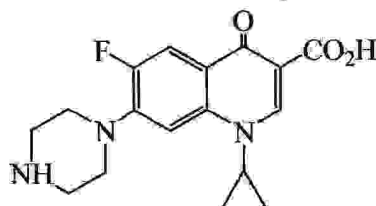
A cause de la résistance développée par certains agents pathogènes, il y a eu l'apparition d'une deuxième génération des quinolones, se caractérisant par une activité bactéricide à la fois plus rapide, plus puissante et un spectre antibactérien considérablement large, tel que: Peflacine (Péfloxacin) <sup>64</sup> (3), Oflocet (Ofloxacin) <sup>65</sup> (4), et Ciflox (Ciprofoxacin) <sup>66</sup> (5).



**Peflacine**  
(3)

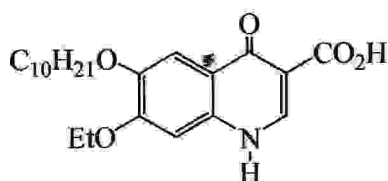


**Oflocet**  
(4)

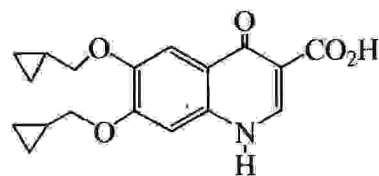


**Ciflox**  
(5)

-Dans le domaine de la médecine vétérinaire, certains dérivés quinoléiques ont également des activités biologiques. On trouve les antiparasites : Décoquinatate (6) et Cyproquinatate <sup>67-70</sup> (7)

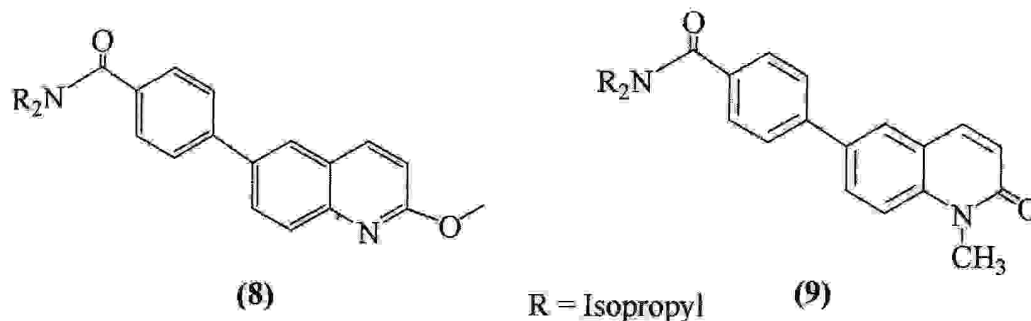


**Décoquinatate**  
(6)

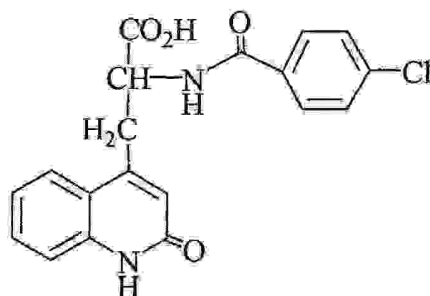


**Cyproquinatate**  
(7)

- Le 6-[4-(*N,N*-diisopropylcarbamoyl)phényl]-1*H*-quinolin-2-one (8) montre *in vitro* une grande activité d'inhibiteur pour les stéroïdes 5 $\alpha$  réductase. isozymes humains type 2, les isozymes type 1, sont sélectivement inhibées par le 6-[4-(*N,N*-diisopropylcarbamoyl)phényl]-*N*-méthyl-quinolin-2-one (9) <sup>53</sup>.

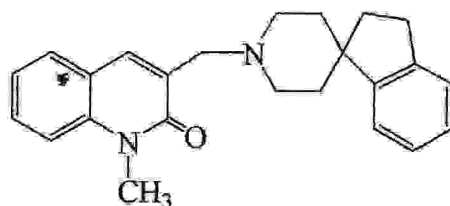


- L'acide 2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-[2(1*H*)-quinolinon-4yl] propionique (10) montre une puissante activité antiulcéreuse gastrique <sup>71</sup>.



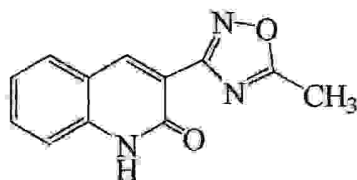
(10)

- Le quinolone (11) ci dessous *N*-substitué spiropiperidine a une grande affinité pour les récepteurs ORL<sub>1</sub> tels que pour les récepteurs  $\mu$ . Il est utilisé dans le traitement du désordre de l'appétit, du dysfonctionnement sexuel et de la maladie de **Parkinson** <sup>72</sup>.



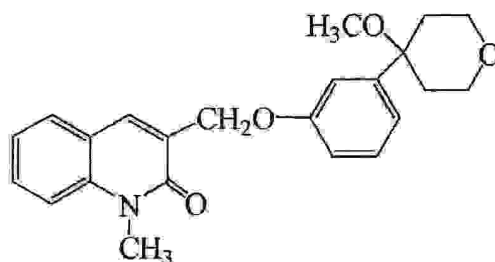
(11)

- Le 3-(3-méthyle-1, 2,4-oxdiazol-5-yl) quinoléin-2(1*H*)-one (12), a une affinité pour les récepteurs de benzodiazépines <sup>73</sup>. Il inhibe la formation de liaison entre le [3*H*] diazépam et la membrane de la synapse.



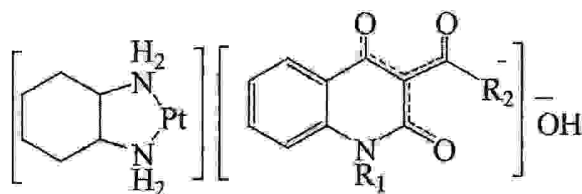
(12)

- Le 3-[3-(4-méthoxy-tétrahydro-pyran-4-yl)-phénoxy-méthyl]-1-méthyl-1H-quinoléin-2-one (13), inhibe la libération de la leucotrine par l'enzyme 5-Lipoxygénase. Cette substance a un rôle dans le processus de l'hypersensibilité immédiate ( $CI_{50} = 0,01-30 \mu M$ )<sup>74</sup>.



(13)

- Les complexes de platine (14) sont décrits dans la littérature pour leur usage dans le traitement des tumeurs malignes<sup>75</sup>.

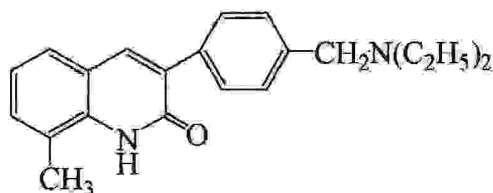


$R_1 = H, \text{ alkyl}$

$R_2 = \text{alkyl}, NR_3R_4 \text{ (} R_3, R_4 = \text{alkyl, Ph)}$

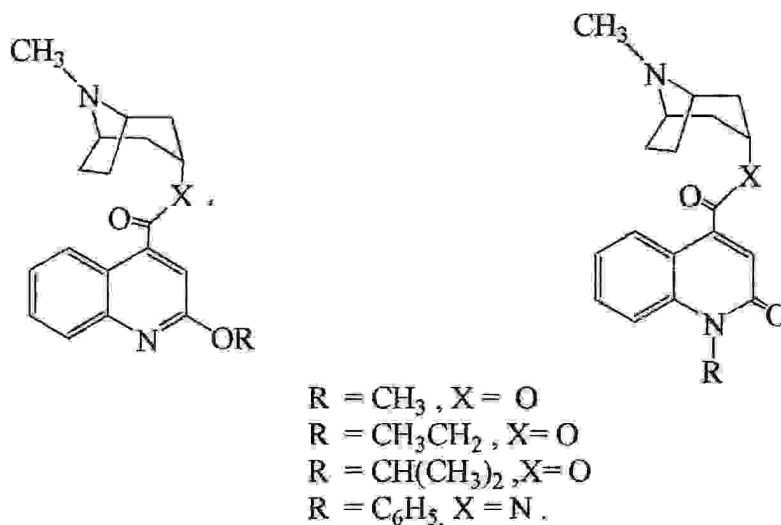
(14)

- Le 3-(1-phenyl-1-diéthylaminométhyl)-8-méthylcarbostyril (15) est utilisé comme un anti-asthmatique. Dans les tests, sur un muscle du cœur du chat, 100  $\mu M$  de carbostyrile diminue les contractions du cœur de 58,7 %<sup>76</sup>.



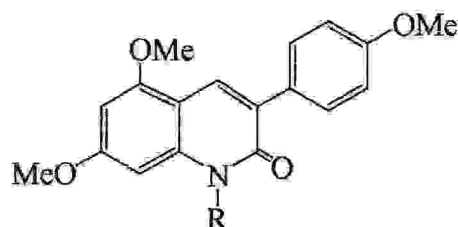
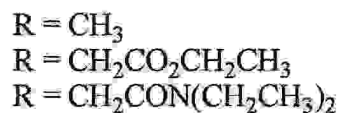
(15)

- Les esters et les amides des acides 1-alkyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxyliques (16), ou les acides 2-alkoxyquinoléine-4-carboxyliques sont des antagonistes des récepteurs sérotonines (5-HT<sub>3</sub>) présents dans le cerveau et le cœur<sup>77</sup>. Ils ont des rôles thérapeutiques en particulier dans la migraine, la schizophrénie et l'anxiété.



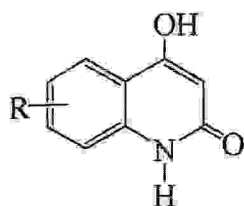
(16)

- Il est également rapporté que certains dérivés de 3-aryl-2-quinolone (17), présentent une activité antitumorale<sup>78</sup>.

**3-aryl-2-quinolone**

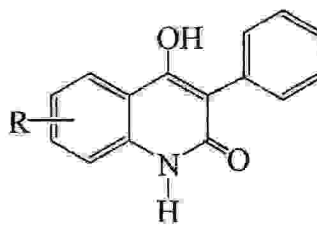
(17)

- Les 4-hydroxy-2-quinolones (18) ont attiré un intérêt considérable pour plusieurs cibles pharmacologiques y compris les antagonistes des récepteurs glycine NMDA<sup>79-81</sup> et les antagonistes des récepteurs sérotonines (5-HT<sub>3</sub>)<sup>82</sup>. De plus, les 3-aryl-4-hydroxy-2-quinoléin-2(H)-ones (19) ont été trouvés récemment<sup>83</sup> pour servir comme intermédiaire clé dans la synthèse de l'antagoniste des récepteurs non-peptide GnRH (Gonadotrophine releasing hormone).



4-hydroxyquinolin-2(1H)-one

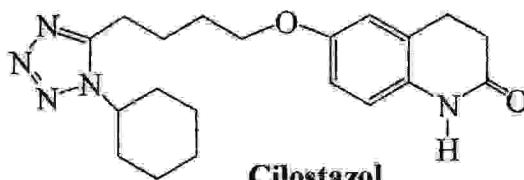
(18)



3-aryl-4-hydroxyquinolin-2(1H)-one

(19)

- Cilostazol ou 6-[4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)quinoline (20) est un inhibiteur de PDE3A ( $0,2\mu\text{M}$ )<sup>84</sup>; c'est un agent anti-thrombotique unique<sup>85</sup>. Il inhibe la mort cellulaire neuronale en activant les canaux du maxi-K<sup>86</sup>.



Cilostazol

(20)

## 2) Les méthodes de synthèse des quinolones

- Ces composés occupent une place très importante en Chimie. Ils sont largement utilisés en tant qu'intermédiaires dans le domaine de la synthèse organique, et rentrent dans le domaine de la constitution de composés biologiquement actifs. Il existe de nombreuses méthodes de synthèse des quinolones ; et parmi les plus utilisées sont résumées dans ce qui suit :

- A partir des quinoléines, et à des températures supérieures à  $200^{\circ}\text{C}$ , les hydroxydes alcalins attaquent la position 2 de la quinoléine, plus facilement que la position 4. La présence, en 2 ou 4, d'un meilleur groupe partant, que l'ion hydrure ; comme un chlore ou un brome, facilite la réaction<sup>87</sup> comme le montre le schéma (1).

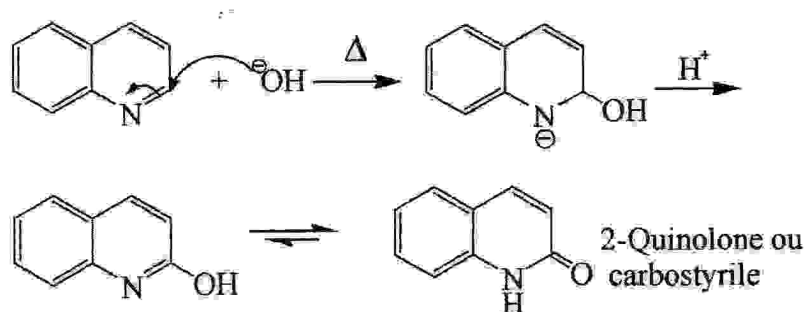


Schéma (1)

- En milieu basique, les *N*-acylarylamines *ortho* substituées par des groupes carbonyles ou nitriles, sont cyclisées par chauffage en dérivés de quinoléines : c'est la synthèse de **Camps**. Cette synthèse, est une condensation intramoléculaire de type aldolique, elle permet la cyclisation en 2-et / ou 4-quinolone (réaction A)<sup>88</sup>. Avec le nitrile, une seule réaction est possible, l'attaque du carbanion sur le carbone du groupe nitrile, ce qui conduit à une 4-amino-2-quinolone (réaction B). Si le groupe en position *ortho* est un groupe formyle (aldéhyde), aroyle ou alcoxycarbone, la réaction privilégie la formation d'un seul quinolone (réaction C), schéma (2).

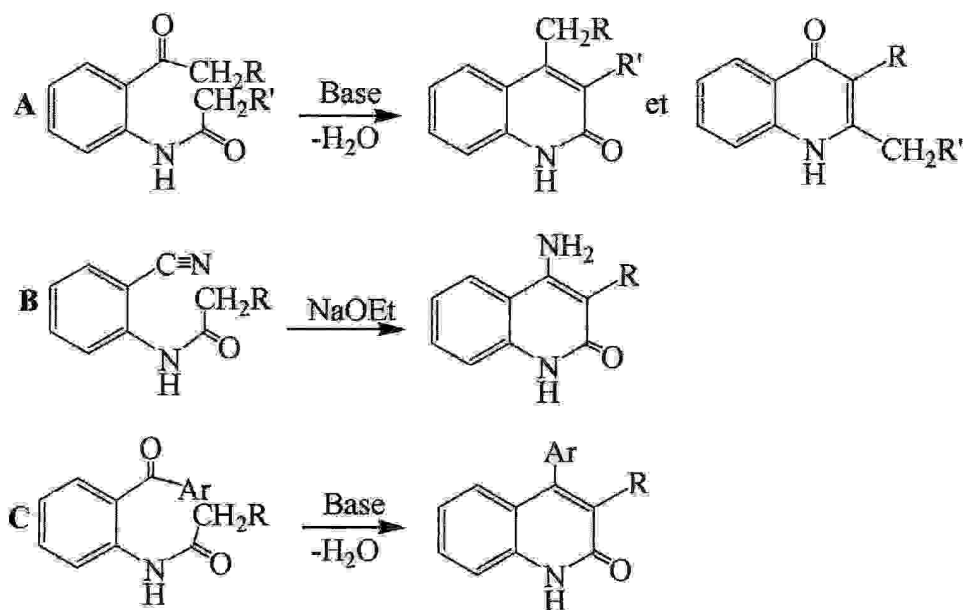


Schéma (2)

- Von Niementowski<sup>89</sup> a modifié la synthèse de **Friedländer**, en faisant réagir l'acétophénone sur l'acide anthranilique à une température proche de  $200^\circ\text{C}$ , pour avoir le 2-phényl-4-quinolone après l'élimination de deux molécules d'eau schéma (3).

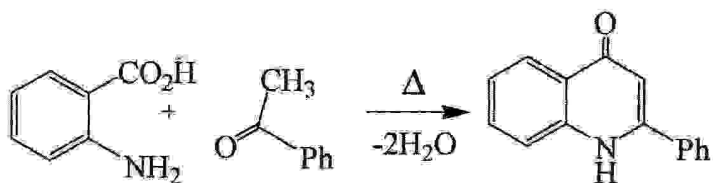


Schéma (3)

- Les acryloylanilines peuvent être cyclisées en 2-quinolones par des complexes de Nickel ou de Palladium<sup>90</sup> schéma (4).

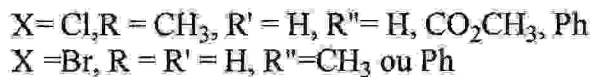
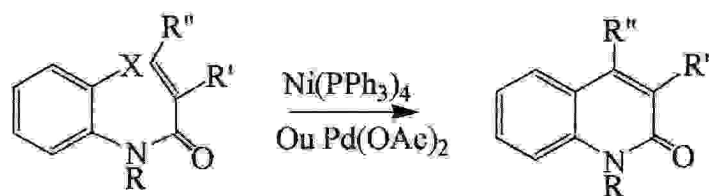


Schéma (4)

- Les amines aromatiques se condensent avec les β-cétoesters comme l'éthyle acetoacétate à 20°C, et donne un β-aryl aminoacrylates, qui se cyclise à 250°C en 4-quinolone ; c'est la synthèse de **Conrad-limpach**<sup>91</sup> schéma (5).

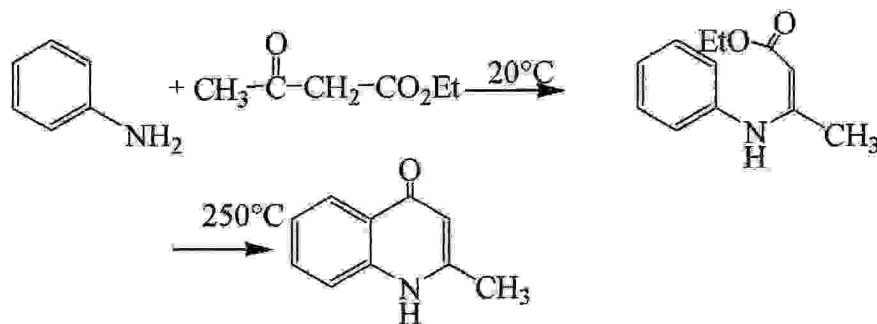


Schéma (5)

- **Knorr**<sup>92</sup> a fait la même chose mais il a augmenté la température à (110-140°C). Le β-céto anilide formé, se cyclise par chauffage ou par l'action d'acide sulfurique on 2-quinolones schéma (6).

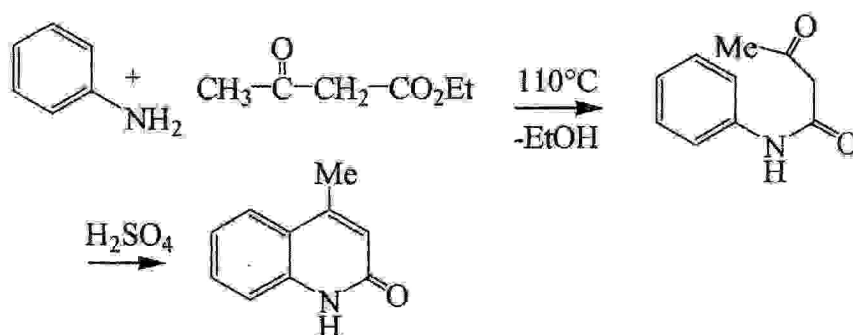


Schéma (6)

- Les dérivés de l'acide *o*-amino cinamique, obtenus par la réduction des composés nitro, traités avec l'anhydride acétique ou l'acide sulfurique en chauffant, arrivent à donner les 2-quinolones<sup>93</sup> schéma (7).

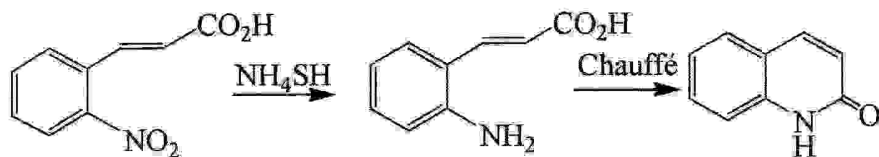


Schéma (7)

- Lorsque l'ester malonique substitué est chauffé avec l'aniline dans le diphenyle éther, le 3-substitué-4-hydroxy-2-quinolone composé (C) est formé <sup>94</sup> schéma (8).

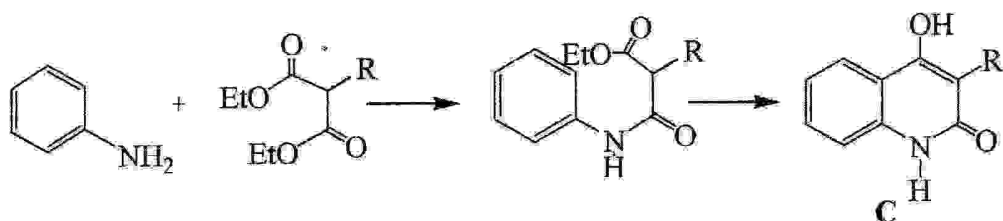


Schéma (8)

- L'élargissement du cycle peut être accompli à partir de l'isatin <sup>50</sup> (2,3-dioxindole) qui est traité par le diazométhane, le conduit par extension de cycle au 3-hydroxy-2-quinolone schéma (9).

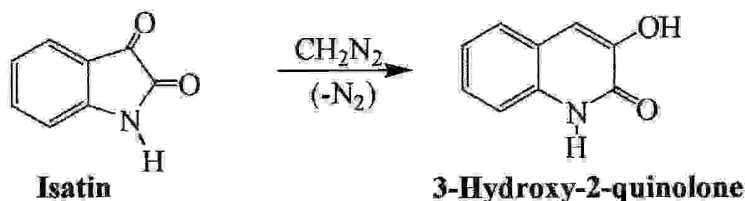


Schéma (9)

- L'oxime de indan-1-one sous l'action du  $\text{PCl}_5$  subira un réarrangement de Beckmann pour donner le 3,4-dihydro-2-quinolone <sup>95</sup> schéma (10).

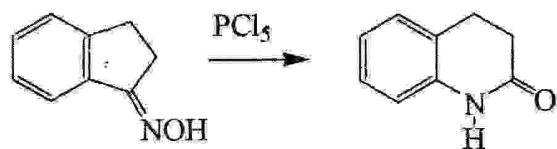


Schéma (10)

- En chauffant les cinnamanilides à  $190^\circ\text{C}$  avec l'acide poly phosphorique, on aura les 4-aryl-3,4 dihydro-2-quinolones <sup>96-97</sup>, avec le trichlorure d'aluminium on obtient le 2-quinolone après l'élimination du groupement aryle schéma (11).

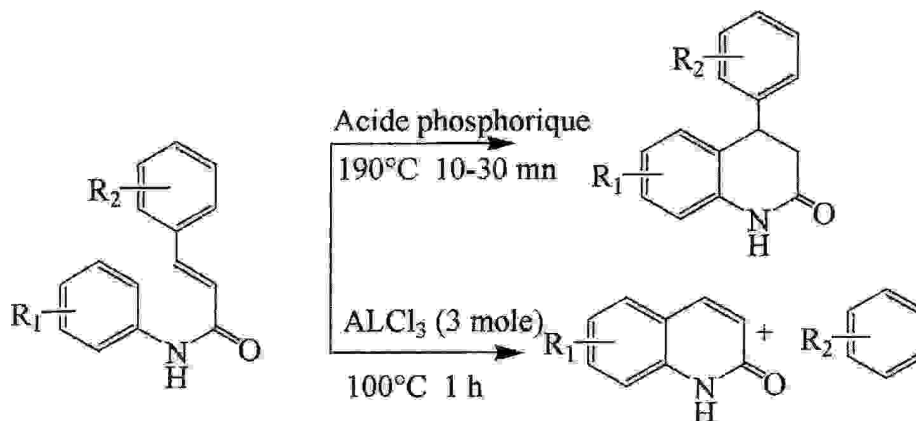


Schéma (11)

- Une synthèse efficace a été développée pour l'obtention du 4-phénylquinoléin-2(1H)-one à partir *N*-acyl-*o*-aminobenzophénone en utilisant le NaH comme base <sup>98</sup>. Le Traitement de 1 par NaH donne les quinolones 2 avec des rendements de 62 à 83%. La même réaction en présence d'iodure d'alkyle (alkyl= méthyle, éthyle, *n*-octyl) donne le *N*-alkyl quinolones 3 avec des rendements de 75 à 95 % schéma (12).

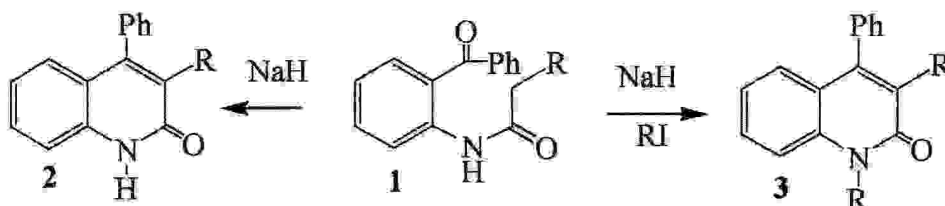


Schéma (12)

- La réaction de **Baylis-Hillman** est utilisée dans la synthèse des 3-substitué quinolones comme le montre les travaux de **Kim. J-N** et son groupe. La réduction de la fonction nitro en fonction amine, par le Zinc en poudre dans l'acide acétique et en présence d'un catalyseur l'acide trifluoroacétique de 2-Nitrobenzaldéhydes, donne le 3-substitué 2(1H)-quinolinones <sup>99</sup> schéma (13).

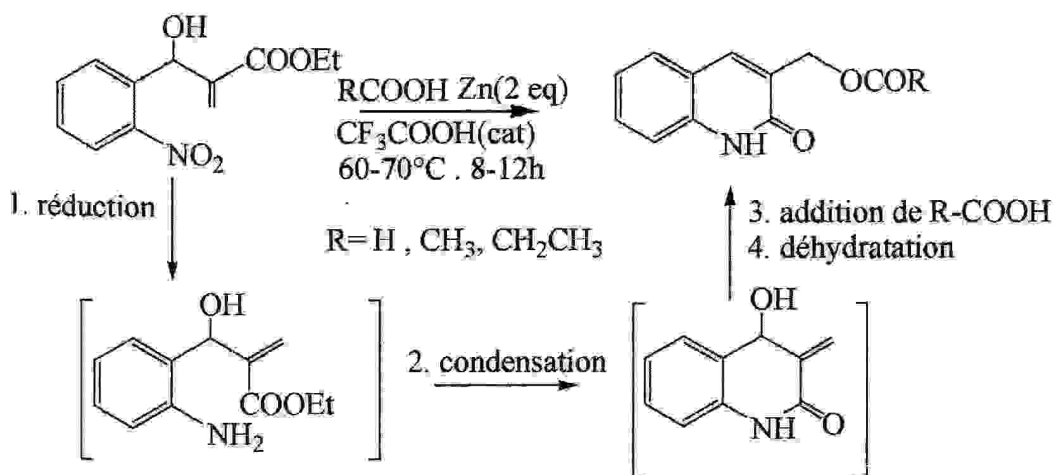


Schéma (13)

- B. Joseph et coll. ont préparé des dérivés de 3-aryl-2-quinolones par l'action du réactif de Vilsmeier ( $\text{POCl}_3/\text{DMF}$ ) sur des *N*-aryl-4-alkylbenzamide suivi d'une hydrolyse acide <sup>78</sup> schéma (14).

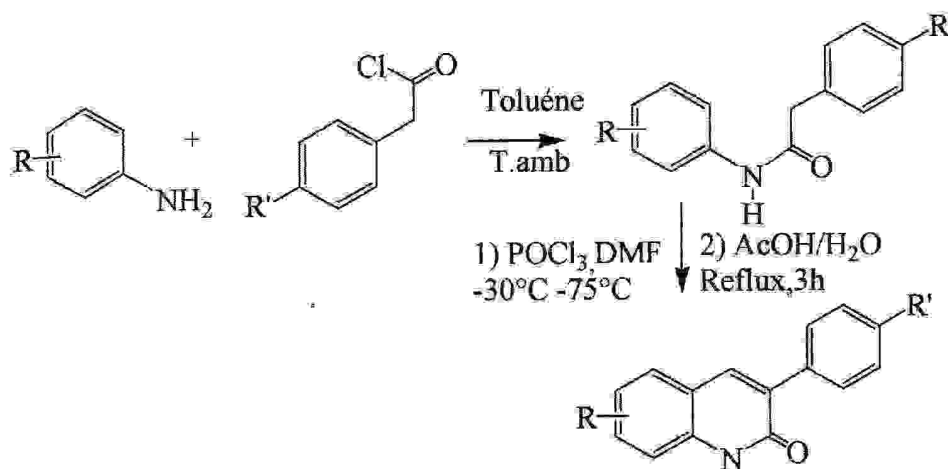


Schéma (14)

L'intérêt de notre laboratoire étant porté principalement sur la synthèse des dérivés de 3-Formyl 2-quinolone, sa préparation est faite par plusieurs méthodes, par exemple:

- dans un mélange de TMEDA/THF et de BuLi /Hexane à basse température, une réaction de substitution électrophile à la position C-3 a lieu par l'action de l'électrophile diméthyl-formamide sur 2(1*H*)-quinolinone <sup>100</sup> schéma (15).

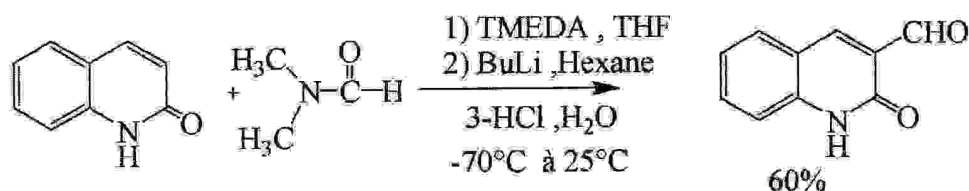


Schéma (15)

- Par une autre méthode, Marsais et ses collaborateurs <sup>101</sup> ont synthétisé le 3-formyl-2-quinolone suivant deux étapes schéma (16).

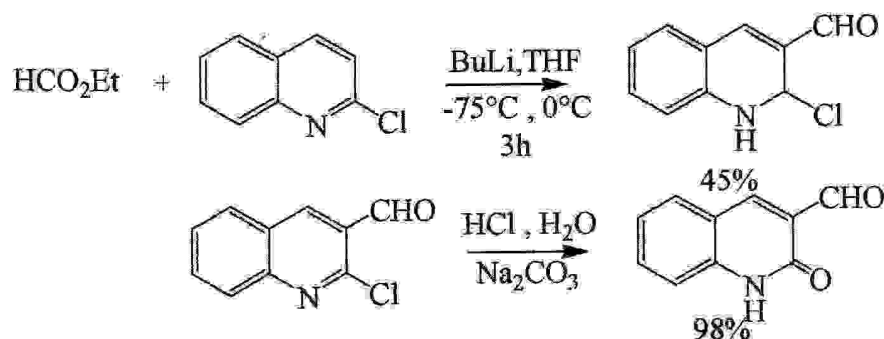


Schéma (16)

- Une autre technique de synthèse <sup>102</sup> utilisée pour la préparation de 3-Formyl-2-quinolone est très semblable à celle utilisée pour la préparation de l'acide 3-carboxylique-2-quinolone <sup>103</sup>. Les auteurs de ces deux réactions ont opéré dans les mêmes conditions comme le montre le schéma (17).

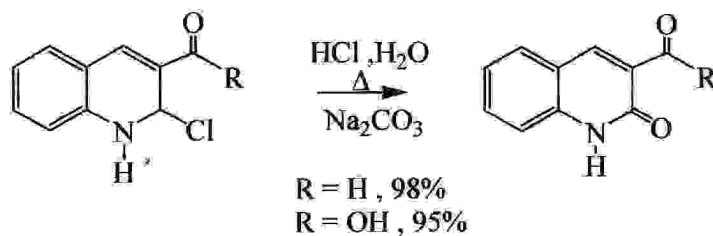


Schéma (17)

- Une autre voie de synthèse de 3-Formyl-2-quinolone est semblable à celle citée précédemment. Cette méthode <sup>17</sup> constitue donc une voie d'accès simple et efficace à cette catégorie de composés. A partir de 2-chloro-3-formylquinoléines, on accède aux 3-Formyl-2-quinolones correspondants par une réaction d'hydrolyse avec de l'acide chlorhydrique (4N) schéma (18).

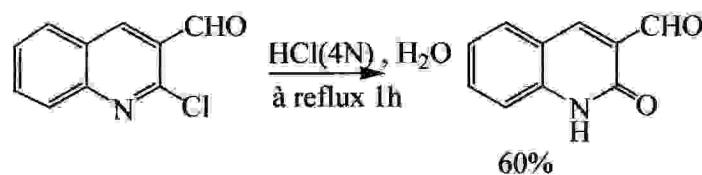


Schéma (18)

## Conclusion

- Dans ce premier chapitre, nous avons cité quelques exemples portant sur l'intérêt biologique des dérivés de la quinoléine et les dérivés des quinolones, ainsi qu'un rappel bibliographique sur l'ensemble des moyens d'accès à ces classes de composés.

- Nous avons choisi la méthode de **Meth-Cohn** pour la préparation des dérivés de 2-Chloro-3-Formyl quinoléines et la méthode de **Ola A .El-Sayed** pour les hydrolysés on quinolones ; afin de les utiliser comme produits de départ.

# *Bibliographie*

## Bibliographie

- [1] - *Ecylopedie des plantes médecinales* Edition 1997, p 79.
- [2] - *A Practical Six-Step Synthesis of (S)-Camptothecin*. Daniel L. Comins, Jason M. Nolan ; *Org. Lett.* **2001**, 3(26), 4255-4257.
- [3] - D. Barton et D. Ollis « *Comprehensive organic Chemistry* » 1st. Ed, Vol IV, **1979**. p 199.
- [4] - N. L. Allinger; M. P. Cavo. Dejong, C.R. Johnson, N. A. Lebel. et C. L. Stevens. In « *Chimie organique* » Ed science / McGraw Hill. Paris **1975** p 774
- [5] - F. Dorvault in « *L'officine* » XXI Eddition. Ed Vigot **1982** p 1331.1336
- [6] - D. Barton et D. Ollis « *Comprehensive organic Chemistry* » 1st. Ed, Vol IV, **1979**. p198.
- [7] - F. Dorvaults « *L'officine* » XXI Eddition. Ed. Vigot, **1982**, p 346.
- [8] - F. Dorvaults « *L'officine* » XXI Eddition. Ed. Vigot, **1982**, p 709.
- [9] - F. Dorvaults « *L'officine* » XXI Eddition. Ed. Vigot, **1982**, p 1799.
- [10] - S. Sarre, D. Vandeneede, G. Ebinger, Y. Michotte, *J.Neurochem.* **1998**, 70, 1730-1739.
- [11] - R. Albin, R. Chase, C. Risano, M. Lieberman, E. Ferrari, A. Skeleton, P. Buontempo, S.Cox, J. DeMartino, J. Wright-Minogue, G. Jirau-Lucca, J. Kelly, A. Afonso, A. D. Kwong, E. J. Rozhon, J. F. O'Connell, *Antiviral Res.* **1997**, 35, 139-146.
- [12] - M. Kidwai, N. Negi, *Monatsh. Chem.* **1997**, 128, 85-90.
- [13] - A. M. Farghaly, N. S. Habib, M. A. Khalil, O. A. El-Sayed, *Alex. J. Pharm. Sci.* **1989**, 3, 84-86.
- [14] - A. M. Farghaly, N. S. Habib, M. A. Khalil, O. A. El-Sayed, *Alex. J. Pharm. Sci.* **1989**, 3, (1), 90-94.
- [15] - A. M. Farghaly, N. S. Habib, M. A. Khalil, O. A. El-Sayed, *Arch. Pharm.* **1991**, 324, 19-24.
- [16] - M. R. Bell, J. H. Ackerman, *U. S. Patent* 4, 920, 128 *Chem. Abstr.* **1990**, 113, 172015b.
- [17] - O. A. El-Sayed, H Y. Aboul-Enein, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 334.117-120 (**2001**)
- [18] - Dexter. D. L.; Hesson. D. P; Ardecky. R. J; Gao .G.V; Tippett. D. L. Dusak. B. A.; Paull. K. D; Plowman, J; Delarco .B .M; Narayaman .V. L; Forbes .M. *Cancer. Res* **1985**. 45. 5563
- [19] - Jaffee. B. D; Jones. E. A; Loveless. S. E; Chen S-F, *Transplant. Proc.* **1993**. 25,19
- [20] - Suzuki. F; Nakasato. Y.; Tsumuki. H; Ohmori. K; Nakajima. H. Tamura. T; Sato. S. PCT Int. Appel. WO93/22286. November. 11.1993. *Chem. Abstr* **1994**.120. 217318

- [21] -Suzuki. F; Nakasato. Y; Tsumuki. H; Sato. S; Tamura. T; Nakajima. H. PCT Int. Appl. WO95/09153 April. 6, 1995, *Chem. Abstr.* **1995**. 123. 256540
- [22] - Ito. T; Kamiike. W; Ohkawa. A; Nozaki. S; Sawai. T; Nakajima. H; Sato. S; Matsuda. H. *Organ Biology* **1997**. 4. 43
- [23] - Nakajima. H; Nukui. E; Nakasato. Y; Tsumuki; H.; Sato. S; Sazuki .F.*Organ Biology* **1997**. 4. 49
- [24] - Ito. T; Okawa A ; Sawai .T ; Yumiba .T ; Maeda. A; Tori .M; Nakata S. Nakajima H; Sato. S; Matsuda. H; *Transplant. Proc* **1999**. 31. 2792
- [25] - Nomura .M; Yamashita :K; Takehara. M ; Omura .T ; Nakajima .H ; Kishida. A; Furukawa. H; Todo. S; *Transplan. Proc* .**1999** .31 .1206
- [26] - Iwao. Chujo; Y. Masuda; K. Fujino; S. Kato; T. Ogasa S-i. Mohri; M. Kasai *Bioorg. Med. Chem.* **9 (2001)** 3273-3286
- [27] - Y. Liu; Y. Feng; R. Wang ; Y. Gao ; L .Lai ; *Bioorg. Med. Chem. Lett* **11 (2001)** 1639-1641.
- [28] - Bomalaski, J. S; Clark .M. A. *Arthritis Rheum.* **1993**. 36.190
- [29] - Vadas. P; *Biochim. Biophys. Acta* **1997**. 1346,193.
- [30] - Büchler. M. Malfertheiner. P; Schädlich. H; Nevalainen. T . J; Friess. H; Berger H.G; *Gastroenterology.* **1989**, 97, 1521.
- [31] - B. Kalluraya; R. Gururaja; G. Rai; *Indian Journal of Chemistry* Vol. 42 B January **2003** pp 211-214
- [32] - Swahn. B-M; Claesson. A; Pelcman. B; Besidski. Y; Molin. H; Sandberg. M P; Berge. O-G; *Bioorg, Med. Chem. Lett.* **1996** Vol 6 No 14 pp 1635-1640
- [33] - Blackburn. T. P; Cox. B; Guildford. A. J; Le Count D .J; Middlemiss. D. N; Pearce. R. J; Thornber C. W. *J. Med. Chem.* **1987**. 30. 2252-2259.
- [34] - Glennon. R. A; Slusher. R. M; Lyon. R. A; Titeler. M, McKenney. J. D; *J. Med. Chem.* **1986**. 29, 2375-2380.
- [35] - F. Moussaoui; A. Belfaitah; A .Debache; S. Rhouati. *J. Soc. Alge. Chem* **2002** .12 71
- [36] - R. Rezig; M. Chebah; S. Rhouati; S. Ducki; N. Lawrence. *J. Soc. Alg. Chem* **2000**.10. (1) 111-112.
- [37] - F. Dovault. «L 'officine» XXI Eddition **1982** p 1799
- [38] - ICI, "Corps protection Chemical.Index, " 8<sup>th</sup> Edn. ICI. Plant Protection Division, Bracknell", **1977**, 2, 9.

- [39] - C.R. Worthing, "the Pesticide Manual," 8<sup>th</sup> Edn, British corp Protection Council. BCPC. UK", 1987, 405.
- [40] - M. J. S-Dewar and P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc.* **1957**, 944.
- [41] - D. Barton et w David Ollis« *Comprehensive organic chemistry/ the synthesis and Reaction organic compounds*. Ed.LST.1er. **1979**.Vo 4 p157
- [42] - Zd. H. Skraup *Ber.* **1880**. 13. 2086.
- [43] - R. H. F. Manske and M. Kulka. 'The Skraup Synthesis of quinolines', in 'Organic Reactions 'ed. R. Adams, Wiley, New York, **1953**. Vol. 7. p59.
- [44] - O. Doebner and W. von Miller. *Ber.*, **1881**, 14, 2812.
- [45] - A. Combes. *Bull. Soc. chim. France.* **1888**. 49. 89.
- [46] - P. Friedlander. *Ber.*, **1882**, 15, 2572 .
- [47] - W. Pfitzinger. *J. prakt .Chem.* **1886**. 33 (2). 100.
- [48] - E. Fischer and A. Steeche, *Annalen*, **1887**, 242, 353.
- [49] - G. Magnanini, *Ber.*, **1887**, 20, 2608; **1888**, 21, 1940 .
- [50] - G. Heller, *Ber.*, **1919**, 52, 741 .
- [51] - Norma. J; Tom; Elisabeth. M-R. *Synthesis* **2001** No 9 1351-1355
- [52] - Joel R. Calvin, Gregory F. Hillstrom, Julie Holland, Paul E. Krieger, Ramiah Murugan,\* Eric F.V. Scriven, and Jason Yang. *Arkivoc* **2002** (Vi). 257-263.
- [53] - E. Baston; A. Paluszczak; R. W. Hartmann\*. *Eur. J. Med. Chem* **35** (**2000**) 931-940
- [54] - Tietze. L. F; Schneider. C. Pretor. M. *Synthesis* **1993** 1079-1080
- [55] - O. Meth. Cohn, D. L Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1995**. 51. 1287
- [56] - O. Meth. Cohn, B. Narine, B. Tarnowski. *Tetra. Lett* **1979**, 33, 3111-3114
- [57] - O. Meth. Cohn. *Heterocycle.* **1993**. 35. 539
- [58] -O. Meth. Cohn, B. Narine, B. Tarnowski. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I* (**1981**).1520-30
- [59] - A, Kedjaja, « *Mémoire de Magistère*», Université Mentouri-Constantine, **2003**.
- [60] - A M, Bouraiou, « *Mémoire de Magistère*», Université Mentouri-Constantine, **2004**.
- [61] - P. Satya, M. Gupta, R. Gupta *Synlette.* **2000**. 8. 1115-1118
- [62] - Leshner, G. Y; Froelich, E. J ; Gruett, M. D ; Bailey, J. H ; Brundage, R. P. *J. Med. Chem.* **1962**, 5, 1063.
- [63] - Kaminsky. D; Meltzer, R. I *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 160
- [64] - Koga, H; Murayama, S; Suzue, S; Irikura, T. *H. Med. Chem.* **1980**, 23 1538.
- [65] -Egawa, H; Miyamoto, T; Matsumoto, *J. Chem. Pham. Bull.* **1986**, 34, 4098

- [66] - Grohe, K; Heitzer, H. *Liebigs Ann. Chim* **1987**, 29.
- [67] - May and Baker Ltd, *J. Heterocycle. Chem*, **1975**, 12, 1015.
- [68] - J. J. Ball; M. David; J. N. Hodgson; J. M. S Lucas; E. W. Parnell; B. W. Sharp; D. Waburton, *Chem. Ind. (London)*, **1968**, 56.
- [69] - R. H. Mizoni; G. Destevns (Ciba llted); *S. Afr; Pat; Chem. Abstr.*, **1969**, 70, 47316 t.
- [70] - R. H. Mizoni; F. Goble; E. Enopka; J. Gelzer; J. S. Zanto; D. C. Maplesden; J. E. Boxer; G. Zauius; J. B. Ziegler; G. Destvens, *J. Med. Chem.*, **1970**, 13.870.
- [71] - Minoru Uchida\*, Fujio Tabusa, Makoto Komatsu, Seiji Morita, Toshimi Kanbe And Kazuyuki Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.* 33 (9) 3775-3786 (**1985**)
- [72] - Ito, Fumitaka; Koike, Hiroki; Morita, Asato. P C T Int. A ppl. (**2003**), 100pp
- [73] - Ono, Kazunori; Odai, Osamu; Masumoto, Kaoru; Furukawa, Kiyoshi; Oka Makoto *JPn. Kokai Tokkyo Koho* (**1999**), 16pp
- [74] - Crawley, Graham Charles; Edwards, Philip Neil; Girodeau, Jean Marc Marie Maurice. *Eur. Pat. Appl.* (**1990**). 51 pp
- [75] - Hasegawa, Sakie; Matsunaga, Keiichi; Muto, Masato; Hanada, Satoru. *JPn. Kokai Tokkyo Koho* (**1990**) ; 6pp
- [76] - Tafuso, Fujio; Ei, Kazuyoshi; Tsutsui, Yoshinori. *JPn. Kokai Tokkyo Koho* (**1989**) ; 46pp
- [77] - H, Hayashi, Miwa, I. Miki, S. Ichikawa, N, Yadam A. Ishiim F, Suzuki, *J. Med. Chem*, **1992**, 35, 4893.
- [78] - B. Joseph, F. Darro, A. Behard, *J. Med. Chem*, **2001**, c-k
- [79] - Kulagowski, J. J.; Baker, R.; Curtis, N. R.; Leeson, P .D. Mawer, I. M.; Moseley, A. M.; Ridgill, M.P.; Rowley, M.; Stansfield, L; Foster, A. C.; Grimwood, S.; Hill, R. G.; Kemp, J. A.; Marshall, G. R.; Saywell, K. L.; Tricklebank, M. D. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1402-1405.
- [80] - Chapman, A. G.; Duermueller, N.; Harrison, B. L.; Baron, B. M.; Parvez, N.; Meldrum, B. S. *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, 274, 83-88.
- [81] - Rowley, M.; Kulagowski, J. J.; Watt, A. P.; Rathbone, D.; Stevenson, G. I.; Carling, R. W.; Baker, R.; Marshall, G. R.; Kemp, J. A.; Foster, A. C.; Grimwood, S.; Hargreaves, R.; Hurley, C.; Saywell, K. L.; Tricklebank, M. D.; Leeson, P.D. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 4053-4068.
- [82] - Hayashi, H.; Miwa, I.; Ichikawa, S.; Yoda, N.; Miki, I.; Ishii, A.; Kono, M.; Yasuzawa, T.; Suzuki, F. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 617-626.

- [83] - DeVita, R. J.; Hollings, D. D.; Goulet, M.T; Wyvratt, M. J.; Fisher, M. H.; Lo, J.-L. Yang, Y. T.; Cheng, K.; Smith, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2615-2620.
- [84] - K, Schror *Diabetes Obes. Metab.* **2002**, 4 S14.
- [85] - J. Kambayashi et al. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, 9 2289.
- [86] - J. H. Lee et al. *J. Pharmacol. Exp Ther.* **2003**, 308 1182.
- [87] -R. Milcent et F. Chau« *Chimie Organique Hétérocyclique* » Ed. EDP. Sciences **2003**, p422
- [88] -R. Milcent et F. Chau« *Chimie Organique Hétérocyclique* » Ed. EDP. Sciences **2003**, p423
- [89] -R. Milcent et F. Chau« *Chimie Organique Hétérocyclique* » Ed. EDP. Sciences **2003**, p424
- [90] -R. Milcent et F. Chau« *Chimie Organique Hétérocyclique* » Ed. EDP. Sciences **2003**, p425
- [91] - M. Conrad and L. Limpach, *Ber*, **1888**, 21, 523.
- [92] - L. Knorr, *Annalen*. **1886**, 236, 69.
- [93] - L. Chiozza, *Annalen*, **1852**, 83, 117 .
- [94] - E. A. Clarke, M. F. Grundon, *J. Chem. Soc.* **1964**, 438 and references therein.
- [95] - F. S. Kipping. *J. Chem. Soc.*, **1894**, 65. 489.
- [96] - R. T. Conley. et W. N. Knopka; *J. org. Chem.* **1964**, 29. 496.
- [97] - K. M. Johnston, R. M. Luker, and G. H. Williams, *J. Chem. Soc.*, **1972**, 1648 and references therein.
- [98] - K. Koh Park, J. Joo Lee, *Tetrahedron*. **2004**, 13, 60, 2993.
- [99] - Ka Young Lee and Jae Nyoung Kim. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, Vol.23 No. 7.939.
- [100] - M. Fernández, E de la Cuesta, C. Avendaño\* *Synthesis*, (11), 1362-4; **1995**.
- [101] - F. Marsais, A. Godard and G. Queguiner\*, *J. Heterocyclic Chem.*, 26, 1589 (**1989**)
- [101] - T. Tilakraj and S.Y. Ambekar, *J. Indian Chem. Soc.* 62. 251 (**1985**).
- [103] - F. Zetzsche, M. Nachmann, *Helv, chim. Acta* 9, 979 (**1926**).

*CHAPITRE II*  
*Synthèse des Quinoléines*  
*Lactones*

## Introduction

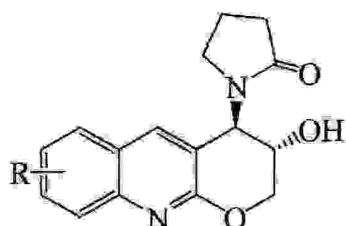
- Les pyrano quinoléines sont des alcaloïdes dont l'importance a été montrée durant ces dernières années grâce à leurs propriétés thérapeutiques intéressantes. L'une de ces substances naturelles est la Camptothécine, qui a une très forte activité anti-tumorale. La production annuelle de ce principe actif est limitée à environ 1000 Kg, ce qui est très loin de satisfaire les énormes besoins mondiaux, ce qui a obligé les recherches pharmaceutiques de s'orienter vers la synthèse organique pour produire cette molécule ou préparer des analogues. Certains de ces travaux ont déjà abouti à des résultats comme : L'Irinotecan.

- Dans ce chapitre on donnera un aperçu sur l'intérêt biologique de quelques substances à noyau quinoléique lactone avec un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse. Les résultats obtenus et les différents commentaires auxquels nous sommes parvenus seront également présentés.

## 1) L'intérêt Biologique des quinoléines lactones

- Les pyrano quinoléines constituent le noyau structural des alcaloïdes pyrano quinoléine, qui apparaît dans la famille des plantes Rutacée. Ces pyrano quinoléines ont acquis une grande importance durant ces dernières années, à cause de leurs activités, comme : anticoagulant <sup>1</sup>, luminosité optique <sup>2</sup>, vasodilatateur coronarien <sup>3</sup> et l'activité antifongicide <sup>4</sup>. Les alcaloïdes pyrano [2,3-*b*] quinoléines ont aussi été rapportés pour être associés avec des propriétés pharmacologiques intéressantes <sup>5</sup>.

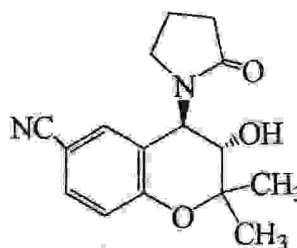
- Les 2*H*-Pyrano [2,3-*b*] quinoléines sont de nouveaux analogues (1) de Cromakalim, qui est un activateur des cannelles de potassium : c'est un antihypertenseur <sup>6</sup>.



2-*H*-Pyrano [2,3-*b*]quinoléines

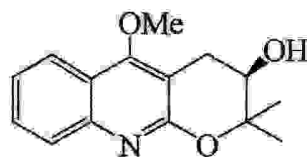
(1)

R = H, 8-Cl, 8-Me  
R = 7-OMe, 8-OMe



Cromakalim

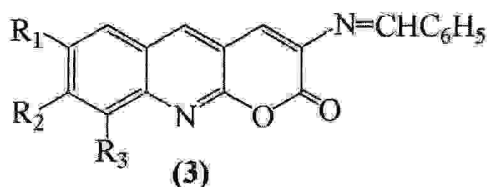
- Le Geibalansine (2) ou (-)-(3*R*)-3,4-dihydro-3-hydroxy-5-méthoxy-2,2-diméthyl-2*H*-pyrano [2,3-*b*]quinoléine est un produit naturel isolé d'une plante médicinale Brésilienne la *Zanthoxylum hyemale* <sup>7</sup> (Rutacée) et aussi de la plante *Geijerabalansae* (Rutacée) <sup>8</sup>.



Geibalansine

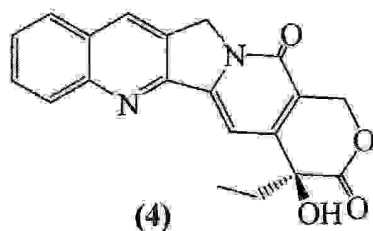
(2)

- Des tests *in vitro* ont prouvé une activité antifongique des bases de Schiff <sup>9</sup> (3) ci-dessous. Leur concentration d'inhibition est de (CMI = 15 µg/ml) pour les *Aspergillus Niger* et de (CMI = 17 µg/ml) pour des *Fusarium sp.* Cette activité est totalement aussi importante que celle de la référence Bavistin.

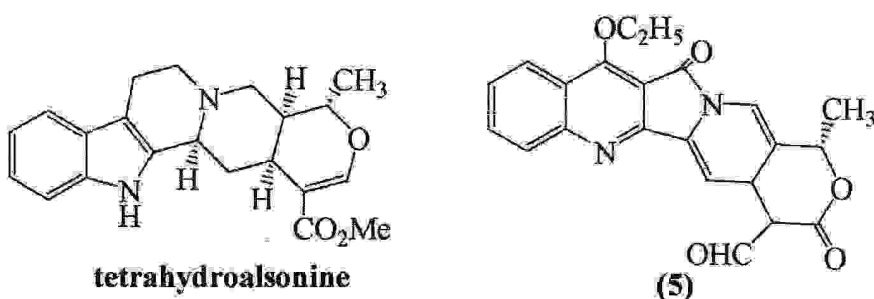


- a:  $R_1 = R_3 = H, R_2 = CH_3$   
 b:  $R_1 = R_2 = R_3 = H$   
 c:  $R_1 = R_2 = H, R_3 = CH_3$   
 d:  $R_2 = R_3 = H, R_1 = OCH_3$   
 e:  $R_1 = R_3 = H, R_2 = OCH_3$

- La Camptothécine (4) est un produit naturel extrait d'une plante chinoise la *Camptopheca acuminata decaisne*. Cet alcaloïde est utilisé dans le traitement du Sida, du Cancer de l'estomac, du rectum et de la vessie, et de certains types de leucémies<sup>10</sup>. Selon des recherches internationales, cette substance sert aussi à se prémunir des maladies transmises par les mouches domestiques.

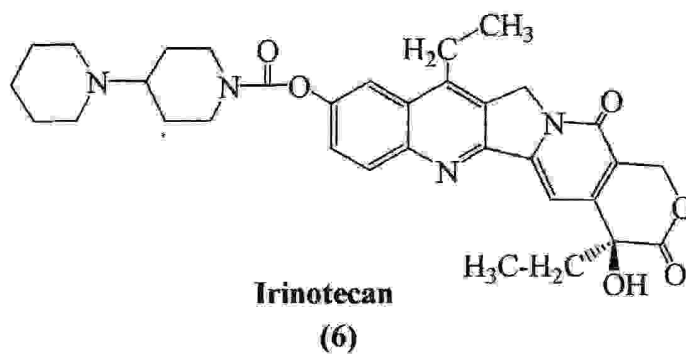


- La quinoléine lactone (5) ci-dessous est un analogue de la Camptothécine, qui est synthétisé à partir de tetrahydroalsonine<sup>11</sup>.

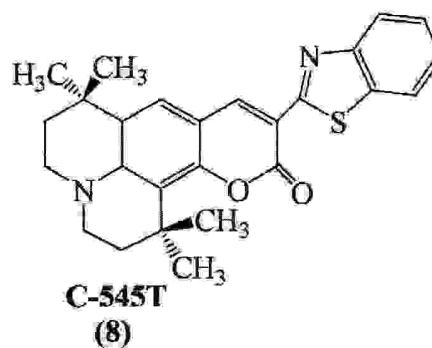
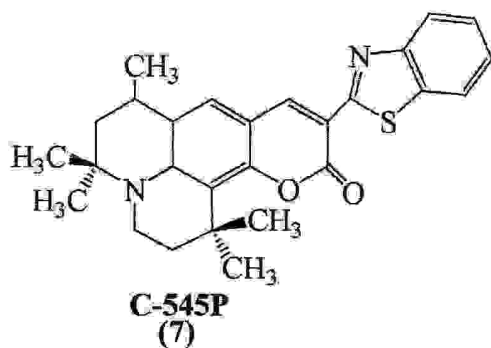


- L'Irinotecan (6)<sup>12</sup> est un dérivé hémisynthétique de la Camptothécine. C'est un inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase. Son métabolite (par action de la carboxylestérase) le SN-38, est plus actif que lui-même.

L'Irinotécan induit des lésions simple-brin de l'ADN, ce qui bloque la fourche de réplication de l'ADN. Il s'agit d'un médicament actif lors de la phase S de la maladie. L'Irinotécan et le SN-38 ne sont pas reconnus par la P-glycoprotéine de la Multi-Drogue-Résistance, d'où une efficacité sur des lignées cellulaires résistantes à la Doxorubicine et à la Vinblastine.



- Un nouveau dopant fluorescent vert (7) C-545P<sup>13</sup> ou le 10-(2-benzothiazolyl)-1,3,3,7,7-pentaméthyl-2,3,6,7-tétrahydro-1*H*,5*H*,11*H*-benzo[*l*]-pyrano[6,7,8-*ij*]-quinolizin-11-one est synthétisé par le groupe de Meng-Ting, qui a été utilisé comme un émetteur vert dopé dans l'appareil OLED. Ce nouveau dopant améliore l'électroluminescence, performance sur le C-545T<sup>14</sup> (8) ou le 10-(2-benzothiazolyl)-1,1,7,7-tetraméthyl-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*,5*H*,11*H*-benzo[*l*]-pyrano[6,7,8-*ij*]-quinolizin-11-one.



## 2) Les méthodes de synthèse des quinoléines lactones

- En raison de l'intérêt pharmacologique des dérivés pyrano quinoléines, voici quelques exemples sur leurs méthodes de synthèse :

-les 3-Formyl-2(1*H*)-quinolinones subissent une réaction de cyclo-condensation avec le phényl-1 acétate d'acide acétique pour conduire au phénylpyranoquinoléines<sup>15</sup> (Composés:1) ;

ces même produits réagissent avec l'acide Acétylamino-acétique en présence d'un mélange d'anhydride acétique et le triéthylamine, ce qui conduit aux lactones attendues (Composés:2) comme le montre le schéma (1).

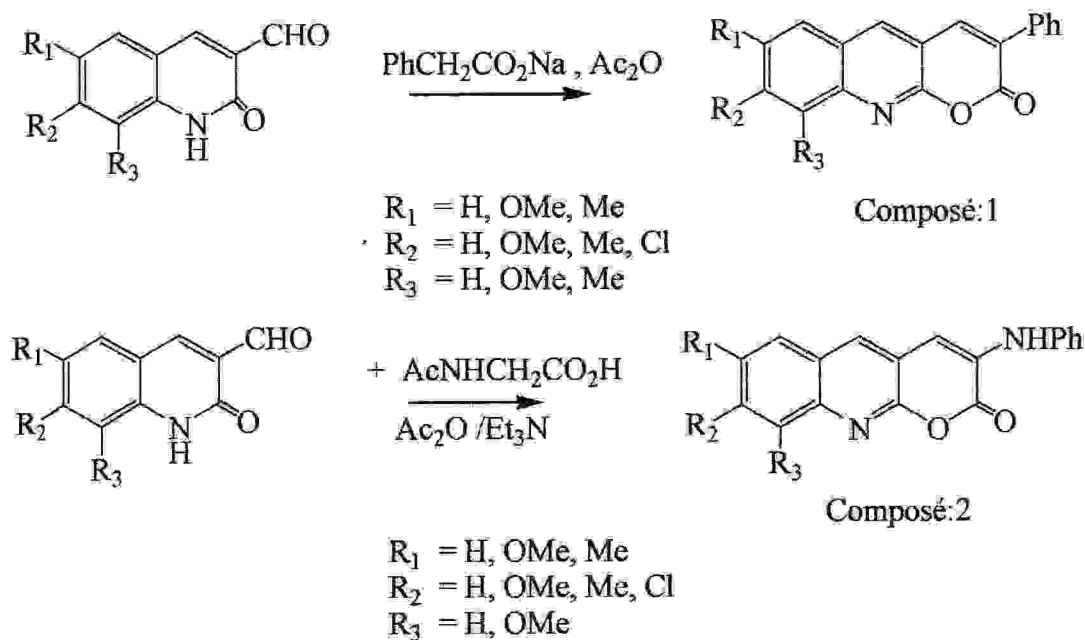


Schéma (1)

- Les quinolones ont été obtenus par le traitement de 2-Chloro-3-formyl quinoléines par l'HCl (1/3) à reflux. Ces derniers réagissent avec l'acide malonique en présence de la pyridine et de la pipéridine pour conduire à une oléfine acide ; cette dernière subie une réaction de cyclisation en présence de l'acide polyphosphorique (PPA) pour donner les lactones insaturées (composés 1)<sup>16</sup>, comme le montre le schéma (2).

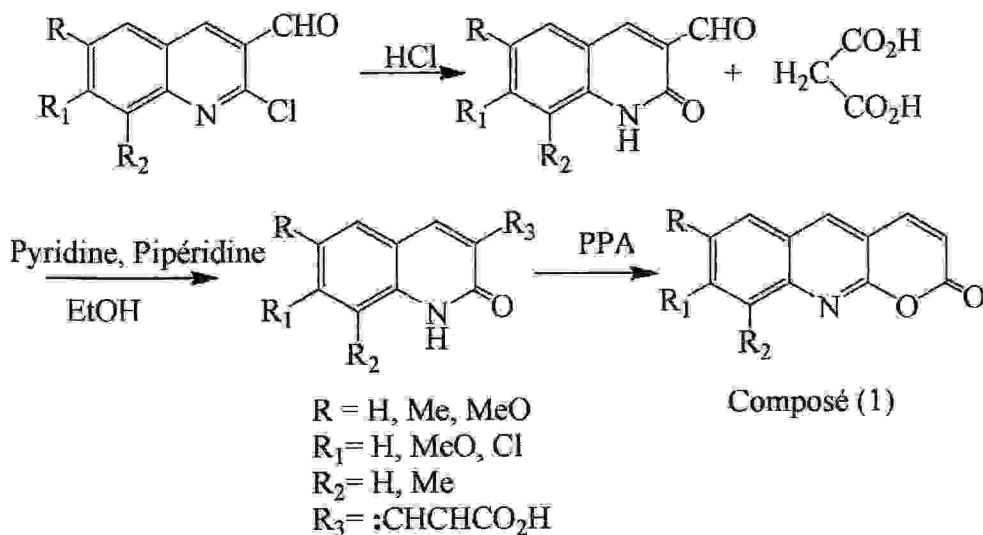


Schéma (2)

- Le groupe de **SP Rajendran**<sup>9</sup> a réussi à synthétiser le 3-amino-2*H*-pyrano [2,3-*b*]quinolin-2-ones, en faisant réagir le chlorure d'ammonium du glucinate d'éthyle avec le 2-Chloro-3-Formyl quinoléines en présence de pyridine comme solvant et comme base. Cette réaction effectuée à 120°C pendant 6 heures a conduit aux lactones insaturées substituées par une fonction amine (-NH<sub>2</sub>). Ces dernières, ont été transformées en imines avec le Benzaldéhyde, comme le montre le **schéma (3)**.

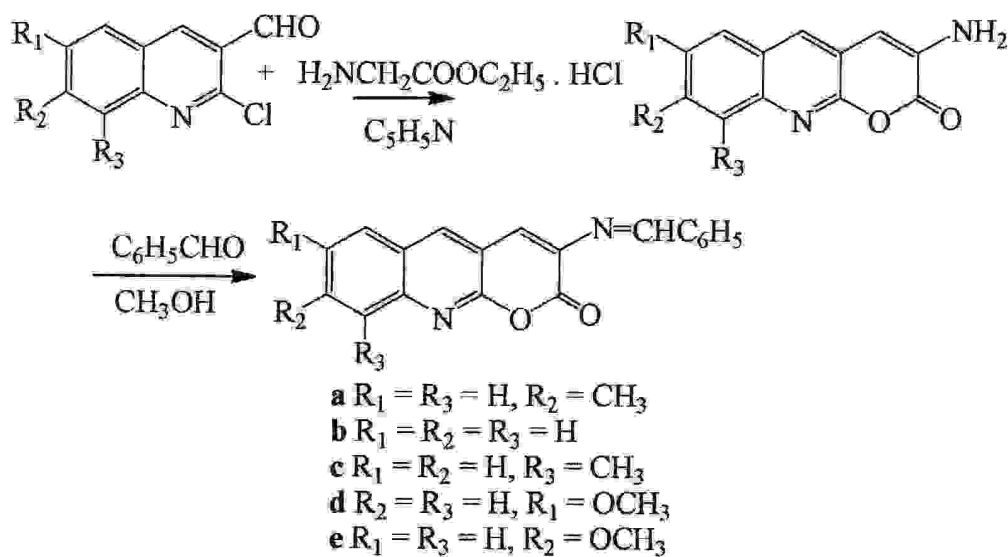


Schéma (3)

- Une autre méthode de synthèse, connue dans les travaux de la littérature, utilisée par le groupe **Zankowska. J**<sup>17</sup>. Cette méthode conduit à l'obtention des lactones quinoléiques substituées attendues en une seule étape, en faisant réagir le composé ci-dessous avec

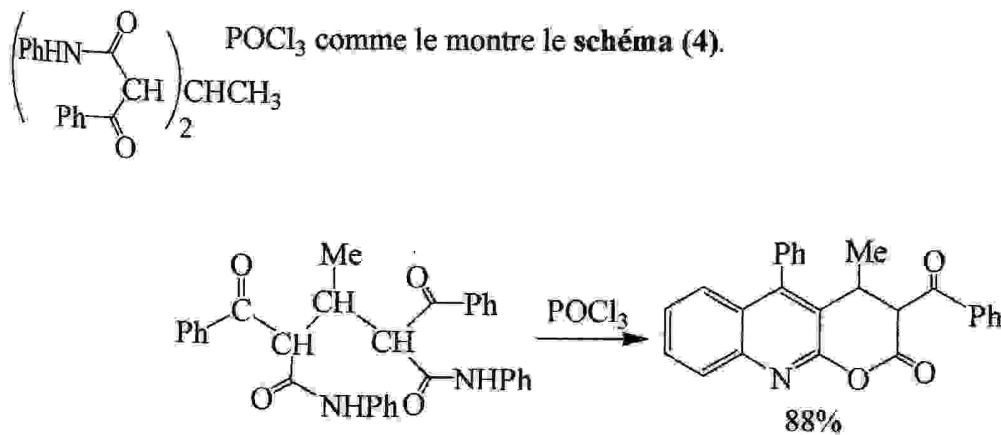
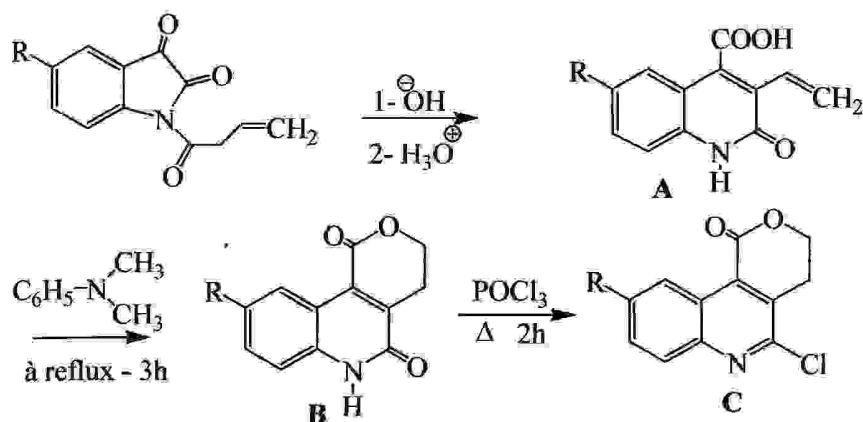
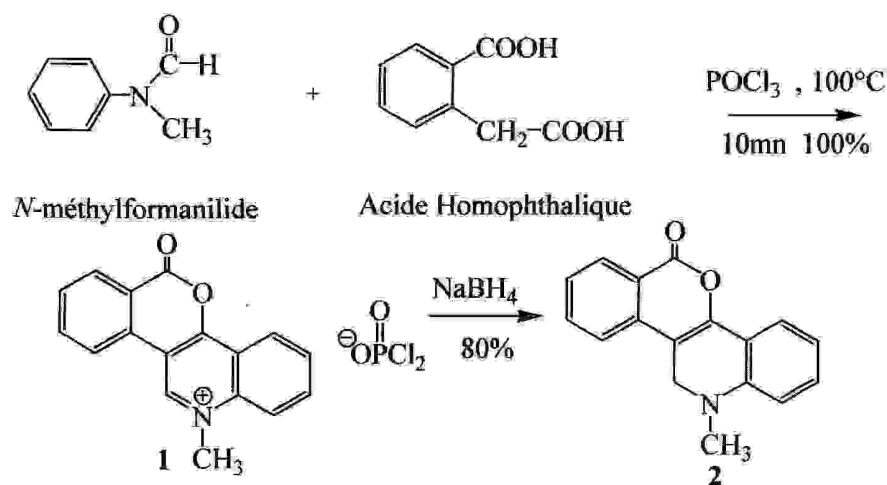


Schéma (4)

- Le chauffage à reflux d'un mélange de diméthylaniline et de l'acide carboxylique 2-oxo3-vinyl-1,2-dihydroquinoline **A**<sup>18</sup> pendant 3 heures conduit au pyrano-quinolonone **B**, qui est transformé par la suite en dérivé Chloré **C** par l'action de  $\text{POCl}_3$ <sup>19</sup> comme le montre le Schéma(5).



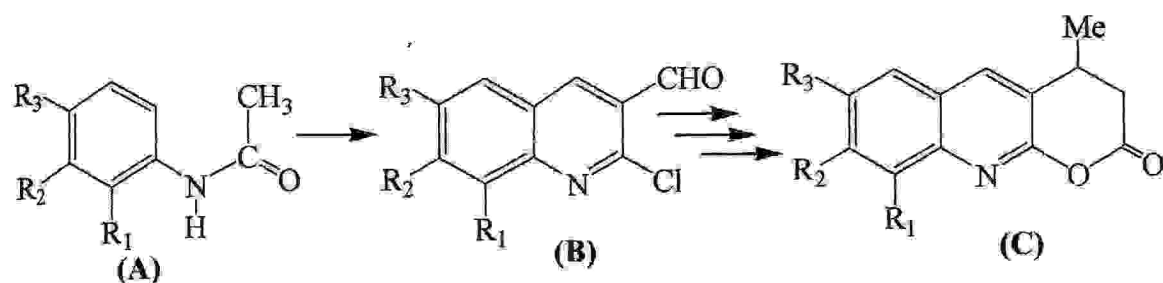
- Le chauffage à 100°C d'un mélange d'acide homophthalique et de *N*-méthylformanilide en présence de l'oxychlorure de phosphore durant 10 minutes, a conduit au 12-méthyl-6-oxo-6-*H*-[2] benzopyrano [4,3-*c*] quinolinium Phosphorodichloridate **1**, qui a été réduit par la suite par le borohydrure de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ) pour conduire à la lactone quinoléique recherchée **2**<sup>20</sup> comme le montre le schéma (6).



## *Résultats et Discussion*

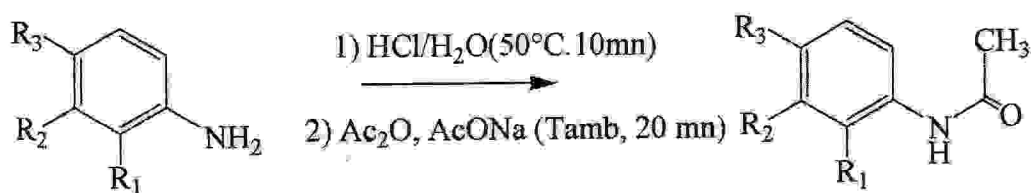
### 3) Résultats et discussion

- Pour notre part, nous sommes intéressés par la synthèse de ces quinoléines lactones (C) en raison de leurs propriétés pharmacologiques et biologiques importantes que nous avons citées et fait sortir des travaux de la littérature au moyen d'une séquence courte et efficace selon le schéma(1) suivant :



**Schéma (1)**

- A partir de 2-Chloro-3-Formyl quinoléines (B) qui sont synthétisés selon la méthode de **Meth-Cohn**<sup>23</sup> à partir des acétanilides (A). Les composés (A) sont obtenus par une action de l'anhydride acétique en présence de l'acétate de sodium et de l'acide chlorhydrique sur les anilines correspondantes, comme le montre le schéma (2) suivant :



- a** :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$   
**b** :  $R_1 = R_2 = H, R_3 = CH_3$   
**c** :  $R_2 = R_3 = H, R_1 = CH_3$   
**d** :  $R_1 = R_3 = H, R_2 = OCH_3$   
**e** :  $R_1 = R_2 = H, R_3 = OCH_3$

**Schéma (2)**

- A partir de ces acétanilides (**A**), nous avons réussi à préparer les 2-Chloro-3-Formyl quinoléines (**B**) au moyen du réactif de *Vilsmeier-Haack* ( $\text{POCl}_3 / \text{DMF} : 7 / 2,5$ ) en chauffant à  $75^\circ\text{C}$  pendant 4 heures selon le schéma réactionnel 3 suivant :

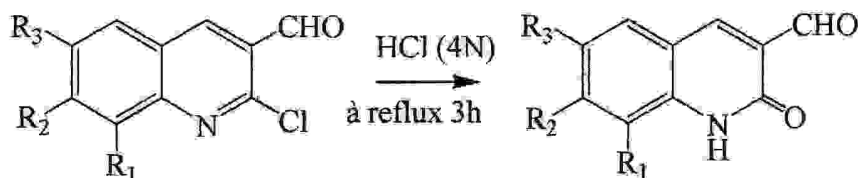


- a'** :  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$   
**b'** :  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = \text{CH}_3$   
**c'** :  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}, \text{R}_1 = \text{CH}_3$   
**d'** :  $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{OCH}_3$   
**e'** :  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = \text{OCH}_3$

Schéma (3)

### a) Synthèse des quinolones :

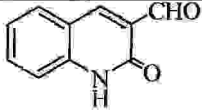
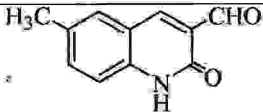
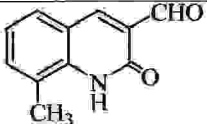
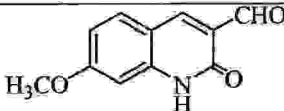
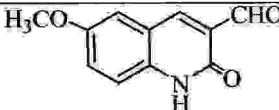
- Les fonctionnalités présentes sur les 2-Chloro-3-Formyl quinoléines (**B**) sont exploitées séquentiellement. Tout d'abord, le Chlore groupement partant qui rend la position 2 de la quinoléine très électrophile est transformé par hydrolyse en quinolones ; ceci a été effectué par chauffage à reflux pendant 3 heures des 2-Chloro-3-Formyl quinoléines dans une solution d'acide chlorhydrique (4N,  $\text{HCl}$ )<sup>24</sup>, ce qui conduit aux quinolones recherchés avec un rendement supérieur à 80 %, ce qui permet de masquer la position 2 de la quinoléine comme le montre le schéma (4) suivant :



- 1-1** :  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$   
**1-2** :  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = \text{CH}_3$   
**1-3** :  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}, \text{R}_1 = \text{CH}_3$   
**1-4** :  $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{OCH}_3$   
**1-5** :  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = \text{OCH}_3$

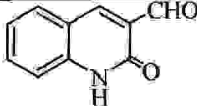
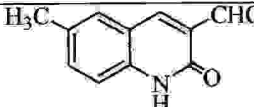
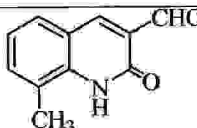
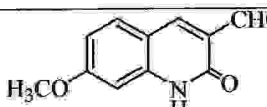
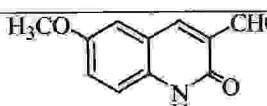
Schéma (4)

Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau N°1** ci-après :

Composé	Structure	Pfu°C	Rdt %
1-1		250° sub	82
1-2		250° sub	92
1-3		240° sub	87
1-4		265° sub	92
1-5		285,6°	82

**Tableau N°1**

- On note que les données de résonance magnétique nucléaire des protons caractéristiques de ces quinolones sont en accord avec les structures proposées : ceci concerne surtout les déplacements chimiques des protons des fonctions aldéhydes, des protons des fonctions amines, des protons des groupements méthyles et des protons des groupements O-méthyles qui sont rassemblés dans le **tableau N° 2** suivant :

Quinolones	Structure	Déplacements chimiques en ppm				
		H-C <sub>4</sub>	CHO	NH	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
1-1		8,51	10,24	12,24	-	-
1-2		8,42	10,24	12,18	2,35	-
1-3		8,46	10,45	9,42	2,51	-
1-4		8,43	10,18	12,08	-	3,86
1-5		8,45	10,25	12,17	-	3,80

**Tableau N°2**

- Nous avons remarqué dans ce tableau, concernant les déplacements chimiques des différents protons caractéristiques, que peu de différence a été soulignée dans le cas des H-C<sub>4</sub>, CHO, CH<sub>3</sub> et OCH<sub>3</sub>; elle ne dépasse jamais 0,40 ppm sauf dans le cas de l'*ortho* méthyle où nous avons remarqué une différence pour le proton de (NH) qui dépasse 2,5 ppm et cela est dû au voisinage du groupement méthyle du proton de l'amine du quinolone. Le reste des déplacements chimiques des NH demeure sans changement.

**b) Synthèse des oléfines :**

- Puis l'aldéhyde en position 3 est condensé avec l'acide de Meldrum dans la pyridine pour conduire avec de bons rendements aux oléfines dérivées de cet acide comme le montre le schéma (5).

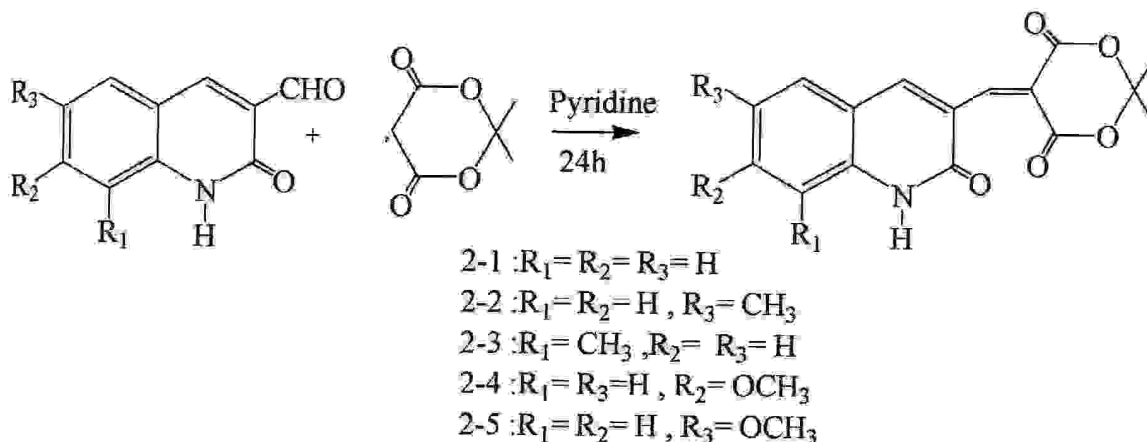


Schéma (5)

- Grée et Laabassi<sup>25</sup> ont mis au point la synthèse et l'efficacité de cette oléfine dérivée de l'acide de Meldrum dans la synthèse totale du (-) Verbénalol et son épimère (+)épiverbénalol et par Grée et Boulaadjaj<sup>26</sup> dans la synthèse du Methyl-7-indolizidine comme le montre le schéma(6).

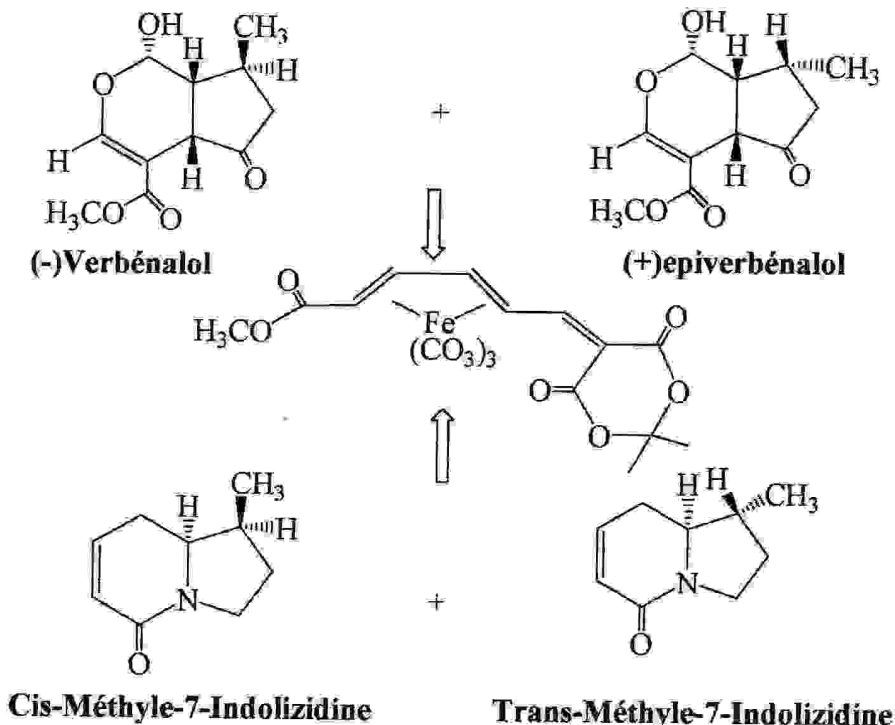
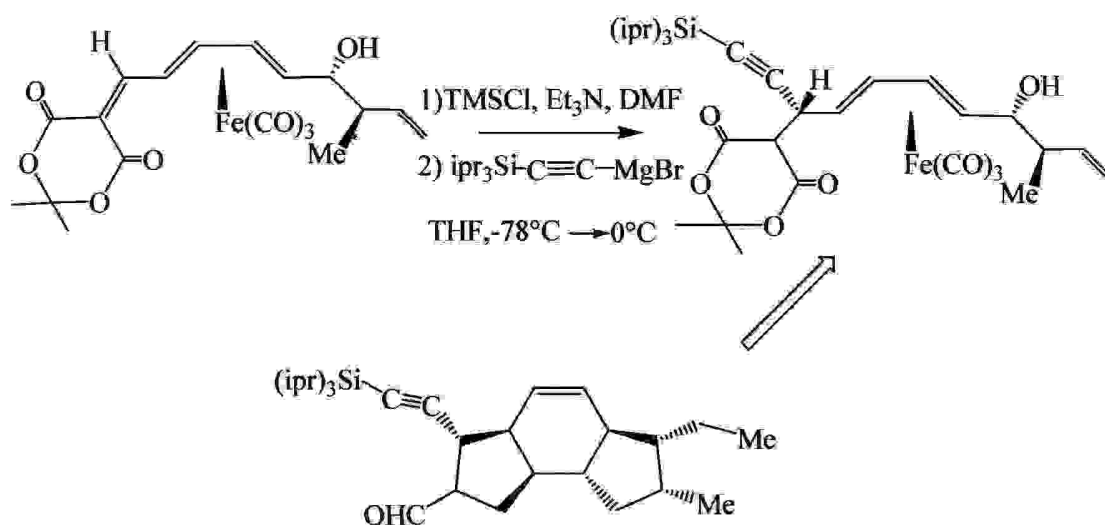


Schéma (6)

- Cette même molécule dérivée de l'acide de Meldrum a été utilisée par **R. Roush** et ses collaborateurs dans la synthèse stéréo sélective de l'hydrindacène de (+)-ikarugamycine <sup>27</sup> suivant le schéma (7).

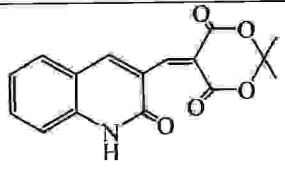
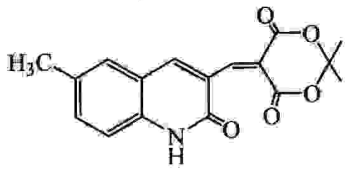
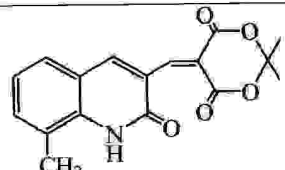
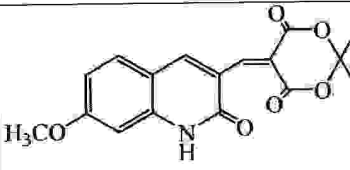
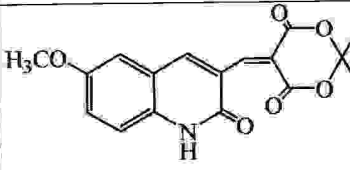


**L'hydrindacène de (+) ikarugamycine**

**Schéma (7)**

- Pour l'intérêt de ces oléfines dans la synthèse totale des produits naturels, il nous a semblé intéressant de passer par cette étape pour la synthèse des quinoléines lactones substituées en position-9.

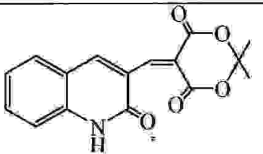
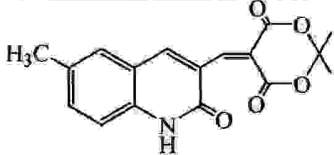
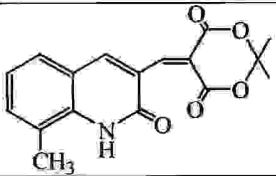
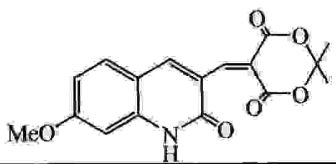
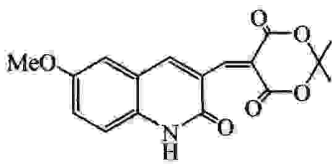
Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **tableau N° 3** suivant :

Oléfines d.A.M	Structure	Pfu°C	Rdt %
2-1		242-243°	70
2-2		255°	66
2-3		233-234°	71
2-4		>260°	69
2-5		245°	59

**Tableau N° 3**

- Toutes les données spectroscopiques du RNM H<sup>1</sup> sont en accord avec les structures proposées et ceci pour les protons caractéristiques de ces oléfines telles que : H-C<sub>9</sub>, H-C<sub>4</sub>, -N-H, les groupements -CH<sub>3</sub> et les groupements -OCH<sub>3</sub>.

Les déplacements chimiques de ces protons caractéristiques sont rassemblés dans le **tableau N° 4** suivant :

Oléfines d.A.M	Structures	Déplacements chimiques en ppm					
		H-C <sub>9</sub>	H-C <sub>4</sub>	NH	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
2-1		8,42	8,83	12,18	-	-	1,80
2-2		8,42	8,78	12,11	2,36	-	1,79
2-3		8,43	8,82	11,38	2,44	-	1,80
2-4		8,51	9,00	12,09	-	3,87	1,77
2-5		8,78	9,00	12,11	-	3,81	1,79

**Tableau N° 4**

- On note ici que les déplacements chimiques des protons (C<sub>9</sub>-H), sont les mêmes presque pour les différentes oléfines environ 8,50 ppm. De même pour les protons (C<sub>4</sub>-H) qui sont plus déblindés par rapport aux (C<sub>9</sub>-H), leurs pics sont remarquables aux environs de (≈ 8,80 ppm).

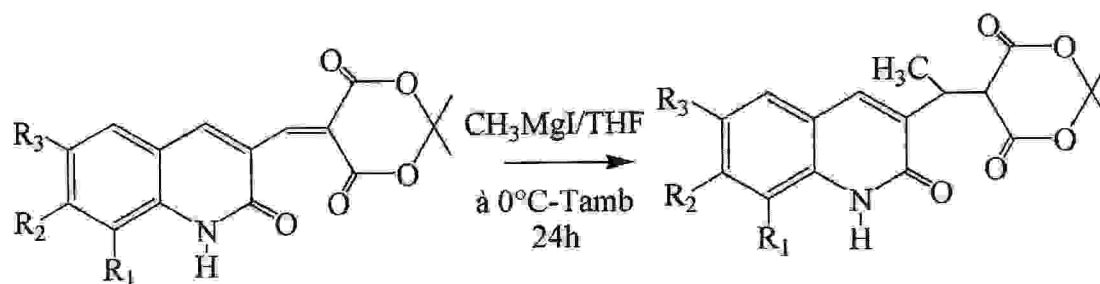
- En ce qui concerne les groupements méthyle, ils sont déblindés par rapport aux méthyles ordinaires, cela est dû au courant du cycle aromatique, ils sortent aux environs de 2,40 ppm.

. Quant aux protons NH des quinolones, ils sont à leur tour très déblindés, ils sont résonnent aux environs de 12,00 ppm sauf pour l'*ortho* méthyle dans lequel le NH est plus blindé à cause de son voisinage du groupement méthyle (environ 11,40 ppm). Les déplacements chimiques des protons restants sont mentionnés dans la partie expérimentale.

### c) Synthèse des produits Alkylés :

Les oléfines dérivées de l'acide de Meldrum ont un double intérêt :

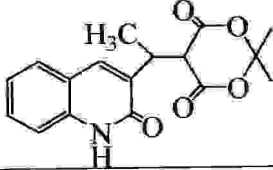
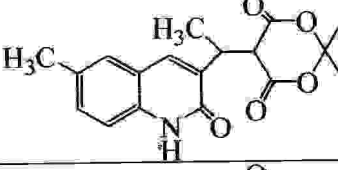
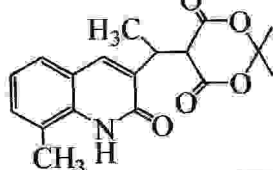
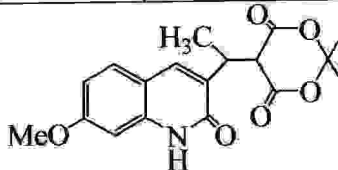
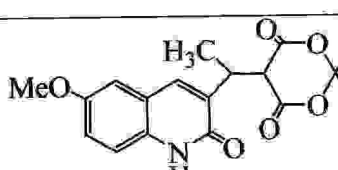
- 1- elles présentent une réactivité très élevée vis-à-vis d'une gamme importante de réactifs nucléophiles, qui va nous permettre d'introduire un grand nombre de groupement en position (9) qui sont : des alkyles, aryle, alcynes ou alcènes... etc.
- 2- l'addition de l'iodure de méthyle magnésium sur ces oléfines est totalement régiosélective, une addition 1,4 uniquement a été observée pour conduire avec de bons rendements, aux produits alkylés en position (9), rendements supérieurs à 70% comme le montre le schéma réactionnel (8) suivant :



- 3-1 :  $R_1 = R_2 = R_3 = H$   
 3-2 :  $R_1 = R_2 = H, R_3 = CH_3$   
 3-3 :  $R_1 = CH_3, R_2 = R_3 = H$   
 3-4 :  $R_1 = R_3 = H, R_2 = OCH_3$   
 3-5 :  $R_1 = R_2 = H, R_3 = OCH_3$

Schéma (8)

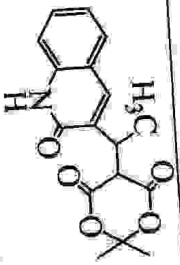
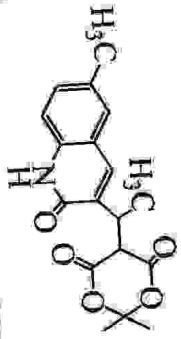
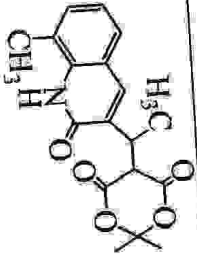
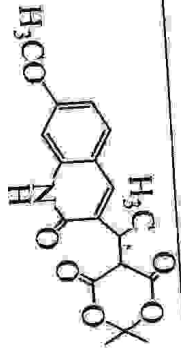
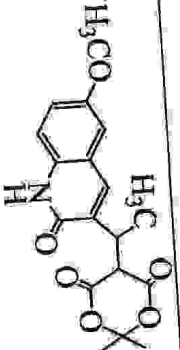
Les résultats obtenus sont illustrés dans le **tableau N° 5** suivant :

Produits Alkylés	Structure	Pfu °C	Rdt%
3-1		159-160°	82
3-2		152-153,5°	85
3-3		180-181°	88
3-4		172-173°	71
3-5		175°	88

**Tableau N° 5**

- Toutes les données spectroscopiques RMN H<sup>1</sup>, RMN C<sup>13</sup>, IR et spectrométrie de masse sont en accord avec les structures obtenues présentées dans le tableau ci-dessous.

- On note par exemple les données spectroscopiques de résonance magnétique nucléaire des protons caractéristiques comme les déplacements chimiques des protons (NH), des (H-C<sub>4</sub>), des (H-C<sub>9</sub>), des (H-C<sub>10</sub>), des groupements (CH<sub>3</sub>), et ceux des groupements (OCH<sub>3</sub>). Après analyse des spectres de différents produits Alkylés obtenus, nous avons remarqué que les (2CH<sub>3</sub>-) du motif cycle de Meldrum ne sont pas équivalents chimiquement et cela est dû à la présence d'un carbone asymétrique créé lors de l'introduction du groupement méthyle, par l'addition de l'organomagnésien, sur les oléfines dérivées de l'acide de Meldrum. Chaque Méthyle a un déplacement chimique différent par rapport à l'autre, comme le montre le **tableau N° 6** suivant :

Produits alkylés	Structure	Déplacement chimique des protons en ppm									
		H-C <sub>4</sub>	-NH-	H-C <sub>9</sub>	H-C <sub>10</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -C <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub> -C-CH <sub>3</sub>		
3-1		7,86	11,89	3,86	4,85	-	-	1,37	1,76	1,68	
3-2		7,84	10,97	4,04	5,13	2,42	-	1,49	1,77	1,74	
3-3		7,87	9,94	4,04	5,17	2,46	-	1,48	1,80	1,76	
3-4		7,78	11,74	3,82	4,60 à 5,10	-	3,80	1,34	1,74	1,68	
3-5		7,83	11,79	3,85	4,94	-	3,79	1,37	1,69	1,69	

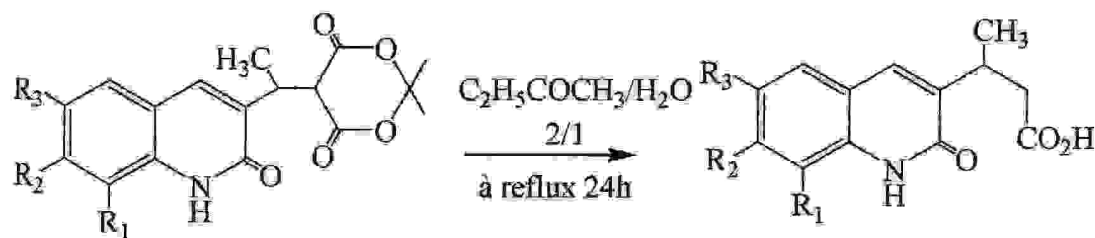
**Tableau N° 6**

Les autres données spectroscopiques sont rassemblées dans la partie expérimentale. A partir de ce tableau, nous soulignons les points suivants :

- 1- le déplacement chimique du proton du (NH), dans le cas du produit alkylé substitué avec un groupement méthyle en position (8) du noyau quinoléique, nous avons constaté qu'il est sensiblement blindé par rapport aux autres (NH) du reste des produits Alkylés obtenus, et cela peut-être dû à l'effet donneur du groupement ( $\text{CH}_3$ ) en position (8) qui avoisine le NH.
- 2- les  $2\text{CH}_3$  du motif cycle de Meldrum ne sont pas équivalents, et chacun résonne dans une zone plus ou moins éloignée de l'autre, sauf dans le cas du produit Alkylé substitué en position 6 par un groupement ( $\text{OCH}_3$ ) par rapport au noyau quinoléique où les  $2\text{CH}_3$  ont le même déplacement chimique d'une valeur de 1,69 ppm.
- 3- il faut souligner que les déplacements chimiques des autres protons caractéristiques présentés dans le tableau 6 et dans la partie expérimentale restent sans différence.

#### d) Synthèse des Acides quinoléiques :

- L'hydrolyse des produits alkylés précédents a été effectuée dans un mélange Butanone-2 /eau (2/1) à reflux pendant 24 heures pour conduire directement aux mono Acides attendus, avec de bons rendements environ 70%, pour chaque acide pur obtenu après purification du produit brut par dissolution dans le minimum de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , puis précipitation par l'éther de pétrole, comme le montre le schéma réactionnel N° 9



- 4-1 :  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$   
 4-2 :  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = \text{CH}_3$   
 4-3 :  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$   
 4-4 :  $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$   
 4-5 :  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$

Schéma (9)

Le mécanisme réactionnel de l'hydrolyse et la mono décarboxylation est expliqué dans le schéma (10) suivant :

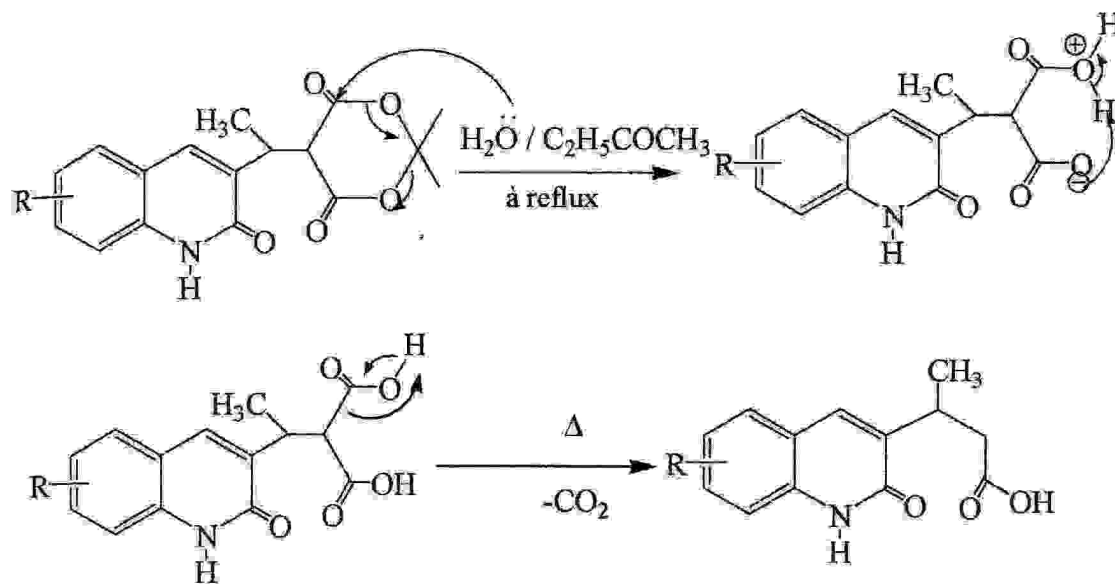


Schéma (10)

- Dans le cas où le noyau quinoléique non substitué, on obtient directement la lactone quinoléique attendue, c'est-à-dire le produit cyclisé.

L'acide a été obtenu après l'abandon de la lactone pendant deux mois.

Le même cas a été observé lors de l'hydrolyse du produit Alkylé obtenu à partir du noyau quinoléique substitué en position (6) par le méthyle.

Le reste des acides est obtenu lors de l'hydrolyse classique pendant 24 heures des 3 autres produits alkylés.

Les résultats obtenus lors de cette hydrolyse sont illustrés dans le **tableau N° 7** ci-après.

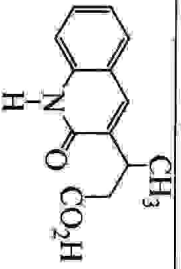
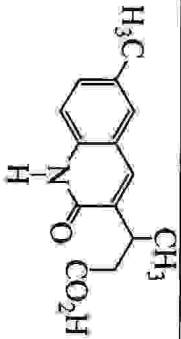
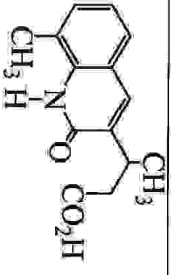
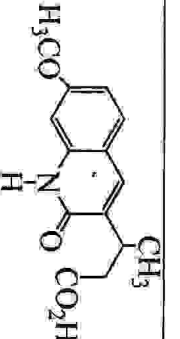
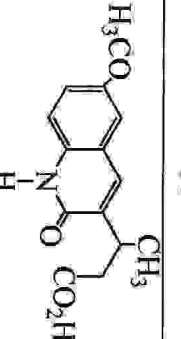
Acides	Structure	Pfu °C	Rdt%
4-1		360,3°	65
4-2		190°	83
4-3		188,3°	83
4-4		214°	71
4-5		206,4°	83

**Tableau N° 7**

- Toutes les données spectroscopiques : RMN du proton, du carbone 13, Infra-rouge, et spectrométrie de masse sont en accord avec les acides obtenus.

- On note que les (2H) en  $\alpha$  de la fonction acide ne sont pas équivalents chimiquement et chacun résonne sous forme de doublet de doublet qui couplent entre eux avec une constante de couplage géminée  $J^2 = 14,8\text{Hz}$ , ensuite chacun couple différemment avec le (H-C<sub>9</sub>). Dans le cas du 1<sup>er</sup>, la constante de couplage avec (H-C<sub>9</sub>) est de l'ordre de  $J^3 = 6,0\text{Hz}$ , dans le cas du 2<sup>em</sup> proton, il couple avec le même (H-C<sub>9</sub>), avec une constante de couplage de l'ordre de  $J^3 = 8,7\text{Hz}$ .

- On note aussi que les signaux des protons de la fonction acide ne sont toujours pas détectés. Les données des protons caractéristiques de ces acides sont illustrées dans le **tableau N° 8** suivant :

Acides	Structure	Déplacement chimique des protons en ppm							
		H-C <sub>4</sub>	-NH-	H-C <sub>9</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -C <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	
4-1		7,66	11,70	3,41	-	-	1,15	2,42	2,15
4-2		7,65	11,67	3,41 à 3,29	2,33	-	1,20	2,68	2,41
4-3		7,74	10,90	3,38	2,42	-	1,22	2,71	2,44
4-4		7,66	11,62	3,32	-	3,80	1,19	2,66	2,39
4-5		7,70	11,65	3,37	-	3,78	1,21	2,69	2,41

**Tableau N° 8**

- A partir de ce tableau, nous pouvons souligner que le signal du proton de (NH) de l'acide obtenu à partir du noyau quinoléique porteur d'un groupement méthyle en position 8, est légèrement blindé par rapport aux autres signaux des protons (NH) des différents acides cette différence est de l'ordre de (0,80 ppm). Cette remarque a été déjà soulignée auparavant dans le cas des quinolones, des oléfines et produits alkylés. Aucune autre anomalie n'a été enregistrée pour les autres protons caractéristiques de ces acides.

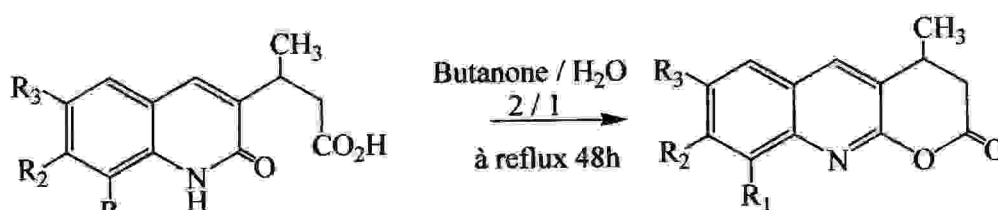
- En carbone 13, les carbones des fonctions acides sont déblindés et résonnent aux environs de 173,00 ppm par rapport aux carbones des carbonyles des fonctions amides cycliques qui résonnent aux environs de 161,00 ppm.

Le reste des données spectroscopiques, des différents acides précédents, a été rassemblé dans la partie expérimentale.

### e) Synthèse des lactones quinoléiques :

- Chacun de ces acides a été mis à reflux dans les mêmes conditions d'hydrolyse précédentes, c'est-à-dire (mélange butanone-2 / eau 2/1) en laissant le reflux cette fois-ci pendant plus de 48 heures. Après le traitement final de chaque produit brut, décantation de l'eau, extraction par l'acétate d'éthyle et élimination du solvant par pression réduite, et purification du produit brut obtenu par dissolution dans le minimum de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puis précipitation par l'éther de pétrole.

Les lactones quinoléiques sont obtenues avec de très bons rendements : environ 60 % comme le montre le schéma réactionnel (10).



5-1 :  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$

5-2 :  $R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = \text{CH}_3$

5-3 :  $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = R_3 = \text{H}$

5-4 :  $R_1 = R_3 = \text{H}, R_2 = \text{OCH}_3$

5-5 :  $R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OCH}_3$

Schéma (10)

Le mécanisme réactionnel de cette cyclisation est détaillé suivant le schéma (11)

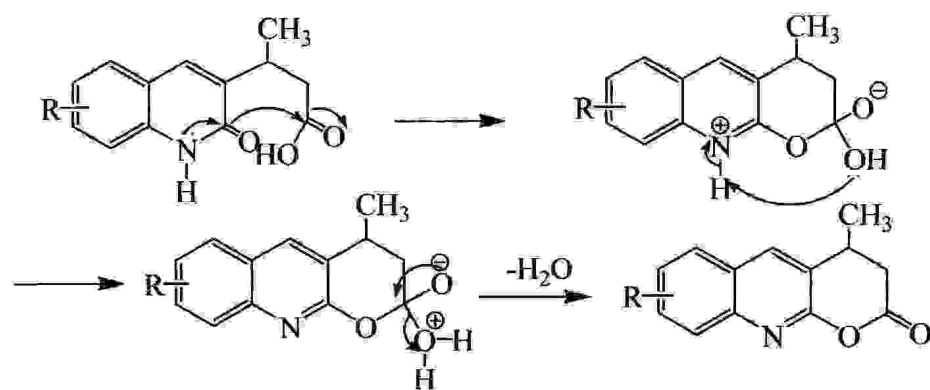


Schéma (11)

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau N°9 ci-après.

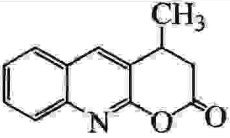
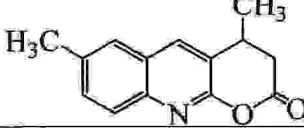
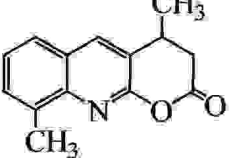
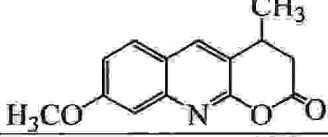
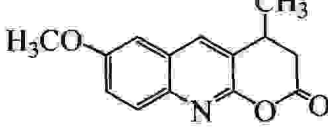
Lactones quinoléiques	Structure	Pfu °C	Rdt%
5-1		143,9°	60
5-2		214,9°	63
5-3		-	73
5-4		-	-
5-5		-	-

Tableau N°= 9

- Toutes les données spectroscopiques RMN du proton, RMN du carbone 13, Infra-rouge et spectrométrie de masse sont en accord avec les structures des lactones quinoléiques obtenues. Les déplacements chimiques des protons caractéristiques des ces lactones ont été rassemblés dans le tableau N°10 suivant :

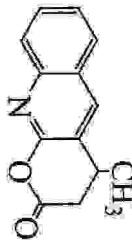
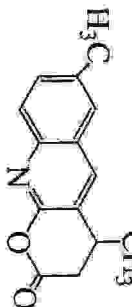
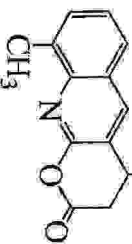
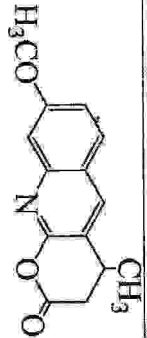
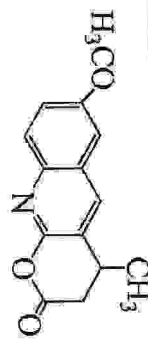
Lactones quinoléiques	Structure	Déplacement chimique des protons en ppm						
		H-C <sub>4</sub>	H-C <sub>9</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -C <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> -CO	
5-1		7,80	3,53	-	-	1,33	2,82	2,54
5-2		7,73	3,52	2,39	-	1,33	2,81	2,53
5-3		7,79	3,53	2,47	-	1,34	2,82	2,53
5-4		-	-	-	-	-	-	-
5-5		-	-	-	-	-	-	-

Tableau N°10

- Nous avons remarqué et confirmé que les lactones obtenues, lorsque leurs spectres RMN  $H^1$  ou  $C^{13}$  sont enregistrés dans le méthanol ( $CD_3OD$ ) nous obtenons la forme lactonique ; mais à cause du problème de solubilité, certaines lactones ne sont pas solubles dans le méthanol et elles sont uniquement solubles dans le (DMSO). Ce qui oblige l'enregistrement de leurs spectres dans (DMSO- $d_6$ ) comme dans le cas des lactones (5-4) et (5-5) dont les résultats sont surprenants et où nous obtenons les formes acides de ces lactones. Ceci peut s'expliquer par une attaque de l'eau du DMSO sur les lactones pour conduire aux acides correspondants.

## Conclusion

Dans cette deuxième partie nous avons procédé à la préparation des quinoléines lactones, avant tout on a cité des exemples portant sur l'intérêt biologique des pyrano quinoléines ainsi qu'un rappel bibliographique sur leurs méthodes de synthèse.

Nous avons entamé cette synthèse par une réaction de condensation de la fonction aldéhyde des 3-Formyl quinolones avec l'acide de Meldrum pour obtenir les oléfines attendues. Une addition 1,4 est observée lorsqu'on ajoute de l'iodure de méthyle magnésium sur ces oléfines, pour conduire avec de bons rendements, aux produits alkylés. L'hydrolyse des produits alkylés précédents est effectuée dans un mélange Butanone-2 / eau (2/1) à reflux pendant 24 heures pour conduire directement aux mono Acides, ou pendant 48 heures pour donner les lactones quinoléique attendus.

# *Partie expérimentale*

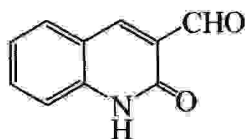
## 4) Partie expérimentale

### a) Préparation des quinolones

#### Méthode générale

- On introduit dans un ballon de 100 ml équipé d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, 1,92 g (0,01 mole) de 2-chloro-3-Formyl quinoléine en solution dans 70 ml d'HCl (4N) et on laisse la réaction à reflux pendant 3 heures, le produit brut précipite. Après refroidissement, le précipité est filtré, lavé à l'eau distillée puis séché à l'air libre. Les produits bruts obtenus sont suffisamment purs, pour être utilisés ultérieurement. Ils sont recristallisés dans l'acide acétique.

#### 1) 2-oxo-1,2-dihydro-quinoléine-3-carbaldéhyde :



1-1

- A partir de 1,92 g (0,01 mole) de 2-chloro-3-Formyl-quinoléine en solution dans 70 ml d'HCl (4 N), on obtient après recristallisation 1,42 g du produit (1-1).

- Cristaux jaunes

- Rdt = 82 %

- Rf = 0,47 (Acétate d'éthyle)

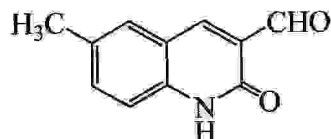
- Pfu : Sublime vers 250°C sans fondre.

- LR (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3270 (NH); 3151 (NH); 1687 (C=O); 1683 (C=O); 1621 (C=C).

- RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 12,24 (s large, 1H, NH); 10,24 (s, 1H, CHO); 8,51 (s, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,93 (dd, 1H, J=7,9 Hz, J=1,4 Hz; H-C<sub>8</sub>); 7,67 (ddd, 1H, J=8,4 Hz, J=7,1 Hz, J=1,4 Hz, H-C<sub>6</sub>); 7,37 (ddt, 1H, J=8,4 Hz, J=1,1 Hz, J=0,7 Hz, H-C<sub>5</sub>); 7,26 (ddd, 1H, J=7,9 Hz, J=7,1 Hz, J=1,1 Hz, H-C<sub>7</sub>).

- **RMN  $C^{13}$  (100 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:** 189,68 (CHO); 161,33 (CONH ou  $C_2$ ); 142,36 (CH); 141,02 (Cquat,  $C_3$ ); 133,61 (CH); 130,82 (CH); 125,48 (Cquat,  $C_{8a}$ ); 122,58 (CH); 118,03 (Cquat,  $C_{4a}$ ); 115,31 (CH).

2) 6-Méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléine-3-carbaldéhyde :



1-2

- On utilise 1,64 g (7,98 mmole) de 2-chloro-3-Formyl-6-méthyl quinoléine en solution dans 55,86 ml d'HCl (4 N), pour obtenir après recristallisation 1,37 g du quinolone (1-2).

- Cristaux vert pistache.

- Rdt = 92 %

- Rf = 0,41 (Acétate d'éthyle)

- Pfu : Sublime vers 250°C sans fondre

- **LR (KBr;  $\nu$   $cm^{-1}$ ):** 3142 (NH); 2998 (CH); 1684 (C=O).

- **RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:** 12,18 (s large, 1H, NH); 10,24 (s, 1H, CHO); 8,42 (d, 1H,  $J=0,8$  Hz, H- $C_4$ ); 7,70 (dd, 1H,  $J=2,0$  Hz,  $J=1,1$  Hz, H- $C_5$ ); 7,50 (ddd, 1H,  $J=8,4$  Hz,  $J=2,0$  Hz,  $J=0,7$  Hz, H- $C_7$ ); 7,27 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz, H- $C_8$ ); 2,35 (s, 3H,  $CH_3$ ).

- **RMN  $C^{13}$  (100 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:** 189,74 (CHO); 161,27 (CONH ou  $C_2$ ); 141,99 (CH,  $C_4$ ); 139,16 (Cquat,  $C_3$ ); 135,06 (CH,  $C_7$ ); 131,68 (Cquat,  $C_6$ ); 129,94 (CH,  $C_5$ ); 125,39 (Cquat,  $C_{8a}$ ); 117,98 (Cquat,  $C_{4a}$ ); 115,24 (CH,  $C_8$ ); 20,18 ( $CH_3$ ).

3) 8-Méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléine-3-carbaldéhyde :



1-3

- A partir de 2,02 g (9,83 mmole) de 2-chloro-3-Formyl-8-méthyle quinoléine en solution dans 68,8 ml d'HCl (4 N), on obtient après recristallisation 1,6 g du produit (1-3).

- Cristaux Jaunes.

- Rdt = 87 %

- Rf = 0,43 (Acétate d'éthyle)

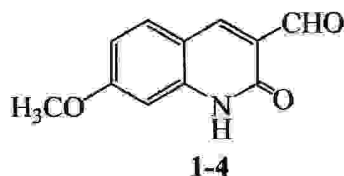
- Pfu : Sublime vers 240C° sans fondre.

- I.R (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3157 (NH); 3037; 2858 (CH); 1687 (C=O); 1670 (C=O); 1609 (C=C).

- RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 10,45 (s, 1H, CHO); 9,42 (s large, 1H, NH); 8,46 (s, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,61 (ddq, 1H, J=7,8 Hz, J=2,1 Hz, J=6,6, H-C<sub>5</sub>); 7,49 (ddq, 1H, J=7,4 Hz, J=1,4 Hz, J=0,8, H-C<sub>7</sub>); 7,21 (ddq, 1H, J=7,8 Hz, J=7,4 Hz, J=0,5 Hz, H-C<sub>6</sub>); 2,51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

- RMN C<sup>13</sup> (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 189,37 (CHO); (CONH; Non Détecté); 143,52 (CH); 142,42 (Cquat); 134,99 (CH); 129,11 (CH); 125,49 (Cquat); 123,30 (CH, C<sub>6</sub>); 123,05 (Cquat); 118,71 (Cquat); 16,58 (CH<sub>3</sub>).

#### 4) 7-Méthoxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléine-3-carbaldéhyde :



- A partir de 2 g (9,029 mmole) de 2-chloro-3-Formyl-7-méthoxy quinoléine en solution dans 63,2 ml d'HCl (4 N), on obtient après recristallisation 1,7 g du quinolone (1-4).

- Cristaux beige.

- Rdt = 92 %

- Rf = 0,44 (Acétate d'éthyle)

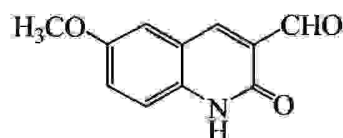
- Pfu = 265°C

- I.R (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3143 (NH); 3067; 2979 (CH); 1685 (C=O); 1665 (C=O); 1629 (C=C).

- **RMN  $H^1$  (400 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:** 12,08 (s large, 1H, NH); 10,18 (s, 1H, CHO); 8,43 (s large, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,84 (d, 1H, J=8,8 Hz, H-C<sub>5</sub>); 6,89 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,4 Hz, H-C<sub>6</sub>); 6,82 (d, 1H, J=2,4 Hz, H-C<sub>8</sub>); 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

- **RMN  $C^{13}$  (100 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:** 189,24 (CHO); 163,78 (CONH; ou C<sub>2</sub>); 161,75 (Cquat, C<sub>7</sub>); 143,51 (Cquat, C<sub>3</sub>); 142,18 (CH, C<sub>4</sub>); 132,62 (CH); 122,42 (Cquat); 112,46 (CH); 112,44 (Cquat); 97,55 (CH, C<sub>8</sub>); 55,62 (OCH<sub>3</sub>).

5) 6-Méthoxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléine-3carbaldéhyde :



1-5

- A partir de 2 g (9,029 mmole) de 2-chloro-3-Formyl-6-méthoxy quinoléine en solution, dans 63,2 ml d'HCl (4 N), on récupère après recristallisation 1,63 g du quinolone (1-5).

- Cristaux Jaune foncé.

- Rdt = 82 %

- Rf = 0,61 (Acétate d'éthyle)

- Pfu = 285,6°C

- **LR (KBr;  $\nu$   $cm^{-1}$ ):** 1712,48; 1687,41(C=O); 1637,27; 1617,98(C=C).

- **RMN  $H^1$  (400 MHz;  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm:** 12,17 (s large, 1H, NH); 10,25 (s, 1H, CHO); 8,45 (s, 1H, H-C<sub>4</sub>) ; 7,47 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=0,5 Hz, H-C<sub>5</sub>); 7,33 (dd, 1H, J=9,0 Hz, J=2,5 Hz, H-C<sub>7</sub>); 7,30 (dt, 1H, J=9,0 Hz, J=0,7 Hz, H-C<sub>8</sub>); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

- **RMN  $C^{13}$  (100 MHz;  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm:** 189,79 (CHO); 160,97 (CONH; ou C<sub>2</sub>); 154,40 (Cquat, C<sub>6</sub>); 141,65 (CH, C<sub>4</sub>); 135,91 (Cquat, C<sub>3</sub>); 125,61 (Cquat, C<sub>8a</sub>); 123,59 (CH; C<sub>7</sub>); 118,58 (Cquat, C<sub>4a</sub>); 116,69 (CH, C<sub>8</sub>); 110,99 (CH, C<sub>5</sub>); 55,45 (OCH<sub>3</sub>).

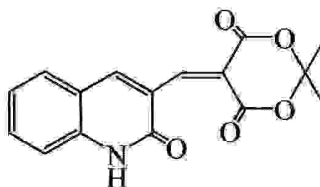
## b) Préparation des oléfines

### Méthode générale

- Dans un ballon de 100 ml équipé d'un barreau magnétique et d'un septum, on introduit 1,75 g (10,11 mmole) de 3-Formyl quinolone (substitué ou non) en solution, dans 34 ml de pyridine, puis on ajoute 2,12 g (14,72 mmole) soit 1,5 eq d'acide de Meldrum. La réaction est abandonnée sous agitation magnétique pendant 24 heures à température ambiante.

Le produit brut précipite dans la solution de la réaction, il est filtré sur verre fritté, lavé 3 fois avec une solution d'HCl (4N), puis lavé à l'eau distillée pour éliminer toute trace de la pyridine. Les produits bruts sont recristallisés dans l'acide acétique.

### 1) 2,2-Diméthyl-5-(2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-ylméthylène)-[1,3]dioxane-4,6-dione:



2-1

- A partir de 1,75 g (10,11 mmole) de 3-Formyle quinolone (**1-1**) en solution dans 34 ml de Pyridine, on ajoute 2,12 g (14,72 mmole) soit 1,5 eq d'acide de Meldrum, on obtient après recristallisation 2,11 g de l'oléfine (**2-1**).

- Cristaux Jaune foncé.

- Rdt = 70 %

- Rf = 0,42 (Acétate d'éthyle)

- Pfu = 242-243°C

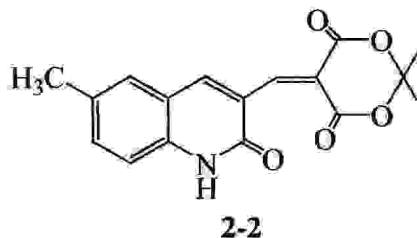
- LR (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3144,37(NH); 2993,82 (CH); 1762,36; 1724,2 (C=O); 1660,6 (C=C).

- RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 12,18 (s, 1H, NH); 8,83 (t large, 1H, J=0,8 Hz, H-C<sub>4</sub>); 8,42 (d, 1H, J = 0,8 Hz, C<sub>3</sub>-CH=C); 7,77 (dd large, 1H, J = 8,2 Hz, J = 0,7 Hz, H-C<sub>5</sub>); 7,64 (ddd, 1H, J = 8,2 Hz, J = 7,3 Hz, J=1,4 Hz, H-C<sub>6</sub>); 7,35 (d large, 1H, J = 8,2 Hz, H-C<sub>8</sub>); 7,26 (ddd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 7,1 Hz, J=0,9 Hz, H-C<sub>7</sub>); 1,80 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

- **RMN  $C^{13}$  (100 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:** 162,13 (CONH); 159,95 (CO); 159,56 (CO); 149,40 (CH,  $C_4$ ); 144,92 ( $C_3$ -CH=C); 140,05 (Cquat,  $C_{8a}$ ); 133,16 (CH,  $C_6$ ); 129,66 (CH,  $C_5$ ); 124,47 (Cquat,  $C_{4a}$ ); 122,57 (CH,  $C_7$ ); 118,24 (Cquat,  $C_{4a}$  ou CH=C); 117,57 (Cquat,  $C_{4a}$  ou CH=C); 115,25 (CH,  $C_8$ ); 104,76 ( $C(CH_3)_2$ ); 26,96 (2C, CH<sub>3</sub>).

- **Spectrométrie de masse:** Masse calculée pour  $C_{16}H_{13}NO_5$   
 $[M^+]$ : 299,0793 ; trouvée : 299,0786.

2) 2,2 Diméthyl-5-(6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-ylméthylène)[1,3]dioxane-4,6-dione :



- A partir de 1,35 g (7,21 mmole) de 3-Formyle quinolone (1-2) en solution, dans 24,3 ml de pyridine ajoutée à 1,51 g (10,48 mmole) soit 1,5 eq d'acide de Meldrum, on obtient après recristallisation 1,48 g de l'oléfine (2-2).

- Cristaux Orangés.

- Rdt = 66 %

- Rf = 0,41 (Acétate d'éthyle)

- Pfu = 255°C

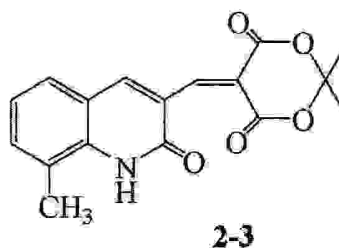
- **LR (KBr;  $\nu$   $cm^{-1}$ ):** 3151,5 (NH); 3023,73 (CH); 1738,4; 1726,2 (C=O); 1652,9 (C=C).

- **RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:** 12,11 (s, 1H, NH); 8,78 (t large, 1H,  $J=0,7$  Hz, H- $C_4$ ); 8,42 (d, 1H,  $J = 0,9$ Hz,  $C_3$ -CH=C); 7,54 (dq large, 1H,  $J = 1,7$ Hz,  $J = 0,6$ Hz, H- $C_5$ ); 7,48 (ddd, 1H,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 1,7$  Hz,  $J = 0,4$  Hz, H- $C_7$ ); 7,26 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, H- $C_8$ ); 2,36 (s large, 3H, H<sub>3</sub>C- $C_6$ ); 1,79 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

- **RMN  $C^{13}$  (100 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:** 162,19 (CONH); 159,90 (CO); 159,58 (CO); 149,56 (CH, C<sub>4</sub>); 144,84 (C<sub>3</sub>-CH=C); 138,22 (Cquat); 134,64 (CH); 131,68 (Cquat); 128,91 (CH); 124,29 (Cquat); 118,20 (Cquat); 117,27 (Cquat); 115,17 (CH); 104,71 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 26,93(2C, CH<sub>3</sub>); 20,15 (CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

- **Spectrométrie de masse:** Masse calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>  
[M<sup>+</sup>]: 313,0950 ; trouvée : 313,0952.

3) 2,2-Diméthyl-5-(8-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-ylméthylène)-[1,3]dioxone-4,6-dione:



- A partir de 1,66 g (8,87 mmole) de 3-Formyle quinolone (**1-3**) en solution, dans 30 ml de pyridine additionnée à 1,86 g ( 12,91 mmole) soit 1,5 eq d'acide de Meldrum, pour conduire à 2 g de l'oléfine (**2-3**) après recristallisation .

- Cristaux Jaune foncé.

- Rdt = 71 %

- Rf = 0,45 (Acétate d'éthyle)

- Pfu = 233-234°C

- **LR (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>):** 3237,9 (NH); 2994,91 (CH); 1754,94; 1729,83(C=O); 1617,98; 1644,98 (C=C).

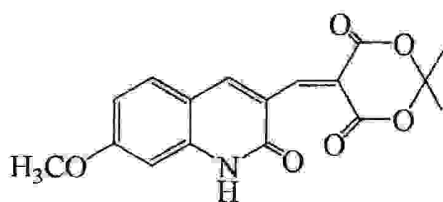
- **RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:** 11,38 (s large, 1H, NH); 8,82 (d, 1H, J = 0,7 Hz, H-C<sub>4</sub>); 8,43 (d, 1H, J = 0,9 Hz, C<sub>3</sub>-CH=C ); 7,60 (dm, 1H , J = 7,9 Hz, H-C<sub>5</sub> ); 7,49 (ddq, 1H, J = 7,3 Hz, J = 0,8 Hz, J=0,5 Hz, H-C<sub>7</sub> ); 7,17 (dd, 1H , J = 7,9 Hz, J = 7,3 Hz, H-C<sub>6</sub> ); 2,44 (s, 3H, H<sub>3</sub>C -C<sub>8</sub>); 1,80 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

- **RMN C<sup>13</sup> (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 171,92 (C=O); 162,14 (2C=O); 160,52 (Cquat); 159,61(CO); 149,31 (C<sub>3</sub>-CH=C); 145,53 (CH); 138,48 (Cquat, C<sub>8a</sub>); 134,34 (CH); 127,84 (CH); 124,10 (Cquat, C<sub>3</sub>); 122,39 (CH); 118,35 (Cquat, C<sub>4a</sub> Ou CH=C); 104,76 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 26,96 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 17,00 (CH<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>).

- **Spectrométrie de masse:** Masse calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>

[M<sup>+</sup>]: 313,0950 ; trouvée : 313,0962.

4) 5-(7-Méthoxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-ylméthylène)-2,2-diméthyl-[1,3]dioxane-4,6-dione:



2-4

- A partir de 0,632 g (3,11 mmole) de 3-Formyle quinolone (1-4) en solution, dans 10,5 ml de pyridine additionnée à 0,653 g (4,53 mmole) soit 1,5 eq d'acide de Meldrum, on obtient après recristallisation 0,7 g de l'oléfine (2-4).

- Cristaux Jaune foncé.

- Rdt = 69 %

- Rf = 0,47 (Acétate d'éthyle)

- Pfu >260 °C

- **LR (KBr; ν cm<sup>-1</sup>):** 3137,29 (NH); 2957,8 (CH); 1757,73; 1732,73(C=O); 1654,8. 1606,6 (C=C).

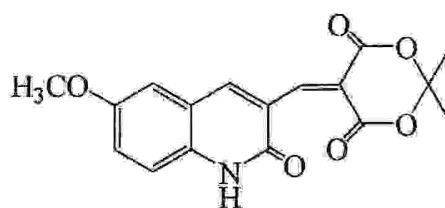
- **RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 12,09 (s large, 1H, NH); 9,00 (s, 1H, H-C<sub>4</sub>); 8,51 (d, 1H, J = 0,7 Hz, C<sub>3</sub>-CH=C); 7,71 (d, 1H, J = 8,8 Hz, H-C<sub>5</sub>); 6,89 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz, H-C<sub>6</sub>); 6,83 (Pseudo d large, 1H, J = 2,4 Hz, H-C<sub>8</sub>); 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 1,77 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

- **RMN C<sup>13</sup>** (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 163,90 (Cquat, C<sub>7</sub>); 162,54 (CO); 160,65 (Cquat); 159,88 (CO); 150,05 (CH, C<sub>4</sub>); 146,06 (CH); 142,90 (Cquat); 131,97 (CH); 120,38 (Cquat); 114,67 (Cquat); 112,74 (Cquat); 112,51 (CH); 104,42 (Cquat, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 97,58 (CH, C<sub>8</sub>); 55,67 (OCH<sub>3</sub>); 26,91 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

- **Spectrométrie de masse:** Masse calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>

[M<sup>+</sup>]: 329,0899 ; trouvée : 329,0903.

5) 5-(6-Méthoxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-ylméthylène)-2,2-diméthyl-[1,3]dioxane-4,6-dione:



2-5

- A partir de 1,63 g (8,03 mmole) de 3-formyle quinolone (1-5) en solution, dans 27 ml de pyridine additionnée à 1,68 g ( 11,66 mmole) soit 1,5 eq d'acide de Meldrum, on obtient après recristallisation 1,4 g de l'oléfine (2-5).

- Cristaux rouges

- Rdt = 59 %

- Rf = 0,46 (Acétate d'éthyle)

- Pfu = 245°C

- **LR (KBr v cm<sup>-1</sup>):** 3165,5 (NH); 3097,05 (CH); 1752,99; 1728,1(C=O); 1653,4 (C=C).

- **RMN H<sup>1</sup>** (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 12,11 (s large, 1H, NH) ; 9,00 (s, 1H, H-C<sub>4</sub>) ; 8,78 (d, 1H, J = 0,8 Hz, C<sub>3</sub>-CH=C) ; 8,43 (d, 1H, J = 0,9 Hz, H-C<sub>4</sub>) ; 7,33 -7,27 (m, 3H, H-C<sub>5</sub>, H-C<sub>7</sub>, H-C<sub>8</sub>) ; 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 1,79 (s large, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

- **RMN C<sup>13</sup>** (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 159,62 (CO); 159,56 (CO); 154,44 (Cquat, C<sub>7</sub>); 149,63 (CH, C<sub>4</sub>); 144,41 (C<sub>3</sub>-CH=C); 134,96 (Cquat); 124,59 (Cquat); 124,57 (Cquat);

123,26 (CH); 118,77 (Cquat); 117,31 (Cquat); 116,66 (CH); 109,82 (CH); 104,72 (Cquat, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 55,48 (OCH<sub>3</sub>); 26,95 (2C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

- **Spectrométrie de masse:** Masse calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>

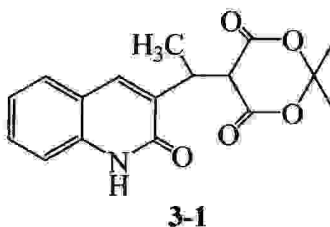
[M<sup>+</sup>]: 329,0899 ; trouvée : 329,0903.

### c) Préparation des produits Alkylés

#### Méthode générale

- Dans un bi-col de 100 ml équipé d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, relié à une valve à huile. Le montage est séché à la flamme sous vide, puis refroidi sous courant d'argon, on introduit 1 g de l'oléfine quinoléique correspondant en solution, dans 40 ml de THF anhydre. La solution est refroidie à 0°C, puis on lui additionne 8 ml soit 5 eq d'une solution (2,15 M) de CH<sub>3</sub>MgI dans l'éther anhydre, goutte à goutte sous agitation magnétique et sous courant d'argon ; une fois l'addition terminée, le milieu réactionnel est abandonné pendant 3 heures sous agitation à 0°C puis 21 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est épuisé avec 5 ml d'HCl (1,3 N), ensuite il est repris avec 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, puis lavé 2 fois à l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration et distillation du solvant, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle, l'éther de pétrole (1/9 puis 2/8).

1) 2,2-Diméthyl-5-[1-(2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl)-éthyle]-[1,3]dioxane - 4,6-dione :



- A partir de 600 mg (2 mmole) de l'oléfine (2-1) en solution, dans 25 ml de THF et 4,66 ml (5 eq) CH<sub>3</sub>MgI, on obtient après purification 520 mg du produit (3-1).

- Cristaux Jaune clair.

- Rdt = 82 %

- Rf = 0,54 (Acétate d'éthyle / éthanol) (3/2)

- Pfu = 159-160°C

- **I.R. (KBr;  $\text{vcm}^{-1}$ ):** 3144,37 (NH); 2993,82 (CH); 1762,36; 1724,2 (C=O); 1660,6; 1604,35 (C=C).

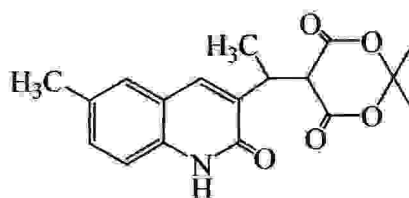
- **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:** 11,89 (s large, 1H, NH); 7,86 (s large, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,72 (d large, 1H, J = 7,1 Hz, H-C<sub>5</sub>); 7,47 (ddd large, 1H, J = 8,1 Hz, J = 7,7 Hz, J = 1,0 Hz, H-C<sub>7</sub>); 7,32 (d large, 1H, J = 8,1 Hz, H-C<sub>8</sub>); 7,19 (ddd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 7,1 Hz, J = 0,6 Hz, H-C<sub>6</sub>); 4,85 (s large, 1H,  $\text{CH}(\text{CO}_2)_2\text{CH}_3$ ); 3,86 (q large, 1H, J = 7,0 Hz,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 1,76 (s, 3H, C- $\text{CH}_3$ ); 1,68 (s large, 3H, C- $\text{CH}_3$ ); 1,37 (d, 3H, J = 7,17 Hz,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ).

- **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:** 165,34 ( $\text{CO}$ ); 164,19 ( $\text{CO}$ ); 161,79 ( $\text{CONH}$ ); 137,37 (Cquat); 136,46 ( $\text{CH}$ ); 129,51 ( $\text{CH}$ ); 127,66 ( $\text{CH}$ ); 121,77 ( $\text{CH}$ ); 119,30 (Cquat); 114,59 ( $\text{CH}$ ); 104,57 (C( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>); 87,61 (Cquat); 48,00 ( $\text{CH}(\text{CO}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 31,84 ( $\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 27,67 (C- $\text{CH}_3$ ); 26,18 (C- $\text{CH}_3$ ); 14,51 ( $\text{CH}-\text{CH}_3$ ).

- **Spectrométrie de masse:** L'ion moléculaire étant d'intensité trop faible, la mesure de sa masse n'a pu être effectuée. Masse calculée pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$

$[\text{M}-\text{COOCO}(\text{Me})_2]^+$ : 213,0789 ; trouvée : 213,0770.

2) 2,2-Diméthyl-5-[1-(6-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl)-éthyl]-[1,3]dioxane-4,6-dione:



3-2

-A partir de 667,3 mg (2,13 mmole) de l'oléfine (2-2) en solution, dans 28 ml de THF et de 5 ml (5 eq) de  $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgI}$ , on obtient après purification 600 mg du produit (3-2).

- Cristaux Jaune clair.

- Rdt = 85 %

- Rf = 0,56 (Acétate d'éthyle / éthanol : 3/2)

- Pfu = 152-153,5°C

- IR (KBr  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3235,97 (NH); 2954,41 (CH); 1779,97; 1747,19 (C=O); 1639,2 ; 1617,98 (C=C).

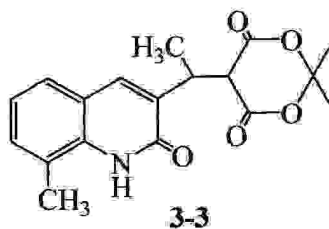
- RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 10,97 (s large, 1H, NH); 7,84 (s large, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,43 (dd large, 1H, J = 1,1 Hz, J = 0,5 Hz, H-C<sub>5</sub>); 7,29 (ddm, 1H, J = 8,2 Hz, J = 1,1 Hz, H-C<sub>7</sub>); 7,17 (d large, 1H, J = 8,4 Hz, H-C<sub>8</sub>); 5,13 (d, 1H, J = 2,8 Hz,  $\text{CH}(\text{CO}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 4,04 (qm large, 1H, J = 7,0 Hz,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 2,42 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6$ ); 1,77 (s, 3H, C- $\text{CH}_3$ ); 1,74 (s, 3 H, C- $\text{CH}_3$ ); 1,49 (d, 3H, J = 7,0 Hz,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ).

- RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 165,41 (CO); 164,12 (CO); 163,22 (CO); 138,31 (CH); 134,99 (Cquat); 132,47 (Cquat); 132,41 (Cquat); 131,49 (CH); 127,77 (CH); 120,21 (Cquat); 114,98 (CH); 104,66 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 48,05 ( $\text{CH}(\text{CO}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 32,19 (CH-CH<sub>3</sub>); 28,40 (C-CH<sub>3</sub>); 26,54 (C-CH<sub>3</sub>); 20,94 (C<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>); 13,18 (CH-CH<sub>3</sub>).

- Spectrométrie de masse: L'ion moléculaire étant d'intensité trop faible, la mesure de sa masse n'a pu être effectuée. Masse calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>

[M-COOCO(Me)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 227,0946 ; trouvée ; 227,0955.

### 3) 2,2-Diméthyl-5-[1-(8-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl)-éthyl]-[1,3]dioxane-4,6-dione :



- A partir de 700 mg (2,23 mmole) du composé (2-3) en solution, dans 28 ml de THF et 5,2 ml (5 eq) de CH<sub>3</sub>MgI, on obtient après purification 650 mg du produit (3-3).

- Cristaux Jaune clair.

- Rdt = 88 %

- Rf = 0,57 (Acétate d'éthyle /éthanol : 3/2)

- Pfu = 180-181°C

- **IR (KBr;  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 3162,69 (NH); 3004,55 (CH); 1778,05; 1747,19 (C=O); 1643,05 ; 1614,13 (C=C).

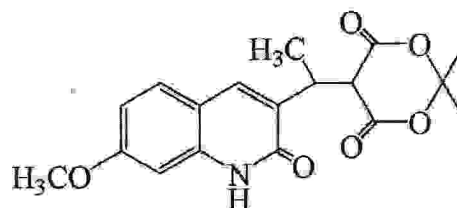
- **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 9,94 (s large, 1H, NH); 7,87 (s large, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,48 (d large, 1H, J=7,7 Hz, H-C<sub>5</sub>); 7,26 (dm, 1H, J = 7,4 Hz, H-C<sub>7</sub>); 7,12 (dd, 1H, J=7,7 Hz; J = 7,4 Hz, H-C<sub>6</sub>); 5,17 (d, 1H, J = 2,6 Hz,  $\text{CH}(\text{CO}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 4,04 (qm large, 1H, J = 6,9 Hz,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 2,46 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_8$ ); 1,80 (s, 3H,  $\text{C}-\text{CH}_3$ ); 1,76 (s, 3H,  $\text{C}-\text{CH}_3$ ); 1,48 (d, 3H, J=6,9 Hz,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ).

- **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 165,46 (CO); 164,49 (CO); 162,29 (CONH); 138,85 (CH); 135,56 (Cquat); 132,36 (Cquat); 131,22 (CH); 126,24 (CH); 122,60 (Cquat); 122,47 (CH); 119,91 (Cquat); 104,74 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 47,96 ( $\text{CH}(\text{CO}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 32,21 ( $\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 28,38 ( $\text{C}-\text{CH}_3$ ); 26,56 ( $\text{C}-\text{CH}_3$ ); 16,66 ( $\text{C}_8-\text{CH}_3$ ); 12,96 ( $\text{CH}-\text{CH}_3$ ).

- **Spectrométrie de masse:** L'ion moléculaire étant d'intensité trop faible, la mesure de sa masse n'a pu être effectuée. Masse calculée pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

$[\text{M}-\text{COOCO}(\text{Me})_2]^+$ : 227,0946 ; trouvée : 227,0955.

4) 5-[1-(7-méthoxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl)-éthyl]-2,2-diméthyl-[1,3]dioxane-4, 6-dione :



3-4

- A partir de 600 mg (1,82 mmole) de l'oléfine (2-4) en solution, dans 25 ml de THF et 5 ml (5 eq) de  $\text{CH}_3\text{MgI}$ , on obtient après purification 450 mg de (3-4).

- Cristaux marron clair.

- Rdt = 71 %

- Rf = 0,51 (Acétate d'éthyle / éthanol : 3/2)

- Pfu = 172-173°C

- **IR (KBr;  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 3237,9 (NH); 3000,39 (CH); 1783,83; 1747,19 (C=O); 1650,77 ; 1637,27 (C=C); 1617,98 (C=C).

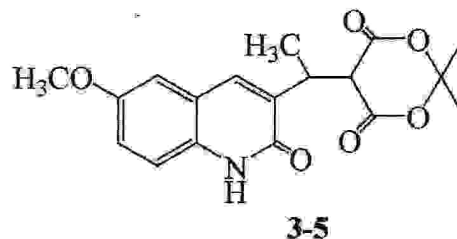
- **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 11,74 (s large, 1H, NH); 7,78 (s large, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,63 (d large, 1H, J = 9,2 Hz, H-C<sub>5</sub>); 6,85 - 6,79 (m, 2H, H-C<sub>6</sub>, H-C<sub>8</sub>); 4,60 - 5,10 (s large, 1H,  $\text{CH}(\text{CO}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,82 (m enveloppé par le signal du méthoxy, 1H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 3,80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 1,74 (s large, 3H, C- $\text{CH}_3$ ); 1,68 (s large, 3H, C- $\text{CH}_3$ ); 1,34 (d, 3H, J = 6,9 Hz,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ).

- **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:** 162,10 (CO); 161,70 (CO); 160,38 (CO); 139,06 (Cquat, C<sub>3</sub> ou C<sub>8a</sub>); 136,32 ( $\text{CH}$ , C<sub>4</sub>); 129,06 ( $\text{CH}$ , C<sub>5</sub>); 113,56 (Cquat, C<sub>4a</sub>); 110,65 ( $\text{CH}$ , C<sub>6</sub>); 104,44 (Cquat); 97,39 ( $\text{CH}$ , C<sub>8</sub>); 55,21 ( $\text{OCH}_3$ ); 31,65 ( $\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 27,71 (m, C- $\text{CH}_3$ ); 26,21 (m, C- $\text{CH}_3$ ); 14,61 ( $\text{CH}-\text{CH}_3$ ); le carbone  $\text{CH}(\text{CO}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$  n'est pas détecté à cause du rapport Signal sur bruit (S/B).

- **Spectrométrie de masse:** L'ion moléculaire étant d'intensité trop faible, la mesure de sa masse n'a pu être effectuée. Masse calculée pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$

$[\text{M}-\text{COOCO}(\text{Me})_2]^+$ : 243,0895 ; trouvée : 243,0889.

5) 5-[1-(6-méthoxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl)-éthyl]-2,2-diméthyl-[1,3]dioxane-4, 6-dione :



- A partir de 800 mg (2,43 mmole) de l'oléfine (2-5) en solution, dans 3,2 ml de THF et 6 ml (5 eq) de  $\text{CH}_3\text{MgI}$ , on obtient 740 mg de (3-5).

- Cristaux marron clair.

- Rdt = 88 %

- Rf = 0,51 (Acétate d'éthyle / éthanol : 3/2)

- Pfu = 175°C

- IR (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 2999,6 (CH); 1781,9; 1745,29 (C=O); 1648,84 ;1623,77 (C=C).

- RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 11,79 (s large, 1H, NH); 7,83 (s large, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,28 (d large, 1H, J = 2,6 Hz, H-C<sub>5</sub>); 7,26 (d, 1H, J = 9,0 Hz, H-C<sub>8</sub>); 7,12 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 2,6 Hz, H-C<sub>7</sub>); 4,94 (s large, 1H, CH(CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,85 (q large, 1H, J = 7,1 Hz, CH-CH<sub>3</sub>); 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 1,69 (s large, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,37 (d, 3H, J = 7,1 Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

- RMN C<sup>13</sup> (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 161,33 (CO); 154,10 (Cquat, C<sub>6</sub>); 136,07 (CH, C<sub>4</sub>); 131,83 (Cquat, C<sub>4a</sub> ou C<sub>8a</sub>); 118,84 (CH, C<sub>7</sub> ou C<sub>8</sub>); 115,89 (CH, C<sub>7</sub> ou C<sub>8</sub>); 108,90 (CH, C<sub>5</sub>); 55,30 (OCH<sub>3</sub>); les carbones suivant ne sont pas détectés: CH(CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; CH-CH<sub>3</sub>; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

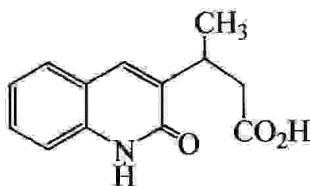
- Spectrométrie de masse: L'ion moléculaire étant d'intensité trop faible, la mesure de sa masse n'a pu être effectuée. Masse calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

[M-COOCO(Me)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 243,0895 ; trouvée : 243,0916.

#### **d) Préparation des acides quinoléiques**

##### Méthode générale

- On introduit 500 mg (1,58 mmole) du produit alkylé (substitué ou non) composé **3** en solution dans un mélange Butanone-2 /eau (2/1), soit 46 ml de Butanone-2 et 23 ml d'eau distillée. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 24 heures, après refroidissement et décantation de l'eau on reprend la phase organique avec l'acétate d'éthyle, et on lave 2 fois à l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur Sulfate de Sodium. Après filtration et distillation du solvant sous vide, le résidu de la réaction est dissout dans le minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, puis repris avec quelques gouttelettes d'éther de pétrole, les acides précipités puis sont filtrés et séchés.

1) Acide 3-(2-Oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl)-butyrique :

4-1

- A partir de 500 mg (1,58 mmole) du produit alkylé composé (3-1) et 46 ml d'éthyle méthyle cétone et 23 ml d'eau distillée, on obtient 220 mg d'acide (4-1).

- Poudre blanche

- Rdt = 65 %

- Rf = 0,62 (Acétate d'éthyle/ éthanol : 2/3)

- Pfu = 360,3°C

- IR (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3417,24 (OH); 3066,526 (NH); 1700,91; 1708,62 (CO); 1641,13; 1614,13(C=C).

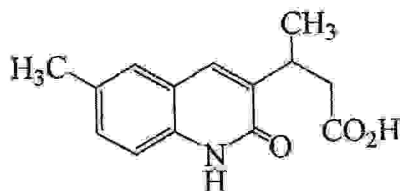
- RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 11,70 (s large, 1H, NH); 7,66 (s large, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,59 (dd large, 1H, J = 8,0 Hz, J = 0,8 Hz, H-C<sub>5</sub>); 7,40 (ddd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 7,1 Hz, J=1,2 Hz, H-C<sub>6</sub>); 7,27 (d large, 1H, J = 8,1 Hz, H-C<sub>8</sub>); 7,12 (ddd large, 1H, J = 7,8 Hz, J = 7,1 Hz, J=0,7 Hz, H-C<sub>7</sub>); 3,41 (CH-CH<sub>3</sub>, masqué par le signal de H<sub>2</sub>O du DMSO); 2,42 (dd, 1H, J=14,8 Hz, J = 6,0 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 2,15 (dd, 1H, J = 14,8 Hz, J = 8,7 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 1,15 (d, 3H, J= 6,8 Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

- RMN C<sup>13</sup> (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 173,00 (CO<sub>2</sub>H); 161,69 (CONH); 137,28 (Cquat); 133,41 (CH, C<sub>4</sub>); 128,87 (CH, C<sub>6</sub>); 127,18 (CH, C<sub>5</sub>); 121,86 (Cquat); 121,37 (CH, C<sub>7</sub>); 119,49 (Cquat); 114,41 (CH, C<sub>8</sub>); 43,23 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 30,14 (CH-CH<sub>3</sub>); 19,81 (CH-CH<sub>3</sub>).

- Spectrométrie de masse: Masse calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

[M<sup>+</sup>]: 231,0895 ; calculée : 231,0892.

2) Acide 3-(6-Méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl)-butyrique :



4-2

- A partir de 850 mg (2,57 mmole) du produit alkylé composé (3-2) en solution dans 60 ml d'éthyle méthyle cétone et 30 ml d'eau distillée, on obtient 522 mg d'acide (4-2).

- Poudre blanche.

- Rdt = 83 %

- Rf = 0,51 (Acétate d'éthyle / éthanol : 2/3)

- Pfu = 190°C

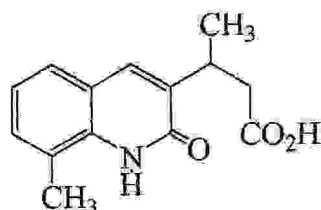
- **RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 12,08 (s large, 1H, CO<sub>2</sub>H); 11,67 (s large, 1H, NH); 7,65 (s large, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,41 (s large, 1H, H-C<sub>5</sub>); 7,27 (dd large, 1H, J = 8,4 Hz, J = 1,8 Hz, H-C<sub>7</sub>); 7,19 (d large, 1H, J = 8,4 Hz, H-C<sub>8</sub>); 3,41 à 3,29 (m. masqué par le signal d'H<sub>2</sub>O, 1H, CH-CH<sub>3</sub>); 2,68 (dd, 1H, J = 15,5 Hz, J = 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 2,41 (dd, 1H, J = 15,5 Hz, J = 8,3 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 2,33 (s large, 3H, C<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,20 (d, 3H, J = 6,9 Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

- **RMN C<sup>13</sup> (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:** 173,29 (CO<sub>2</sub>H); 161,26 (CONH); 136,89 (Cquat); 135,46 (Cquat); 133,85 (CH, C<sub>4</sub>); 130,48 (CH, C<sub>7</sub>); 130,43 (Cquat); 126,86 (CH, C<sub>5</sub>); 119,16 (Cquat); 114,43 (CH, C<sub>8</sub>); 39,36 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 29,94 (CH-CH<sub>3</sub>); 20,33 (C<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>); 19,16 (C<sub>9</sub>H-CH<sub>3</sub>).

- **Spectrométrie de masse:** Masse calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

[M<sup>+</sup>]: 245,1069 ; trouvée : 245,1052.

3) Acide 3-(8-Méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl)-butyrique :



4-3

- A partir de 561 mg (1,7 mmole) du produit alkylé composé (3-3) en solution dans 50 ml d'éthyle méthyle cétone et 25 ml d'eau distillée, on obtient 321 mg d'acide (4-3).

- Poudre blanc verdâtre.

- Rdt = 83 %

- Rf = 0,58 (Acétate d'éthyle /éthanol : 2/3)

- Pfu = 188,3°C

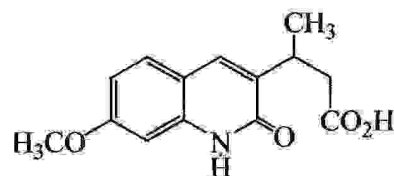
- IR (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3415,31 (OH); 3031,55 (NH); 1702,84 (CO); 1637,27; 1616,06 (C=C).

- RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 12,14 (s large, 1H, CO<sub>2</sub>H); 10,90 (s large, 1H, NH); 7,74 (s large, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,48 (dd large, 1H, J = 7,8 Hz, J = 0,8 Hz, H-C<sub>5</sub>); 7,29 (ddq 1H, J = 7,3 Hz, J = 0,8 Hz, J = 0,5 Hz, H-C<sub>7</sub>); 7,07 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, J = 7,3 Hz, H-C<sub>6</sub>); 3,38 (dq, 1H, J = 8,4 Hz, J = 6,9 Hz, J = 6,3 Hz, CH-CH<sub>3</sub>); 2,71 (dd, 1H, J = 15,6 Hz, J = 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 2,44 (dd, 1H, J = 15,6 Hz, J = 8,4 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 2,42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,22 (d, 3H, J = 6,9 Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

- RMN C<sup>13</sup> (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 173,29 (CO<sub>2</sub>H); 161,83 (CONH); 136,52 (Cquat); 135,86 (Cquat); 134,77 (CH, C<sub>4</sub>); 130,55 (CH, C<sub>7</sub>); 125,48 (CH, C<sub>5</sub>); 122,83 (Cquat); 121,39 (CH, C<sub>6</sub>); 119,24 (Cquat); 39,29 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 29,83 (CH-CH<sub>3</sub>); 19,14 (CH-CH<sub>3</sub>); 17,03 (C<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>).

- Spectrométrie de masse: Masse calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

[M<sup>+</sup>]: 245,1051 ; trouvée : 245,1054.

4) Acide 3-(7-Méthoxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl)-butyrique :

4-4

- A partir de 500 mg (1,44 mmole) du produit alkylé composé (3-4) en solution, dans 42 ml de méthyle éthyle cétone et 21 ml d'eau distillée, on obtient 250 mg d'acide (4-4).

- Cristaux blanc verdâtre

- Rdt = 71 %

- Rf = 0,5 (Acétate d'éthyle/éthanol : 2/3)

- Pfu = 214°C

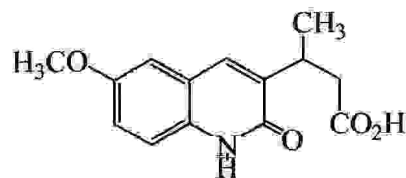
- **IR (KBr;  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ):** 3445 (large, OH); 2963, 2934 (C-H); 2781 (CO<sub>2</sub>H); 1706 (CONH); 1627 (C=C).

- **RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm:** 11,62 (s large, 1H, NH); 7,66 (s, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,54 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-C<sub>5</sub>); 6,80 (d, 1H, J = 2,5 Hz, H-C<sub>8</sub>); 6,78 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 2,5 Hz, H-C<sub>6</sub>); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,32 (dq, 1H, J = 8,4 Hz, J = 6,9 Hz, J = 6,2 Hz, CH-CH<sub>3</sub>); 2,66 (dd, 1H, J = 15,5 Hz, J = 6,2 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 2,39 (dd, 1H, J = 15,5 Hz, J = 8,4 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 1,19 (d, 3H, J = 6,9 Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

- **RMN C<sup>13</sup> (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm:** 173,40 (CO<sub>2</sub>H); 161,69 (CONH); 160,25 (Cquat, C<sub>7</sub>); 139,12 (Cquat, C<sub>8a</sub>); 134,04 (CH, C<sub>4</sub>); 133,55 (Cquat, C<sub>2</sub>); 128,74 (CH); 113,40 (Cquat, C<sub>4a</sub>); 110,39 (CH); 97,43 (CH); 55,19 (OCH<sub>3</sub>); 39,49 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 29,80 (CH-CH<sub>3</sub>); 19,19 (CH-CH<sub>3</sub>).

- **Spectrométrie de masse:** Masse calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>

[M<sup>+</sup>]: 261,1001 ; trouvée : 261,0973.

5) Acide 3-(6-Méthoxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoléin-3-yl)-butyrique :

4-5

- A partir de 600 mg (1,73mmole) du produit alkylé composé (3-5) en solution, dans 50 ml de méthyle éthyle cétone et 25 ml d'eau distillée, on obtient 350 mg d'acide (4-5).

- Poudre blanc verdâtre.

- Rdt = 83 %

- Rf = 0,49 (Acétate d'éthyle /Ethanol : 2/3)

- Pfu = 206,4°C

- I.R (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3461,6 (OH); 3264,89 (NH); 1725,98 (CO); 1651,77; 1617,98 (C=C).

- RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 11,65 (s large, 1H, NH); 7,70 (s large, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,23 (d, 1H, J = 8,9 Hz, H-C<sub>8</sub>); 7,19 (d, 1H, J = 2,8 Hz, H-C<sub>5</sub>); 7,09 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 2,8 Hz, H-C<sub>7</sub>); 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,37 (dq, 1H, J = 8,3 Hz, J = 6,9 Hz, J = 6,3 Hz, CH-CH<sub>3</sub>); 2,69 (dd, 1H, J = 15,5 Hz, J = 6,3 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 2,41 (dd, 1H, J = 15,5 Hz, J = 6,8 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 1,21 (d, 3H, J = 6,9 Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

- RMN C<sup>13</sup> (100 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 173,37 (CO<sub>2</sub>H); 160,93 (CONH); 153,98 (Cquat, C<sub>6</sub>); 137,40 (Cquat, C<sub>3</sub>); 133,67 (CH); 131,92 (Cquat, C<sub>8a</sub>); 119,81 (Cquat, C<sub>4a</sub>); 118,45 (CH); 115,81 (CH); 108,81 (CH, C<sub>5</sub>); 55,28 (OCH<sub>3</sub>); 39,45 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 29,95 (CH-CH<sub>3</sub>); 19,18 (CH-CH<sub>3</sub>)

- Spectrométrie de masse: Masse calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>

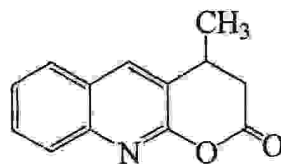
[M<sup>+</sup>]: 261,1001 ; trouvée : 261,0998.

### c) Préparation des lactones quinoléiques

#### Méthode générale

- On introduit 500 mg (1,58 mmole) du produit alkylé (substitué ou non) composé **3** ou acide correspondant composé **4** en solution dans un mélange Butanone-2 eau (2/1), soit 46 ml de Butanone-2 et 23 ml d'eau distillée. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 48 heures, après refroidissement et décantation de l'eau distillée, la phase organique est reprise avec l'acétate d'éthyle puis lavée 2 fois à l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur Sulfate de Sodium. Après filtration et distillation du solvant, le résidu de la réaction est dissout dans un minimum de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> auquel on ajoute quelques ml d'éther de pétrole, la lactone quinoléique précipite.

#### 1) 4-Méthyl-3,4-dihydro-1-oxa-9-aza-anthracen-2-one:



**5-1**

- A partir de 500 mg (1,58 mmole) du composé (**3-1**) en solution, dans 46 ml de Butanone-2 et 23 ml d'eau distillée, on obtient 200 mg de lactone quinoléique (**5-1**).

- Poudre blanche

- Rdt = 60 %

- Rf = 0,28 (Acétate d'éthyle)

- Pfu = 143,9°C

- LR (KBr;  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 1795,4 (C=O) ; 1646,91 ; 1616,00 (C=C).

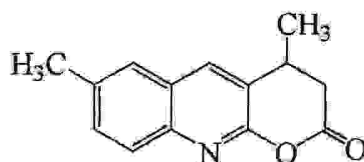
- RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm: 7,80 (s large, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,63 (ddt, 1H, J=7,9 Hz, J=1,3 Hz, J=0,5 Hz, H-C<sub>5</sub>); 7,47 (ddd, 1H, J=8,3 Hz, J=7,2 Hz, J=1,4 Hz, H-C<sub>7</sub>) 7,32 (ddt, 1H, J=8,3 Hz, J=1,1 Hz, J=0,6 Hz, H-C<sub>8</sub>) 7,22 (ddd, 1H, J=7,9 Hz, J=7,2 Hz, J=1,1 Hz, H-C<sub>6</sub>); 3,53 (dq, 1H, J= 8,1 Hz, J=6,9 Hz, J= 6,4 Hz, CH-CH<sub>3</sub>); 2,82 (dd, 1H, J= 15,5 Hz, J= 6,4 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 2,54 (dd, 1H, J= 15,5 Hz, J= 8,1 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 1,33 (d, 3H, J= 6,9 Hz, CH-CH<sub>3</sub>).

- **RMN  $C^{13}$  (100 MHz;  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:** 176,00 (CO); 164,00 (Cquat,  $C_2$ ); 138,64 (Cquat); 137,94 (Cquat); 137,02 ( $\underline{CH}$ ,  $C_4$ ); 130,97 ( $\underline{CH}$ ,  $C_7$ ); 128,77 ( $\underline{CH}$ ,  $C_5$ ); 123,73 ( $\underline{CH}$ ,  $C_6$ ); 121,60 (Cquat); 116,07 ( $\underline{CH}$ ,  $C_8$ ); 40,93 ( $\underline{CH_2}$ ); 31,90 ( $\underline{CH-CH_3}$ ); 19,78 ( $\underline{CH-CH_3}$ )

- **Spectrométrie de masse:** Masse calculée pour  $C_{13}H_{11}NO_2$

$[M^+]$ : 213,0789 ; trouvée : 213,0277.

2) 4,6-Diméthyl-3,4-dihydro-1-oxa-9-axa-anthracen-2-one:



5-2

- A partir de 345 mg (1,05 mmole) de composé (3-2) en solution, dans 31 ml de Butanone-2 et 15,5 ml d'eau distillée, on obtient 150 mg de lactone quinoléique (5-2).

- Poudre vert clair.

- Rdt = 63 %

- Rf = 0,26 (Acétate d'éthyle)

- Pfu = 214,9°C

- **LR (KBr;  $\nu$   $cm^{-1}$ ):** 2987, 2967 (C-H); 1695 (C=O); 1619; 1645 (C=C).

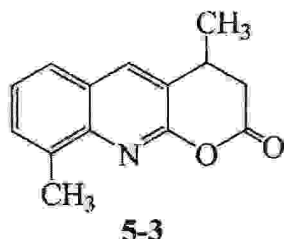
- **RMN  $H^1$  (400 MHz;  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:** 7,73 (s large, 1H, H- $C_4$ ); 7,43 (ddq, 1H,  $J=1,0$  Hz,  $J=0,9$  Hz,  $J=0,7$  Hz, H- $C_5$ ); 7,32 (ddq, 1H,  $J=8,4$  Hz,  $J=1,9$  Hz,  $J=0,6$  Hz, H- $C_7$ ); 7,22 (d large, 1H,  $J=8,4$  Hz, H- $C_8$ ); 3,52 (dq, 1H,  $J=8,2$  Hz,  $J=6,9$  Hz,  $J=6,4$  Hz,  $\underline{CH-CH_3}$ ); 2,81 (dd, 1H,  $J=15,5$  Hz,  $J=6,4$  Hz,  $\underline{CH_2CO_2}$ ); 2,53 (dd, 1H,  $J=15,5$  Hz,  $J=8,2$  Hz,  $\underline{CH_2CO_2}$ ); 2,39 (t large, 3H,  $J=0,7$  Hz,  $C_6-CH_3$ ); 1,33 (d, 3H,  $J=6,9$  Hz,  $\underline{CH-CH_3}$ ).

- **RMN  $C^{13}$  (100 MHz;  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm:** 176,26 (CO); 164,18 (Cquat,  $C_2$ ); 137,76 (Cquat); 136,87 ( $\underline{CH}$ ,  $C_4$ ); 136,61 (Cquat); 133,53 (Cquat); 132,40 ( $\underline{CH}$ ,  $C_7$ ); 128,30 ( $\underline{CH}$ ,  $C_5$ ); 121,61 (Cquat); 116,00 ( $\underline{CH}$ ,  $C_8$ ); 40,88 ( $\underline{CH_2}$ ); 31,90 ( $\underline{CH-CH_3}$ ); 20,93 ( $\underline{CH}$ ,  $C_6$ ); 19,78 ( $\underline{CH-CH_3}$ ).

- **Spectrométrie de masse:** Masse calculée pour  $C_{14}H_{13}NO_2$

$[M^+]$ : 227,0946 ; trouvée : 227,0932.

3) 4,8-Diméthyl-3,4-dihydro-1-oxa-9-aza-anthracen-2-one:



- A partir de 560 mg (1,7 mmole) de composé (3-3) en solution, dans 50 ml de Butanone-2 et 25 ml d'eau distillée, on obtient 280 mg de lactone quinoléique (5-3).

- Poudre vert clair

- Rdt = 73 %

- Rf = 0,26 (Acétate d'éthyle)

- **IR (KBr;  $\nu$   $cm^{-1}$ ):** 2975 (C-H); 1700 (C=O); 1638; 1614 (C=C).

- **RMN  $H^1$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:** 7,79 (d, 1H,  $J = 0,6$  Hz, H-C<sub>4</sub>); 7,49 (ddq, 1H,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 1,3$  Hz,  $J = 0,6$  Hz, H-C<sub>5</sub>); 7,34 (ddq, 1H,  $J = 7,4$  Hz,  $J = 1,4$  Hz,  $J = 0,8$  Hz, H-C<sub>7</sub>); 7,13 (dd, 1H,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 7,4$  Hz, H-C<sub>6</sub>); 3,53 (dq, large, 1H,  $J = 7,1$  Hz,  $\underline{CH}$ -CH<sub>3</sub> [Sextupet]); 2,82 (dd, 1H,  $J = 15,5$  Hz,  $J = 6,5$  Hz,  $\underline{CH_2}CO_2$ ); 2,53 (dd, 1H,  $J = 15,5$  Hz,  $J = 8,2$  Hz,  $\underline{CH_2}CO_2$ ); 2,47 (s large, 3H, C<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,34 (d large, 3H,  $J = 6,9$  Hz, CH- $\underline{CH_3}$ ).

- **RMN  $C^{13}$  (100 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:** 173,30 (C=O); 161,86 (Cquat, C<sub>2</sub>); 136,52 (Cquat, C<sub>8a</sub>); 135,86 (Cquat, C<sub>8</sub>); 134,80 ( $\underline{CH}$ , C<sub>4</sub>); 130,57 ( $\underline{CH}$ , C<sub>7</sub>); 125,49 ( $\underline{CH}$ , C<sub>5</sub>); 122,84 (Cquat, C<sub>3</sub>); 121,42 ( $\underline{CH}$ , C<sub>6</sub>); 119,25 (Cquat, C<sub>4a</sub>); 39,30 ( $\underline{CH_2}$ ); 29,86 ( $\underline{CH}$ -CH<sub>3</sub>); 19,15 (CH- $\underline{CH_3}$ ); 17,03 ( $\underline{CH}$ , C<sub>8</sub>).

- **Spectrométrie de masse:** Masse calculée pour  $C_{14}H_{13}NO_2$

$[M^+]$ : 227,0946 ; trouvée : 227,0932.

# *Bibliographie*

## Bibliographie

- [1] - Singer L H & Kong N P, *J Am Chem Soc*, 88, 1960, 5213.
- [2] - Bathwar I C & Venkatraman K, *J Chem Soc*, 1932, 2420.
- [3] - Narasimhan N S, Mali R S & Barve M V, *Synthesis*, 1979, 906
- [4] - Dean M, *Progress in the Chemistry of Naturel Products* Vol 9, edited by L Zchmeister (Verlag Chemie, Weinhein), 1952, pp 235
- [5] - Openshaw H T, *The alkaloids*, Vol IX, edited by R H F Manske (Academic press, New York), 1967, pp 223.
- [6] - Zoltán Cziáky\* and Péter Sebők. *J. Heterocyclic Chem.*, 31, 701 (1994).
- [7] - de Moura, N. F.; Morel, A. F.; Dessoy, E. C.; Zanatta, N.; Bürger, M. M.; Ahlert, N. ; Porto, G. P.; Baldisserotto, B. *Planta Med.* 2001, 68, 534-538.
- [8] - Ahond, A.; Poupat, Ch.; Pusset, J. *Phytochemistry* 1979, 18, 1415-1416.
- [9] - S P Rajendran\* & R Karvembu *Indian Journal of Chemistry* Vol. 41B. January 2002, 222-224.
- [10] - (a) Wall, M.E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmar, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 3888-3890 ; (b) Hsiang, Y-H., Hertzberg, R. ; Hecht, S.; Liu, L. F. *J. Biol. Chem.* 1985, 260, 14873-14878 ; (c) Muggia, F.; Creaven, P. J.; Hansen, H. H. Selawry, O. S. *Cancer Chemother. Rep.* 1972, 56,515-521; (d) *The Camptothecins Form Discovery to the Patient. Ann. NY Acad. Sci.* 1996, 803; (e) Fan, Y.; Weinstein, J. N.; Kohn, K. W.; Shi, L. M.; Pommier, Y. *J. Med. Chem.* 1998, 41, 2216-2226.
- [11] - Cécile Dumas, Jacques Royer and Henri-Philippe Husson\*. *Tetrahedron Letters* 42 (2001) 8973-8975.
- [12] - (a) Sawada, S.; Yokokura, T.; Miyasaka, T. In *The Camptothecins: From Discovery To the Patient*, Pantazis, P., Giovanella, B. C., Rothenberg, M. L., Eds., *Ann. N. Y. Acad. Sci. New York*, 1996; Vol. 803, p13 (b) Cai, J. C.; Hutchinson, C. R. In *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, Brossi, A., *Academic Press: New York*, 1983; Vol. 21, p 101. (c) Fang, F. G.; Xie, S.; Lowery, M. W. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 6142. (d) Fang, F. G.; Bankston, D. D.; Huie, E. M.; Johnson, M. R.; Kang, M.; LeHoullier, C. S.; Lewis, G. C.; Lovelace, T. C.; Lowery, M. W.; McDougald, D. L.; Meerholz, C. A.; Partridge, J. J.; Sharp, M. J.; Xie, S. *Tetrahedron* 1997, 53, 10953. (e) Dallavalle, S.; Ferrari, A.;

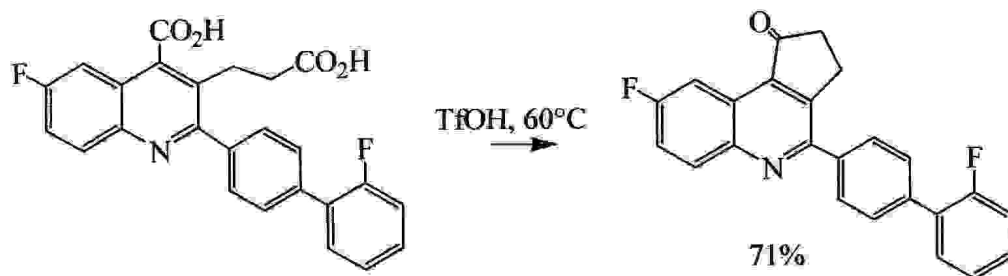
- Biasotti, B.; Merlini, L.; Penco, S.; Gallo, G.; Marzi, M.; Tinti, M. O.; Martinelli, R.; Pisano, C.; Carminati, P.; Carenini, N; Beretta, G.; Perego, P., De Cesare, M., Pratesi, G.; Zunino, F. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3264. (f) Sawada, S.; Okajima, S.; Aiyama, R.; Nokata, K.; Furuta, T.; Yokokura, Y., Sugino, E.; Yamagushi, K.; Miyasaka, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 1446.
- [13] - Meng-Ting Lee, Chia-Kuo Yen, Wen-Ping Yang, Hsian-Hung Chen, Chi-Hung Liao, Chih-Hung Tsai, and Chin H.Chen\* *Organic Letters* **2004** Vol. 6, No. 8 1241-1244.
- [14] - Fox, J. L.; Chen, C. H. U. S. Patent. 4 736 032, **1988**. Inoe, T.; Nakatani, K. Japan Patent 6 009 952, **1994**. Ito, J. Japan Patent 7 166 160, **1995**.
- [15] - Tilakraj, T.; Ambekar, Sarvottam, Y. *Journal of the Indian Chemical Society* (**1986**), 63 (11), 981-983.
- [16] - Tilakraj, T; Ambekar, Sarvottam, Y. *Journal of the Indian Chemical Society* (**1985**), 62 (3), 251-253.
- [17] - Zankowska-Jasinska, Wanda; Kolasa, Anna. Inst. Chem, Jagiellonian Univ. Krakow, Pol. *Roczniki Chemii* (**1976**), 50 (4), 625-645.
- [18] - Lakshminarayana, P., Shanmugam, P., Balasubramania, K. K. *Tetrahedron. Lett.* **1970**. 4947.
- [19] - P. Rajamanickam, P. Shanmugam\*. *Synthesis* (**1985**) 05 p 0541-543.
- [20] - O. Meth-Cohn. *Synthesis* **1986** (01) p76-77.
- [21] - Anne-Sophie Rebstock, Florence Mongin, Francois Trécourt and Guy Quéguiner\* *Tetrahedron, Letters* **43** (**2002**) 767-769.
- [22] - Iwao, Chujo; Y. Masuda; K. Fujino; S. Kato; T. Ogasa S-I. Mohri; M. Kasai *Bioorg. Med. Chem.* **9** (**2001**) 3273-3286.
- [23] - O. Meth. Cohn, B. Narine, B. Tarnowski. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1* (**1981**).1520-30.
- [24] - Ola A. El-Sayed and Hassan Y. Aboul-Enein. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **334**, 117-120 (**2001**).
- [25] - Laabassi, M.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 611.
- [26] - S. Boulaajaj, Thèse de Doctorat de 3<sup>em</sup> Cycle, *Université de Rennes*, **1985**.
- [27] - Roush, W. R. ; Wada, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2151.

# CHAPITRE III

*Approche à la synthèse des  
Quinoléines cyclopentanones*

## Introduction

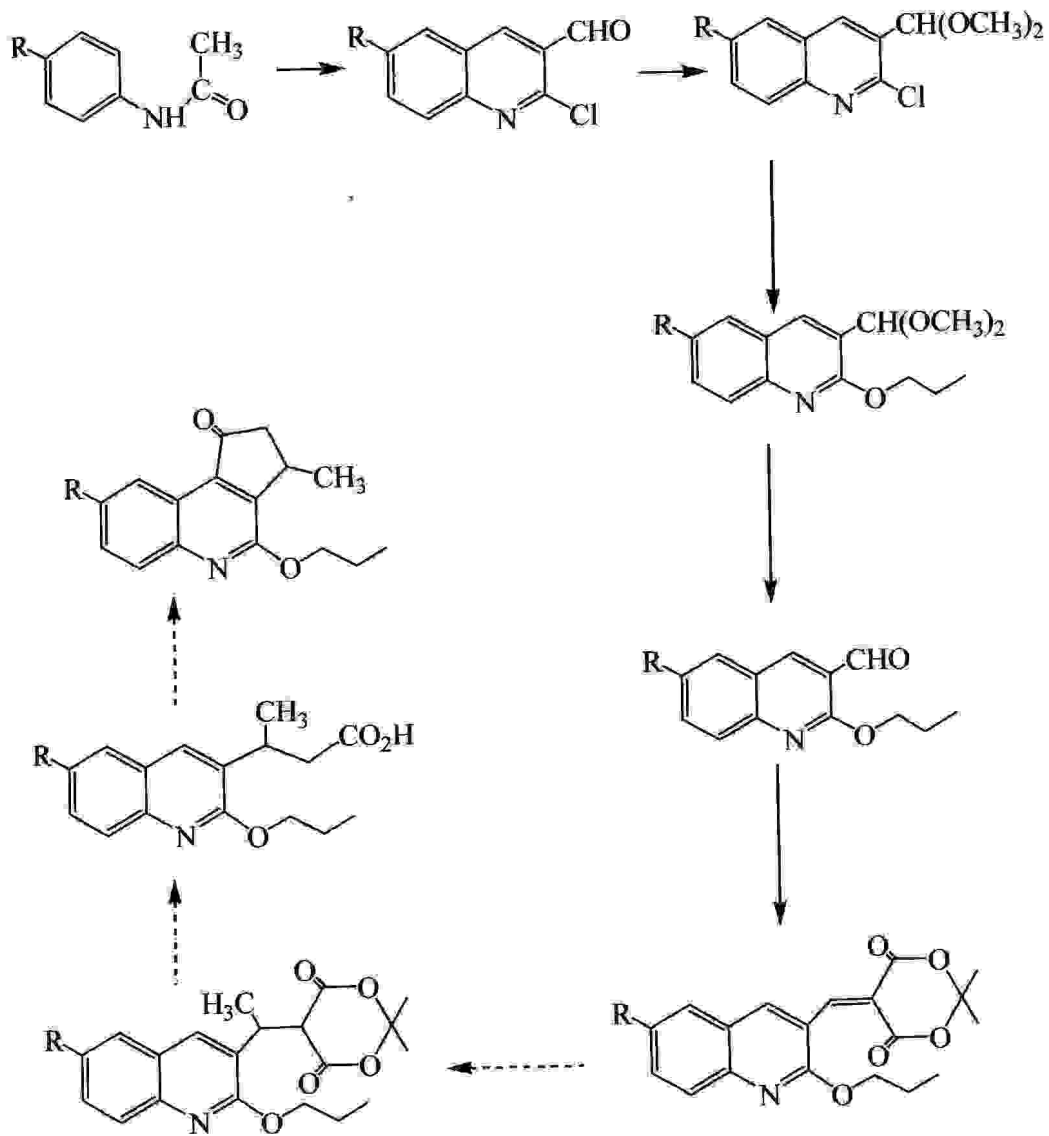
- En lisant les travaux de la littérature, notre attention est attirée par une des réactions mises au point par **Iwao Chujo**<sup>1</sup> et ses collaborateurs qui a permis de synthétiser des quinoléines cyclopentanone, comme le montre le schéma réactionnel ci-dessous.



- Les recherches bibliographiques ont montré aussi que les quinoléines substituées en position 2 par un pentoxy ou un méthoxy révèlent un intérêt thérapeutique important<sup>2</sup>.

- La stratégie suivie dans nos premiers travaux, consiste à masquer la position 2 des quinoléines pour obtenir les quinolones afin d'éviter l'alkylation à cette position quand on ajoute l'iodure de méthyle magnésium. L'expérience a montré que les quinolones sont insolubles dans les différents solvants, ce qui gêne la continuité des synthèses entamées, pour cela il nous a semblé intéressant de remplacer le chlore en position 3 de la quinoléine par un groupement O-propyle, ceci va faciliter la dissolution des dérivés qui seront obtenus. En effet, la série de produits obtenus cette fois-ci est très soluble et leurs caractérisations RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  a été effectuée dans le chloroforme. Puis nous avons adopté la même stratégie effectuée dans le deuxième chapitre, pour arriver à l'acide quinoléique attendu. Puis nous envisageons une cyclisation en position 4 pour former un cyclopentanone comme le montre le schéma réactionnel général suivant:

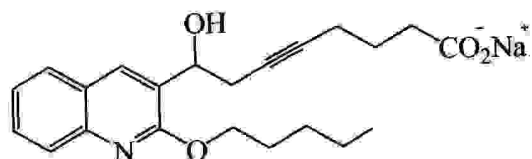
**Schéma réactionnel général :**



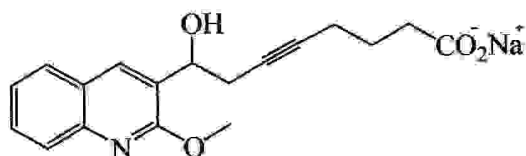
R = H, CH<sub>3</sub>

## L'intérêt Biologique

- Dans sa thèse de doctorat de l'université de Rennes I, **CAIJO Frédéric**<sup>2</sup> a synthétisé des dérivés quinoléiques ci-dessous (1) et (2), qui sont des analogues du 8 (S)-HETE et il a étudié leur interaction avec les PPARs en vue d'applications thérapeutiques. Les Peroxisomes Proliferator Activated Receptors (PPARs) ont été découverts il y a une dizaine d'années. Il existe 3 isotypes PPARs :  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ . Il semble que PPAR  $\alpha$  soit impliqué dans l'activation de gènes liés au catabolisme des lipides. Quant à PPAR  $\gamma$ , son rôle semble être prépondérant dans le stockage des lipides. Ces molécules testées sur les PPARs puis comparées aux antidiabétiques connus tel que la Rosiglitazone, ont donné des résultats très encourageants *in vitro* mais ils doivent être améliorés pour les tests *in vivo*.

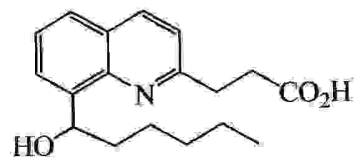


**8-hydroxy-8-(2-pentyloxyquinoléine-3-yl)oct-5-ynoate de sodiure**  
(1)



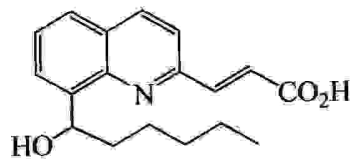
**8-hydroxy-8-(2-méthoxy-quinoléine-3-yl)oct-5-ynoate de sodium**  
(2)

- L'équipe de **R. Grée** a mis au point la synthèse de nouveaux analogues des métabolites d'acide gras polyinsaturés<sup>3</sup> (3) et (4), au moyen d'une séquence courte et efficace, l'étude préliminaire de leur activité a montré des propriétés biologiques utiles, comme inhibiteurs d'agrégation des plaquettes du sang. Ces métabolites d'acide gras sont des dérivés quinoléiques.



**acide 3-[8-(1-Hydroxy-hexyl)-quinoléin-2-yl]-propionique**

(3)



**acide 3-[8-(1-Hydroxy-hexyl)-quinoléin-2-yl]-acrylique**

(4)

## *Résultats et Discussion*

## 2) Résultats et discussion

### a) Protection de la fonction aldéhyde

- La substitution du Chlore en position 2 par le propylate de sodium nécessite la protection de la fonction Aldéhyde sous forme d'acétal pour éviter toute attaque sur le carbonyle de cette dernière. Le réactif de choix utilisé pour cette protection est l'orthoformiate de méthyle. Cette opération a été effectuée par chauffage à reflux des 2-Chloro-3-Formyl quinoléines et l'orthoformiate de méthyle pendant 8 heures dans le méthanol. La réaction est catalysée par le nitrate d'ammonium comme le montre le schéma (1).

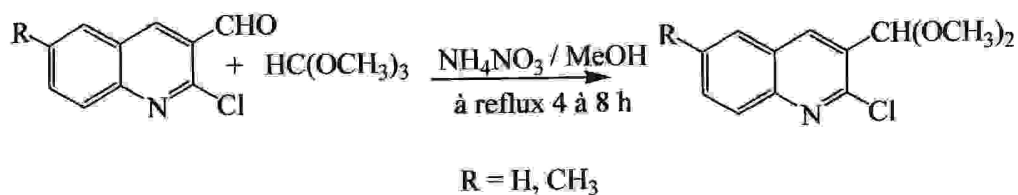


Schéma (1)

- Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole avec les proportions 5/95 puis 10/80.

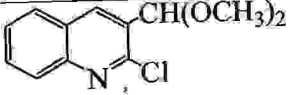
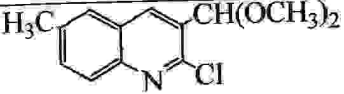
- Les propriétés physiques des produits attendus ainsi que leur rendement sont résumés dans le tableau N° 1 suivant :

Composé	Structure	Pfu°C	Rdt %
1-a		60°	81%
1-b		64°	65%

Tableau N° 1

- Les données spectroscopiques RMN du proton, RMN du carbone 13 sont en accord avec les 2 acétals (1-a) et (2-b) obtenus.

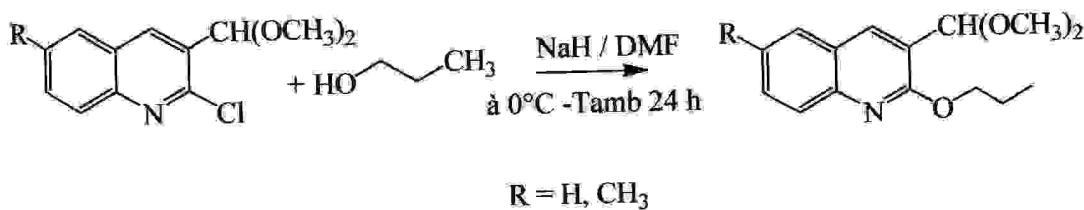
- Les valeurs des déplacements chimiques des principaux protons sont rassemblées dans le tableau N° 2 suivant :

Composé	Structure	Déplacement chimique des protons en ppm			
		CH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	2(OCH <sub>3</sub> )
1-1		5,73	8,42	-	3,45
1-2		5,70	8,32	2,52	3,43

**Tableau N° 2**

### b) l'addition du Propanol-1

- Après la protection de la fonction aldéhyde, la propylation se fait avec du propylate de sodium qui est généré à partir du propanol-1 et du NaH comme base. L'addition du propanol-1 sur l'hydrure de sodium se fait à 0°C et s'ajoute goutte à goutte dans une solution de DMF. A cette dernière on ajoute une solution de la quinoléine dans le Diméthyle formamide. Le mélange réactionnel est abandonné toute une nuit sous agitation dans les mêmes conditions. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole avec les proportions 1/9 puis 2/8.



**Schéma (2)**

- Les propriétés physiques des produits préparés ainsi que leur rendement sont résumés dans le tableau N° 3 suivant :

Composé	Structure	Pfu°C	Rdt %
2-a		-	90%
2-b		53°	95%

**Tableau N° 3**

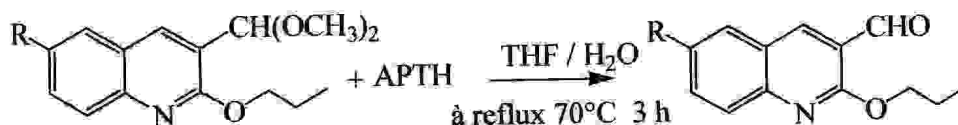
- Toutes les données spectroscopiques sont en accord avec les structures des composés (2-a) et (2-b). Les valeurs des déplacements chimiques des principaux protons sont rassemblées dans le tableau N° 4 suivant :

Composé	Structure	Déplacement chimique des protons en ppm					
		CH(OMe) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
2-a		5,67	-	3,42	4,48	1,88	1,07
2-b		5,65	2,48	3,42	4,46	1,87	1,07

**Tableau N° 4**

**c) L'hydrolyse**

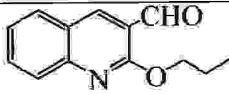
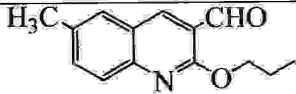
- La déprotection de l'acétal se fait par hydrolyse en chauffant à 70°C, dans une solution de THF et H<sub>2</sub>O et en utilisant comme catalyseur l'acide *para*-toluènesulfonique durant 3 heures. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole avec les proportions 1/9 puis 2/8.



R = H, CH<sub>3</sub>

**Schéma (3)**

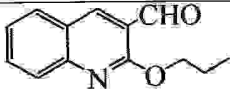
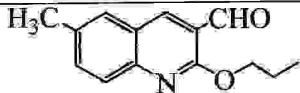
Les résultats obtenus sont portés dans le **tableau N°5** ci-après :

Composé	Structure	Pfu°C	Rdt %
3-a		-	95%
3-b		84,2°C	90%

**Tableau N° 5**

- Les structures des produits préparés (3-a) et (3-b) sont confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ).

- Les valeurs des déplacements chimiques des principaux protons sont rassemblées dans le **tableau N° 6** suivant :

Composé	Structure	Déplacement chimique des protons en ppm				
		CHO	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
3-a		10,50	-	4,54	1,92	1,10
3-b		10,49	2,48	4,52	1,91	1,09

**Tableau N° 6**

#### d) La condensation

- Après l'hydrolyse de l'acétal, la fonction aldéhyde est condensée avec l'acide de Meldrum dans la pyridine pour conduire à une oléfine dérivée de cet acide. Nous avons utilisé la même méthode effectuée auparavant (2<sup>em</sup> chapitre) pour cette condensation et nous avons obtenu une oléfine dérivée de l'acide de Meldrum (4-a) dans le cas de la quinoléine simple.

Mais lorsque la condensation de cet acide a été effectuée avec une quinoléine substituée en position 6 par un groupement méthyle, le résultat est tout à fait différent et nous avons obtenu un Diacide quinoléique (**4-b**), sa structure a été confirmée par RMN  $H^1$  (400 MHz) et 2D (COSY, HSQC) et RMN  $C^{13}$  comme le montre le schéma (4)

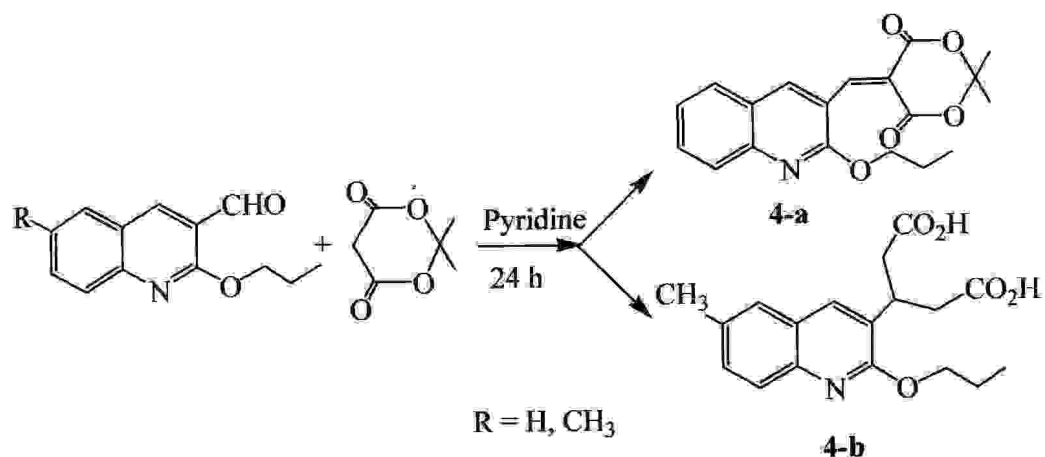


Schéma (4)

- Les produits (**4-a**) et (**4-b**), sont obtenus à l'état pur après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole avec différents graduants. Les rendements sont respectivement 70% pour le (**4-a**) et 21% pour le (**4-b**).

Les points de fusion et les rendements sont rassemblés dans le **tableau N° 7** suivant :

Composé	Structure	Pfu°C	Rdt %
4-a		-	70
4-b		133°C	21

**Tableau N° 7**

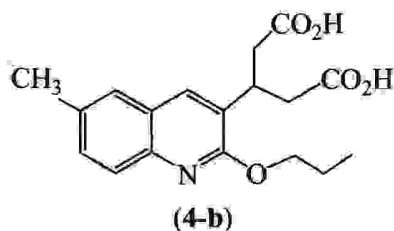
Les valeurs des déplacements chimiques des principaux protons sont rassemblées dans le tableau N° 8 suivant :

Composé	Structure	Déplacement chimique des protons en ppm					
		C <sub>3</sub> -CH=	2(CH <sub>3</sub> )	C <sub>3</sub> .CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
4-a		8,79	1,84	-	4,50	1,88	1,06
4-b		C <sub>3</sub> -CH	2(CH <sub>2</sub> )	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
		3,91	2,87 et 2,77	2,45	4,43	1,89	1,11

**Tableau N° 8**

- L'étude du tableau ci-dessus, montre dans le cas de l'oléfine (4-a) que les 2 méthyles du motif cycle de Meldrum, sont équivalents chimiquement et résonnent à 1,84 ppm sous forme d'un singulier d'une forte intensité et le proton oléfinique en position 9 résonne à 8,79 ppm sous forme d'un doublet ( $J=0,9\text{Hz}$ ).

- Dans le cas du composé (4-b), nous avons remarqué l'absence des 2 méthyles du cycle de Meldrum et l'apparition d'un signal sous forme de quintuplet attribué au (H-C<sub>9</sub>) et deux signaux sous forme de doublet de doublet à 2,87 ppm et 2,77 ppm attribué à 2CH<sub>2</sub> en  $\alpha$ - de 2 carbonyles d'acide ce qui confirme la structure d'un diacide (4-b).



L'explication de l'obtention de cet diacide peut être schématisée par le mécanisme proposé suivant : a notre avis elle passe par 2 étapes

- Etape de condensation de 2 molécules d'acide de Meldrum, suivie
- d'une étape d'hydrolyse et de décarboxylation c'est-à-dire le départ de 2 molécules de dioxyde de carbone. Comme le montre le schéma (5) suivant :

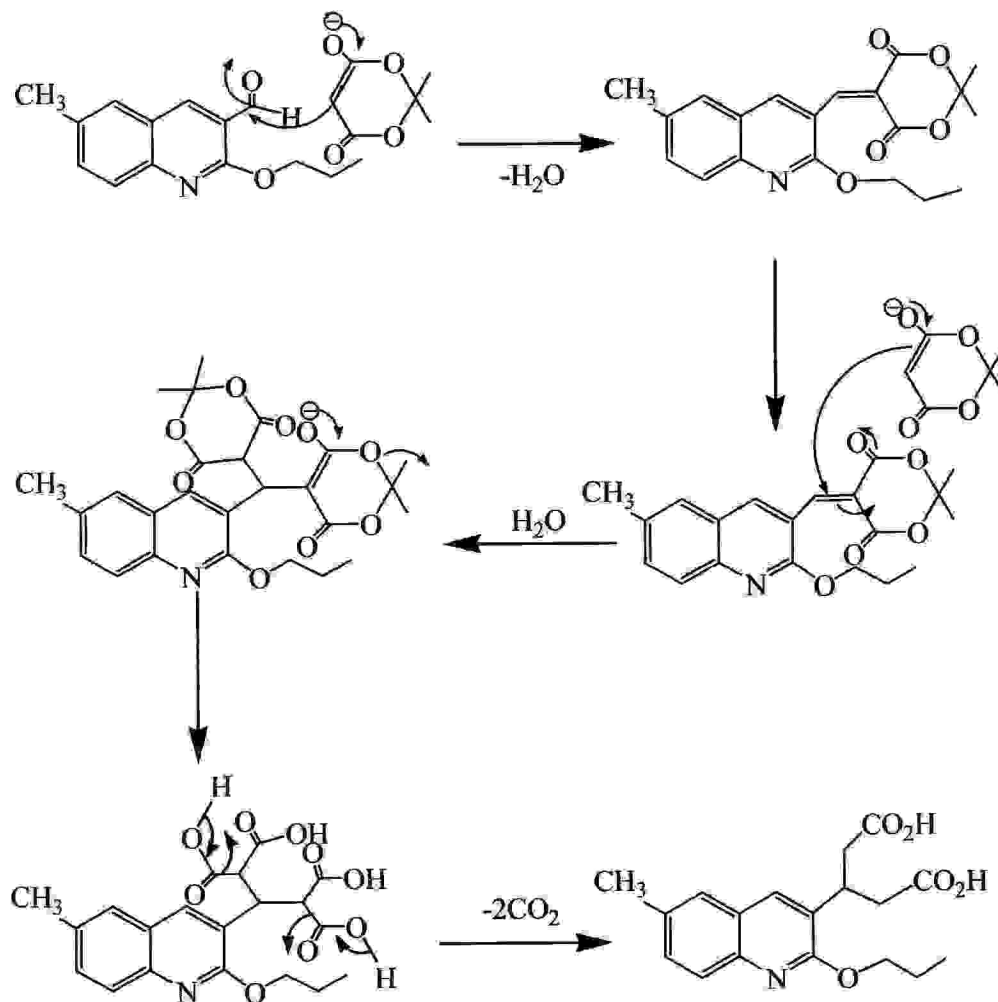


Schéma (5)

## Conclusion

- Nous avons essayé dans cette 3<sup>ème</sup> partie de ce mémoire de préparer des cyclopentanones quinoléines qui ont révélé une activité biologique intéressante selon les travaux de la littérature, faute de temps nous n'avons pas réussi à atteindre notre but. Mais nous avons réussi à préparer l'intermédiaire clé qui est l'oléfine dérivée de l'acide de Meldrum, le restant des étapes pour l'obtention du cyclopentanone quinoléique ne dépasse pas trois étapes qui sont l'alkylation suivie de l'hydrolyse et enfin la cyclisation, ceci dans le cas de la quinoléine simple. Par contre dans le cas de la quinoléine substituée en position 6 par un méthyle nous avons abouti à un diacide original, à notre connaissance qui n'a pu être synthétisé auparavant, d'ailleurs c'est le cas de tous les intermédiaires que nous avons obtenus dans ce chapitre.

# *Partie expérimentale*

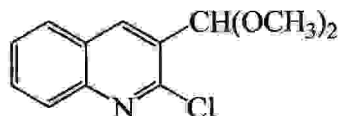
### 3) Partie expérimentale

#### a) Protection de la fonction aldéhyde

##### Méthode générale

- Dans un ballon de 100 ml équipé d'un Barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit 1g (5,2 mmole) de 2-Chloro-3-formyl quinoléine et 1,72 ml soit 4 eq de l'ortho formiate de méthyle, en solution dans 7 ml de méthanol. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 8 heures. On neutralise avec 5 ml de carbonate de sodium  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1/3 N). Le mélange réactionnel est épuisé à l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , après filtration et distillation du solvant sous vide, le produit brut de la réaction est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (1/9 et 2/8).

#### 1) 2-Chloro-3-Acétal-quinoléine :



**1a**

- A partir de 1 g (5,22 mmole) de 2-chloro-3-formyl quinoléine et 1 ml soit 1,2 eq de l'ortho formiate de méthyle en solution dans 7 ml de méthanol, on obtient après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice 0,94 g de l'acétal **1a**.

- Cristaux jaune clair

- Rdt = 81%

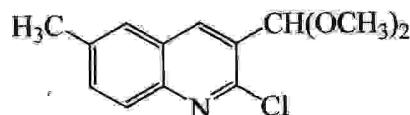
- Rf = 0,25 (Acétate d'éthyle / éther de pétrole : 1/9)

- Pfu = 60°C

- **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :** 8,42 (s, 1H, H-C<sub>4</sub>); 8,03 (dd, 1H, J=8,5 Hz, J=1,2 Hz, H-C<sub>8</sub>); 7,87 (dd, 1H, J=8,2 Hz, J=1,5 Hz, H-C<sub>5</sub>); 7,75 (ddd, 1H, J=8,5 Hz, J=7,0 Hz, J=1,5 Hz, H-C<sub>7</sub>); 7,58 (ddd, 1H, J=8,2 Hz, J=7,0 Hz, J=1,2 Hz, H-C<sub>6</sub>); 5,73 (s, 1H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ); 3,45 (s, 6H,  $(\text{OCH}_3)_2$ ).

- **RMN  $C^{13}$  (100 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm :** 149,35(Cquat,  $C_2$ ); 147,48 (Cquat,  $C_{4a}$ ); 137,27 (H- $C_4$ ); 130,89 (H- $C_7$ ); 129,25 (Cquat,  $C_{8a}$ ); 128,25 (H- $C_8$ ); 128,08 (H- $C_5$ ); 127,25 (H- $C_6$ ); 126,74 (Cquat,  $C_3$ ); 100,40 ( $\underline{CH}$  ( $OCH_3$ )<sub>2</sub>); 53,90 ( $CH(OCH_3)_2$ ).

2) 2-Chloro-3-diméthoxyméthyl-6-méthyl-quinoléine :



**1b**

- A partir de 1 g (4,86mmole) de 2-chloro 3-formyl 6-méthyl quinoléine et 1,72 ml de l'ortho formiate de méthyle soit 4 eq en solution dans 11 ml de méthanol, on obtient 0,793 g de l'acétal attendu **1b** après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (1/9 et 2/8).

- Cristaux blanc

- Rdt = 65%

- Rf = 0,33 (acétate d'éthyle / éther de pétrole 1/9)

- Pfu = 64°C

- **RMN  $H^1$  (400 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm :** 8,32 (t large, 1H,  $J=1,0$  Hz, H- $C_4$ ); 7,91 (d, 1H,  $J=8,6$  Hz, H- $C_8$ ); 7,61 (m. n. a, 1H, H- $C_5$ ); 7,56 (dd large, 1H,  $J=8,6$  Hz,  $J=2,0$ Hz, H- $C_7$ ); 5,70 (d, 1H,  $J=0,6$  Hz,  $\underline{CH}$ ( $OCH_3$ )<sub>2</sub>); 3,43(s, 6H,  $CH(OCH_3)_2$ ); 2,52 (d, 3H,  $J=0,8$  Hz,  $C_6-CH_3$ ).

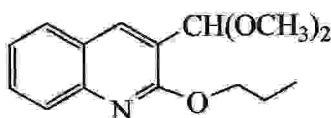
- **RMN  $C^{13}$  (100 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm :** 148,42(Cquat,  $C_{8a}$ ); 146,07 (Cquat,  $C_2$ ); 137,28 (Cquat,  $C_6$ ); 136,60(H- $C_4$ ); 133,13 (H- $C_7$ ); 129,12 (Cquat,  $C_3$ ); 127,88 (H- $C_8$ ); 126,90 (H- $C_5$ ); 126,79 (Cquat,  $C_{4a}$ ); 100,51 ( $\underline{CH}$  ( $OCH_3$ )<sub>2</sub>); 53,88 ( $OCH_3$ )<sub>2</sub>; 21,59 ( $C_6-CH_3$ ).

## b) Préparation de l'éther propyle-acétal quinoléique

### Méthode générale

- Dans un bi-col de 100 ml sec, équipé d'un Barreau magnétique et d'un réfrigérant relié à une valve à huile et d'un septum, on introduit sous argon 404 mg (2,10 mmole) soit 8 eq de l'hydruure de sodium NaH en suspension dans de l'huile minérale (60%). On introduit quelques ml d'éther de pétrole anhydre de manière à couvrir la totalité de la suspension, puis on agite pendant 2 à 3 min pour dissoudre l'huile minérale dans l'éther de pétrole et on aspire le liquide avec une pipette Pasteur munie d'un bout de coton de manière à empêcher l'aspiration de la poudre de l'hydruure de sodium. On refait la même opération 2 fois de manière à s'assurer de la dissolution totale de cette huile. Puis on laisse sécher sous courant d'argon, jusqu'à l'obtention d'une poudre fine grise, et on introduit 2 ml de DMF distillé et conservé sur tamis moléculaire. Le montage réactionnel est plongé dans un bain de glace, et on additionne goutte à goutte 190 $\mu$ l (1,2 eq) du propanol-1. Lorsque l'addition est terminée, le mélange réactionnel est abandonné pendant 10 min sous agitation à 0°C. Après cela, on ajoute 500 mg (2,1 mmole) de quinoléine acétal en solution dans 4 ml de DMF goutte à goutte. Puis la réaction est abandonnée pendant une nuit dans les mêmes conditions. On épuise avec une solution de carbonate de sodium Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1/3N), et on ajoute l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, après filtration et distillation du solvant sous vide. Le produit brut obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice, en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle éther de pétrole avec les proportions 1/9 puis 2/8.

### 1) 3-Diméthoxyméthyl- 2-propoxy-quinoléine :



2a

- A partir de 500 mg (2,1 mmole) de l'acétal 1a et de 190 $\mu$ l soit 1,2 eq de propanol-1 et après purification, on obtient 495 mg du produit 2a.

- Liquide jaune clair

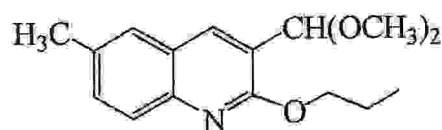
- Rdt = 90%

- Rf = 0,27 (acétate d'éthyl / éther de pétrole : 1/9)

- **RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** : 8,20 (t large, 1H, J=1,0 Hz, H-C<sub>4</sub>); 7,82 à 7,80 (m. n. a, 1H, H-C<sub>8</sub>); 7,74 (dd large, 1H, J=8,0 Hz, J=1,5 Hz, H-C<sub>5</sub>); 7,60 (ddd, 1H, J=8,4 Hz, J=7,0 Hz, J=1,5 Hz, H-C<sub>7</sub>); 7,36 (ddd, 1H, J=8,1 Hz, J=7,0 Hz, J=1,2 Hz, H-C<sub>6</sub>); 5,67 (d, 1H, J=0,6 Hz, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4,48 (t, 2H, J=6,6 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3,42 (s, 6H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,88 (q t, 2H, J=7,4 Hz, J=6,6 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,07 (t, 3H, J=7,4 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

- **RMN C<sup>13</sup> (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** : 159,74 (Cquat, C<sub>2</sub>); 146,46 (Cquat, C<sub>4a</sub>); 136,08 (H-C<sub>4</sub>); 129,64 (H-C<sub>7</sub>); 127,96 (H-C<sub>5</sub>); 126,81 (H-C<sub>8</sub>); 124,63 (Cquat, C<sub>8a</sub>); 123,99 (H-C<sub>6</sub>); 121,94 (Cquat, C<sub>3</sub>); 99,08 (CH (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 67,64 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 53,82 (CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 22,32 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 10,68 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

2) 3-Diméthoxyméthyl-6-méthyl- 2-propoxy-quinoléine :



**2b**

- A partir de 1,5 g (5,85mmole) de l'acétal **1b** et de 524 µl soit 1,2 eq de propanol-1 et après purification, on obtient 1,53 g du produit attendu **2b**.

- Poudre blanche

- Rdt = 95%

- Rf = 0,35 (acétate d'éthyle / éther de pétrole : 1/9)

- Pfu = 53°C

- **RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** : 8,12 (t large, 1H, J=0,9 Hz, H-C<sub>4</sub>); 7,71 (d large, 1H, J=8,5 Hz, H-C<sub>8</sub>); 7,53-7,49 (m. n. a, 1H, H-C<sub>5</sub>); 7,44 (ddqd, 1H, J=8,5 Hz, J=2,1 Hz, J=0,7 Hz, J=0,5 Hz, H-C<sub>7</sub>); 5,65 (d, 1H, J=0,7 Hz, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4,46 (t, 2H, J=6,6 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3,42 (s, 6H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,48 (s, 3H, C<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,87 (q t, 2H, J=7,4 Hz, J=6,6 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,07 (t, 3H, J=7,4 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

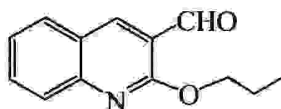
- **RMN C<sup>13</sup> (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** : 159,34 (Cquat, C<sub>2</sub>); 144,77 (Cquat, C<sub>8a</sub>); 135,57 (H-C<sub>4</sub>); 133,54 (Cquat, C<sub>6</sub>); 131,70 (H-C<sub>7</sub>); 127,07 (H-C<sub>5</sub>); 126,54 (H-C<sub>8</sub>); 124,59 (Cquat, C<sub>4a</sub>); 121,81 (Cquat, C<sub>3</sub>); 99,22 (CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 67,55 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 53,84 (CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 22,36 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 21,29 (C<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>); 10,69 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

### c) Deprotection de l'acétal(obtention de l'aldéhyde)

#### Méthode générale

- Dans un ballon de 100 ml équipé d'un Barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit 500 mg (1,91mole) de 3-Diméthoxyméthyl- 2-propoxy-quinoléine substitué ou non en solution dans 20 ml de THF, 8 ml d'eau distillée, puis on ajoute 33 mg (1,92mmole) d'acide *para*-toluènesulfonique soit 0,1 eq. Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 3 heures. Après refroidissement, on épuise à l'acétate d'éthyle et on lave à l'eau distillée 2 fois. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, après filtration et distillation du solvant, le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle éther de pétrole (1/9).

#### 1) 2-Propoxy -3-carbaldehyde-quinoléine :



**3a**

- A partir de 500 mg (1,92 mole) du produit **2a** et de 33 mg (1,92mmole) soit 0,1eq d'acide *para*-toluènesulfonique en solution dans 20 ml de THF et 8 ml d'eau distillée. Après purification, on obtient 391 mg de l'aldéhyde **3a** attendu.

- Liquide jaune clair

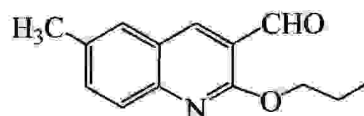
- **Rdt** = 95%

- **Rf**=0,35 (acétate d'éthyle / éther de pétrole : 1/9)

- **RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** : 10,50 (s, 1H, CHO); 8,57 (d large, 1H, J=0,5 Hz, H-C<sub>4</sub>); 7,85-7,81 (m. n. a, 2H, H-C<sub>5</sub>, H-C<sub>8</sub>); 7,72 (ddd, 1H, J=8,4 Hz, J=6,7 Hz, J=1,6 Hz, H-C<sub>7</sub>); 7,41 (ddd, 1H, J=8,0 Hz, J=6,9 Hz, J=1,1 Hz, H-C<sub>6</sub>); 4,54 (t, 2H, J=6,6 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,92 (qt, 2H, J=7,4 Hz, J=6,6 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,10 (t, 3H, J=7,4 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

- **RMN C<sup>13</sup> (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** : 189,48 (CHO); 161,21 (Cquat, C<sub>2</sub>); 149,06 (Cquat, C<sub>4a</sub>); 139,60 (H-C<sub>4</sub>); 132,47 (H-C<sub>7</sub>); 129,75 (H-C<sub>8</sub>); 127,21 (H-C<sub>5</sub>); 124,88 (H-C<sub>6</sub>); 124,26 (Cquat, C<sub>8a</sub>); 120,00 (Cquat, C<sub>3</sub>); 68,09 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 22,23 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 10,68 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

## 2) 6-Méthyl-2-Propoxy-3-carbaldehyde-quinoléine :



**3b**

- A partir de 1,448g (5,27 mmole) du produit **2b** et de 100 mg soit 0,1 eq d'acide *para*-toluènesulfonique en solution dans 33 ml de THF et 13 ml d'eau distillée. Après purification, on obtient 1,085 g de l'aldéhyde **3b** attendu.

- Cristaux vert pistache

- Rdt = 90%

- Rf = 0,37 (acétate d'éthyle / éther de pétrole : 1/9)

- Pfu = 84,2°C

- **RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** : 10,49 (s, 1H, CHO); 8,48 (s large, 1H, H-C<sub>4</sub>); 7,72 (d, 1H, J=8,5 Hz, H-C<sub>8</sub>); 7,60-7,56 (m. n. a, 1H, H-C<sub>5</sub>); 7,54 (ddd large, 1H, J=8,5 Hz, J=2,1 Hz, J=0,5 Hz, H-C<sub>7</sub>); 4,52 (t, 2H, J=6,6 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,48 (s, 3H, C<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,91 (qt, 2H, J=7,4 Hz, J=6,6 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,09 (t, 3H, J=7,4 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

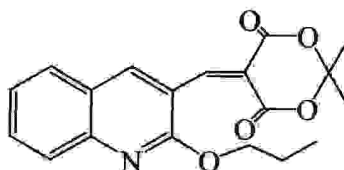
- **RMN C<sup>13</sup> (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** : 189,63 (CHO); 160,88 (Cquat, C<sub>2</sub>); 147,51 (Cquat, C<sub>8a</sub>); 138,96 (H-C<sub>4</sub>); 134,68 (H-C<sub>7</sub>); 134,59 (Cquat, C<sub>6</sub>); 128,62 (H-C<sub>5</sub>); 126,93 (H-C<sub>8</sub>); 124,25 (Cquat, C<sub>4a</sub>); 119,94 (Cquat, C<sub>3</sub>); 67,96 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 22,27 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 21,22 (C<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>); 10,69 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

## d) La Condensation

### Méthode générale

- Dans un ballon de 25 ml équipé d'un barreau magnétique, on introduit 500 mg (2,32 mmole) d'aldéhyde éther propyle quinoléique substitué ou non (**3a**) ou (**3b**) en solution dans 6 ml de pyridine. On ajoute 502 mg (1,5 eq) d'acide de Meldrum, le mélange réactionnel est abandonné à température ambiante sous agitation pendant 24 heures, puis on acidifie avec 5 ml d'HCl (1N) et on épuise avec le dichlorométhane puis on lave à l'eau distillée deux fois. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration et distillation du solvant sous vide, le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (1/9 et 2/8).

### a) 2,2-Diméthyl-5-(2-propoxy-quinoléin-3-ylméthène)-[1,3] dioxane-4,6-dione :



**4a**

- A partir de 500 mg (2,32 mmole) de l'aldéhyde **3a** et de 502 mg (3,48 mmole) soit 1,5 eq d'acide de Meldrum en solution dans 6 ml de pyridine. Après purification, on obtient 650 mg d'oléfine **4a**.

- Cristaux jaune clair

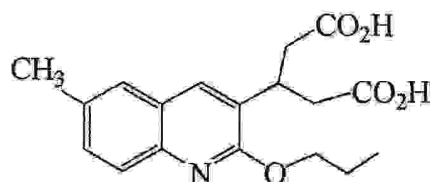
- Rdt = 70%

- Rf = 0,24 (acétate d'éthyle / éther de pétrole : 2/8)

- **RMN H<sup>1</sup> (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** : 8,92 (t large, 1H, J=1,0 Hz, H-C<sub>4</sub>); 8,79 (d, 1H, J=0,9 Hz, C<sub>3</sub>-CH=); 7,83-7,79 (m. n. a, 2H, H-C<sub>5</sub>, H-C<sub>8</sub>); 7,70 (ddd, 1H, J=8,4 Hz, J=6,9 Hz, J=1,5 Hz, H-C<sub>7</sub>); 7,41 (ddd, 1H, J=8,1 Hz, J=6,9 Hz, J=1,2 Hz, H-C<sub>6</sub>); 4,50 (t, 2H, J=6,8 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,88 (qt, 2H, J=7,4 Hz, J=6,8 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,84 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,06 (t, 3H, J=7,4 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

- **RMN  $C^{13}$  (100 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm** : 162,75 (Cquat,  $C_2$  ou  $\underline{CO}$ ); 159,87 (Cquat,  $C_2$  ou  $\underline{CO}$ ); 159,42 (Cquat,  $C_2$  ou  $\underline{CO}$ ); 151,90 ( $C_3-\underline{CH=C}$ ); 148,38 (Cquat,  $C_{8a}$ ); 143,22 (H- $C_4$ ); 132,38 (H- $C_7$ ); 129,29 (H- $C_8$ ); 127,10 (H- $C_5$ ); 124,80 (H- $C_6$ ); 124,04 (Cquat,  $C_{4a}$ ); 117,10 (Cquat,  $C_3$  ou  $C_3-\underline{CH=C}$ ); 116,61 (Cquat,  $C_3$  ou  $C_3-\underline{CH=C}$ ); 104,80 (Cquat,  $\underline{C(CH_3)_2}$ ); 68,52 ( $\underline{OCH_2-CH_2-CH_3}$ ); 27,74 ( $\underline{CH(CH_3)_2}$ ); 22,20 ( $\underline{OCH_2-CH_2-CH_3}$ ); 10,60 ( $\underline{OCH_2-CH_2-CH_3}$ ).

b) Acide 4-(6-Méthyl-2-propoxy-quinoléin-3-yl)-pentanedioïque :



**4b**

- A partir de 403mg (1,75 mmole) de l'aldéhyde **3b** et de 510 mg (3,54 mmole) soit 2 eq d'acide de Meldrum, en solution dans 6 ml de pyridine. Après purification on obtient 121 mg de diacide quinoléique **4b**.

- Cristaux jaune clair

- Rdt = 21%

- Rf = 0,5 (Acétate d'éthyle)

- Pfu = 133°C

- **LR (KBr;  $\nu$   $cm^{-1}$ )**: 3435 (bande large) enveloppé entre 3700 et 2000 (OH); 2967, 2925, 1709 (C=O); 1615, 1574, 1448, 1436, 1413, 1345, 1277, 1260, 825, 618.

- **RMN  $H^1$  (400 MHz;  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm** : 7,88 (s, 1H, H- $C_4$ ); 7,64 (d, 1H,  $J=8,5$  Hz, H- $C_8$ ); 7,50 (t large, 1H,  $J=1,0$  Hz, H- $C_5$ ); 7,41 (ddd, 1H,  $J=8,5$  Hz,  $J=2,0$  Hz,  $J=0,5$  Hz, H- $C_7$ ); 4,43 (t, 2H,  $J=6,5$  Hz,  $\underline{OCH_2-CH_2-CH_3}$ ); 3,91 (quantuplet, 1H,  $J=7,9$  Hz,  $J=6,9$  Hz,  $C_3-\underline{CH(CH_2)_2}$ ); 2,87 (dd, 2H,  $J=15,8$  Hz,  $J=7,9$  Hz;  $\underline{CH(CH_2CO_2H)_2}$ ); 2,77 (dd, 2H,  $J=15,8$  Hz;  $J=6,9$  Hz,  $\underline{CH(CH_2CO_2H)_2}$ ); 2,45 (s, 3H,  $C_6-\underline{CH_3}$ ); 1,89 (qt, 2H,  $J=7,4$  Hz,  $J=6,5$  Hz,  $\underline{OCH_2-CH_2-CH_3}$ ); 1,11 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz,  $\underline{OCH_2-CH_2-CH_3}$ ).

- **RMN  $C^{13}$  (100 MHz;  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm :** 175,63(CO); 161,20 (Cquat,  $C_2$ ); 145,04 (Cquat,  $C_{8a}$ ); 137,45 (CH-  $C_4$ ) ; 134,93 (Cquat,  $C_6$ ); 132,07 (CH-  $C_7$ ); 127,79 (Cquat,  $C_3$ ); 127,51 (CH-  $C_5$ ); 127,18 (CH-  $C_8$ ); 126,57 (Cquat,  $C_{4a}$ ); 68,84 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 38,96 (CH(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>); 35,45 (CH(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>); 23,47 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 21,32 ( $C_6$ -CH<sub>3</sub>); 11,32 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

# *Bibliographie*

## Bibliographie

- [1] - Iwao. Chujo; Y. Masuda; K. Fujino; S. Kato; T. Ogaza S-I. Mohri; M. Kasaji *Bioorg. Med. Chem.* 9 (2001) 3273-3286.
- [2] - CAIJO Frédéric, Thèse de Doctorat, *Université de Rennes*, 2004.
- [3] - I. Isseman, S. Green, *Nature*, 1990, 347, 645.
- [4] - Ali Hachem, <sup>a</sup> Yves Le Floch, <sup>a</sup> René, <sup>a,\*</sup> Chiara Cerletti, <sup>b</sup> Yves Rolland, <sup>c</sup> Serge Simonet<sup>d</sup> and Tony Verbeuren<sup>d</sup> *Tetrahedron Letters* 43 (2002) 5221-5223.

*Conclusion  
Générale*

## Conclusion Générale

Le travail présenté dans ce mémoire, entre dans le cadre d'un axe de recherche développé dans notre laboratoire et consacré à la synthèse et l'évaluation biologique de composés quinoléiques nouveaux. Il concerne la synthèse des quinoléines lactones réalisée avec des réactifs peu coûteux selon une stratégie simple et efficace, mise au point au laboratoire.

Ce travail confirme aussi tout l'intérêt de l'utilisation de 2-Chloro 3-Formyl quinoléine et de l'acide de Meldrum comme des précurseurs de synthèse.

L'hydrolyse de 2-Chloro 3-Formyl quinoléine en 3-Formyl quinolone a permis de masquer la position 2 de la quinoléine, afin d'éviter l'alkylation a ce niveau là ; quand on ajoute l'organomagnésien.

La condensation de 3-formylquinolones avec l'acide de Meldrum conduit à la formation des oléfines dérivées de cet acide avec de bons rendements.

Nous avons montré que l'addition de l'iodure de méthyle magnésium sur ces oléfines est totalement régiosélective, une addition 1,4 uniquement a été observée pour conduire avec de bons rendements, aux produits alkylés en position (9), rendements supérieurs à 70%

Le point fort de cette synthèse est dû à la modélisation par un nombre important de groupements alkylants, au niveau du carbone 9 de l'oléfine dérivée de l'acide de Meldrum, ce qui va nous permettre d'accéder à de nouvelles lactones quinoléiques.

Nous avons aussi obtenu un certain nombre d'intermédiaires clés, pour la synthèse des cyclopentanones quinoléiques, cependant faute de temps, ces synthèses n'ont pu être achevées.

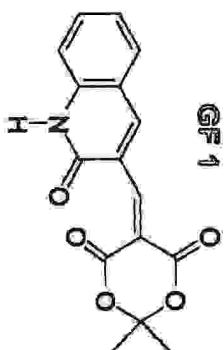
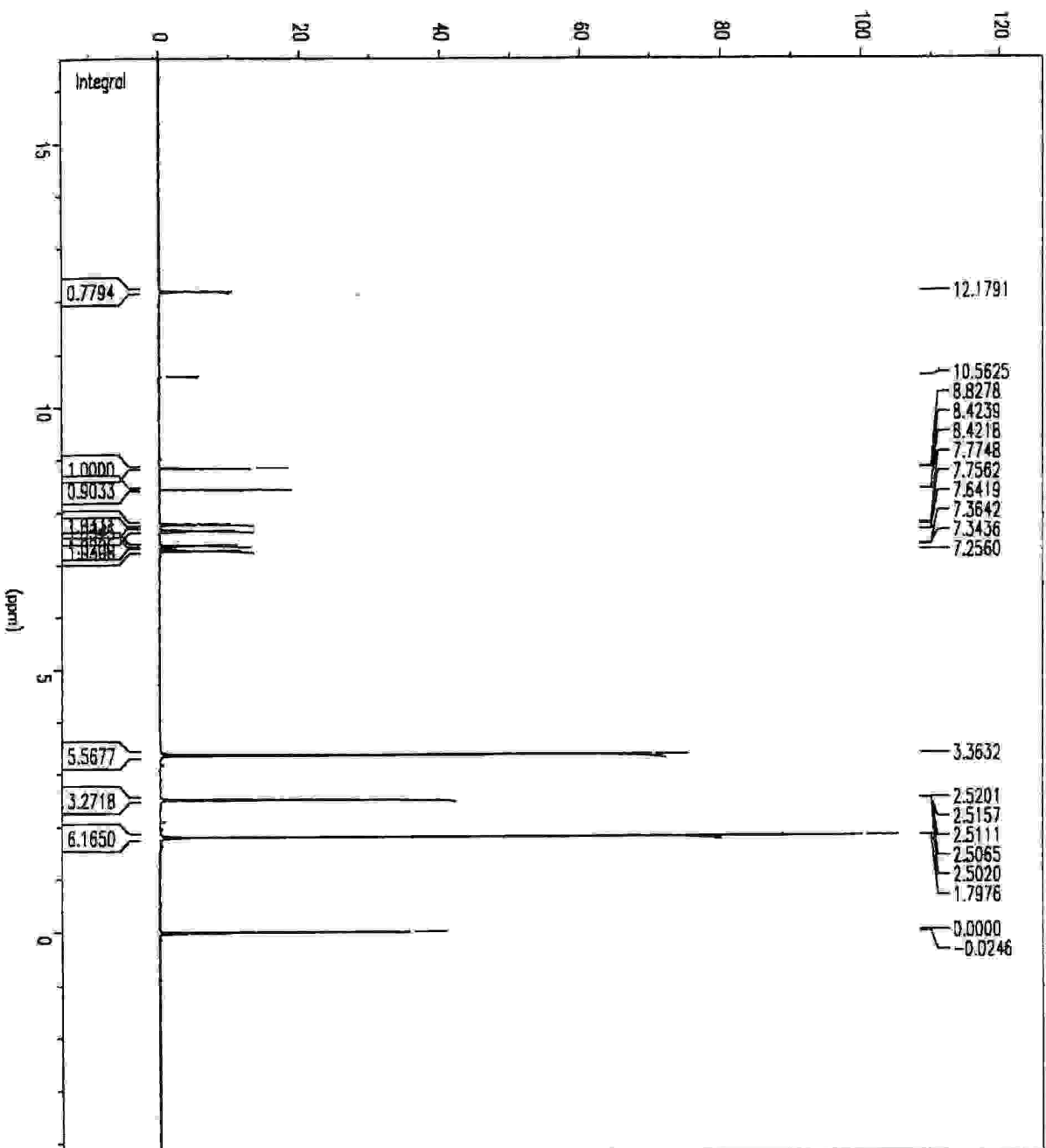
En conclusion, ce travail nous a permis d'obtenir les produits originaux suivants :

- Cinq oléfines dérivées de l'acide de Meldrum.
- Cinq produits alkylés quinoléiques.
- Cinq acides quinoléiques.
- Cinq quinoléines lactones.
- En plus des intermédiaires clés de la synthèse des cyclopentanones quinoléiques

obtenus.

A notre connaissance, ces produits n'ont jamais fait l'objet d'une synthèse dans les travaux de la littérature.

# *Annexes*



\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*

NAME : f-gf1

EXPNO : 12

PROCNO : 1

\*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*

BF1 : 400.1300000 MHz

BF2 : 400.1300000 MHz

DATE\_ : 05:12:24

DATE : Jul 15 2004

PROG : edit

LOCNOC : 21

NS : 8

NUCLEUS : 1H

PULPROG : zg30

RG : 715.0000000

RO : 20 Hz

SOLVENT : DMSO

SW : 20.8264 ppm

SWH : 8333.333 Hz

TD : 32768

TE : 300.0 K

SR : -1.66 Hz

\*\*\* 1D NMR Plot Parameters \*\*\*

ppm : 1.12

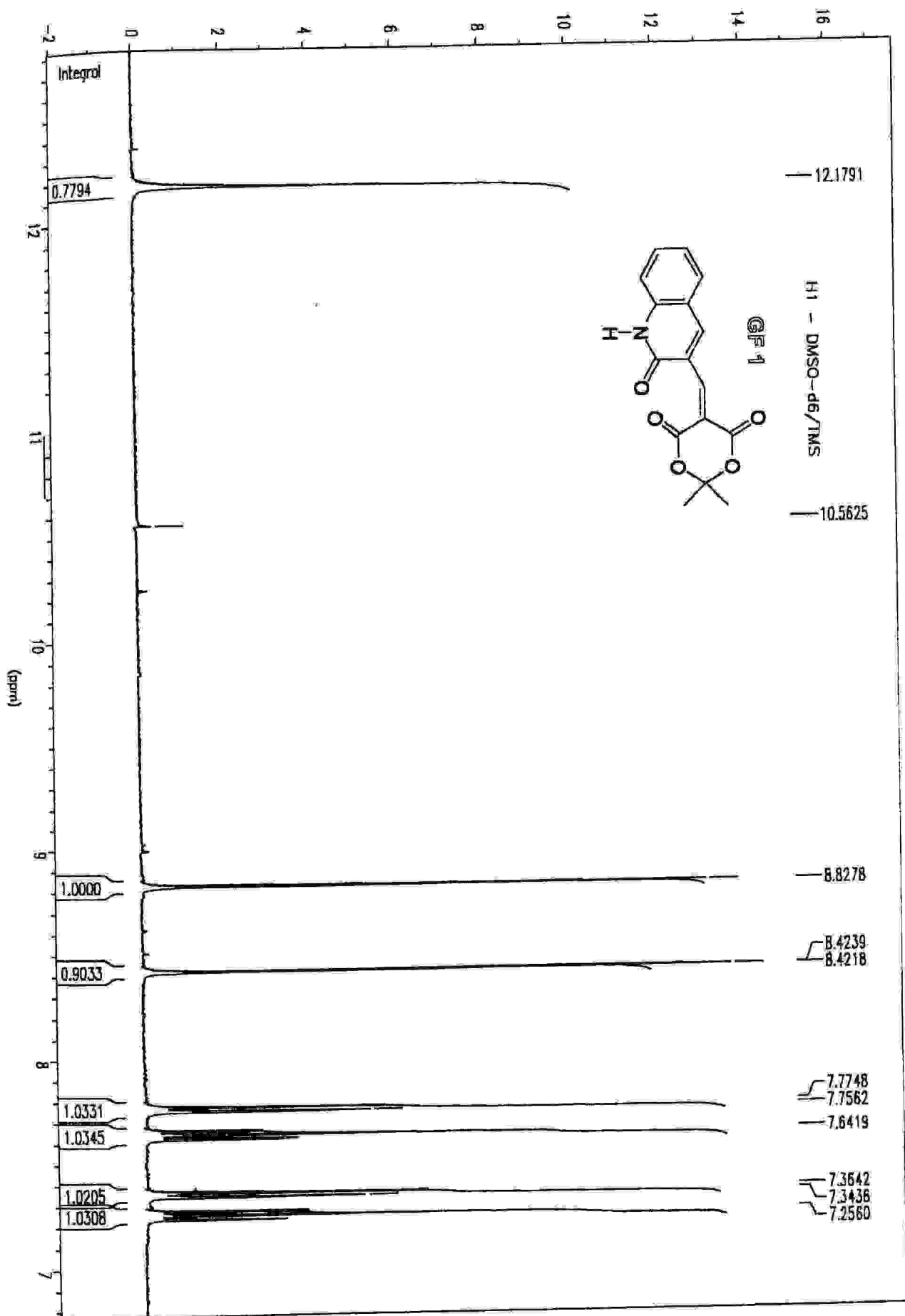
Hz : 447.46

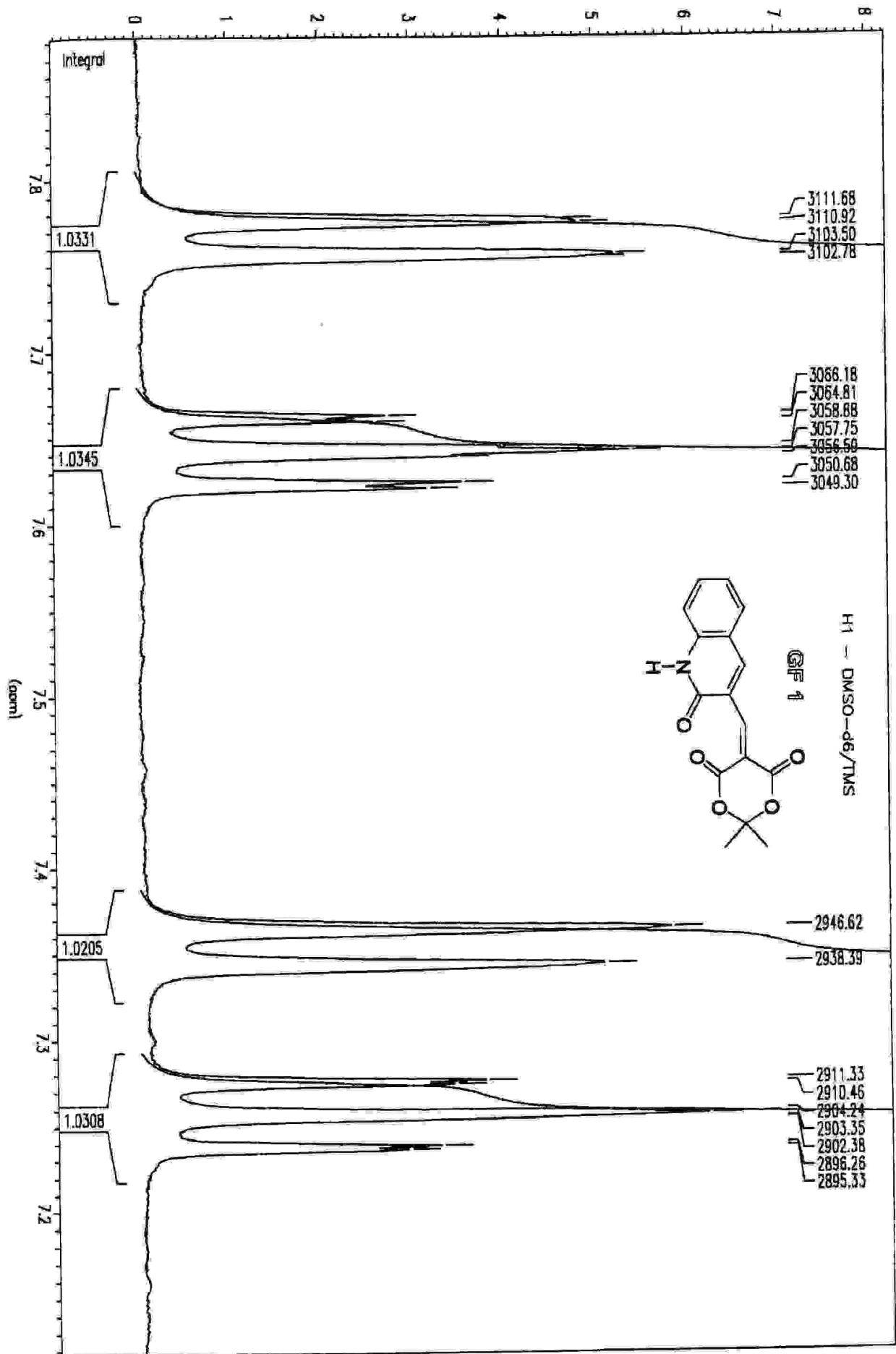
Veloc : 818.70

Rec : F1

MPSF : 1.0000000

Acq : 1.0000000





C13 - Dec. total H1  
 DMSO-d6/TMS

- 162.1257
- 159.9506
- 159.5600
- 149.3984
- 144.9185
- 140.0544
- 133.1590
- 129.6628
- 124.4700
- 122.5693
- 118.2420
- 117.5750
- 115.2458
- 109.0363
- 104.7594

- 40.0237
- 39.8147
- 39.6061
- 39.3976
- 39.1886
- 38.9800
- 38.7720
- 26.9561
- 24.8464
- 0.0002

\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*

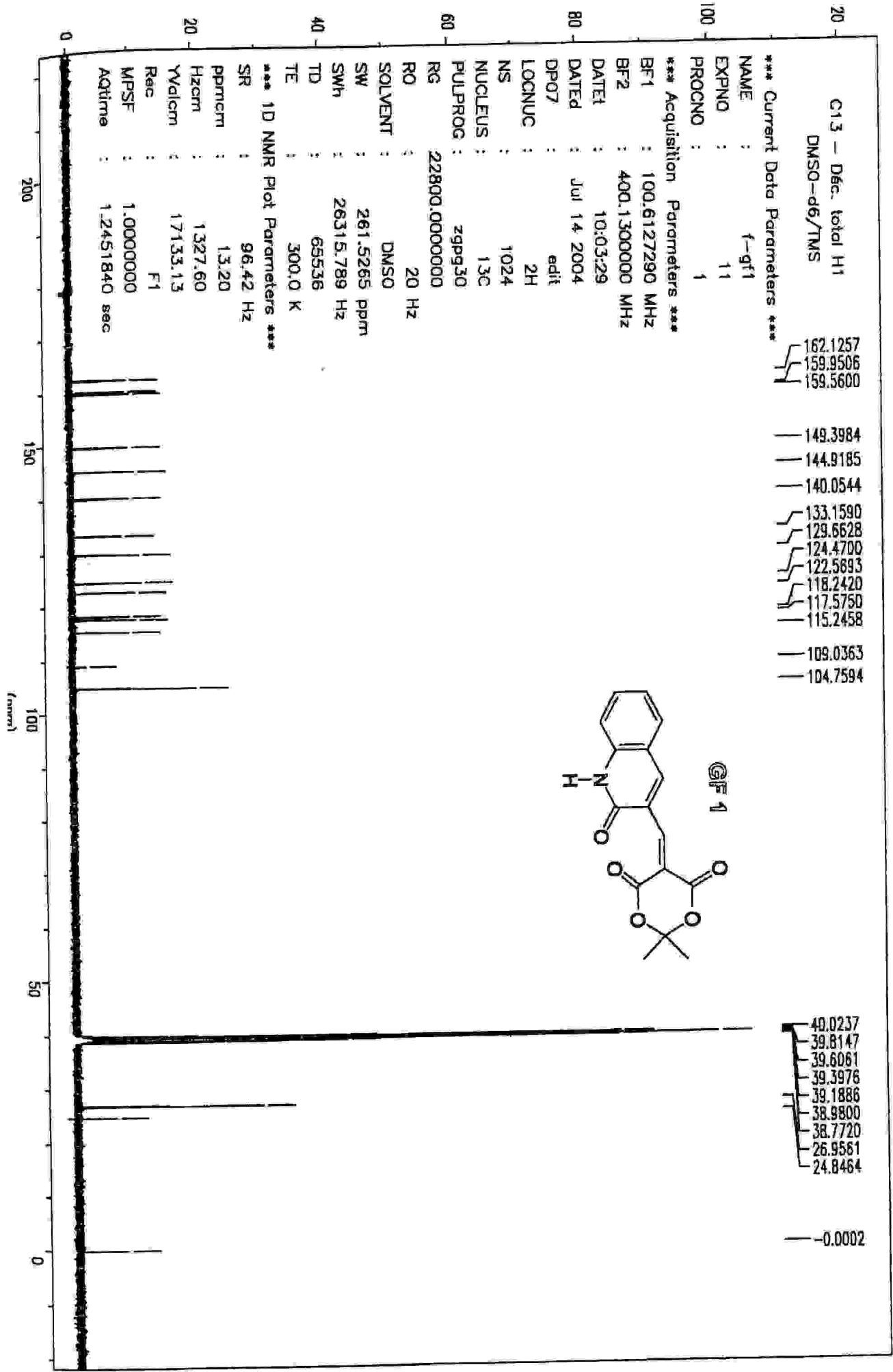
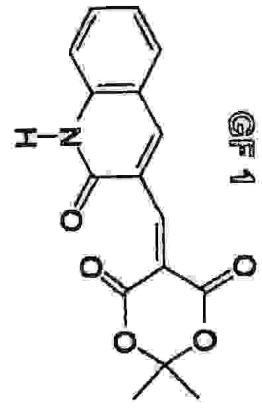
NAME : f-gf1  
 EXPNO : 11  
 PROCNO : 1

\*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*

BF1 : 100.6127290 MHz  
 BF2 : 400.1300000 MHz  
 DATE1 : 10:03:29  
 DATED : Jul 14 2004  
 DP07 : edit  
 LOCNUC : 2H  
 NS : 1024  
 NUCLEUS : 13C  
 PULPROG : zgpg30  
 RG : 22800.0000000  
 RO : 20 Hz  
 SOLVENT : DMSO  
 SW : 261.5265 ppm  
 SWH : 26315.789 Hz  
 TD : 65536  
 TE : 300.0 K

\*\*\* 1D NMR Plot Parameters \*\*\*

SR : 96.42 Hz  
 ppmcm : 13.20  
 Hzcm : 1327.60  
 YValcm : 17133.13  
 Rec : F1  
 MPSF : 1.0000000  
 Acqtime : 1.2451840 sec



C13 - DEPT 135  
DMSO-d6/TMS

\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*

NAME : f-gf1  
EXPNO : 10  
PROCNO : 1

\*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*

BF1 : 100.6127290 MHz  
BF2 : 400.1300000 MHz  
DATE\_ : 09:06:33  
DATED : Jul 14 2004  
DPO7 : edit

LOCNUC : 2H  
NS : 1024  
NUCLEUS : 13C  
PULPROG : dept135

RG : 6384.0000000  
RO : 20 Hz  
SOLVENT : DMSO

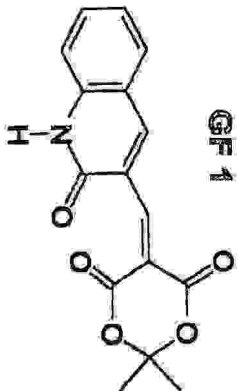
SW : 248.4527 ppm  
SWH : 25000.000 Hz  
TD : 65536  
TE : 300.0 K

\*\*\* 1D NMR Plot Parameters \*\*\*

SR : 96.41 Hz  
ppmcm : 13.36  
Hzcm : 1343.99

Yvalcm : 6160.07  
Rec : F1  
MPSF : 1.0000000  
Acqtime : 1.3107200 sec

149.3988  
144.9182  
133.1590  
129.6628  
122.5695  
115.2458



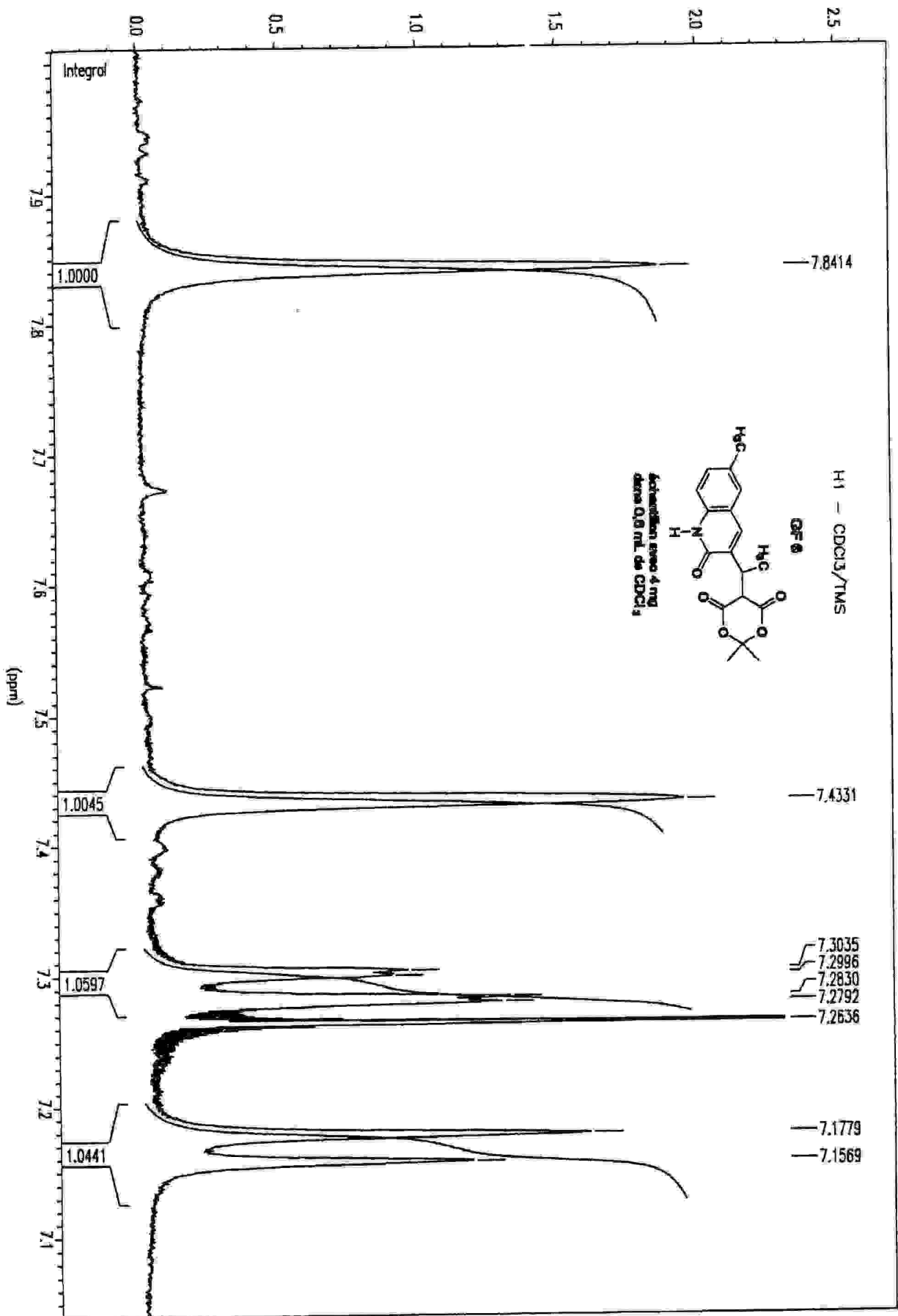
40.0772  
39.8654  
39.6549  
39.4502  
39.2365

26.9564  
24.8412

0.0000







\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*

NAME : t-gf6  
 EXPNO : 10  
 PROCNO : 1

\*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*

BF1 : 100.6127290 MHz  
 BF2 : 400.1300000 MHz  
 DATET : 22-07-17  
 DATED : Sep 02 2004  
 DP07 : edit  
 LOCNUC : 2H  
 NS : 3072  
 NUCLEUS : 13C  
 PULPROG : dept135  
 RG : 22800.0000000  
 RO : 20 Hz  
 SOLVENT : CDCl3  
 SW : 248.4527 ppm  
 SWH : 25000.000 Hz  
 TD : 65536  
 TE : 300.0 K

\*\*\* 1D NMR Plot Parameters \*\*\*

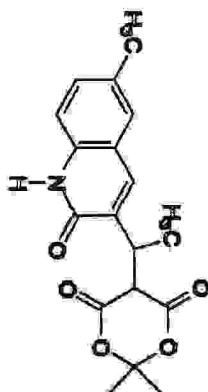
SR : 40.09 Hz  
 ppmcm : 13.33  
 Hzcm : 1341.07  
 Volcm : 2112.11  
 Rec : F1  
 MPPSF : 1.0000000  
 Acqtime : 1.3107200 sec

138.3085  
 131.4805  
 127.7663

114.9696

C13 - DEPT 135  
 DMSO-d6/TMS

③F6



échantillon avec 4 mg  
 dans 0,6 mL de CDCl3

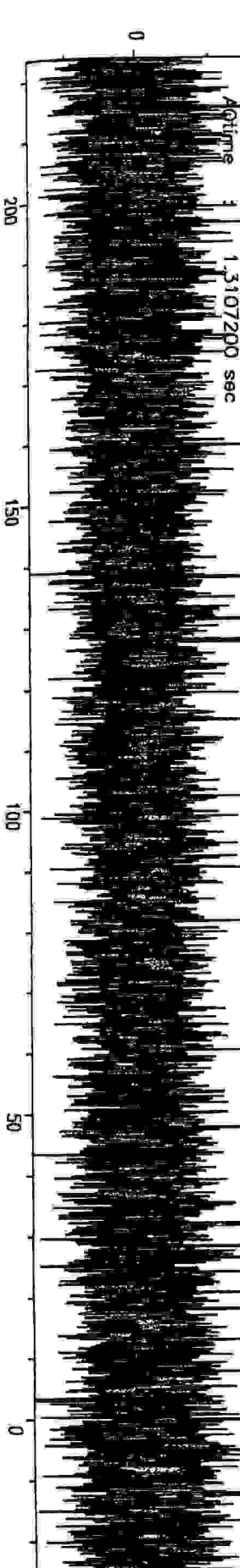
48.0493

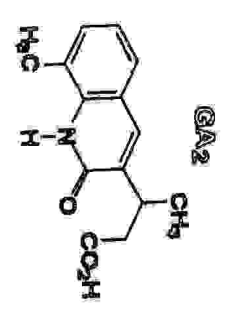
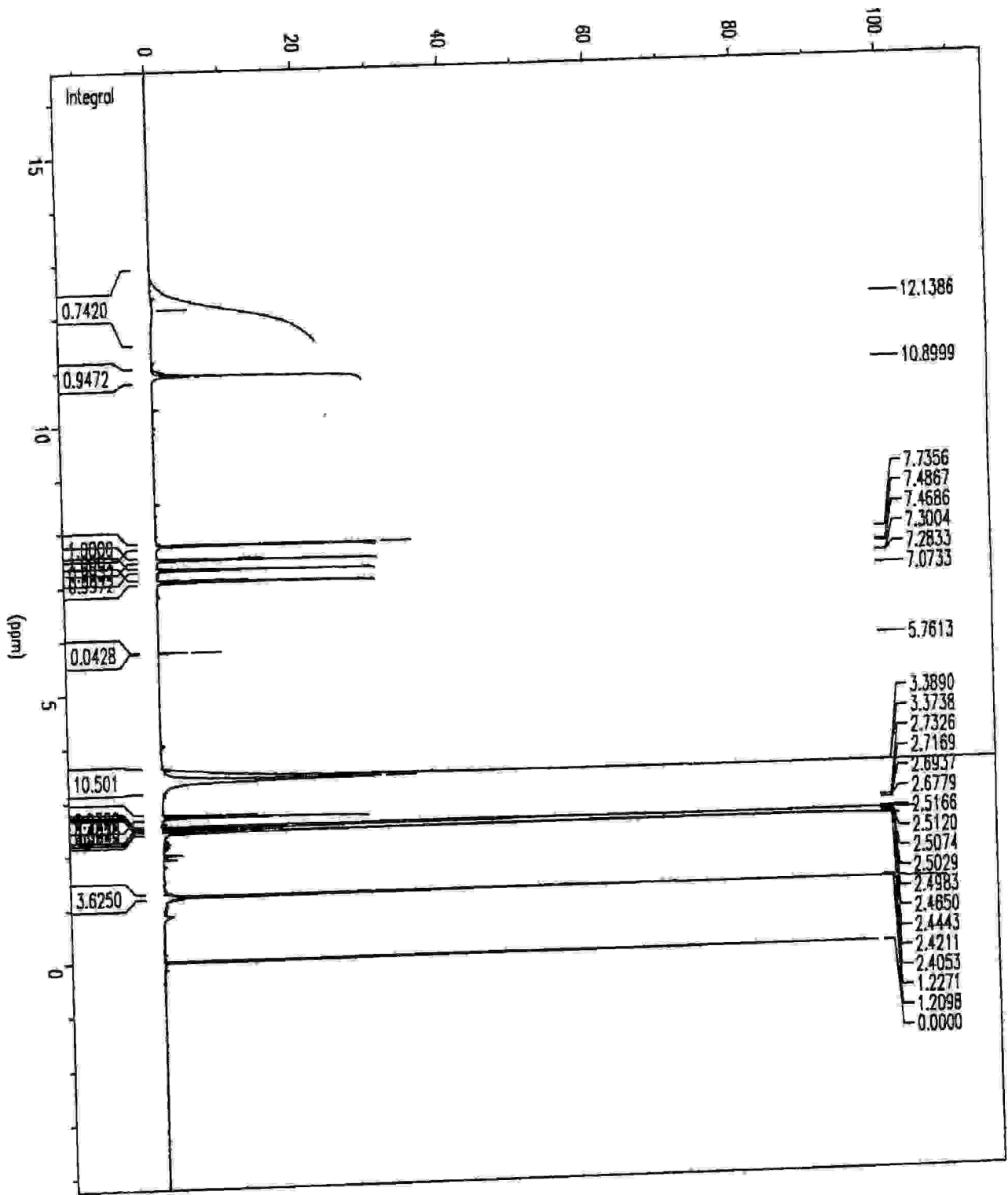
32.1896  
 28.3986  
 26.5356

20.9422

13.1816

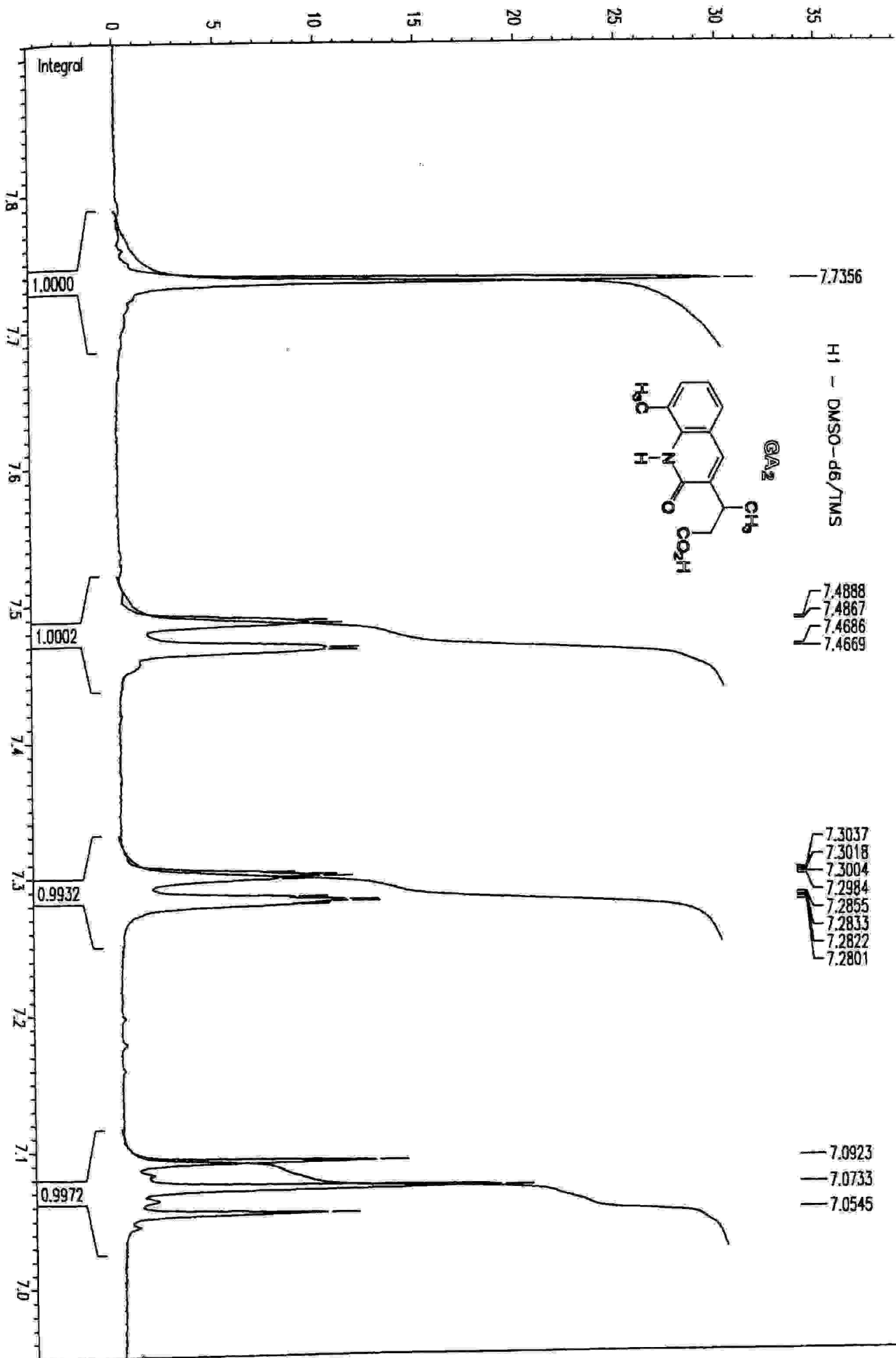
0.0001

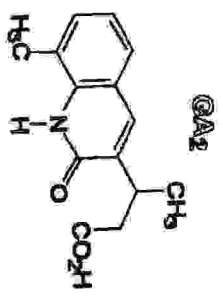
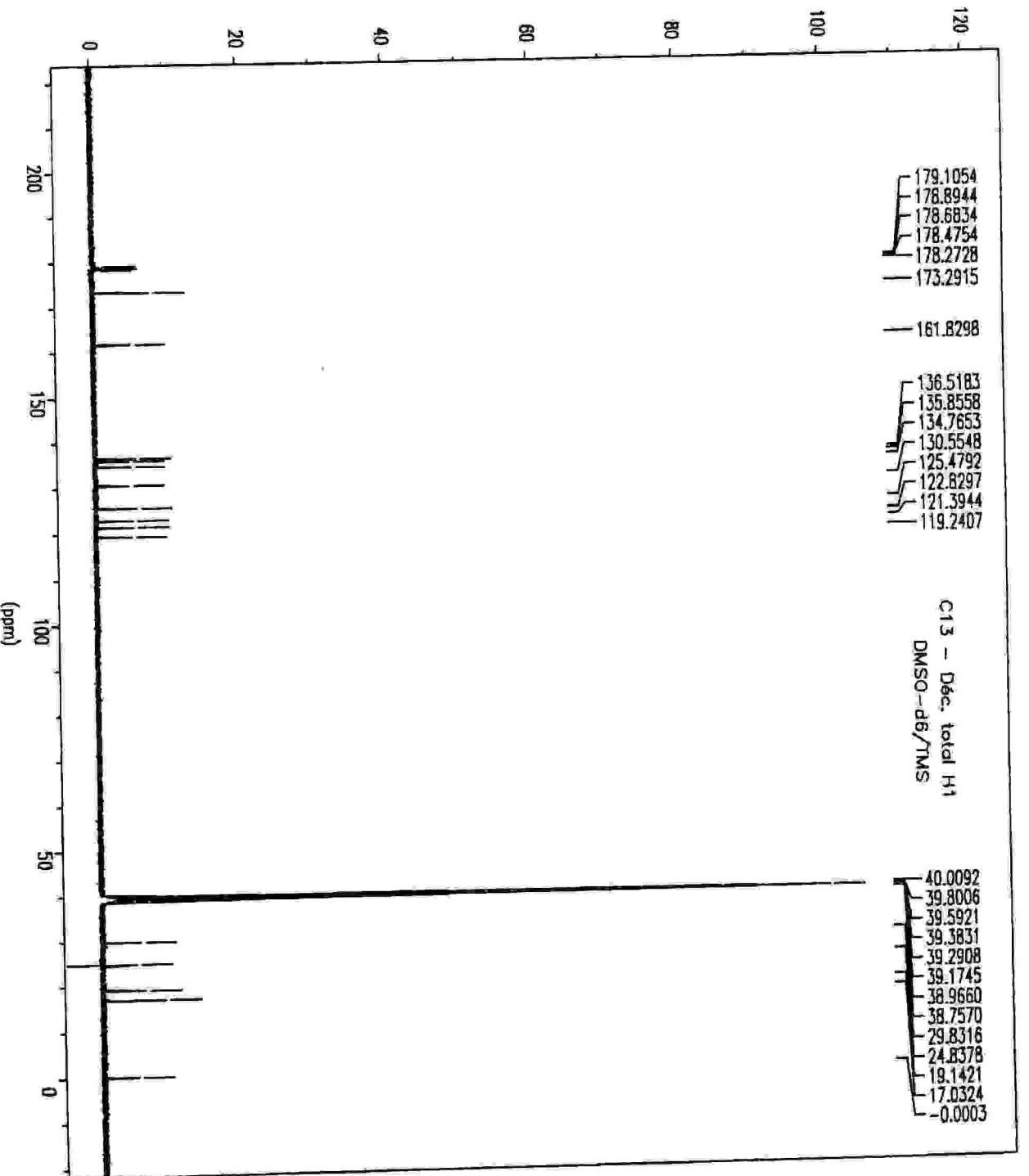




H1 - DMSO-d6/TMS

\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*  
 NAME : f-gd2  
 EXPNO : 11  
 PROCNO : 1  
 \*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*  
 BF1 : 400.1300000 MHz  
 BF2 : 400.1300000 MHz  
 DATE1 : 04:41:09  
 DATED : Nov 08 2004  
 DP07 : edit  
 LOCNUC : 2H  
 NS : 24  
 NUCLEUS : 1H  
 PULPROG : zg30  
 RG : 1024.0000000  
 RO : 20 Hz  
 SOLVENT : DMSO  
 SW : 20.8284 ppm  
 SWH : 8333.333 Hz  
 TD : 32768  
 TE : 300.0 K  
 \*\*\* 1D NMR Plot Parameters \*\*\*  
 SR : -0.16 Hz  
 ppmcm : 1.12  
 Hzcm : 447.67  
 Yvalcm : 992.78  
 Rac : F1  
 MPSF : 1.0000000  
 Acqtime : 1.9680800 sec

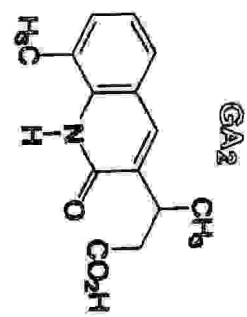
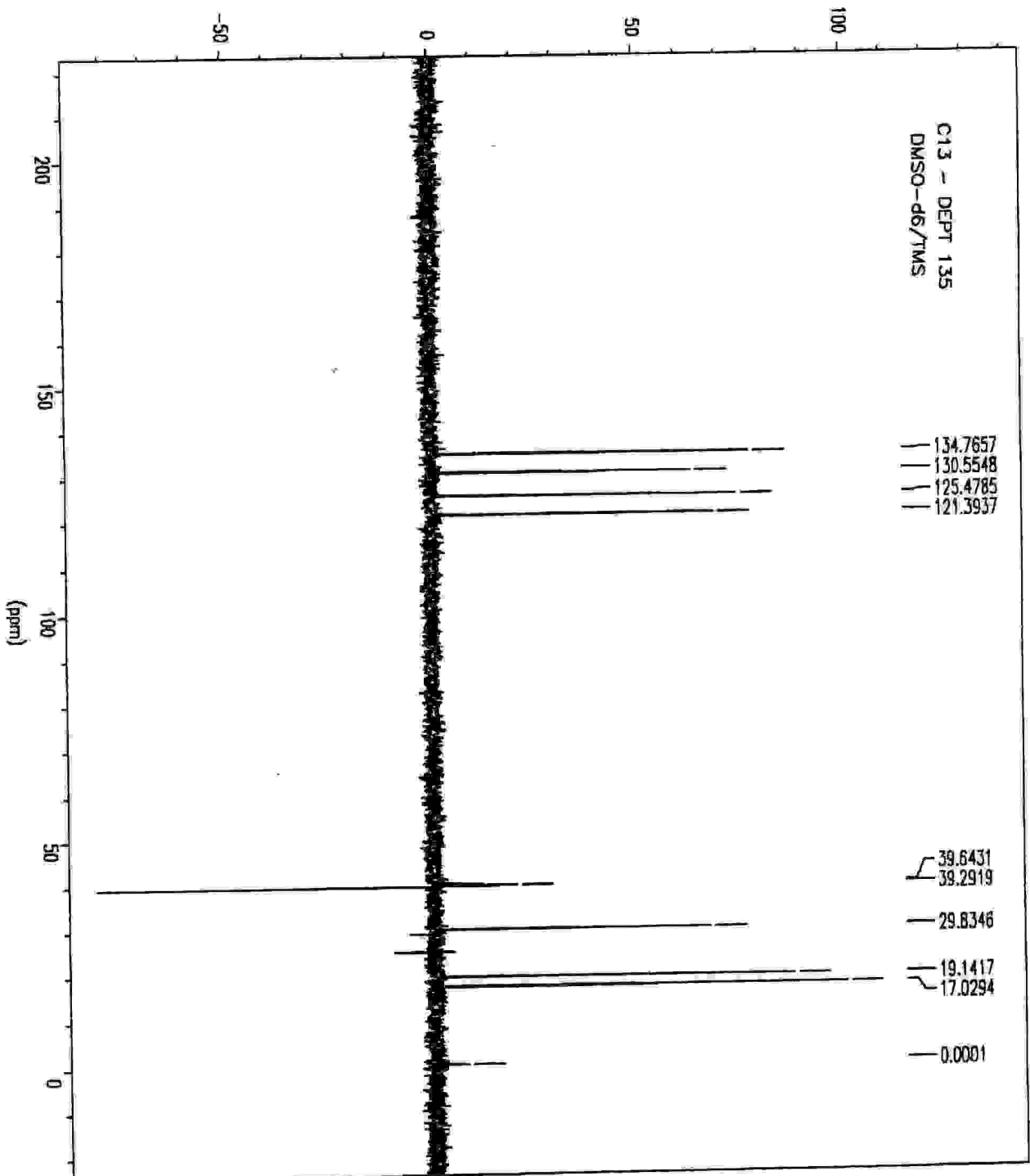




\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*  
 NAME : f-gd2  
 EXPNO : 10  
 PROCNO : 1

\*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*  
 BF1 : 100.6127290 MHz  
 BF2 : 400.1300000 MHz  
 DATE1 : 15:25:31  
 DATE2 : Nov 06 2004  
 DP07 : edit  
 LOCNUC : 2H  
 NS : 2400  
 NUCLEUS : 13C  
 PULPROG : zgpg30  
 RG : 32768.0000000  
 RO : 20 Hz  
 SOLVENT : DMSO  
 SW : 261.5265 ppm  
 SWH : 26315.789 Hz  
 TD : 65536  
 TE : 300.0 K

\*\*\* 1D NMR Plot Parameters \*\*\*  
 SR : 97.22 Hz  
 pppm : 13.20  
 Hzcm : 1328.47  
 VVdcm : 54925.95  
 Rec : F1  
 MPSF : 1.0000000  
 AQtIme : 1.2451840 sec



\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*

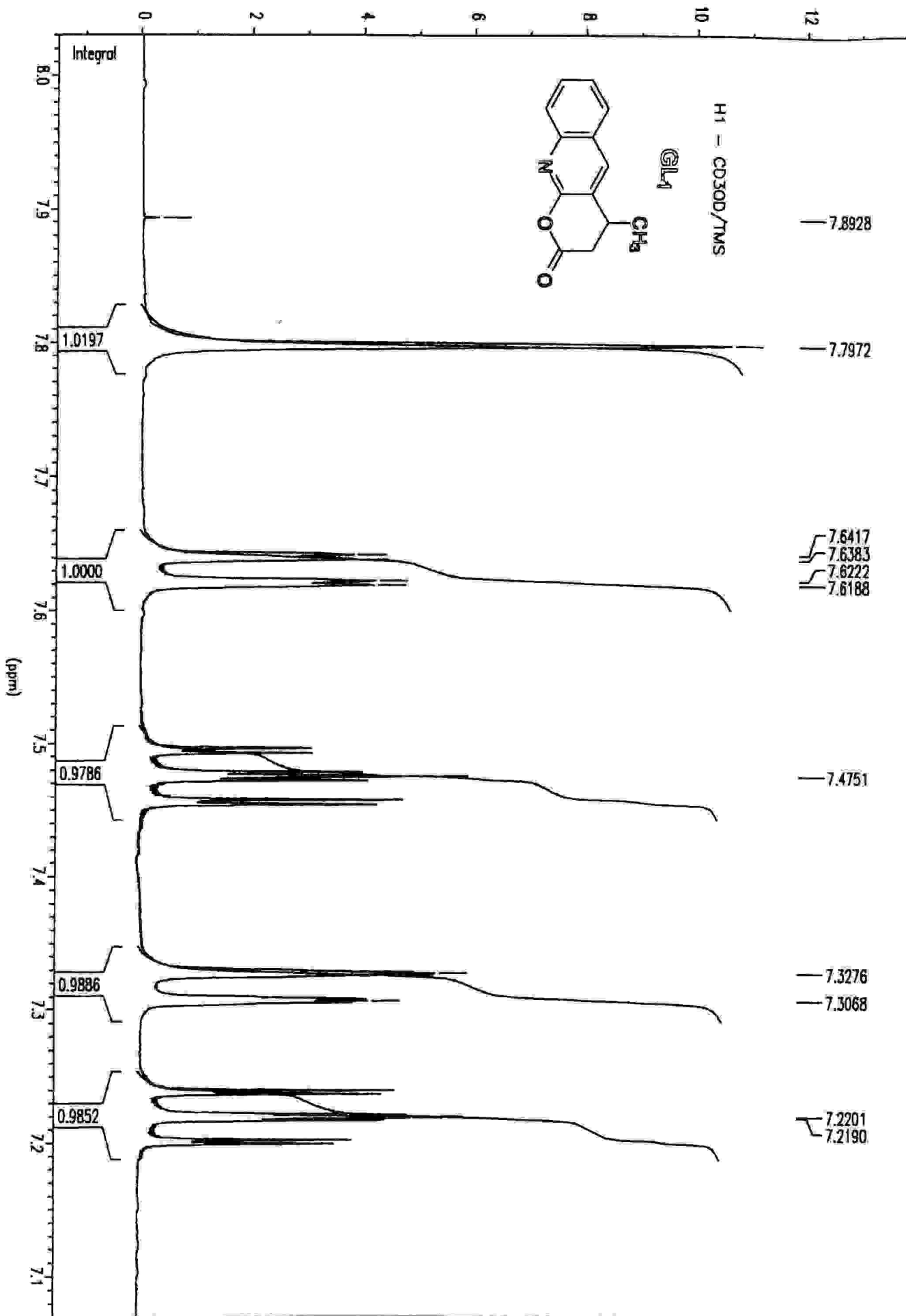
NAME : f-gq2  
EXPNO : 20  
PROCNO : 1

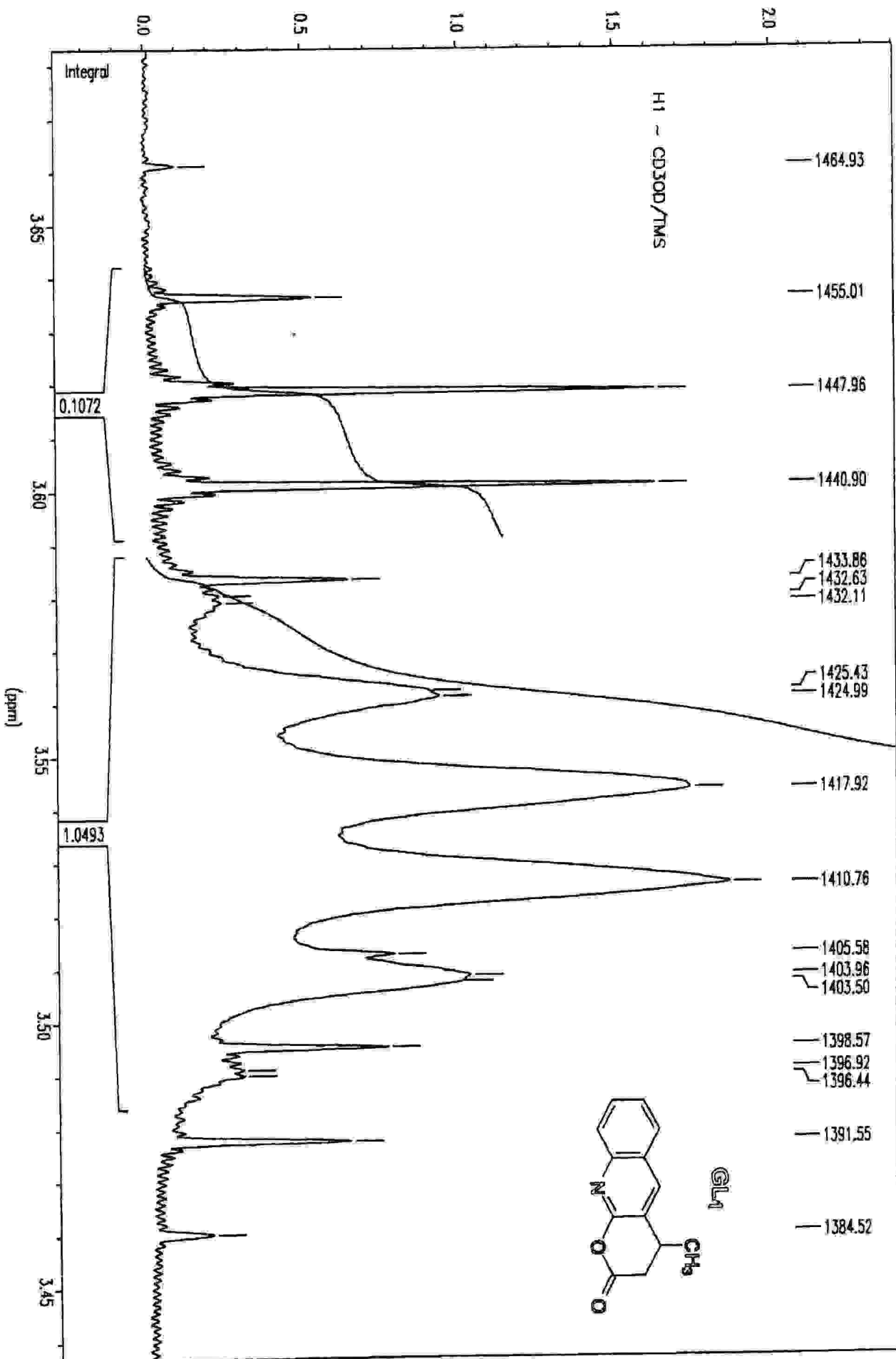
\*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*

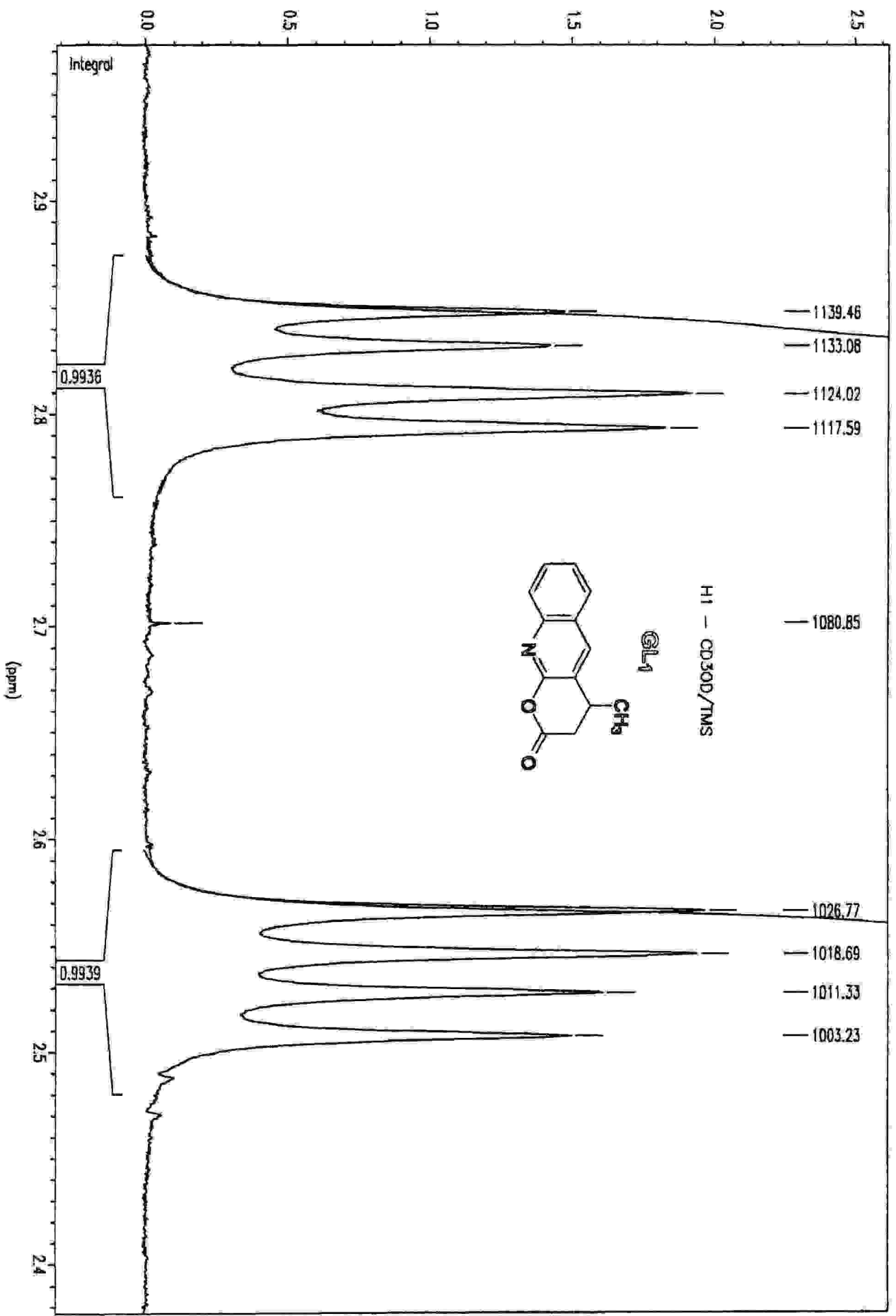
BF1 : 100.6127290 MHz  
BF2 : 400.1300000 MHz  
DATE1 : 20:16:57  
DATE2 : Nov 08 2004  
DP07 : edit  
LOCNUC : 2H  
NS : 2048  
NUCLEUS : 13C  
PULPROG : dept135  
RG : 16384,0000000  
RO : 20 Hz  
SOLVENT : DMSO  
SW : 248.4527 ppm  
SWM : 25000.000 Hz  
TD : 65536  
TE : 300.0 K

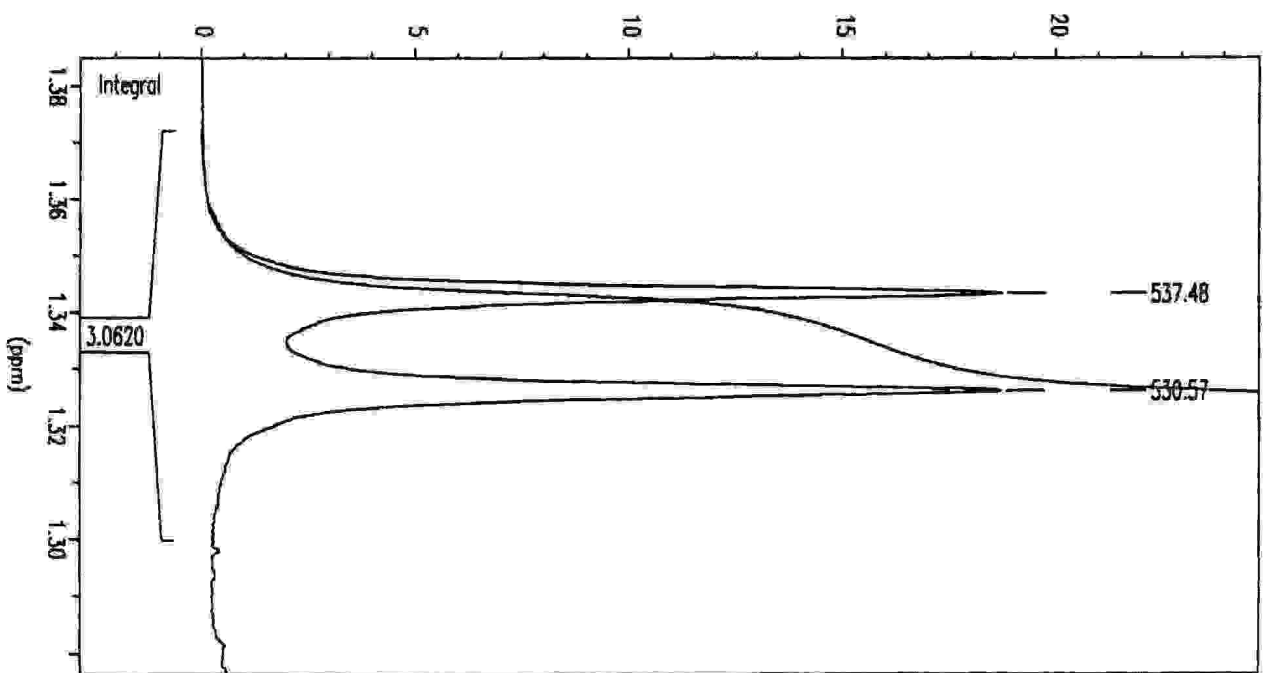
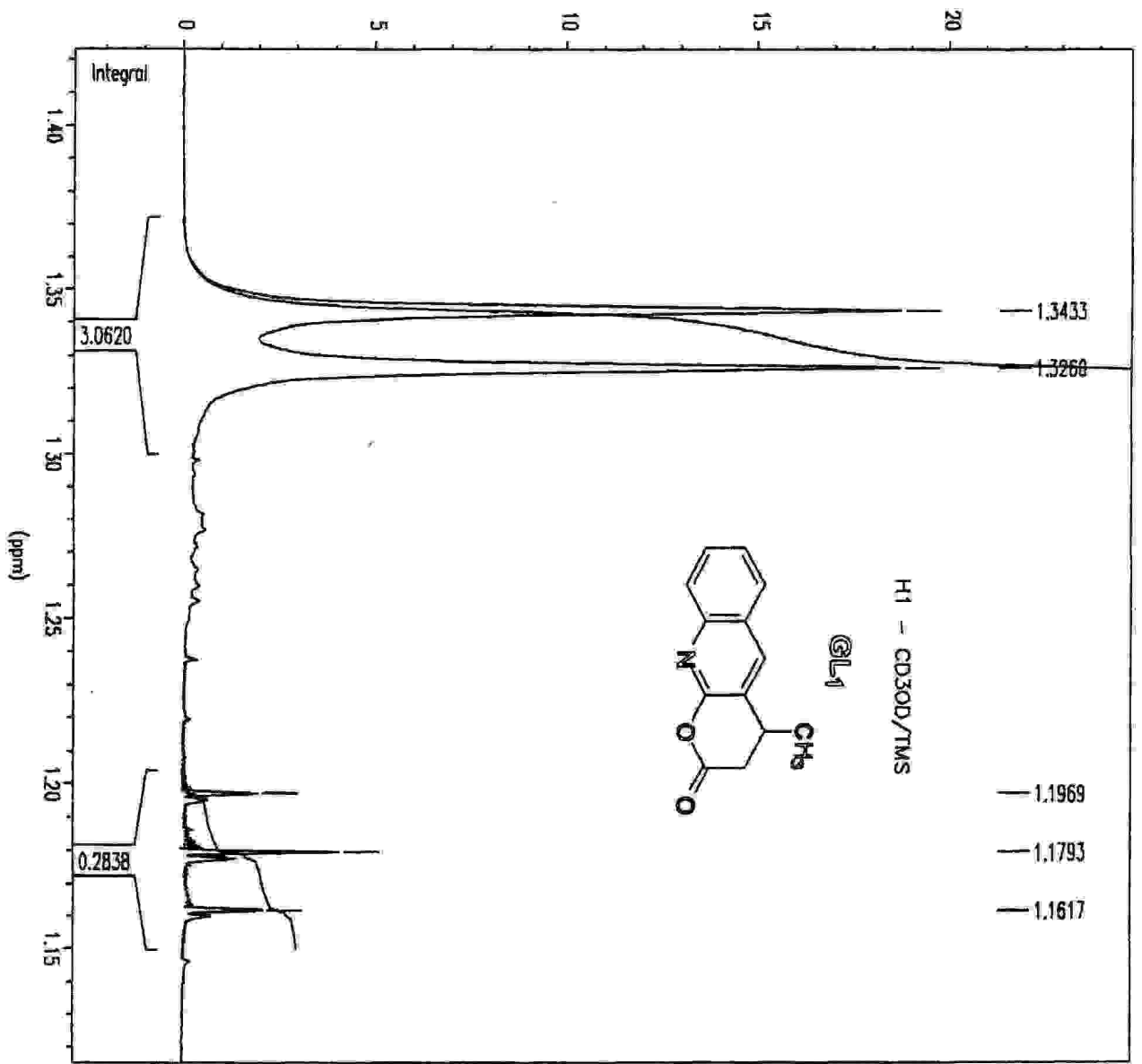
\*\*\* 1D NMR Plot Parameters \*\*\*

SR : 97.17 Hz  
ppmcm : 13.36  
Hzcm : 1343.99  
YValcm : 2742.56  
Rec : F1  
MPSF : 1.0000000  
Acqtime : 1.3107200 sec









C13 - Dec. total H1  
CD30D/TMS

\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*  
NAME : f-g11  
EXPNO : 11  
PROCNO : 1

\*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*  
BF1 : 100.6127290 MHz  
BF2 : 400.1300000 MHz

DATE : 09:45:26  
DATED : Sep 18 2004

DP07 : edit  
LOCNUC : 2H

NS : 2048  
NUCLEUS : 13C

PULPROG : zgpg30  
RG : 22800.0000000

RO : 20 Hz  
SOLVENT : MeOH

SW : 261.5265 ppm  
SWH : 26315.789 Hz

TD : 65536  
TE : 300.0 K

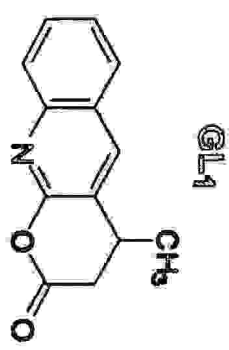
\*\*\* 1D NMR Plot Parameters \*\*\*  
SR : -102.60 Hz

ppmcm : 13.17  
Hzcm : 1324.73

Yvalcm : 72965.95  
Rec : F1

MPSF : 1.0000000  
AQtime : 1.2451840 sec

- 138.6423
- 137.9449
- 137.0185
- 130.9746
- 128.7655
- 123.7334
- 121.5972
- 116.0736

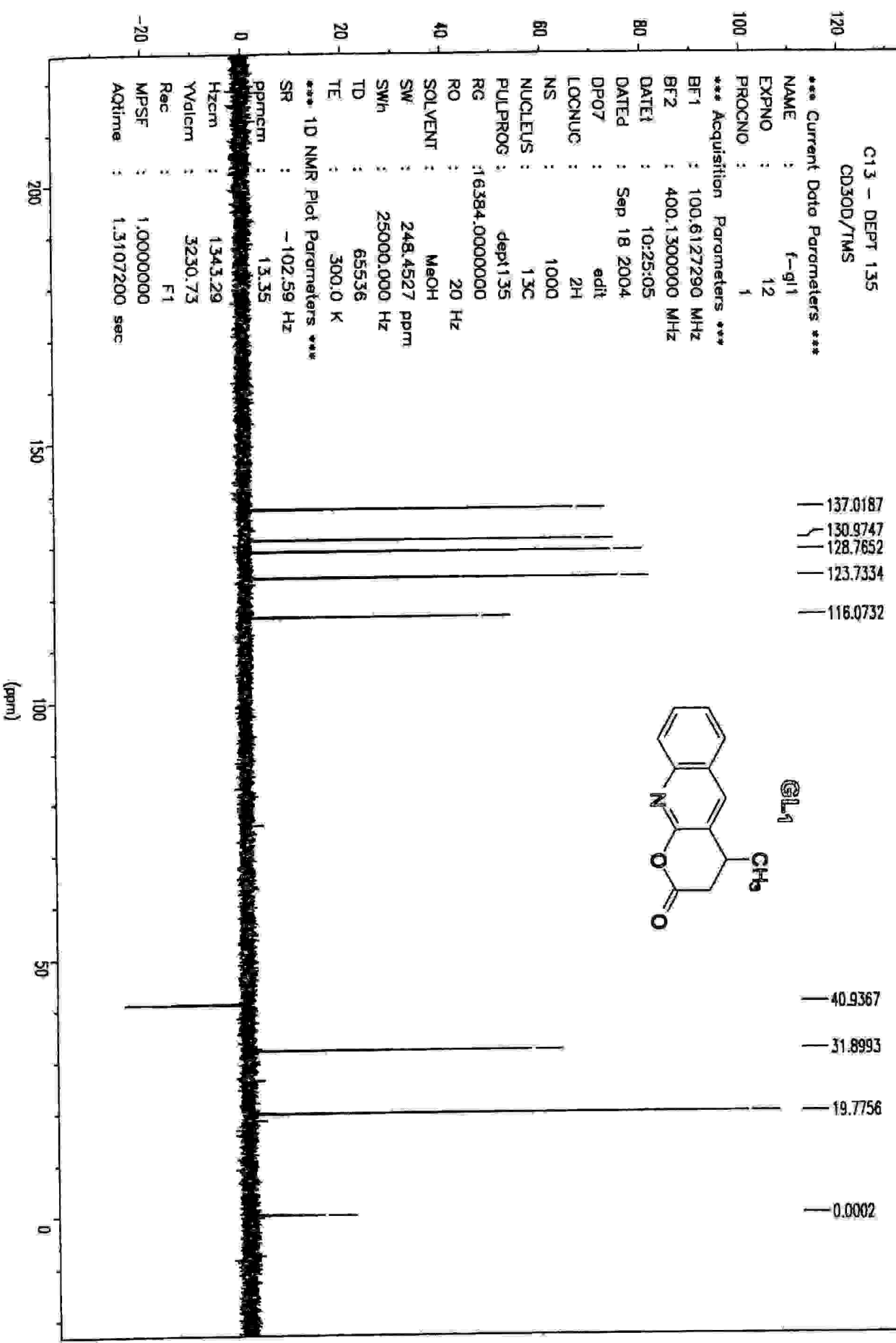


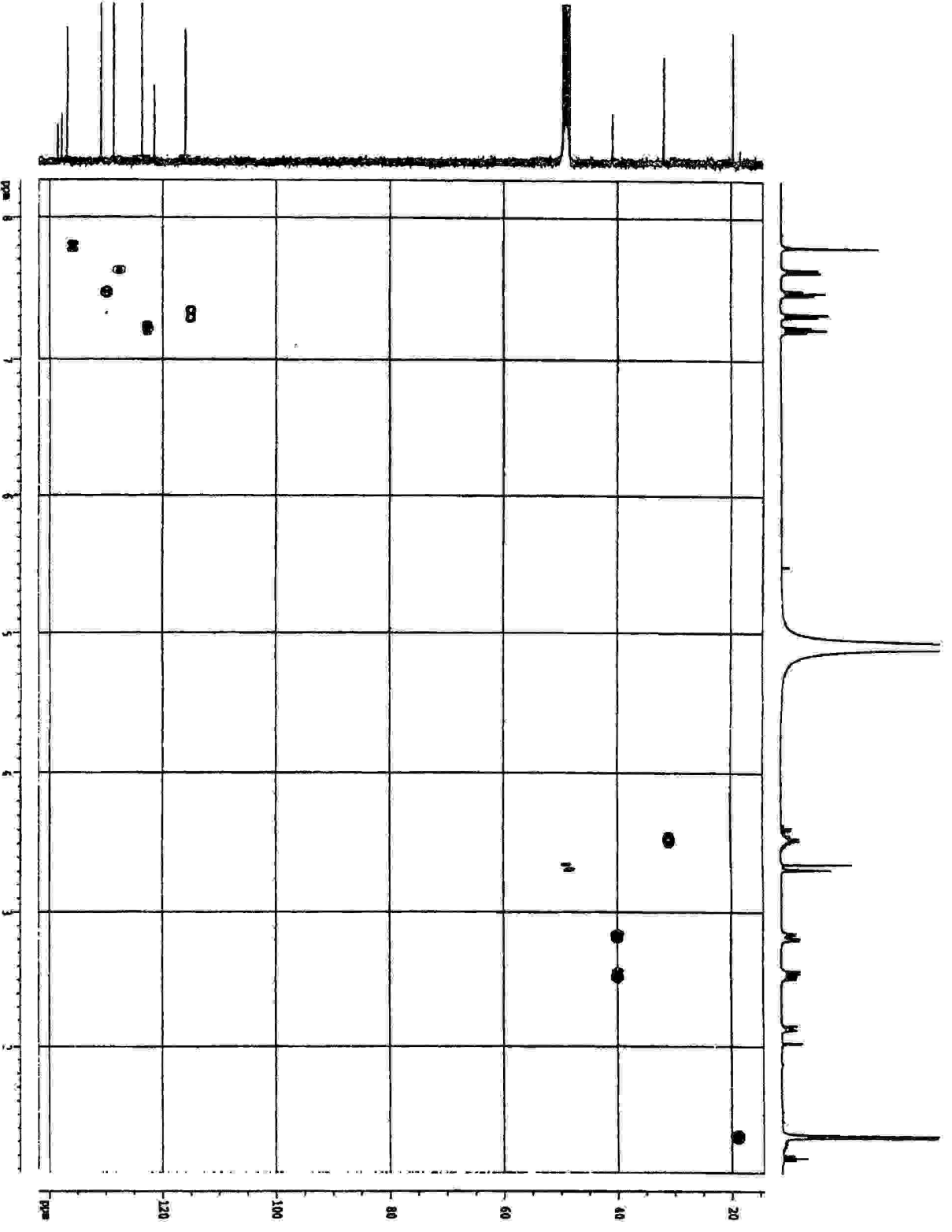
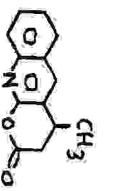
- 49.6800
- 49.4675
- 49.2544
- 49.0414
- 48.8284
- 48.6154
- 48.4029
- 40.9347
- 31.8985
- 19.7758
- 0.0002



C13 - DEPT 135  
CD300/TMS

\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*  
NAME : f-g11  
EXPNO : 12  
PROCNO : 1  
\*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*  
BF1 : 100.6127290 MHz  
BF2 : 400.1300000 MHz  
DATE1 : 10:25:05  
DATE2 : Sep 18 2004  
DPO7 : edit  
LOCNUC : 2H  
NS : 1000  
NUCLEUS : 13C  
PULPROG : dept135  
RG : 16384.0000000  
RO : 20 Hz  
SOLVENT : MeOH  
SW : 248.4527 ppm  
SWH : 25000.000 Hz  
TD : 65536  
TE : 300.0 K  
\*\*\* 1D NMR Plot Parameters \*\*\*  
SR : -102.59 Hz  
ppmcm : 13.35  
Hzcm : 1343.29  
YVdlem : 3230.73  
Rec : F1  
MPSF : 1.0000000  
Acqtime : 1.3107200 sec





Chemical Shifts (ppm):

11.113	7.719	7.681	7.643	7.605	7.567	7.529	7.491	7.453	7.415	7.377	7.339	7.301	7.263	7.225	7.187	7.149	7.111	7.073	7.035	6.997	6.959	6.921	6.883	6.845	6.807	6.769	6.731	6.693	6.655	6.617	6.579	6.541	6.503	6.465	6.427	6.389	6.351	6.313	6.275	6.237	6.199	6.161	6.123	6.085	6.047	6.009	5.971	5.933	5.895	5.857	5.819	5.781	5.743	5.705	5.667	5.629	5.591	5.553	5.515	5.477	5.439	5.401	5.363	5.325	5.287	5.249	5.211	5.173	5.135	5.097	5.059	5.021	4.983	4.945	4.907	4.869	4.831	4.793	4.755	4.717	4.679	4.641	4.603	4.565	4.527	4.489	4.451	4.413	4.375	4.337	4.299	4.261	4.223	4.185	4.147	4.109	4.071	4.033	3.995	3.957	3.919	3.881	3.843	3.805	3.767	3.729	3.691	3.653	3.615	3.577	3.539	3.501	3.463	3.425	3.387	3.349	3.311	3.273	3.235	3.197	3.159	3.121	3.083	3.045	3.007	2.969	2.931	2.893	2.855	2.817	2.779	2.741	2.703	2.665	2.627	2.589	2.551	2.513	2.475	2.437	2.399	2.361	2.323	2.285	2.247	2.209	2.171	2.133	2.095	2.057	2.019	1.981	1.943	1.905	1.867	1.829	1.791	1.753	1.715	1.677	1.639	1.601	1.563	1.525	1.487	1.449	1.411	1.373	1.335	1.297	1.259	1.221	1.183	1.145	1.107	1.069	1.031	9.973	9.935	9.897	9.859	9.821	9.783	9.745	9.707	9.669	9.631	9.593	9.555	9.517	9.479	9.441	9.403	9.365	9.327	9.289	9.251	9.213	9.175	9.137	9.099	9.061	9.023	8.985	8.947	8.909	8.871	8.833	8.795	8.757	8.719	8.681	8.643	8.605	8.567	8.529	8.491	8.453	8.415	8.377	8.339	8.301	8.263	8.225	8.187	8.149	8.111	8.073	8.035	7.997	7.959	7.921	7.883	7.845	7.807	7.769	7.731	7.693	7.655	7.617	7.579	7.541	7.503	7.465	7.427	7.389	7.351	7.313	7.275	7.237	7.199	7.161	7.123	7.085	7.047	7.009	6.971	6.933	6.895	6.857	6.819	6.781	6.743	6.705	6.667	6.629	6.591	6.553	6.515	6.477	6.439	6.401	6.363	6.325	6.287	6.249	6.211	6.173	6.135	6.097	6.059	6.021	5.983	5.945	5.907	5.869	5.831	5.793	5.755	5.717	5.679	5.641	5.603	5.565	5.527	5.489	5.451	5.413	5.375	5.337	5.299	5.261	5.223	5.185	5.147	5.109	5.071	5.033	4.995	4.957	4.919	4.881	4.843	4.805	4.767	4.729	4.691	4.653	4.615	4.577	4.539	4.501	4.463	4.425	4.387	4.349	4.311	4.273	4.235	4.197	4.159	4.121	4.083	4.045	4.007	3.969	3.931	3.893	3.855	3.817	3.779	3.741	3.703	3.665	3.627	3.589	3.551	3.513	3.475	3.437	3.399	3.361	3.323	3.285	3.247	3.209	3.171	3.133	3.095	3.057	3.019	2.981	2.943	2.905	2.867	2.829	2.791	2.753	2.715	2.677	2.639	2.601	2.563	2.525	2.487	2.449	2.411	2.373	2.335	2.297	2.259	2.221	2.183	2.145	2.107	2.069	2.031	1.993	1.955	1.917	1.879	1.841	1.803	1.765	1.727	1.689	1.651	1.613	1.575	1.537	1.499	1.461	1.423	1.385	1.347	1.309	1.271	1.233	1.195	1.157	1.119	1.081	1.043	1.005	9.967	9.929	9.891	9.853	9.815	9.777	9.739	9.701	9.663	9.625	9.587	9.549	9.511	9.473	9.435	9.397	9.359	9.321	9.283	9.245	9.207	9.169	9.131	9.093	9.055	9.017	8.979	8.941	8.903	8.865	8.827	8.789	8.751	8.713	8.675	8.637	8.599	8.561	8.523	8.485	8.447	8.409	8.371	8.333	8.295	8.257	8.219	8.181	8.143	8.105	8.067	8.029	7.991	7.953	7.915	7.877	7.839	7.801	7.763	7.725	7.687	7.649	7.611	7.573	7.535	7.497	7.459	7.421	7.383	7.345	7.307	7.269	7.231	7.193	7.155	7.117	7.079	7.041	7.003	6.965	6.927	6.889	6.851	6.813	6.775	6.737	6.699	6.661	6.623	6.585	6.547	6.509	6.471	6.433	6.395	6.357	6.319	6.281	6.243	6.205	6.167	6.129	6.091	6.053	6.015	5.977	5.939	5.901	5.863	5.825	5.787	5.749	5.711	5.673	5.635	5.597	5.559	5.521	5.483	5.445	5.407	5.369	5.331	5.293	5.255	5.217	5.179	5.141	5.103	5.065	5.027	4.989	4.951	4.913	4.875	4.837	4.799	4.761	4.723	4.685	4.647	4.609	4.571	4.533	4.495	4.457	4.419	4.381	4.343	4.305	4.267	4.229	4.191	4.153	4.115	4.077	4.039	4.001	3.963	3.925	3.887	3.849	3.811	3.773	3.735	3.697	3.659	3.621	3.583	3.545	3.507	3.469	3.431	3.393	3.355	3.317	3.279	3.241	3.203	3.165	3.127	3.089	3.051	3.013	2.975	2.937	2.899	2.861	2.823	2.785	2.747	2.709	2.671	2.633	2.595	2.557	2.519	2.481	2.443	2.405	2.367	2.329	2.291	2.253	2.215	2.177	2.139	2.101	2.063	2.025	1.987	1.949	1.911	1.873	1.835	1.797	1.759	1.721	1.683	1.645	1.607	1.569	1.531	1.493	1.455	1.417	1.379	1.341	1.303	1.265	1.227	1.189	1.151	1.113	1.075	1.037	9.999	9.961	9.923	9.885	9.847	9.809	9.771	9.733	9.695	9.657	9.619	9.581	9.543	9.505	9.467	9.429	9.391	9.353	9.315	9.277	9.239	9.201	9.163	9.125	9.087	9.049	9.011	8.973	8.935	8.897	8.859	8.821	8.783	8.745	8.707	8.669	8.631	8.593	8.555	8.517	8.479	8.441	8.403	8.365	8.327	8.289	8.251	8.213	8.175	8.137	8.099	8.061	8.023	7.985	7.947	7.909	7.871	7.833	7.795	7.757	7.719	7.681	7.643	7.605	7.567	7.529	7.491	7.453	7.415	7.377	7.339	7.301	7.263	7.225	7.187	7.149	7.111	7.073	7.035	6.997	6.959	6.921	6.883	6.845	6.807	6.769	6.731	6.693	6.655	6.617	6.579	6.541	6.503	6.465	6.427	6.389	6.351	6.313	6.275	6.237	6.199	6.161	6.123	6.085	6.047	6.009	5.971	5.933	5.895	5.857	5.819	5.781	5.743	5.705	5.667	5.629	5.591	5.553	5.515	5.477	5.439	5.401	5.363	5.325	5.287	5.249	5.211	5.173	5.135	5.097	5.059	5.021	4.983	4.945	4.907	4.869	4.831	4.793	4.755	4.717	4.679	4.641	4.603	4.565	4.527	4.489	4.451	4.413	4.375	4.337	4.299	4.261	4.223	4.185	4.147	4.109	4.071	4.033	3.995	3.957	3.919	3.881	3.843	3.805	3.767	3.729	3.691	3.653	3.615	3.577	3.539	3.501	3.463	3.425	3.387	3.349	3.311	3.273	3.235	3.197	3.159	3.121	3.083	3.045	3.007	2.969	2.931	2.893	2.855	2.817	2.779	2.741	2.703	2.665	2.627	2.589	2.551	2.513	2.475	2.437	2.399	2.361	2.323	2.285	2.247	2.209	2.171	2.133	2.095	2.057	2.019	1.981	1.943	1.905	1.867	1.829	1.791	1.753	1.715	1.677	1.639	1.601	1.563	1.525	1.487	1.449	1.411	1.373	1.335	1.297	1.259	1.221	1.183	1.145	1.107	1.069	1.031	9.993	9.955	9.917	9.879	9.841	9.803	9.765	9.727	9.689	9.651	9.613	9.575	9.537	9.499	9.461	9.423	9.385	9.347	9.309	9.271	9.233	9.195	9.157	9.119	9.081	9.043	9.005	8.967	8.929	8.891	8.853	8.815	8.777	8.739	8.701	8.663	8.625	8.587	8.549	8.511	8.473	8.435	8.397	8.359	8.321	8.283	8.245	8.207	8.169	8.131	8.093	8.055	8.017	7.979	7.941	7.903	7.865	7.827	7.789	7.751	7.713	7.675	7.637	7.599	7.561	7.523	7.485	7.447	7.409	7.371	7.333	7.295	7.257	7.219	7.181	7.143	7.105	7.067	7.029	6.991	6.953	6.915	6.877	6.839	6.801	6.763	6.725	6.687	6.649	6.611	6.573	6.535	6.497	6.459	6.421	6.383	6.345	6.307	6.269	6.231	6.193	6.155	6.117	6.079	6.041	6.003	5.965	5.927	5.889	5.851	5.813	5.775	5.737	5.699	5.661	5.623	5.585	5.547	5.509	5.471	5.433	5.395	5.357	5.319	5.281	5.243	5.205	5.167	5.129	5.091	5.053	5.015	4.977	4.939	4.901	4.863	4.825	4.787	4.749	4.711	4.673	4.635	4.597	4.559	4.521	4.483	4.445	4.407	4.369	4.331	4.293	4.255	4.217	4.179	4.141	4.103	4.065	4.027	3.989	3.951	3.913	3.875	3.837	3.799	3.761	3.723	3.685	3.647	3.609	3.571	3.533	3.495	3.457	3.419	3.381	3.343	3.305	3.267	3.229	3.191	3.153	3.115	3.077	3.039	3.001	2.963	2.925	2.887	2.849	2.811	2.773	2.735	2.697	2.659	2.621	2.583	2.545	2.507	2.469	2.431	2.393	2.355	2.317	2.279	2.241	2.203	2.165	2.127	2.089	2.051	2.013	1.975	1.937	1.899	1.861	1.823	1.785	1.747	1.709	1.671	1.633	1.595	1.557	1.519	1.481	1.443	1.405	1.367	1.329	1.291	1.253	1.215	1.177	1.139	1.101	1.063	1.025	9.987	9.949	9.911	9.873	9.835	9.797	9.759	9.721	9.683	9.645	9.607	9.569	9.531	9.493	9.455	9.417	9.379	9.341	9.303	9.265	9.227	9.189	9.151	9.113	9.075	9.037	8.999	8.961	8.923	8.885	8.847	8.809	8.771	8.733	8.695	8.657	8.619	8.581	8.543	8.505	8.467	8.429	8.391	8.353	8.315	8.277	8.239	8.201	8.163	8.125	8.087	8.049	8.011	7.973	7.935	7.897	7.859	7.821	7.783	7.745	7.707	7.669	7.631	7.593	7.555	7.517	7.479	7.441	7.403	7.365	7.327	7.289	7.251	7.213	7.175	7.137	7.099	7.061	7.023	6.985	6.947	6.909	
--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--

H1 - CD300/TMS

\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*

NAME : f-g12

EXPNO : 10

PROCNO : 1

\*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*

BF1 : 400.1300000 MHz

BF2 : 400.1300000 MHz

DATE1 : 11:12:42

DATE2 : Sep 18 2004

DP07 : edit

LOCNUC : 2H

NS : 8

NUCLEUS : 1H

PULPROG : zg30

RG : 360.0000000

RO : 20 Hz

SOLVENT : MeOH

SW : 20.8264 ppm

SWH : 8333.333 Hz

TD : 32768

TE : 300.0 K

\*\*\* 1D NMR Plot Parameters \*\*\*

SR : 6.73 Hz

ppmcm : 1.12

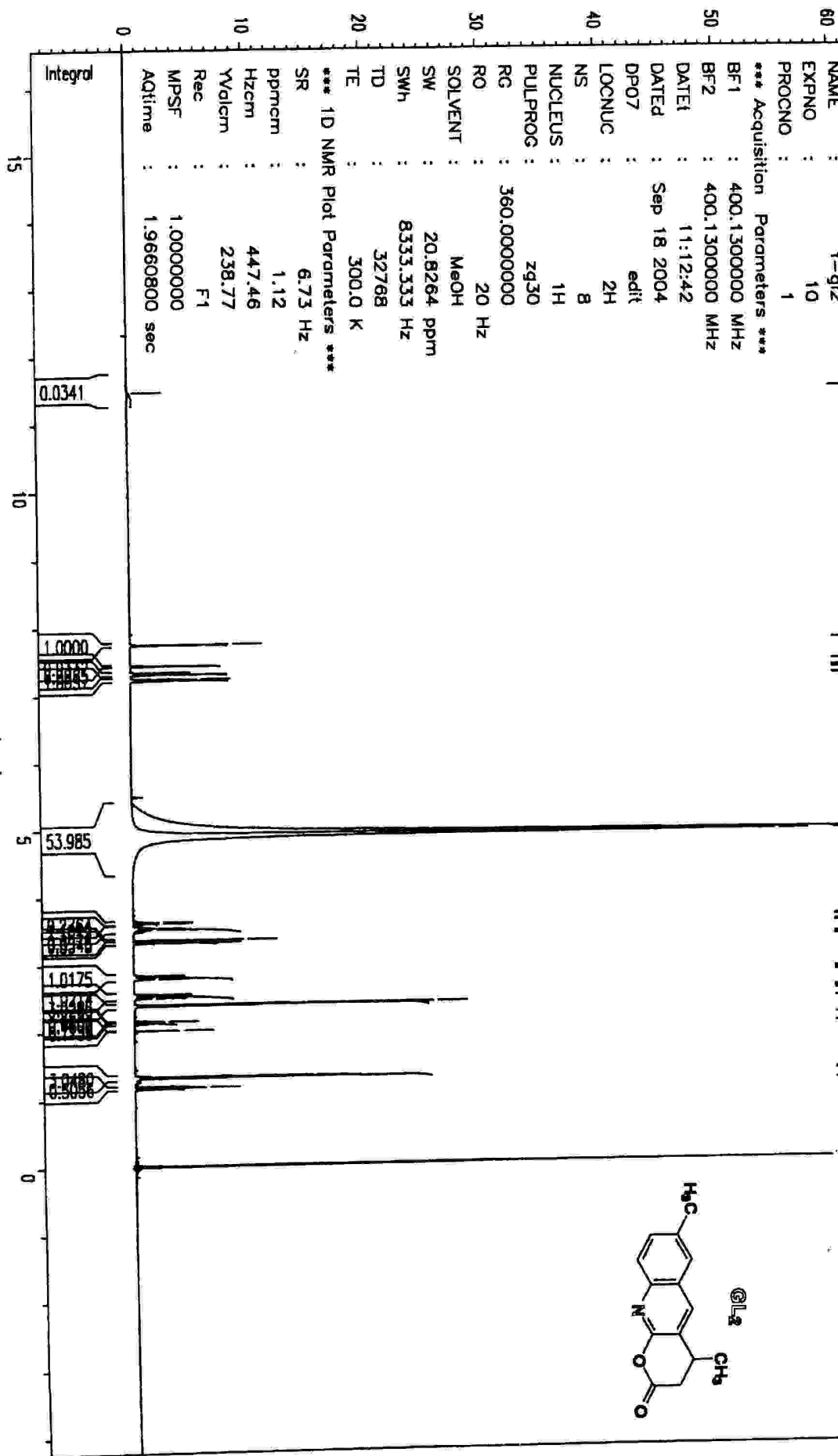
Hzcm : 447.46

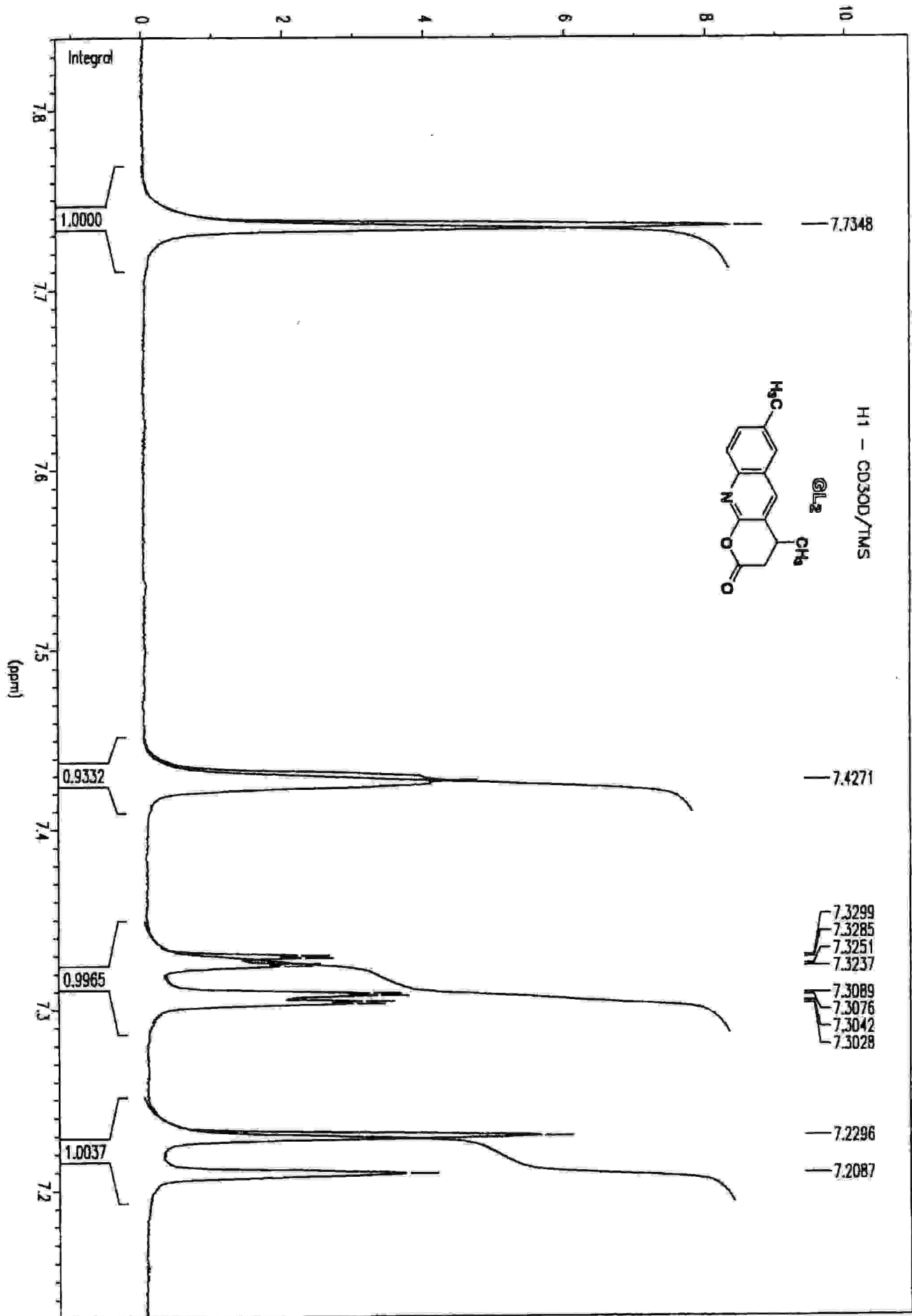
Yvalcm : 238.77

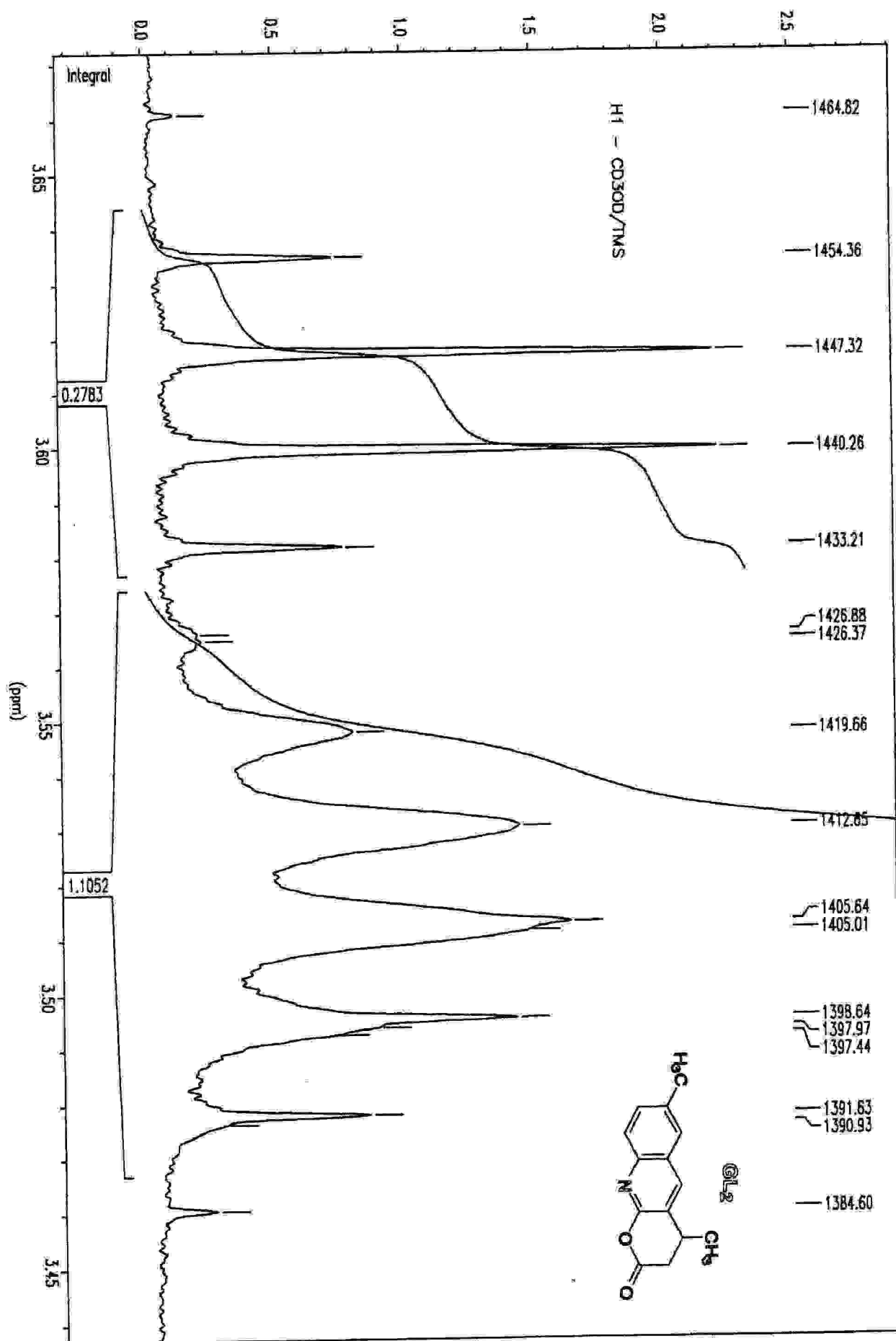
Rec : F1

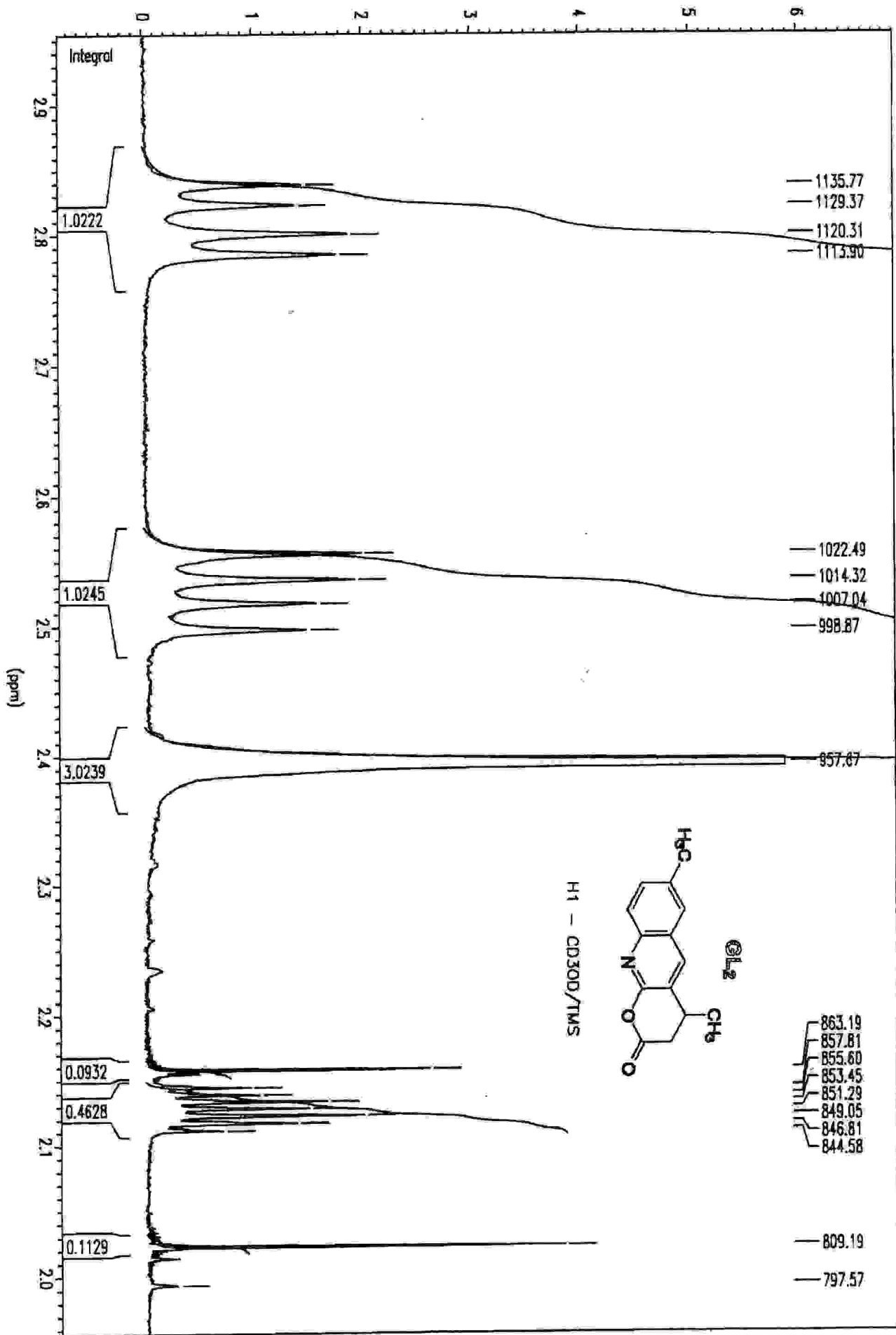
MPSF : 1.0000000

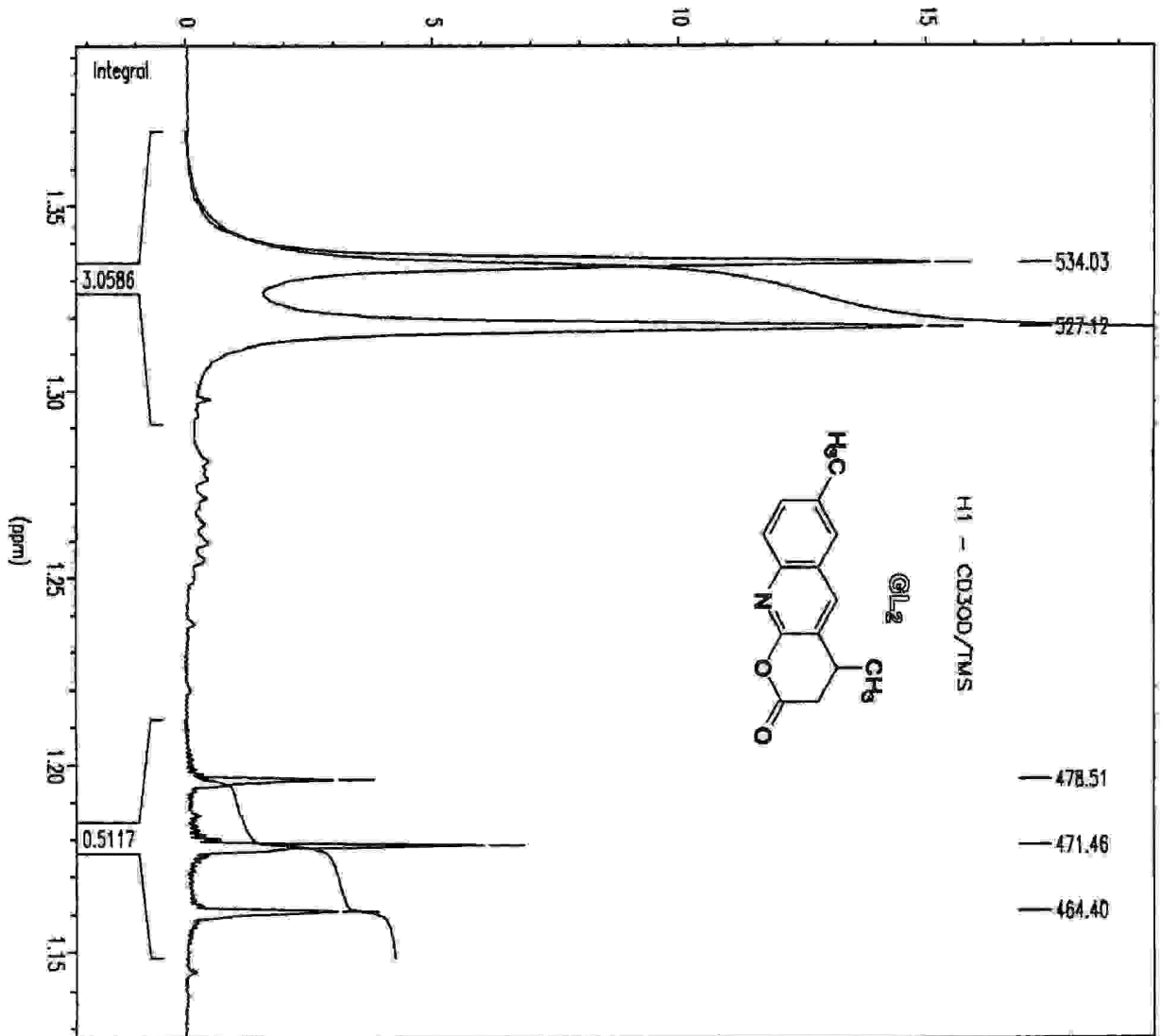
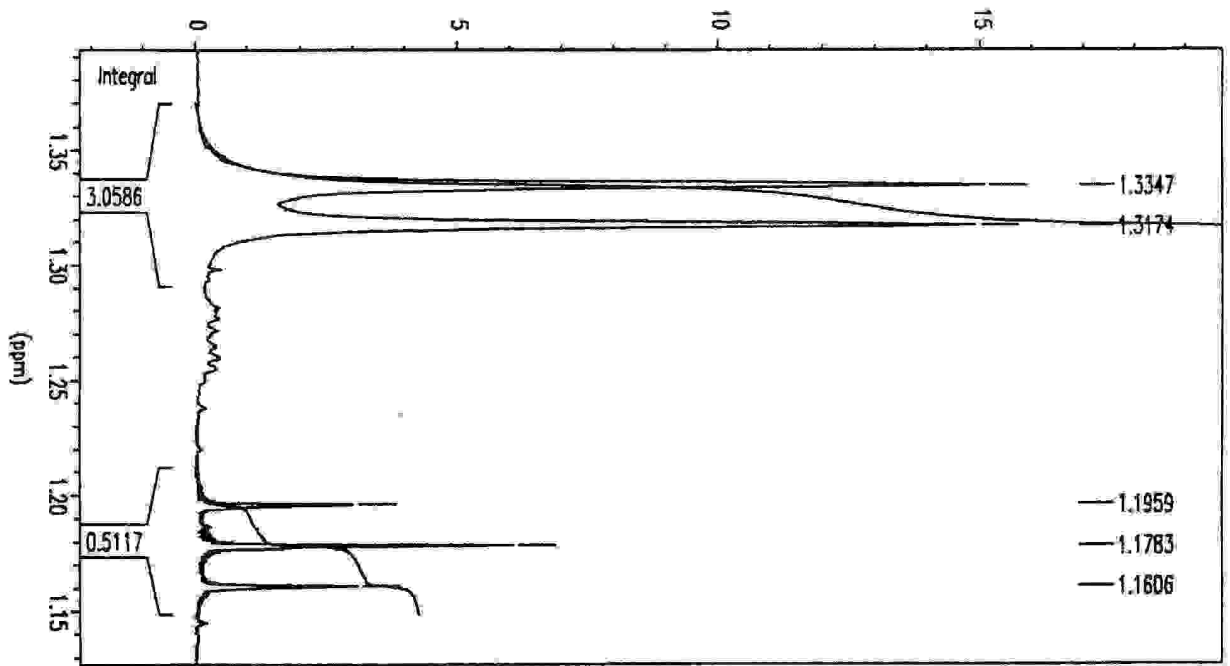
AQtime : 1.9660800 sec

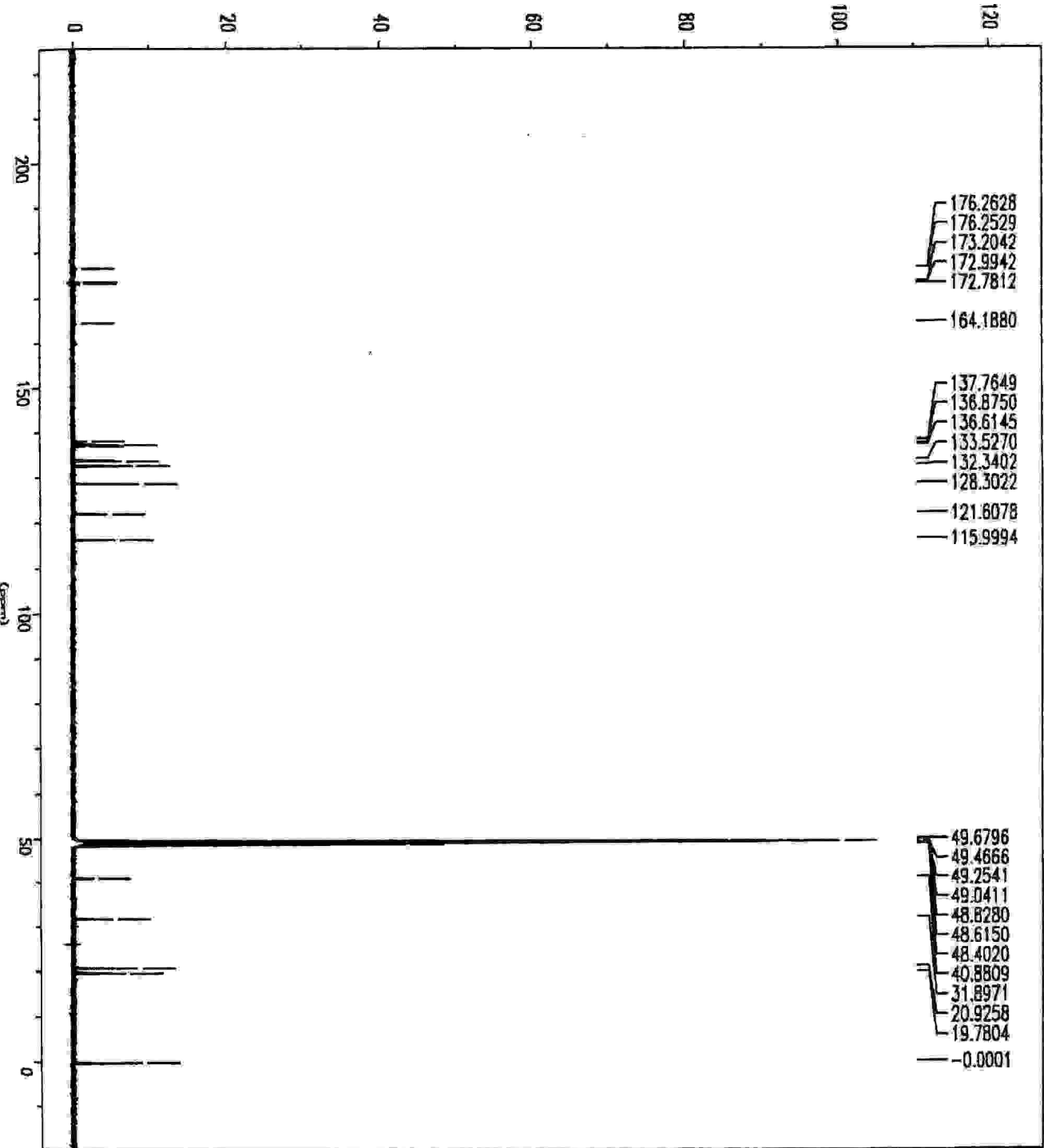




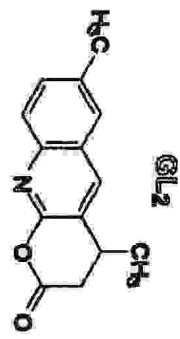








C13 - Dec. total H1  
CD300/TMS



\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*

NAME : f-g12  
EXPNO : 11  
PROCNO : 1

\*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*

BF1 : 100.6127290 MHz  
BF2 : 400.1500000 MHz  
DATE1 : 13:03:04  
DATE2 : Sep 18 2004  
DP07 : edit  
LOGNUC : 2H  
NS : 2000  
NUCLEUS : 13C  
PULPROG : zgpg30  
RG : 22800.0000000  
RO : 20 Hz  
SOLVENT : MeOH  
SW : 261.5265 ppm  
SWh : 26315.789 Hz  
TD : 65536  
TE : 300.0 K

\*\*\* 1D NMR Plot Parameters \*\*\*

SR : -103.21 Hz  
ppmcm : 13.17  
Hzcm : 1324.95  
Yvalcm : 58754.20  
Rec : F1  
MPSF : 1.0000000  
AQTime : 1.2451840 sec

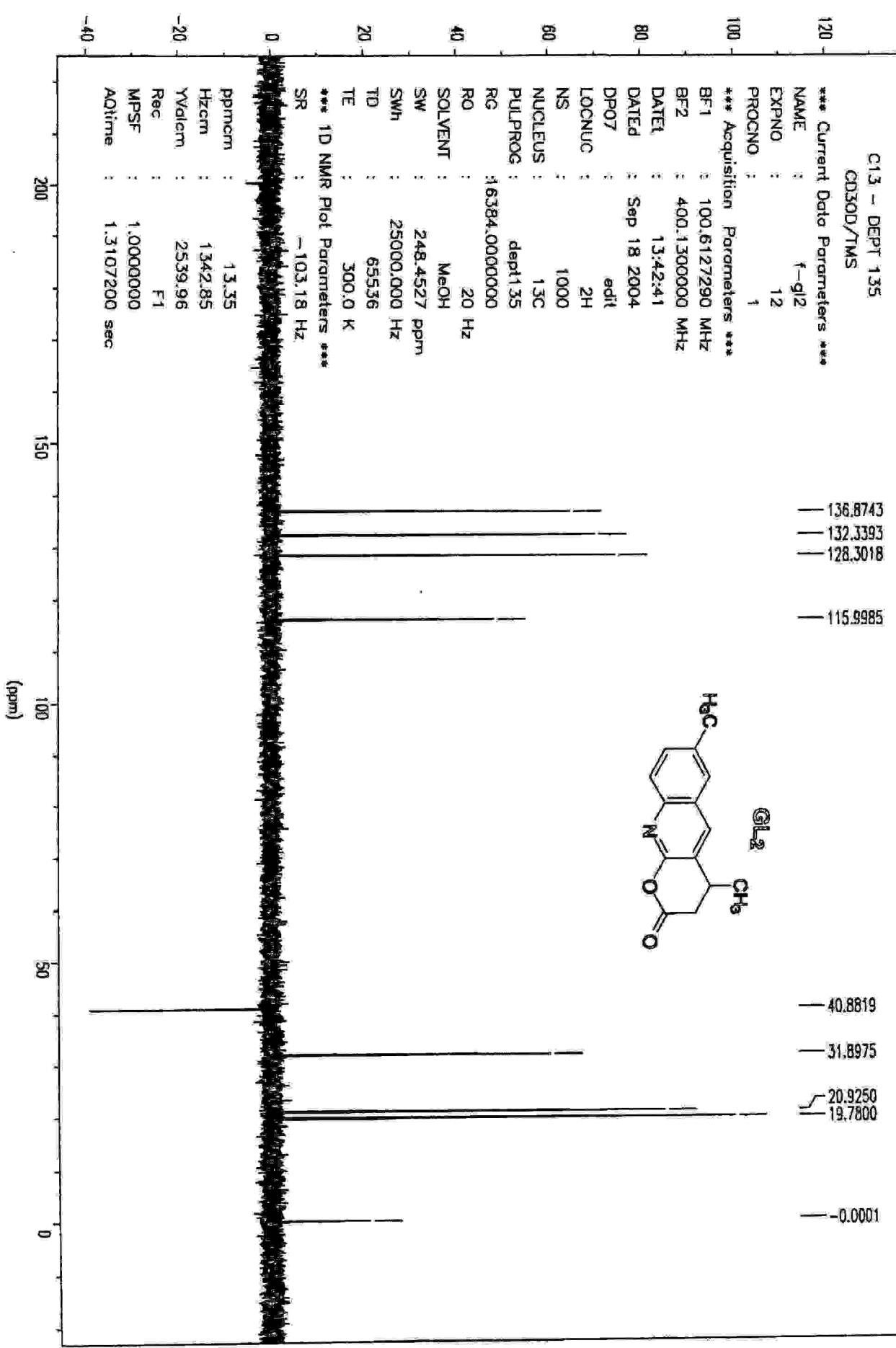
C13 - DEPT 135  
CD300/TMS

\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*  
NAME : f-g12  
EXPNO : 12  
PROCNO : 1

\*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*  
BF1 : 100.6127290 MHz  
BF2 : 400.1300000 MHz  
DATE1 : 13:42:41  
DATE2 : Sep 18 2004  
DPO7 : edit  
LOCNLC : 2H  
NS : 1000  
NUCLEUS : 13C  
PULPROG : dept135  
RG : 6384.0000000  
RO : 20 Hz  
SOLVENT : MeOH  
SW : 248.4527 ppm  
SWH : 25000.000 Hz  
TD : 65536  
TE : 300.0 K

\*\*\* 1D NMR Plot Parameters \*\*\*  
SR : -103.18 Hz

ppmcm : 13.35  
Hzcm : 1342.85  
Yvalcm : 2539.96  
Rec : F1  
MPSF : 1.0000000  
AQtime : 1.3107200 sec

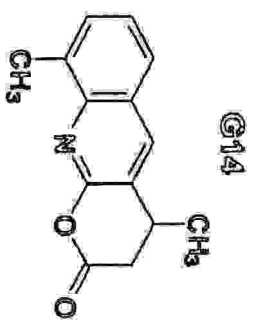




H1 - CD300/TMS

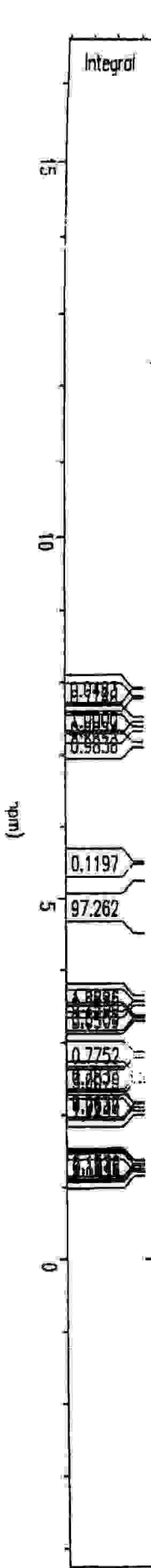
\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*  
NAME : f-g14  
EXPNO : 10  
PROCNO : 1

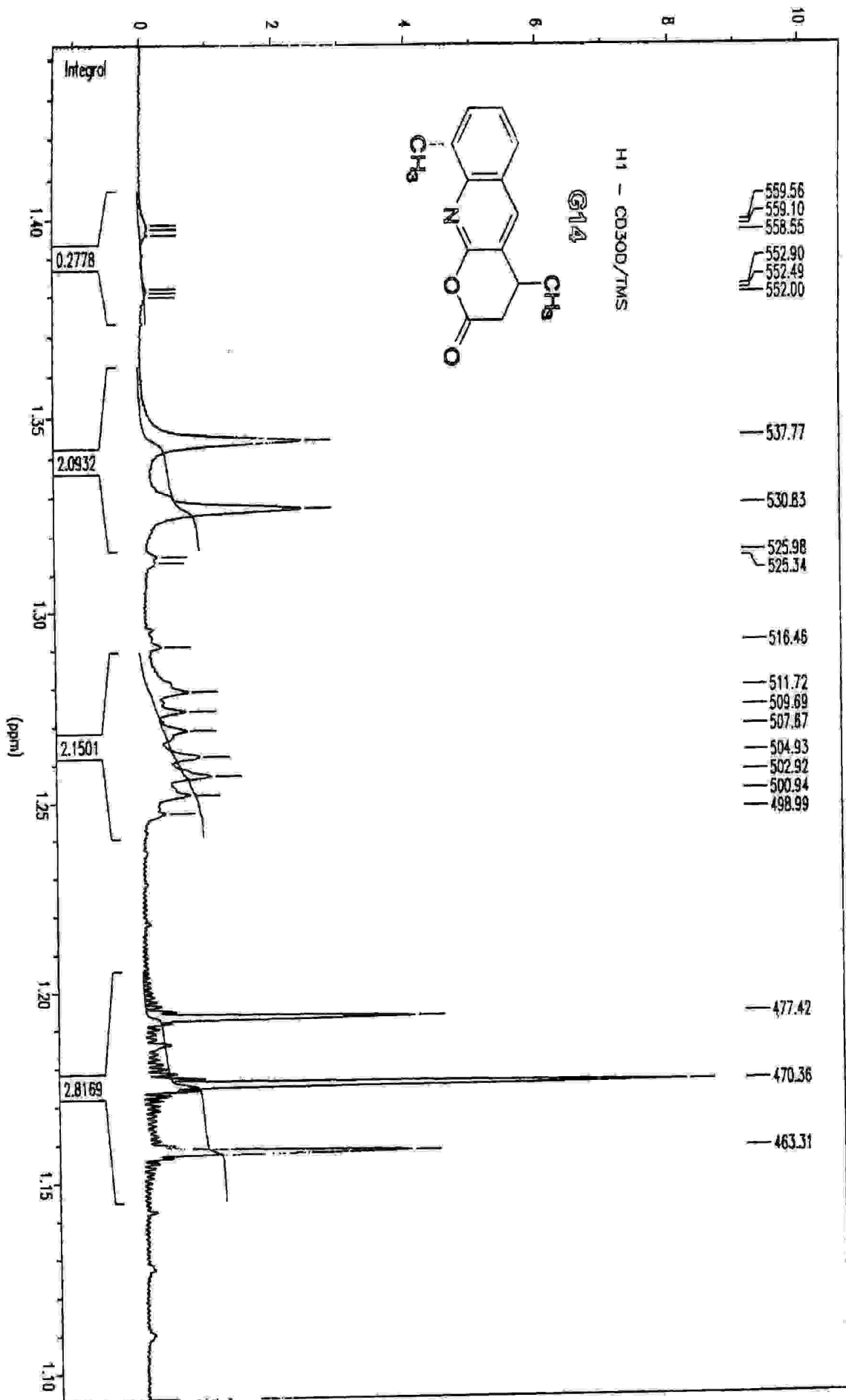
\*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*  
RG1 : 400.1300000 MHz  
RG2 : 400.1300000 MHz  
DATE1 : 06:57:16  
DATED : Nov 25 2004  
CF07 : edit  
LCCNUC : 2H  
NUC : 24  
NPROG : 1H  
P1 : 2930  
P2 : 1000000  
SOLVENT : 20 H2O  
METH : MeOH  
F2 : 20.8264 ppm  
F3 : 333.333 Hz  
F4 : 32768  
F5 : 300.0  
J NMR :  
Jrange :  
F1 :  
AcqTime : 1.0000000  
Date\_ : 06:58:00 sec

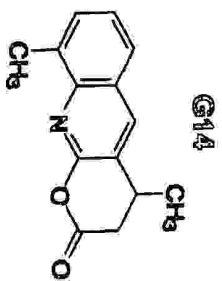
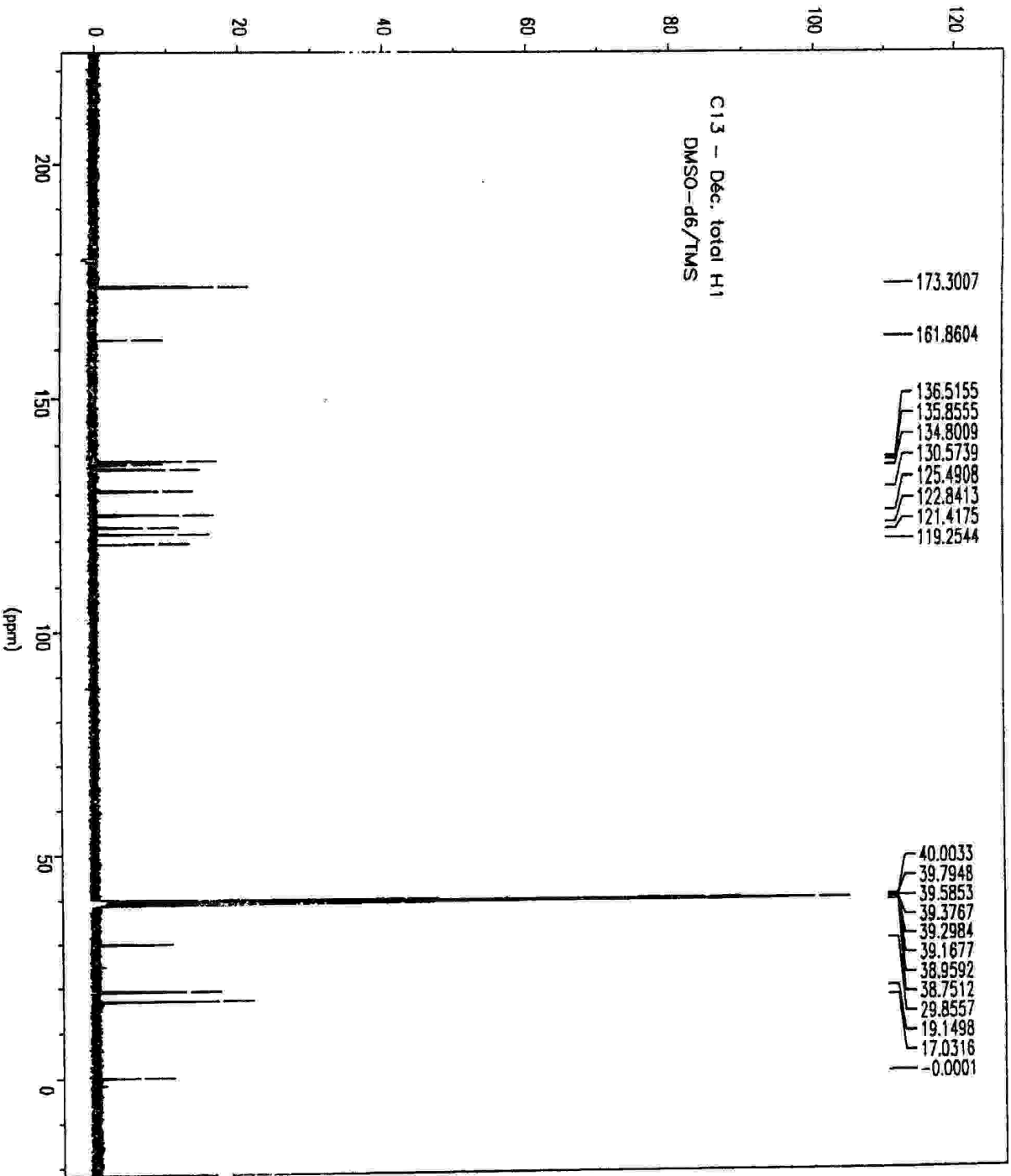


7.9039  
7.7901  
7.7887  
7.4976  
7.4940  
7.4779  
7.4747  
7.3533  
7.3518  
7.3349  
7.3334  
7.1526  
7.1336  
7.1146

5.4911  
4.8980  
3.6312  
3.6135  
3.5959  
3.5783  
3.3467  
3.3161  
3.3120  
3.3079  
3.3038  
3.2997  
2.8504  
2.8341  
2.8115  
2.7955  
2.5621  
2.5418  
2.5234  
2.5030  
2.4715  
2.1304  
2.1194  
2.0201  
1.3440  
1.3266  
1.2789  
1.2688  
1.2569  
1.1932  
1.1755  
1.1579  
-0.0000



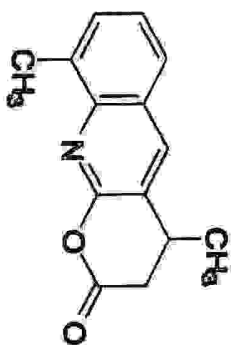




\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*  
 NAME : f-g14  
 EXPNO : 15  
 PROCNO : 1  
 \*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*  
 BF1 : 100.6127290 MHz  
 BF2 : 400.1300000 MHz  
 DATE1 : 09:16:23  
 DATE2 : Jun 06 2004  
 DP07 : edit  
 LOCKNUC : 2H  
 NS : 1024  
 NUCLEUS : 13C  
 PULPROG : zgpg30  
 RG : 22200.0000000  
 RC : 20 Hz  
 SOLVENT : DMSO  
 SW : 261.5265 MHz  
 SWH : 315.789 MHz  
 TD : 65536  
 TE : 300.0  
 \*\*\* 1G NMR Plot Parameters \*\*\*  
 SR : 95.90  
 ppmcm : 13.20  
 Hzcm : 1328.41  
 Yvalcm : 20769.11  
 Rec : F1  
 MPSF : 1.0000000  
 Aotime : 1.2451840 sec

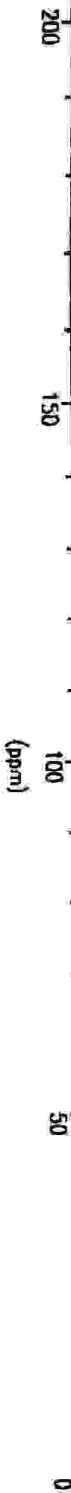
C13 - DEPT 135  
DMSD36B/TMS

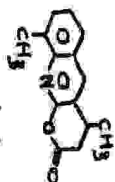
134.8011  
130.5732  
125.4907  
121.4173



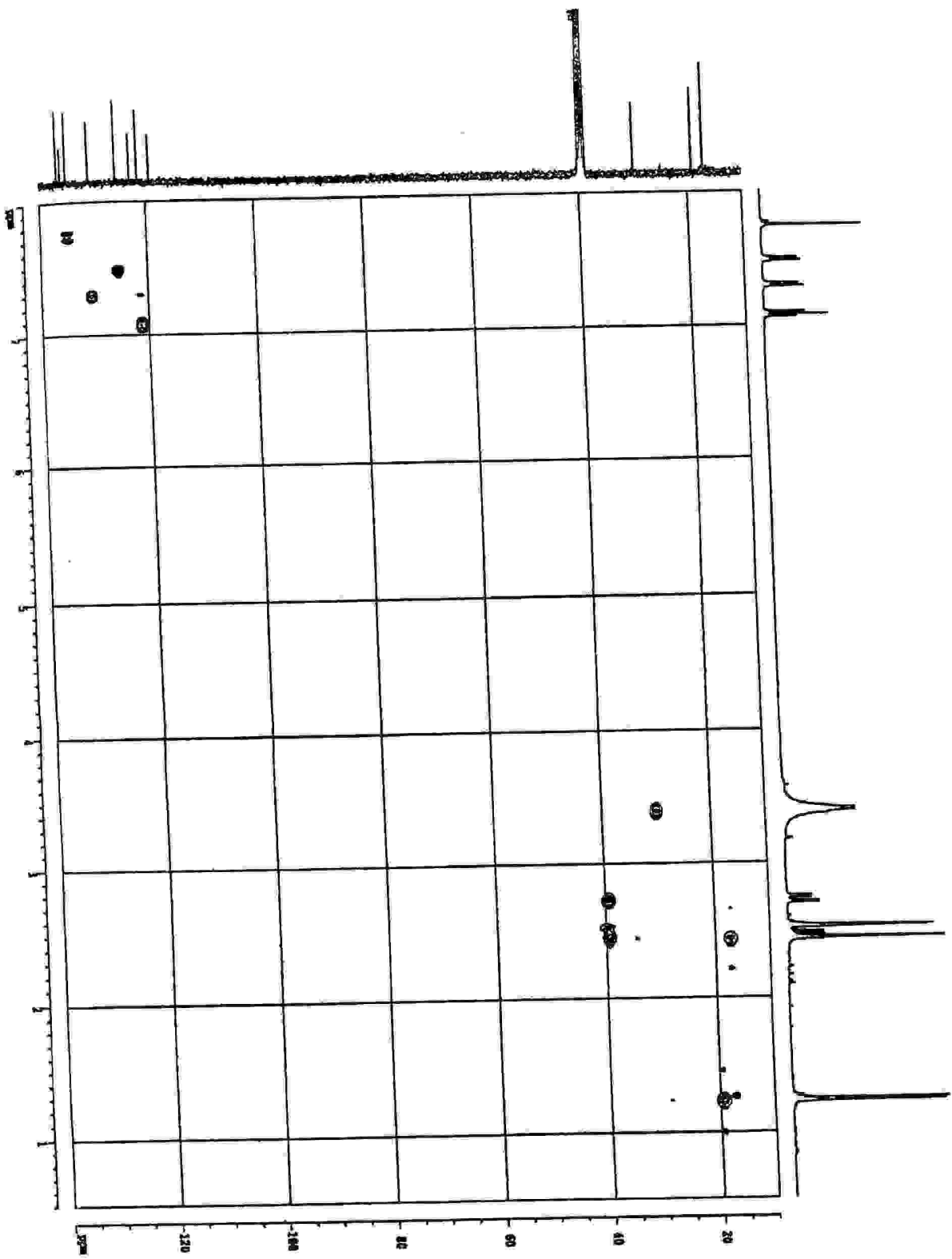
39.2985  
29.8568  
24.8364  
19.1497  
17.0312  
-0.0000

\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*  
NAME : f-g14  
EXPNO : 12  
PROCNO : 1  
\*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*  
BF1 : 100.6127290 MHz  
BF2 : 400.1300000 MHz  
DATE1 : 08:19:13  
DATE2 : Jun 06 2004  
DPO7 : edit  
LOGNUC : 2H  
NS : 1024  
NUCLEUS : 13C  
PULPROG : dept135  
RG : 16384.0000000  
RO : 20 Hz  
SOLVENT : DMSO  
SW : 248.4527 ppm  
SWH : 25000.000 Hz  
TD : 65536  
AQ : 300.0 K  
\*\*\* 1D NMR Plot Parameters \*\*\*  
AQ : 95.89 Hz  
SFO : 13.32  
F2 : 1340.37  
YVALCM : 5907.78  
REC : F1  
MPSF : 1.0000000  
AQTIME : 1.3107200 sec





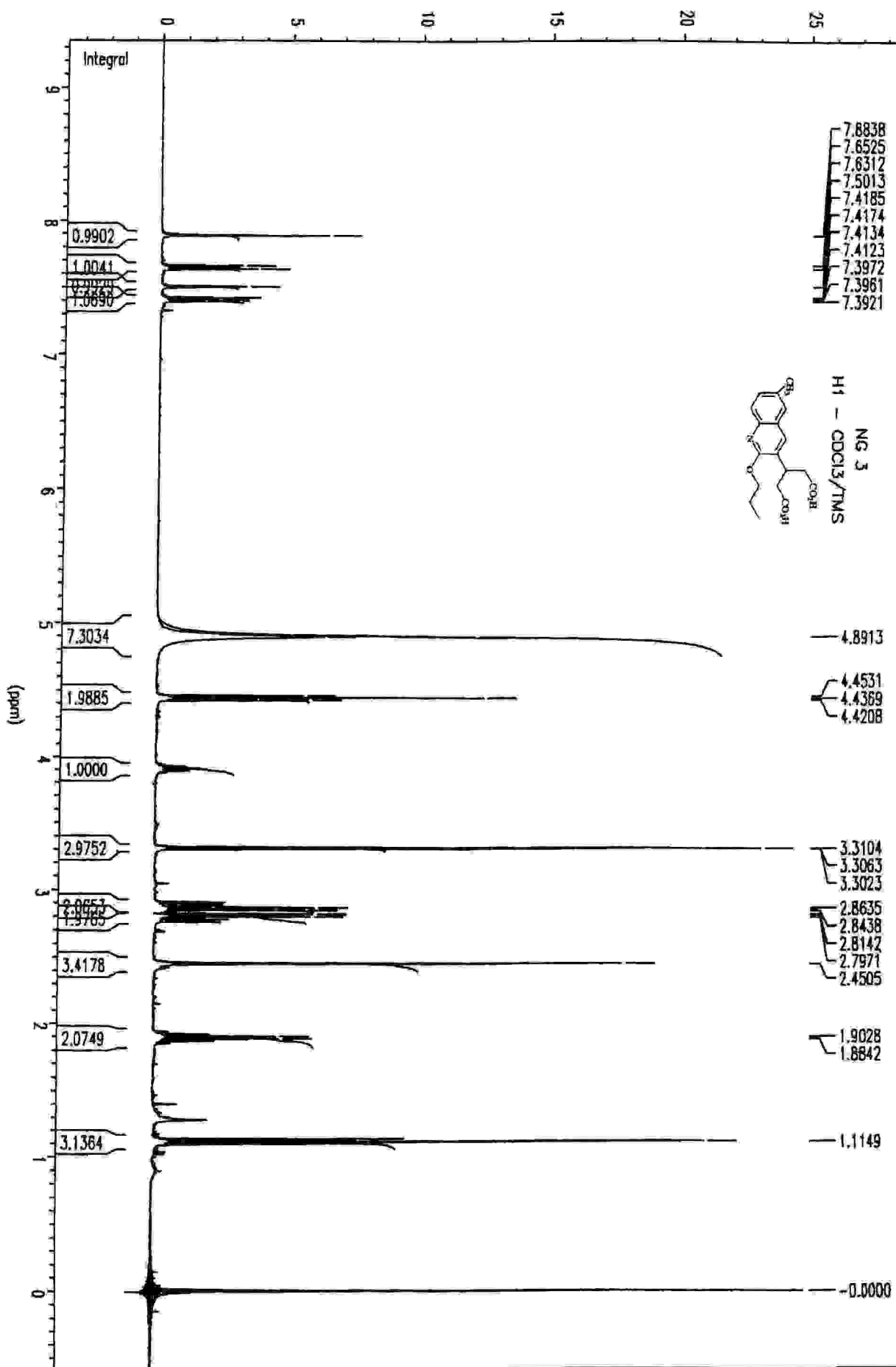
DMSO-d<sub>6</sub>/TMS

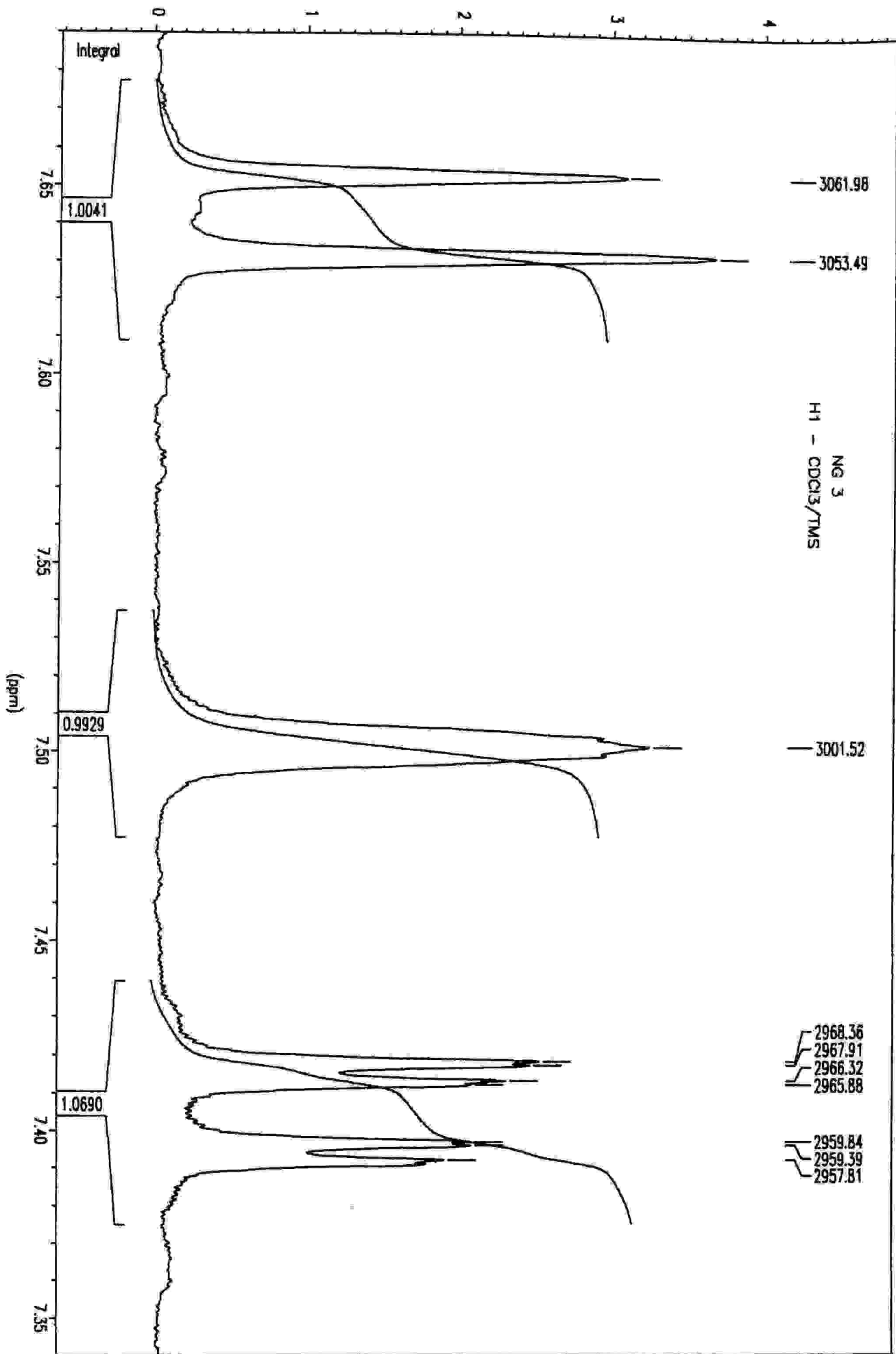


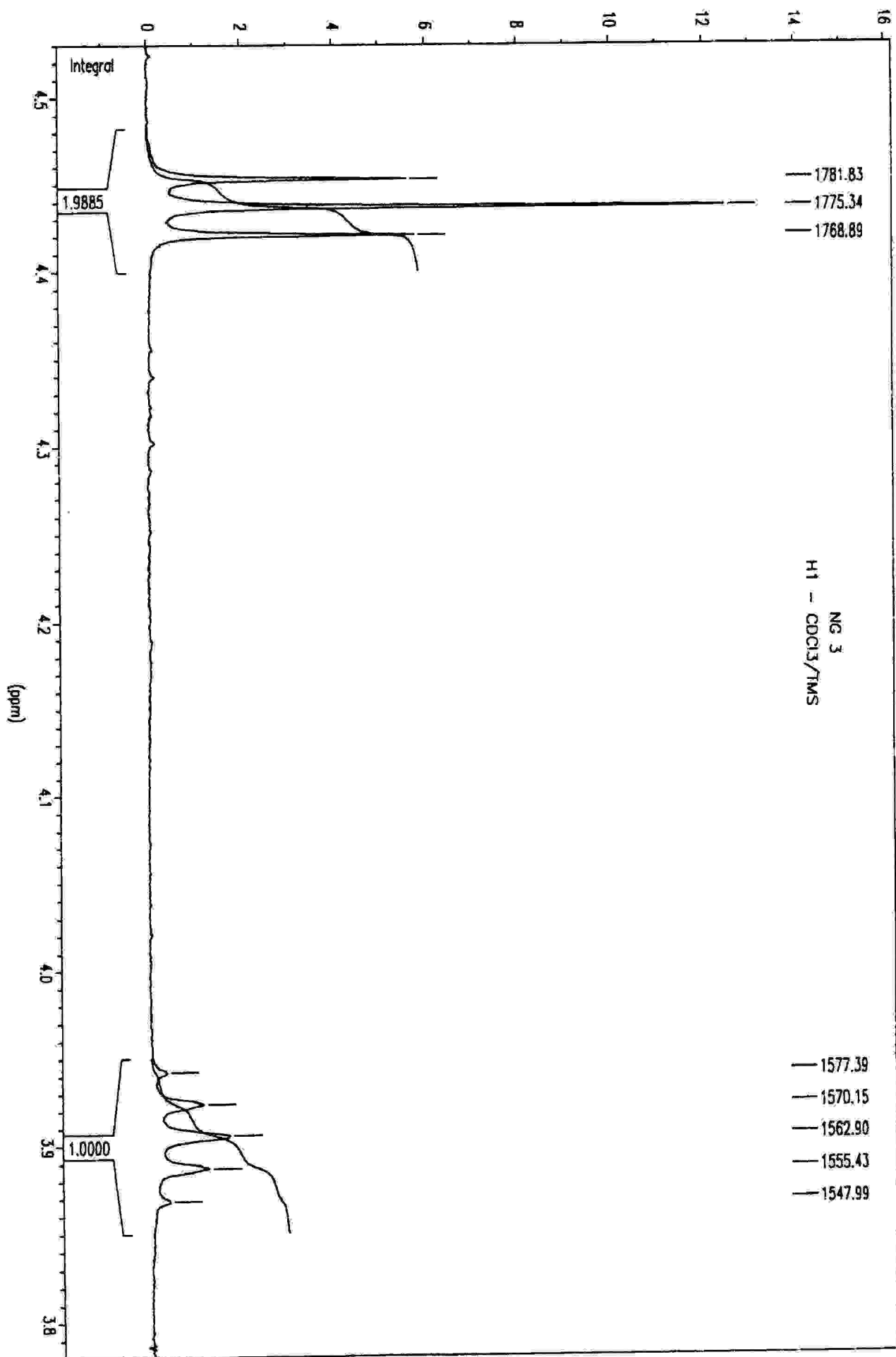
Chemical Shifts (ppm):

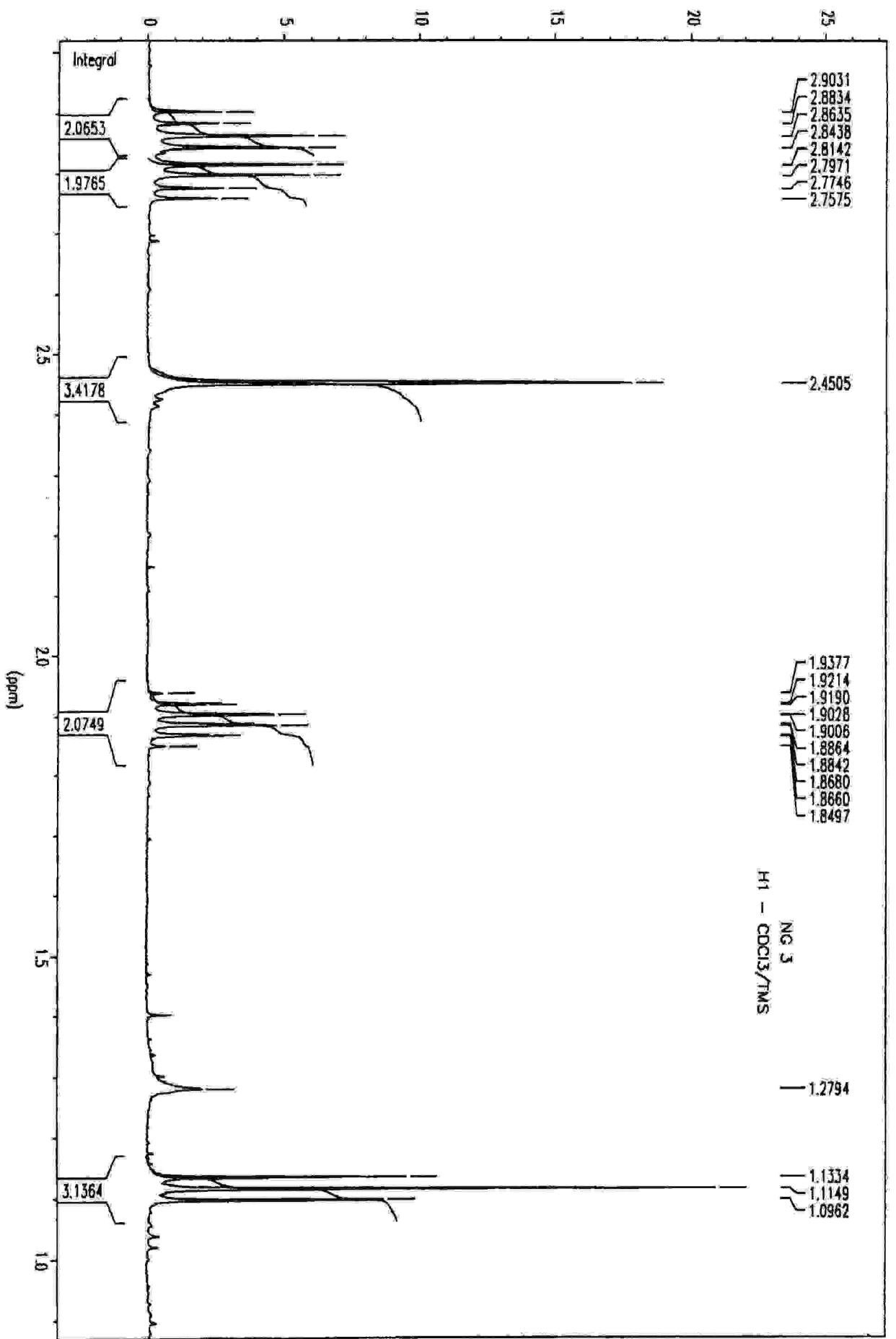
- 11.5 (broad)
- 8.0 (multiplet)
- 7.5 (doublet)
- 7.2 (doublet)
- 6.8 (doublet)
- 6.5 (doublet)
- 6.2 (doublet)
- 5.8 (doublet)
- 5.5 (doublet)
- 5.2 (doublet)
- 4.8 (doublet)
- 4.5 (doublet)
- 4.2 (doublet)
- 3.8 (doublet)
- 3.5 (doublet)
- 3.2 (doublet)
- 2.8 (doublet)
- 2.5 (doublet)
- 2.2 (doublet)
- 1.8 (doublet)
- 1.5 (doublet)
- 1.2 (doublet)
- 0.8 (doublet)
- 0.5 (doublet)
- 0.2 (doublet)

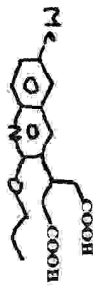




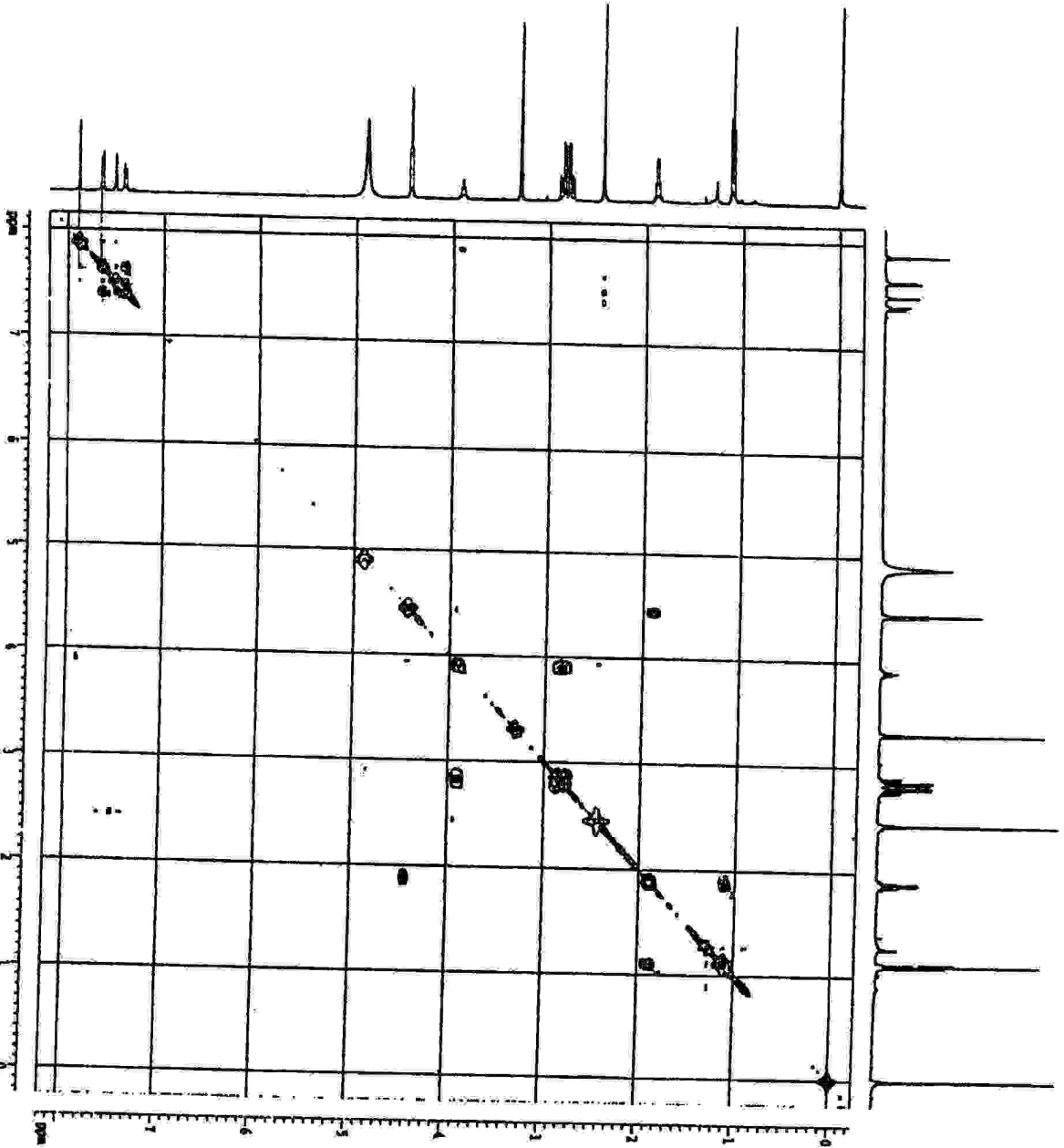








CD<sub>3</sub>OD / TMS



NAME: Octanedioic Acid, Propanoic Acid  
 EXPNO: 2  
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_: 20031107  
 Time: 7.26  
 Instrument: spect  
 PROBHD: 5 mm QNP 1H  
 PULPROG: zgpg30  
 TD: 65536  
 SFO: 400.1464000  
 AQ: 1.0000000  
 RG: 512  
 Acq: 1  
 PR: 1  
 DE: 1  
 TE: 300.2 K  
 F2: 1.00000000  
 F1: 400.14640000  
 SFO2: 400.1315644 MHz  
 SFO1: 400.1315644 MHz  
 NUC1: 13C  
 NUC2: 1H  
 P1: 12.00  
 PL1: 0.00  
 PL2: 0.00  
 PL3: 0.00  
 PL4: 0.00  
 PL5: 0.00  
 PL6: 0.00  
 PL7: 0.00  
 PL8: 0.00  
 PL9: 0.00  
 PL10: 0.00  
 PL11: 0.00  
 PL12: 0.00  
 PL13: 0.00  
 PL14: 0.00  
 PL15: 0.00  
 PL16: 0.00  
 PL17: 0.00  
 PL18: 0.00  
 PL19: 0.00  
 PL20: 0.00  
 PL21: 0.00  
 PL22: 0.00  
 PL23: 0.00  
 PL24: 0.00  
 PL25: 0.00  
 PL26: 0.00  
 PL27: 0.00  
 PL28: 0.00  
 PL29: 0.00  
 PL30: 0.00  
 PL31: 0.00  
 PL32: 0.00  
 PL33: 0.00  
 PL34: 0.00  
 PL35: 0.00  
 PL36: 0.00  
 PL37: 0.00  
 PL38: 0.00  
 PL39: 0.00  
 PL40: 0.00  
 PL41: 0.00  
 PL42: 0.00  
 PL43: 0.00  
 PL44: 0.00  
 PL45: 0.00  
 PL46: 0.00  
 PL47: 0.00  
 PL48: 0.00  
 PL49: 0.00  
 PL50: 0.00  
 PL51: 0.00  
 PL52: 0.00  
 PL53: 0.00  
 PL54: 0.00  
 PL55: 0.00  
 PL56: 0.00  
 PL57: 0.00  
 PL58: 0.00  
 PL59: 0.00  
 PL60: 0.00  
 PL61: 0.00  
 PL62: 0.00  
 PL63: 0.00  
 PL64: 0.00  
 PL65: 0.00  
 PL66: 0.00  
 PL67: 0.00  
 PL68: 0.00  
 PL69: 0.00  
 PL70: 0.00  
 PL71: 0.00  
 PL72: 0.00  
 PL73: 0.00  
 PL74: 0.00  
 PL75: 0.00  
 PL76: 0.00  
 PL77: 0.00  
 PL78: 0.00  
 PL79: 0.00  
 PL80: 0.00  
 PL81: 0.00  
 PL82: 0.00  
 PL83: 0.00  
 PL84: 0.00  
 PL85: 0.00  
 PL86: 0.00  
 PL87: 0.00  
 PL88: 0.00  
 PL89: 0.00  
 PL90: 0.00  
 PL91: 0.00  
 PL92: 0.00  
 PL93: 0.00  
 PL94: 0.00  
 PL95: 0.00  
 PL96: 0.00  
 PL97: 0.00  
 PL98: 0.00  
 PL99: 0.00  
 PL100: 0.00

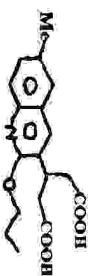
F1 - Acquisition Parameters  
 NO: 1  
 TD: 32768  
 SFO: 400.13156 MHz  
 FREQS: 14.575100 MHz  
 SF: 1.1125 GHz

F2 - Processing parameters  
 SI: 32768  
 SF: 400.13156 MHz  
 DSF: 14.575100 MHz  
 SFO: 1.1125 GHz  
 FIDRES: 0.00 Hz  
 AQ: 0.00 Hz  
 RG: 512  
 PC: 1.00

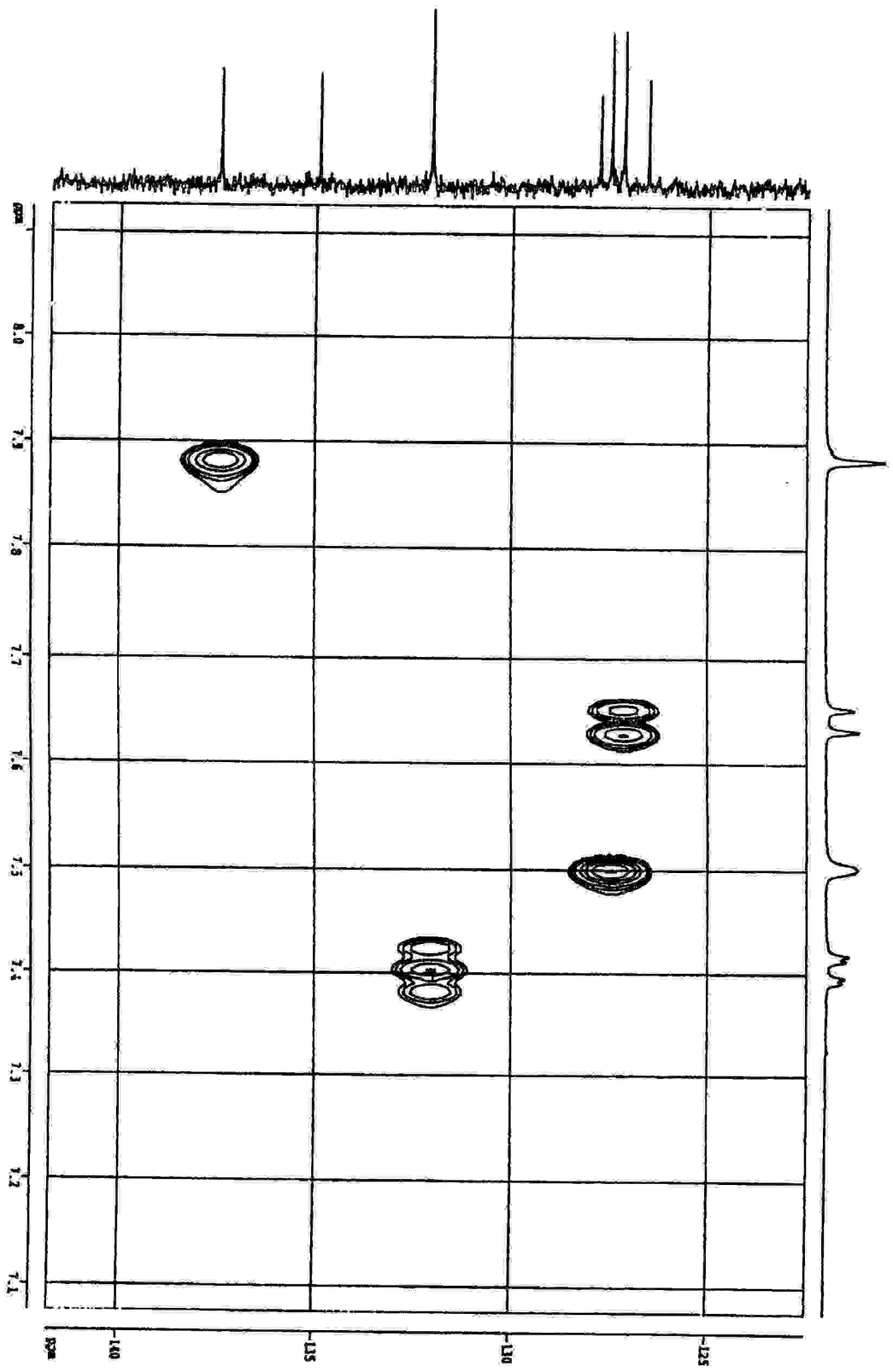
F1 - Processing parameters  
 SI: 32768  
 SF: 400.13156 MHz  
 DSF: 14.575100 MHz  
 SFO: 1.1125 GHz  
 FIDRES: 0.00 Hz  
 AQ: 0.00 Hz  
 RG: 512  
 PC: 1.00

2D NMR plot parameters  
 CQ1: 20.00 Hz  
 CQ2: 20.00 Hz  
 F1F0: 1301.33 Hz  
 F2F0: -4.251 Hz  
 F3F0: -104.32 Hz  
 F4F0: 1.208 ppm  
 F5F0: 1301.33 Hz  
 F6F0: -4.251 ppm  
 F7F0: -104.32 Hz  
 F8F0: 1.208 ppm  
 F9F0: 1301.33 Hz  
 F10F0: -4.251 ppm  
 F11F0: -104.32 Hz  
 F12F0: 1.208 ppm  
 F13F0: 1301.33 Hz  
 F14F0: -4.251 ppm  
 F15F0: -104.32 Hz  
 F16F0: 1.208 ppm  
 F17F0: 1301.33 Hz  
 F18F0: -4.251 ppm  
 F19F0: -104.32 Hz  
 F20F0: 1.208 ppm  
 F21F0: 1301.33 Hz  
 F22F0: -4.251 ppm  
 F23F0: -104.32 Hz  
 F24F0: 1.208 ppm  
 F25F0: 1301.33 Hz  
 F26F0: -4.251 ppm  
 F27F0: -104.32 Hz  
 F28F0: 1.208 ppm  
 F29F0: 1301.33 Hz  
 F30F0: -4.251 ppm  
 F31F0: -104.32 Hz  
 F32F0: 1.208 ppm  
 F33F0: 1301.33 Hz  
 F34F0: -4.251 ppm  
 F35F0: -104.32 Hz  
 F36F0: 1.208 ppm  
 F37F0: 1301.33 Hz  
 F38F0: -4.251 ppm  
 F39F0: -104.32 Hz  
 F40F0: 1.208 ppm  
 F41F0: 1301.33 Hz  
 F42F0: -4.251 ppm  
 F43F0: -104.32 Hz  
 F44F0: 1.208 ppm  
 F45F0: 1301.33 Hz  
 F46F0: -4.251 ppm  
 F47F0: -104.32 Hz  
 F48F0: 1.208 ppm  
 F49F0: 1301.33 Hz  
 F50F0: -4.251 ppm  
 F51F0: -104.32 Hz  
 F52F0: 1.208 ppm  
 F53F0: 1301.33 Hz  
 F54F0: -4.251 ppm  
 F55F0: -104.32 Hz  
 F56F0: 1.208 ppm  
 F57F0: 1301.33 Hz  
 F58F0: -4.251 ppm  
 F59F0: -104.32 Hz  
 F60F0: 1.208 ppm  
 F61F0: 1301.33 Hz  
 F62F0: -4.251 ppm  
 F63F0: -104.32 Hz  
 F64F0: 1.208 ppm  
 F65F0: 1301.33 Hz  
 F66F0: -4.251 ppm  
 F67F0: -104.32 Hz  
 F68F0: 1.208 ppm  
 F69F0: 1301.33 Hz  
 F70F0: -4.251 ppm  
 F71F0: -104.32 Hz  
 F72F0: 1.208 ppm  
 F73F0: 1301.33 Hz  
 F74F0: -4.251 ppm  
 F75F0: -104.32 Hz  
 F76F0: 1.208 ppm  
 F77F0: 1301.33 Hz  
 F78F0: -4.251 ppm  
 F79F0: -104.32 Hz  
 F80F0: 1.208 ppm  
 F81F0: 1301.33 Hz  
 F82F0: -4.251 ppm  
 F83F0: -104.32 Hz  
 F84F0: 1.208 ppm  
 F85F0: 1301.33 Hz  
 F86F0: -4.251 ppm  
 F87F0: -104.32 Hz  
 F88F0: 1.208 ppm  
 F89F0: 1301.33 Hz  
 F90F0: -4.251 ppm  
 F91F0: -104.32 Hz  
 F92F0: 1.208 ppm  
 F93F0: 1301.33 Hz  
 F94F0: -4.251 ppm  
 F95F0: -104.32 Hz  
 F96F0: 1.208 ppm  
 F97F0: 1301.33 Hz  
 F98F0: -4.251 ppm  
 F99F0: -104.32 Hz  
 F100F0: 1.208 ppm





CD3OD / TMS



Chemical Shifts (ppm)

Chemical Shift (ppm)	Integration
7.9	1.00
7.6	1.00
7.5	1.00
7.4	1.00
7.3	1.00
7.2	1.00

Integration Curve

## Résumé

L'objectif de ce travail est la synthèse de nouvelles molécules lactones quinoléiques susceptibles de présenter une activité biologique.

Le premier chapitre porte sur l'intérêt biologique des quinoléines et des quinolones ainsi qu'un rappel bibliographique sur leurs différentes méthodes de synthèse

Le deuxième chapitre concerne les pyrano quinoléines, où nous avons présenté leurs intérêts biologiques, leurs méthodes de synthèse et nous avons pu préparer cinq quinoléines lactones originaux, à partir de 2-Chloro 3-Formyl quinoléines et vu l'intérêt des oléfines dérivés de l'acide de Meldrum, dans la synthèse totale des produits naturels, il nous a semblé intéressant de passer par cette étape pour la synthèse des quinoléines lactones substituées en position-9.

Le troisième chapitre est consacré à la recherche d'une autre voie pour la préparation d'autres dérivés quinoléiques, à partir de 2-Chloro 3-Formyl quinoléines mais cette fois-ci on masque la position 2 de la quinoléine par le propanol-1. Puis on applique la même stratégie suivie dans le chapitre (2), et ceci dans le but de synthétiser des cyclopentanones quinoléiques.

### Mots clés :

Quinoléines – quinolones - oléfines dérivés de l'acide de Meldrum – régiosélectivité - produits alkylés - mono Acides - quinoléines lactones – Diacide quinoléique- cyclopentanones quinoléiques.

## المخلص

الغاية من هذا العمل هو اصطناع جزيئات لاكتونية كينولينية جديدة لها قابلية إظهار فعالية بيولوجية.

الفصل الأول يدور حول الأهمية البيولوجية للكينولينات و الكينولونات و كذلك ملخص بيبلوغرافي لمختلف طرق اصطناعها.

الفصل الثاني يخص النيرانوكتولينات حيث بيننا أهميتها البيولوجية وطرق اصطناعها و كذلك استطعنا تحضير خمسة كينولينات لاكتونية جديدة ابتداء من 2-كلورو 3-فورميل الكينولين. وبسبب أهمية الأليفينات المشتقة من حمض ملدروم في الاصطناع الكلي للمواد الطبيعية، يبدو لنا انه من المفيد المرور بهذه المرحلة من اجل اصطناع الكينولينات اللاكتونية المستبدلة في الموضع 9.

الفصل الثالث مخصص للبحث عن طرق أخرى من أجل تحضير مشتقات كينولينية جديدة ابتداء من 2-كلورو 3-فورميل الكينولين، لكن هذه المرة قمنا بحماية الموقع- 2 للكينولين بالبروبانول-1 ثم طبقنا نفس الاستراتيجية المتبعة في الفصل الثاني و هذا بهدف اصطناع حلقات البننتانول الكينولينية.

### مفاتيح اللفظ:

الكينولين- الكينولون- أوليفينات مشتقة من حمض ملدروم- انتقائية موضعية- مركبات مؤلفة- الأحماض الأحادية – اللاكتونات الكينولينية - ثنائي الحمض الكينوليني- حلقات البننتانول الكينولينية.