

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



UNIVERSITÉ EL HADJ LAKHDAR BATNA I
FACULTÉ DES SCIENCES DE LA MATIERE



DEPARTEMENT DE CHIMIE

MEMOIRE DE MAGISTER EN CHIMIE
SPECIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

Présentée par :

KHELLAF RAHIMA

Thème :

*Synthèse de diols et de nitro quinoléiques via
l'oxydation des époxydes quinoléiques par NBS et
le nitrate de cerium ammoniacal*

Jury :

Mr. Dibi Ammar	Prof. Université de Batna 1	Président
Mr. Laabassi Mohammed	Prof. Université de Batna 2	Rapporteur
Mr. Bouzaher Yacine	Prof. Université de Batna 1	Examineur
Mr. Boulcina Raouf	Prof. Université de Batna 2	Examineur

2022

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

UNIVERSITÉ EL HADJ LAKHDAR BATNA I
FACULTÉ DES SCIENCES DE LA MATIERE

DEPARTEMENT DE CHIMIE

MEMOIRE DE MAGISTER EN CHIMIE
SPECIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

Présentée par :

KHELLAF RAHIMA

Thème:

*Synthèse de diols et de nitro quinoléiques via
l'oxydation des époxydes quinoléiques par NBS et
le nitrate de cerium ammoniacal*

Jury

Mr. Dibi Ammar	Prof. Université de Batna 1	Président
Mr. Laabassi Mohammed	Prof. Université de Batna 2	Rapporteur
Mr. Bouzaher Yacine	Prof. Université de Batna 1	Examineur
Mr. Boulcina Raouf	Prof. Université de Batna 2	Examineur

2022

Au nom d'Allah, Le Clément, Le Miséricordieux

« Gloire à Toi ! Nous n'avons de savoir que ce que tu nous as appris. Certes c'est Toi L'Omniscient, le Sage » : Sourate 2, Verset 32 (Saint Coran).

Louange et Gloire à Allah, le Tout Puissant, qui nous a permis de mener à bien ce modeste travail.

Prière et bénédictions d'Allah sur le prophète Mohamed, Paix et Salut sur lui, le sceau des prophètes, ainsi que ses compagnons, pour nous avoir apporté une religion comme l'Islam

A ma mère Ourda BOUMAARAF :

Si les parents doivent regretter quelque chose un jour, c'est de n'avoir pas assez fait pour l'éducation de leurs enfants ; les enfants de n'avoir pas assez aimé leurs parents.

Maman, je n'oublierai jamais tes sages conseils prodigués à mon endroit. C'est toi qui disais qu'on ne remercie pas ses parents. Seulement, je ne trouve pas aujourd'hui un moyen d'éviter de te remercier pour tout ce que tu as fait pour nous. Ton souci primordial a toujours été la réussite de tes enfants. Que tes sacrifices, tes peines et tes privations trouvent leur récompense dans l'aboutissement de ce modeste travail qui est aussi le fruit de ta persévérance, de ton courage et surtout de ta patience. Ce travail est également le fruit de ton amour, tes bénédictions et surtout ta bonne éducation. Je voudrais à travers ce modeste travail, te rendre un hommage mérité et te dire combien je suis fière de l'éducation que tu nous as donnée. Puisse le Tout Puissant nous accorder de t'avoir encore longtemps auprès de nous pour que tu puisses bénéficier de l'ombre de l'arbre que tu as si jalousement protégé et entretenu.

A Badr Eddine : Vous m'avez beaucoup soutenu à travers vos conseils, vos encouragements et vos bénédictions. Trouvez à travers ce modeste travail, l'expression de ma profonde reconnaissance et le témoignage de mon profond respect.

A mes enfants : Abdallah, Zineb et Mustapha :

Une pensée très spéciale pour mes enfants, qui ont toujours été là pour moi sans faille, je les remercie de tout mon cœur.

A mon oncle Yacine BOUMAARAF :

Sans vous je n'aurais pas fait mes études de chimie, ni cette thèse... En me soutenant, mais aussi de par votre confiance de tous les jours, même et, surtout, dans les moments difficiles, m'a aidé à atteindre la fin de ce long chemin d'apprentissage et de formation qui aboutit à cette thèse. Mille fois merci pour votre patience, votre gentillesse, votre confiance et votre amour.

Dédicaces

A la mémoire de ma grand-mère : Bahia BEN HARRA :

Les mots me manquent pour t'exprimer toute ma reconnaissance. Ta vie durant, tu n'as ménagé aucun effort pour ma réussite. Je n'oublierai jamais tes conseils, tes bénédictions, tes privations et surtout tes sacrifices consentis à mon égard. Tu as su m'inculquer les vertus du travail bien fait, l'amour du prochain et l'humilité. Ce travail t'est dédié en témoignage de mon profond respect pour ton âme et en reconnaissance de ton affection. Dors en paix Grand-mère et que le Tout Puissant t'accepte dans son paradis.

A mes frères et à mes sœurs : Mustafa, Amine et Hanifa, Zhor, Aicha, Omayma :

A force de courage et de persévérance, j'achève aujourd'hui un travail qui est aussi le vôtre. Puisse l'affection, la confiance et la solidarité qui nous animent rester inébranlables
Fraternellement !

A la mémoire de Mustapha et Hamza.

A toute ma famille.

A tous ceux qui se rappellent encore de mon nom.

Remerciement

Je tiens à remercier en tout premier lieu le promoteur du magistère. Au-delà de tout aspect protocolaire, Monsieur le Professeur M. Laabassi, c'est ma profonde reconnaissance que je tiens à vous témoigner...

D'abord pour l'intérêt que vous avez suscité en chimie organique dans mon jeune esprit de candidate en Sciences, pour l'encadrement lors du mémoire durant ces années de magistère. En plus d'inculquer la rigueur et la curiosité scientifique indispensable au chimiste expérimentateur, vous avez réussi à aiguïser mon sens critique face à certains résultats et à m'aider à prendre le recul nécessaire par rapport au travail conséquent que représente une thèse. Merci d'avoir partagé et transmis un peu de toutes ces qualités.

Je remercie ainsi le Pr Dibi Ammar, bien voulu me faire l'honneur d'être présidé le jury, également je remercie Pr Bouzaher Yacine et Pr Boulcina Raouf pour être membre de jury de cette thèse.

Nombreux sont ceux qui ont croisé mon chemin pendant ces années, qui ont contribué à mes équilibres passagers et que je n'oublie pas. Cinq lettres, huit points : merci... Je n'aime pas les énumérations, ils se reconnaîtront.

Un énorme merci à Pr Haba Hamada pour son aide.

Je remercie également toutes les personnes que j'ai côtoyées quotidiennement au laboratoire de Chimie. Nous avons ainsi partagé, selon les occasions, connaissances scientifiques et amitié. Je salue ici l'ancienne et la nouvelle génération : parmi eux, Maria, Sonia, Fatiha, Souad, Souad, Samira, Amel, Ouassila, Nassira, Rachid, Hakim, IHCEN, Faïçal, ... Il m'est impossible de résumer ici tous ces moments particuliers que nous avons passés ensemble, mais c'est grâce à eux que je n'ai jamais regretté d'avoir entamé ce travail de longue haleine.

Notes Techniques

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

Résonance Magnétique Nucléaire

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

Les positions des pics (déplacement chimique) sont données en échelle δ et exprimées en partie par millions (ppm), le TMS est utilisé comme référence interne ($\delta=0$) dans la plupart des cas. Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré CDCl_3 (sauf indication contraire). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

Les notations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux :

s : singulet, **d** : doublet, **t** : triplet, **m** : multiplet, **dd** : doublet de doublet, **ddd** : doublet de doublet de doublet ; **ddt** : doublet de doublet triplet ; **ld** : large doublet ; **q** : quadruplet ; **Cq** : carbone quaternaire etc.....

Spectrométrie Infra Rouge

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

Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr et les liquides dissous dans le Nujol. Les fréquences d'absorption sont données en cm^{-1} .

Point de fusion

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

Chromatographie

- Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques (épaisseur : 0,2 mm) en aluminium recouvertes de gel Merck 60 F₂₅₄. Les plaques ont été révélées par une lampe UV.
- Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice Merck 60 (230-400 Mesh).

Notes Techniques

Les solvants et Réactifs

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation.

- L'oxychlorure de phosphore (POCl_3) et le dichlorométhane (CH_2Cl_2) sont distillés sur P_2O_5 (pentoxyde de phosphore).
- Méthanol et l'Éthanol sont distillés sur Na.
- Le N, N-diméthylformamide (DMF) est distillé sur NaH.

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

Abréviations utilisées

Ac₂O	: Anhydride acétique
AcOEt	: Acétate d'éthyle
APTSH	: Acide para toluène sulfonique
AMP	: Ammonium-12-molybdophosphate
[bmim] PF₆	: 1-butyl-3-méthylimidazoliumhexafluorophosphate
°C	: Degré Celsius
CAN	: nitrate de cerium ammoniacal
CCM	: Chromatographie sur couche mince
CTAB	: Cetyl tri méthyle ammonium bromide
DMF	: N, N- diméthyle formamide
δ	: Déplacement chimique
Eq	: Équivalent
Et	: Éthyle
IR	: Infrarouge
KBH₄	: Borohydrure de Potassium
Me	: Méthyle
MeOH	: Méthanol
NBS	: N-bromosuccinimide
μl	: Micro litre
Oxone	: Potassium peroxomonosulfate
POCl₃	: Oxychlorure de phosphore
ppm	: Partie par million
Rdt	: Rendement
Rf	: Rapport frontal
RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire
T.fus	: Température de fusion
THF	: Tétrahydrofurane
TBME	: Tert-butyl méthyl éther

Table des matières

Introduction générale	01
La stratégie envisagée	03
Bibliographie de l'introduction générale	06

Chapitre I

De la découverte de la quinine vers la synthèse des dérivés quinoléiques

I.1 Introduction	07
I.2 Activité biologique de quelques dérivés de la quinoléine	08
I.3 Quelques méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine	16
I.4 Résultats et discussion	23
I.4.1 Synthèse des dérivés de 2-chloro-3-formyl-quinoléine	23
I.4.2 Protection de la fonction aldéhyde	23
I.4.3 L'addition de l'alcoolate	25
I.4.4 L'enlèvement du groupe protecteur.....	27
I.5 Conclusion	30
I.6 Partie expérimentale	31
I.7 Bibliographie	43

Chapitre II

Synthèse des époxydes quinoléiques à partir des éthers aldéhydes quinoléiques

II.1 Introduction	46
II.2 Activité biologique de quelques molécules comportant des époxydes	47
II.3 Quelques méthodes de synthèse des époxydes	53
II.4 Résultats et discussion	59
II.4.1 Synthèse des époxydes quinoléiques.....	59
II.5 Conclusion	61

II.6	Partie expérimentale	62
II.7	Bibliographie	64

Chapitre III

Nouvelle avancée dans l'ouverture des époxydes quinoléiques

III.1	Introduction	68
III.2	Intérêts biologiques	69
III.3	Méthodes de l'ouverture de l'époxyde	75
III.4	Résultats et discussion	79
III.4.1	Ouverture des époxydes quinoléiques	79
III.5	Conclusion	82
III.6	Partie expérimentale	83
III.7	Bibliographie	86
 Conclusion générale		 88
Annexe		89

Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE

Plus que jamais, l'amélioration des conditions de vie et la résolution des problèmes sont étroitement liées à l'évolution scientifique et technologique.

Or la chimie, branche scientifique de base, nous entoure à tous les instants. Elle façonne notre environnement tout en nous aidant à mieux comprendre son fonctionnement et son évolution. Elle contribue à prévoir et à construire le futur de notre planète : les sources d'énergie de demain (piles à combustibles, énergie photovoltaïque...), l'évolution de notre climat (substituts aux gaz à effet de serre), le stockage des résidus de l'activité nucléaire, l'informatique moléculaire...

La chimie joue également un rôle croissant à l'interface avec les sciences du vivant.

La synthèse organique est certainement le domaine clé de la chimie organique, et le plus envoutant par ses perspectives sans fin de création. Son nom est en fait équivoque aujourd'hui, car si le but ultime est de créer une molécule organique, la démarche implique toutes les facettes de la chimie : théorique, physique, analytique, inorganique...

Le chimiste crée de nouveaux matériaux (plastiques, céramiques, textiles...) et de nouvelles molécules (cosmétiques, détergents...) en particulier des molécules thérapeutiques qui s'avèrent nécessaire pour traiter des pathologies. Parmi ces molécules : les alcaloïdes qui constituent une classe de produit naturels présentant une grande diversité structurale. Leurs propriétés biologiques, aussi variées que leurs structures, continuent à être bénéfiques dans les traitements de différentes maladies ou des dysfonctionnements de l'organisme humain.

Une famille d'alcaloïdes, les quinoléines qui constituent des molécules extrêmement intéressantes dans la chimie thérapeutique ¹ telle la quinoléine qui a été utilisé comme antipaludéen² et ces dérivés tels les aminoquinoléines³, quinoléin-2-(1 H)-one, qui ont montré des activités biologiques intéressantes aussi bien dans le domaine médicinal que thérapeutique.^{4,5,6}

¹ (a) A. LESPAGNOL. *Chimie des médicaments*. Tome 1. Technique et Documentation, Genève. **1974** ; (b) M.SCHORDERET. *Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. Frison Roche, Paris. **1989**.

²F. Dorvault, *L'officine*, XXI^e édition, Vigot, paris, **1982**, p. 1331.

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

⁴J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 476. T. J. Egan, *Exp. Opin. Ther.Pat.* **2001**, *11*, 185. O. A. Phillips, *Cur.Opin. Invest. Drugs*, **2005**, *6*, 768. V. V. Kouznetsov, L. Y Mendez, G. Vargas, M. M. Carlos. *Cur.Org. Chem.* **2005**, *9*, 141.

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

⁶B. Joseph, F. Darro, A. Behard, B. Lesur, F. Collignon, C. Decaestecker, A. Frydman, G. Guillaumet, R. Kiss, *J.Med. Chem.* **2002**, *45*, 2543. L. Heide, V. Bogl, *Food Lab. Newsl*, **1986**, *5*, 12. W. Solomon, *The Chemistry of Alkaloids*, Edited by S. W. Pelletier, New York: Van Nostrand Reinhold, **1970**, p. 301.

L'activité actuelle de notre équipe concerne la recherche de nouvelles méthodologies en hétérochimie ainsi que leurs applications à l'interface de la chimie-biologie. Ces thématiques regroupent un aspect fondamental, lié à l'exploration de principes réactionnels originaux et de leurs applications, et un aspect de synthèse multiétages de cible biologique.

Dans le cadre d'un projet de recherche, nous nous intéressons à l'étude de la réactivité de nouveaux composés hétérocycliques, pour accéder à des composés présentant un intérêt en chimie médicinale. Nous avons récemment mis au point de nouvelles cibles synthétiques, dérivés de la quinoléine qui ont été engagées dans des réactions originales.

L'originalité de ces réactions est qu'elle produit très majoritairement, directement à partir des acétanilides, des analogues quinoléïques.

En effet ces structures hétérocycliques sont d'une importance capitale en chimie thérapeutique puisque présentes dans de nombreux composés possédant des activités antiparasitaires (Paludisme, Maladie du sommeil) et dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

La stratégie envisagée :

L'importance des composés comportant un noyau quinoléine dans leur squelette, est largement mentionnée dans la littérature. Bien que de nombreuses méthodes de synthèse ont été utilisées pour accéder à ces composés quinoléiques, les méthodologies de synthèse que nous avons récemment réalisées dans notre laboratoire restent parmi les plus performantes.

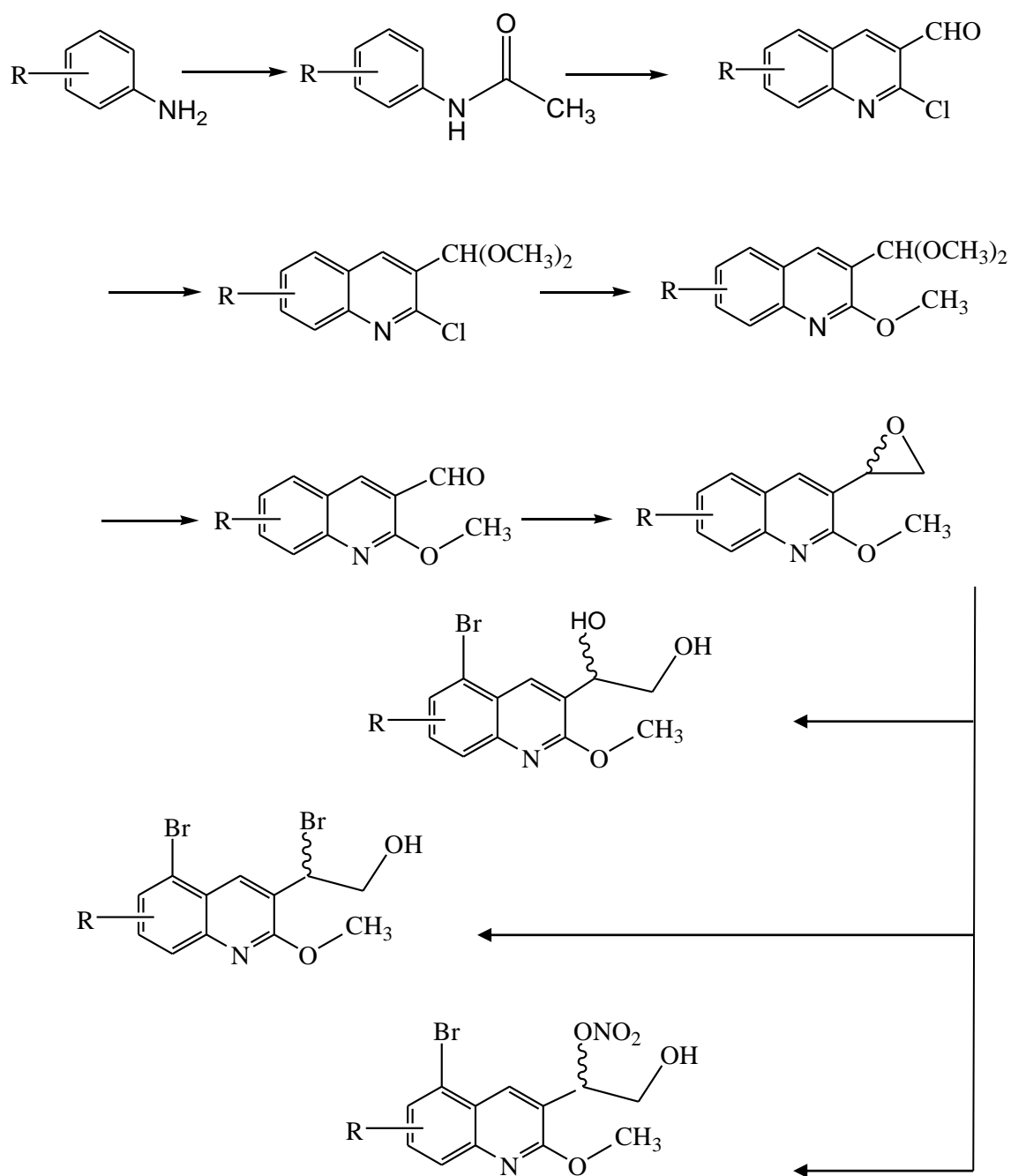
A l'origine, le projet concernait l'accès à de nouvelles structures quinoléiques. Pour cela, la présence d'une fonction amine était requise sur les quinoléines finales. La méthodologie que nous avons explorée s'est révélée fructueuse et la nature, tout comme la diversité des produits analogues.

Cette thèse est divisée en trois parties :

- ❖ La première est consacrée à la préparation de dérivés de la quinoléine possédant une fonction aldéhyde en position 3.
- ❖ La seconde partie a trait à la préparation d'hétérocycles de type 3-époxy associés au motif quinoléine.
- ❖ La troisième partie concerne l'ouverture de l'époxyde.

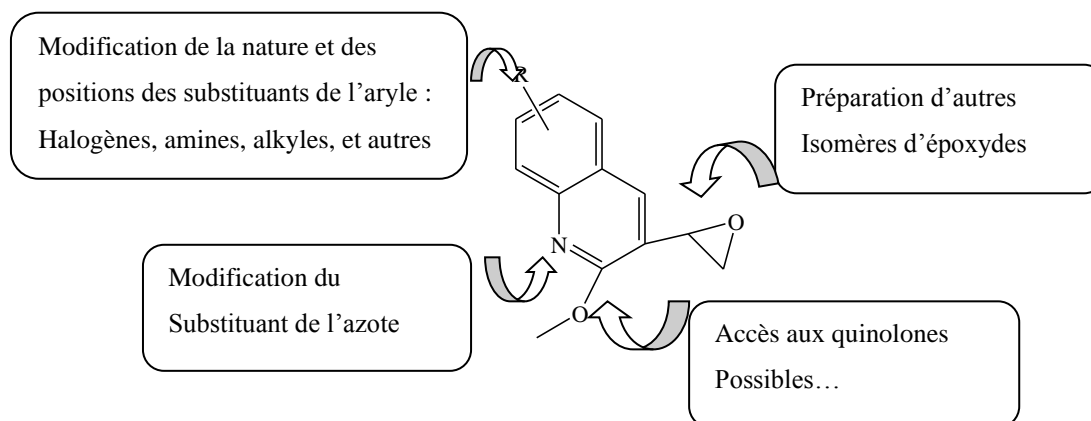
Pour chaque chapitre, sont indiqués les principales méthodes de synthèse, les composés naturels importants avec leur(s) synthèse(s), et les données bibliographiques les plus intéressantes.

Le schéma réactionnel général :



R=H, CH₃, OCH₃

La flexibilité de la stratégie est remarquable et ouvre un vaste champ d'investigation puisque des variations de fonctionnalisation peuvent être apportées tant au niveau de l'aryle (acétanilide) de départ qu'à celui des quinoléines substituées pour conduire à différents époxyquinoléines précurseurs des produits finaux différents. Ainsi beaucoup d'autres analogues sont possibles :



Bibliographie de l'introduction générale:

- [1]-(a) A. LESPAGNOL. *Chimie des médicaments*. Tome 1. Technique et Documentation, Genève. **1974** ; (b)M. SCHORDERET. *Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. Frison Roche, Paris.**1989**.
- [2]-F. Dorvault, *L'officine*, XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1331.
- [3]-P. Allain, *Les Médicaments*, 3rd Edition, CdM Editions, **2000**.
- [4]-J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 476. T. J. Egan, *Exp. Opin. Ther. Pat.***2001**, *11*, 185. O. A. Phillips, *Cur. Opin. Invest. Drugs*, **2005**, *6*, 768. V. V. Kouznetsov, L. Y Mendez, G. Vargas, M. M. Carlos. *Cur.Org. Chem.* **2005**, *9*, 141.
- [5]-A. Jackson, O. Meth-Cohn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1319. B. P. Kansagra, H. H. Bhatt, A. R. Parikh, *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *10*, 5. M. Schroderet, *Pharmacology*, **1989**, *1*, 636.
- [6]-B. Joseph, F. Darro, A. Behard, B. Lesur, F. Collignon, C. Decaestecker, A. Frydman, G. Guillaumet, R. Kiss, *J.Med. Chem.* **2002**, *45*, 2543. L. Heide, V. Bogl, *Food Lab. Newsl*, **1986**, *5*, 12. W. Solomon, *The Chemistry of Alkaloids*, Edited by S. W. Pelletier, New York: Van Nostrand Reinhold, **1970**, p. 301.

Chapitre I
De la découverte de la quinine
vers la synthèse des dérivés quinoléiques

I. 1- Introduction :

À l'aube de ce troisième millénaire, une des plus grandes préoccupations scientifiques et médicales est de trouver de nouvelles façons de lutter contre les maladies telles que le cancer ou le diabète. À l'heure actuelle, la recherche de nouveaux médicaments s'appuie en particulier, sur la chimie de synthèse.

La chimie de synthèse et la phytothérapie traditionnelle ont successivement bénéficié du caractère pharmacocinétique des quinoléines. D'un autre côté, les quinoléines et leurs dérivés sont des molécules possédant une large activité biologique (comportement antimalarien, antibactérien, antiasthmatique, anti-inflammatoire, antihypertensif...). Il a notamment été démontré que ces hétérocycles peuvent être impliqués dans les traitements contre le cancer grâce à leurs propriétés inhibitrices des protéines tyrosine kinase¹.

De ce fait, de nombreuses méthodes ont été envisagées pour les synthétiser, comme principalement les cyclocondensations de Friedländer², Combes et de Doebner von Miller.

Dans un premier volet de ce premier chapitre, nous nous sommes intéressés à la partie bibliographique qui portera essentiellement sur l'intérêt biologique de quelques dérivés quinoléiques. Dans un deuxième volet, nous nous sommes intéressés aux différentes voies de synthèse utilisées pour la préparation de ce type de composés. Le troisième volet est consacré aux résultats obtenus.

¹ Maguire, M.P. ; Sheers, K.R. ; McVety, K. ; Spada, A.P. ; Zibersteins, A. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2129-2137.

² Friedländer, P. *Ber.* **1882**, 15, 2572.

I. 2- Activité biologique de quelques dérivés de la quinoléine :

On découvre chaque année de nouvelles molécules naturelles comportant le noyau quinoléique³ (sources végétales, animales et microbiennes). Parmi ces molécules, nombreuses sont celles qui possèdent un intérêt en chimie médicinale. La recherche d'analogues plus actifs pour la conception de nouveaux médicaments a accru considérablement l'intérêt porté par les chimistes à ces structures.

Cet attrait pour les quinoléines date de l'utilisation de la quinine pour le traitement du paludisme (16^{ème} siècle). Les difficultés d'approvisionnement dues aux deux guerres ont poussé les chercheurs à mettre au point divers équivalents synthétiques de cette molécule. Malheureusement, les plasmodias (parasites responsables de la maladie) ont peu à peu développé des résistances, l'activité de recherche dans ce domaine n'a donc jamais faibli.

Les antipaludiques contenant un noyau quinoléine se répartissent en deux grandes classes :

- **Les antipaludiques naturels ou d'hémisynthèse**

La **Quinine** est le plus ancien des antipaludiques. Elle a été découverte en 1820 et a constitué jusqu'aux années 1930, le seul médicament contre le paludisme. Il s'agit d'un alcaloïde naturel extrait des écorces de Quinquina⁴ (Cinchonasp., Rubiaceae).

Ses propriétés pharmacologiques et en particulier la possibilité de l'administrer par voie intraveineuse en font le médicament de choix lors du traitement du paludisme grave, d'autant qu'il existe peu de résistances à ce produit (surtout en Asie). Cette dernière est également utile dans la prévention et dans les traitements de la crampe nocturne de la jambe^{5,6}, ainsi qu'elle est à la fois un antipaludéen, un antibactérien et un antispasmodique très ^{7,8} efficace.

La Quinidine est un diastéréoisomère de la quinine avec des propriétés antimalariques similaires. Elle n'est pas recommandée pour le traitement de routine du paludisme simple, mais plutôt pour celui compliqué et par voie parentérale. De plus elle appartient à la première classe de la famille des antiaritmiques⁹

³Revue très complète couvrant la période 06.95 à 06.96 : Michael, J.P. *Nat. Prod. Rep.* 1997, 14, 605-618.

⁴N. L. Allinger; M. P. Cavo.Dejong, C.R. Johnson, N. A. Lebel. et C. L. Stevens. In «*Chimieorganique*» Ed science / McGraw Hill. Paris **1975** p 774

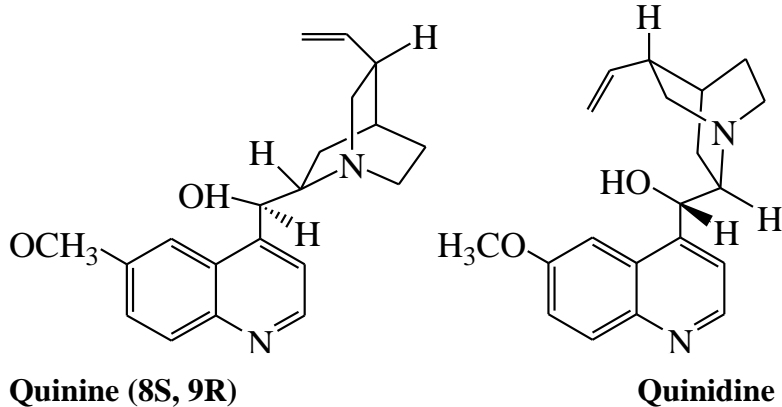
⁵Dewick, P. M. ;*Medicinal Natural Products*. Wiley.**2001**, Ch. 6, 291.

⁶Bhat, S. V. ;Nagasampagi, B. A. ; Sivakumar, M. *Chemistry of Natural Products*. Narosa, New Delhi, India. **2005**, Ch. 4, 237.

⁷a) W. Solomon, «*The Chemistry of Alkaloides*», Van NostrandRenihold. Ed. S. W. Pelletie, New york, **1970**, p. 301.b)Korolhovas, A., Burckhalthre, J. H. «*Essentials of Medicinal Chemistry*», Ed. Wiley Interscience Pub. New York, **1983**, p. 404.

⁸H. Hobhouse, *Seeds of Change*. Ed. Harper and Row, New York**1985**.

⁹F. Dorvault, *L'officine*, XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1323.

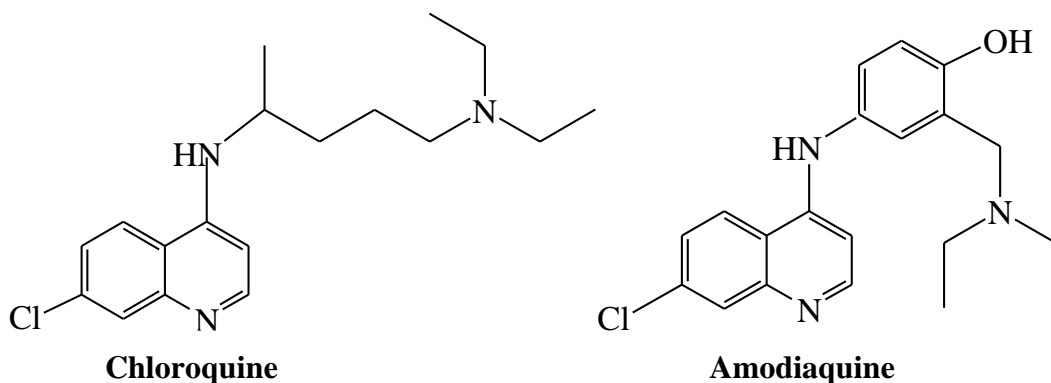


- **Les antipaludiques de synthèse :**

Les antipaludiques de synthèse contenant un noyau quinoléine se répartissent en trois groupes :

1- Les dérivés de l' amino-4 quinoléine :

Ce sont les molécules de synthèse les plus largement distribuées et la **Chloroquine**¹⁰ représente assurément l'un des produits ayant été le plus utilisé au monde au cours de ces cinquante dernières années. La large diffusion de la résistance de *Plasmodium falciparum*, l'agent responsable de la malaria, à la chloroquine est hélas, devenue un facteur limitant leur emploi.



L'**Amodiaquine**¹¹ est une amino-4quinoléine, utilisée pendant longtemps en traitement curatif et préventif. Depuis 1986, elle a été reconnue responsable d'effets secondaires redoutables, notamment l'hépatite. C'est la raison pour laquelle elle n'est plus utilisée qu'en traitement curatif. Plusieurs états (Kenya, Tanzanie par exemple...) placent ce produit en première ligne en cas de développement trop important de résistances à la chloroquine.

¹⁰X. Z. Su, L. A. Kirkman, H. Fujioka, T. E. Wellems, *Cell*. **1997**, 91, 593.

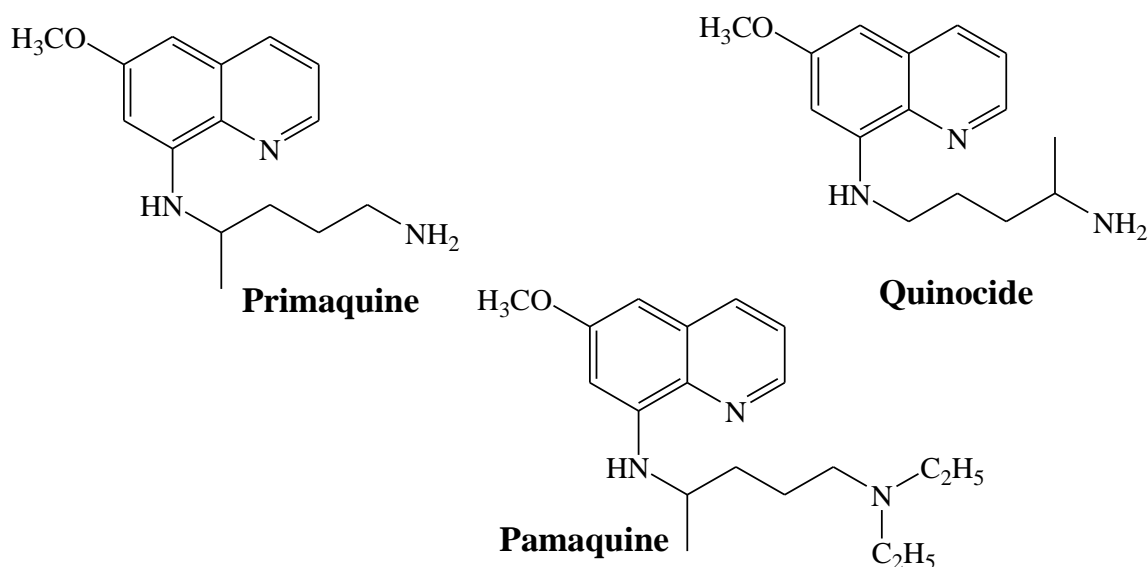
¹¹J. Mouchet, **2004**. *Biodiversité du paludisme dans le monde*. John LibbeyEurotext.

Parmi les produits voisins de la chloroquine, il faut mentionner la sontoquine, l'oxychloroquine et l'hydroxychloroquine et ceux voisins de l'amodiaquine: l'amopyroquine et la cycloquine mais la chloroquine et l'amodiaquine sont toujours les plus efficaces et les plus généralement utilisés pour le traitement du paludisme.

2- Les dérivés de l' amino-8 quinoléine :

Synthétisés vers les années 1920 par Schulemann et ses collaborateurs, ces molécules dont le chef de groupe est la **PRIMAQUINE**¹² (ensuite la Pentaquine, Pamaquine, et le Quinocide) ont marqué une étape dans la recherche des antipaludiques.

Les seuls composés ayant une efficacité totale sont la **Pamaquine**^{13,14}, la **Primaquine** et le **Quinocide**: ils permettent d'obtenir la guérison radicale c'est-à-dire l'élimination complète, de l'organisme, de toute espèce de parasite du paludisme¹⁵.



¹²OMS. La chimiothérapie du paludisme. **1984**. 39-74.

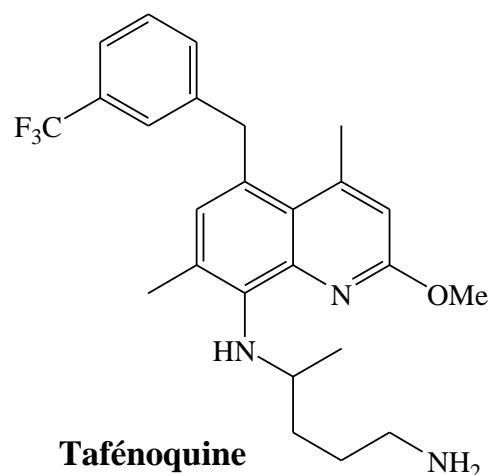
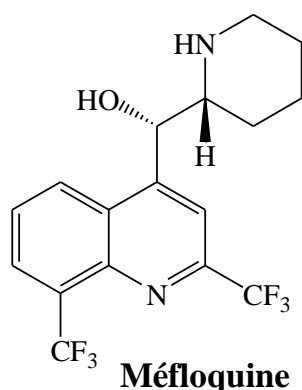
¹³F. Dorvault, *L'officine*, XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p.1297.

¹⁴R. Milcent, *Chimie Organique hétérocyclique*, EDP Sciences, Paris, **2003**, p. 769.

¹⁵OMS. La chimiothérapie du paludisme. **1961**, p. 4.

3- les amino-alcools

La **Méfloquine**¹⁶ est un antipaludéen actif sur les souches résistantes aux traitements classiques¹⁷. Cependant, des effets secondaires d'ordre psychiatrique et des exemples de résistance au traitement tendent à limiter son utilisation. De nouvelles molécules antipaludiques (contenant toujours le motif quinoléine et un groupe fluoré) sont actuellement en développement (**Tafénoquine**).



L'activité des quinoléines ne se limite pas au traitement du paludisme. Dans le domaine pharmaceutique, ce sont des agents antidépresseurs, tranquillisants et manifestent une activité cardiovasculaire¹⁸. Ce sont également utilisées dans le traitement de l'asthme. Les quinoléines **MK-476**^{19,20} et **RG 12553** sont reconnues comme antagonistes efficaces du récepteur *CysLT₁* (cystéinylleukotriène 1)*.^{21,22}.

¹⁶E. Hickmann, H. G. Oeser, L. Moebius, (BASF A.-G) Ger. Offen.,**1981**, DE 2940443 179-2940443 (*Chem. Abstr.*95, 62019).

¹⁷C. J. Ohnmacht, A. R. Patel, R. E. Lutz, *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 926.

¹⁸*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 2, p 395.

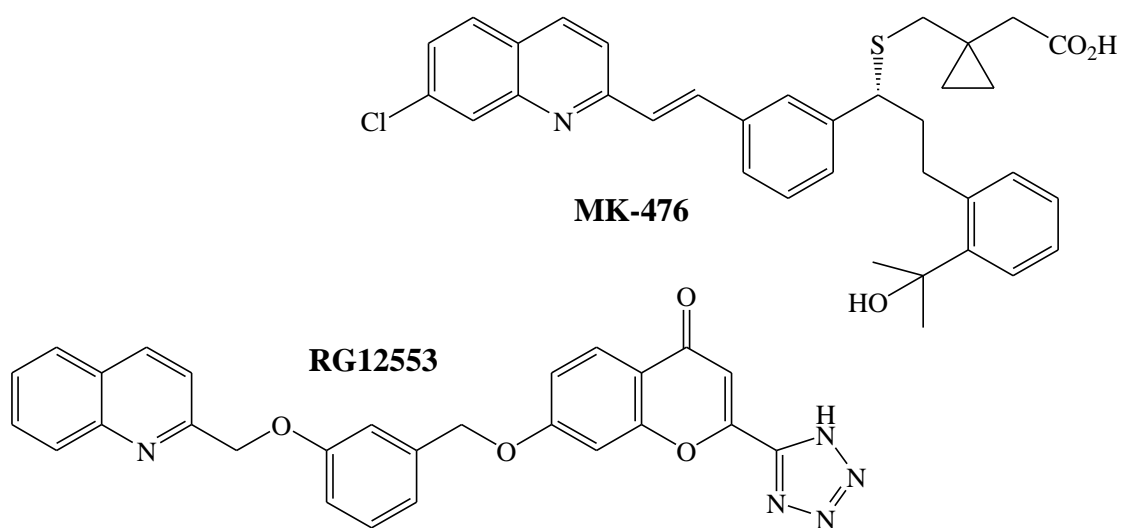
¹⁹R. J. Massie. Montelukast (MK-0476). *Thorax*.**1997**; 12:1099.

²⁰A. Adelman. Montelukast for mild and exercise-induced asthma. *J. Fam. Pract.***1998**; 65(10):519-26.

* L'activation de ce dernier entraîne une contraction et une hypersensibilité des bronches ainsi qu'une sécrétion de mucus, caractéristiques de l'asthme.

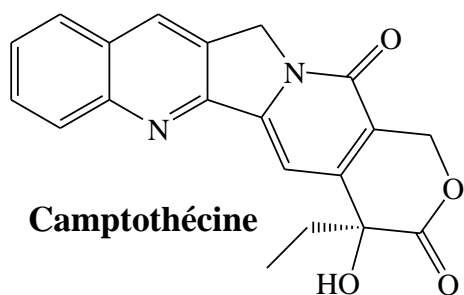
²¹W. J. R. Henderson. Role of leukotrienes in asthma. *Ann. Allergy*.**1994**; 72 :272-8.

²²P. Chanez, Y. H. Bougeard, I. Vachier, P. H. Godard, Les antagonistes des leucotriènes. Une nouvelle approche thérapeutique de l'asthme. *La Presse Médicale*.**1997**; 26(5):234-239.



Une étude récente portant sur les relations structure-activité des antagonistes possibles de ce récepteur ont montré que sur ce type de structures, le noyau quinoléique était plus efficace que de nombreux autres hétérocycles azotés testés²³.

La **Camptothécine**, présentant une structure pyrroloquinoléinique, est également issue du réarrangement d'un motif pyridoindole. Ce composé pentacyclique a suscité beaucoup d'intérêt au sein de la communauté scientifique, en raison de ses propriétés antitumorales et anti-leucémiques remarquables en chimiothérapie anticancéreuse^{5, 24-27}.



²³Zwaagstra, M. E. ; Timmerman, H. ; van de Stolpe, A. C. ; de Kanter, F. J. J. ; Tamura, M. ; Wada, Y. ; Zhang, M-Q. *J. Med. Chem.* **1988**, *41*, 1428-1438.

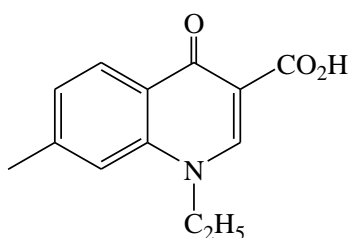
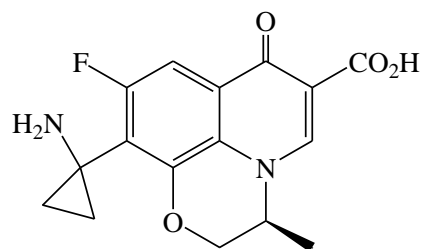
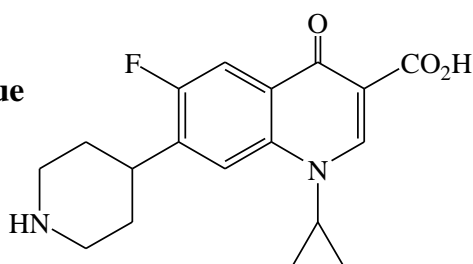
²⁴Wani, M. C. ; Ronman, P. E. ; Lindley, J. T. L. ; Wall, M. E. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 554.20

²⁵Hsiang, Y. H. ; Herzberg, R. ; Hecht, S. ; Liu, L. F. *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 14873.

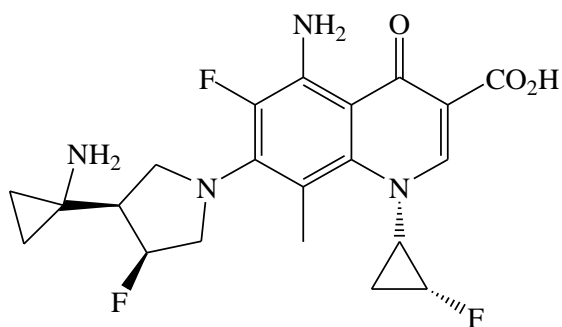
²⁶Ardizzoni, A. *Lung Cancer*.**1995**, *12*, 177.

²⁷Muggia, F. M. ;Dimery, I. ; Arbuck, S. G. *Ann N Y Acad. Sci.* **1996**, *803*, 213.

On remarque dans la classe des anti-infectieux l'importance du motif fluoroquinolone. Ces composés forment une classe d'antibiotiques à large spectre²⁸ (bactéries Gram positif et négatif) alors que les premières quinolones (**Acide nalidixique**) n'étaient actives que sur les germes à Gram négatif. Ces molécules: **Ciprofloxacine**, **Pazufloxacine** agissent par inhibition de la topoisomérase II bactérienne.

**Acide Nalidixique****Pazufloxacine****Ciprofloxacine**

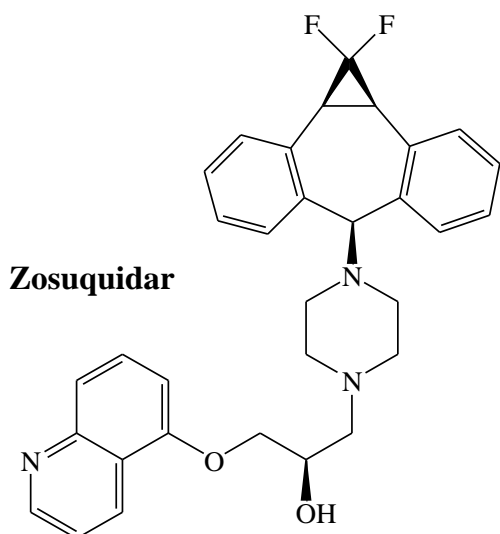
Le **DQ-113**²⁹ une quinolone récemment synthétisées, possède l'activité antibactérienne la plus puissante contre les staphylocoques, les streptocoques, les entérocoques. Cette molécule possède à la fois les motifs fluorocyclopropane et fluoropyrrolidine.

**DQ-113**

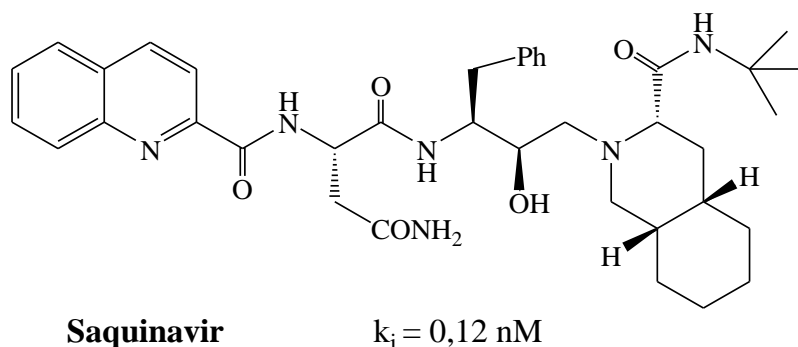
²⁸Edwards P.N. dans *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Banks R.E., Smart B.E., Plenum Press, **1994**, 502-509.

²⁹Inagaki H., Miyauchi S., Miyauchi R.N., Kawato H.C., Ohki H., Matsuhashi N., Kawakami K., Takahashi H., Takemura M., *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1005

Le **Zosuquidar**^{30a-b} est un inhibiteur de la P-glycoprotéine, responsable du phénomène de résistance aux médicaments. Il comporte un motif difluorocyclopropyle récent en chimie du fluor.



Saquinavir est le premier inhibiteur de la protéase du VIH-1 à avoir été commercialisé (décembre 1995). Ce composé est très puissant mais de faible biodisponibilité³¹.

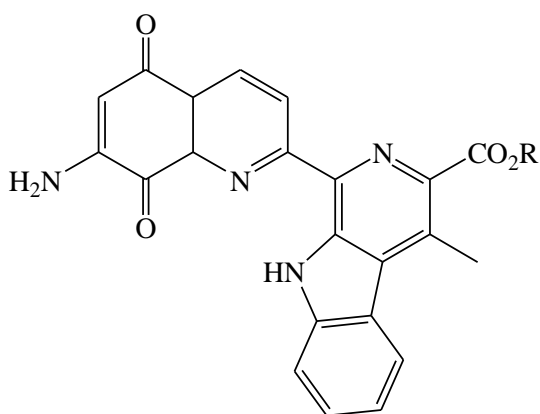


^{30a)} Dantzig A.H., Law K.L., Cao J., Starling J.J., *Current Med. Chem.* **2001**, 8, 39.

^{b)} Astleford B., Bret A., Barnett C.J., Kobierski M.E., Wilson T.M. (Eli Lilly) PCT Int. Appl. (2000), WO 0075132 (*Chem. Abstr.* 134, 41982).

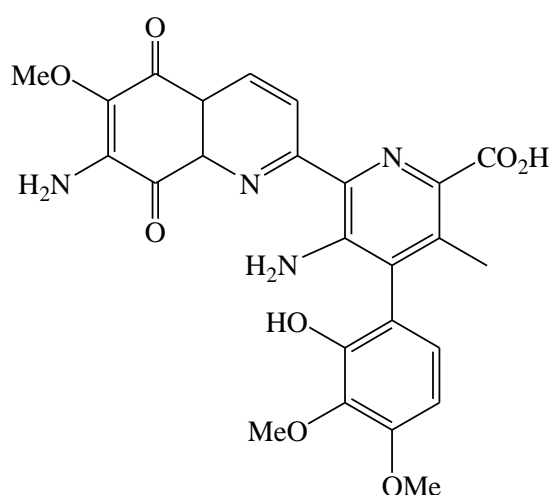
³¹ Roberts, N.A., Martin, J.A., Kinchington, D., Broadhurst, A.V., Craig, J.C., Duncan, I.B., Galpin, S.A., Handa, B.K., Kay, J., Kröhn, A., Lambert, R.W., Merret, J.H., Mills, J.S., Parkes, K.E.B., Redshaw, S., Ritchie, A.J., Taylor, D.L., Thomas, G.J., and Machin, P.J., "Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors." *Science*, **1990**. 248: pp. 358-361.

La **Lavendamycine** possède d'importantes propriétés biologiques, très semblables à celles de la **Streptonigrine**³². Il s'agit d'un antibiotique puissant qui présente une activité antimicrobienne importante. La lavendamycine possède également des propriétés antitumorales notables, notamment vis-à-vis des tumeurs P-388 et L-1210³³ (leucémies de la souris). Elle agit en inhibant l'activité enzymatique des topoisomérases de type I³⁴, enzymes impliquées dans le processus de réplication de l'ADN avec une Concentration Inhibitrice Minimale (MIC) de 0,1 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.



R = H **Lavendamycine**

R = Me **Lavendamycine ester méthylique**



Streptonigrine

Enfin, les quinoléines sont utilisées comme bactéricides, fongicides et en médecine vétérinaire.

³²G. Bringmann, Y. Reichert, V. V. Kane, *Tetrahedron***2004**, 60, 3539-3574.

³³D. M. Balitz, J. A. Bush, W. T. Bradner, T. W. Doyle, F. A. O'Herron, D. E. Nettleton, *J. Antibiotics***1982**, 35, 259-265.

³⁴J-F. Riou, P. Helissey, L. Grondard, S. Giorgi-Renault, *Molecular Pharmacology***1991**, 49, 699-706.

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

En raison de l'intérêt pharmacologique des dérivés de cet hétérocycle il existe un nombre considérable de méthodes de synthèse, on peut y distinguer deux grandes voies.

❖ Condensation d'une aniline *ortho*-substituée avec une autre unité qui apporte les deux carbones manquants à la construction du bicyclic. Ce sont les synthèses de **Friedländer**³⁵, **Pfitzinger**³⁶ et **Niementowski**³⁷.

Ainsi, par exemple la première synthèse de quinoléine, réalisée par **Friedländer** en 1882:

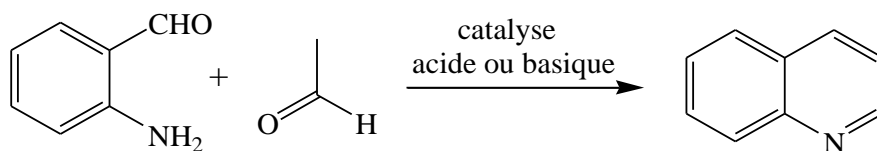


Schéma I-1

De manière générale, cette méthode permet d'accéder à toutes les quinoléines de type **A**:

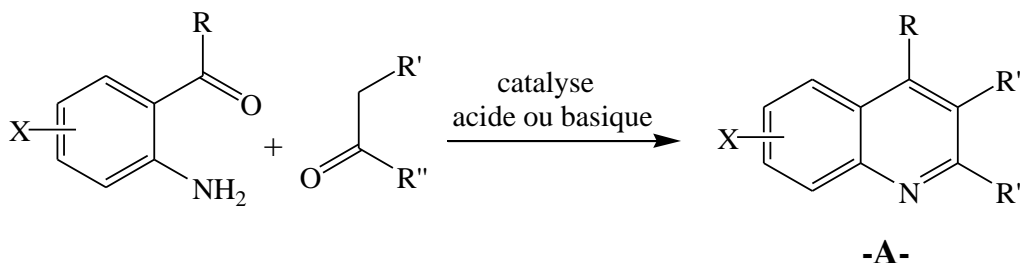


Schéma I-2

Le mécanisme de cette condensation de **Friedländer** peut être explicité par deux voies différentes, chacune faisant intervenir des intermédiaires non cyclisés.

³⁵ Cheng, C-C. ; Yan, S-J. *Org. Reactions*, **1982**, 28, 37.

³⁶ Jones, G. in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **1977**, 32, Weissberger, A. ; Taylor, E. C. , Eds. Wiley Interscience: London.

³⁷ Manske, R. H. *Chem. Rev.* **1942**, 30, 113.

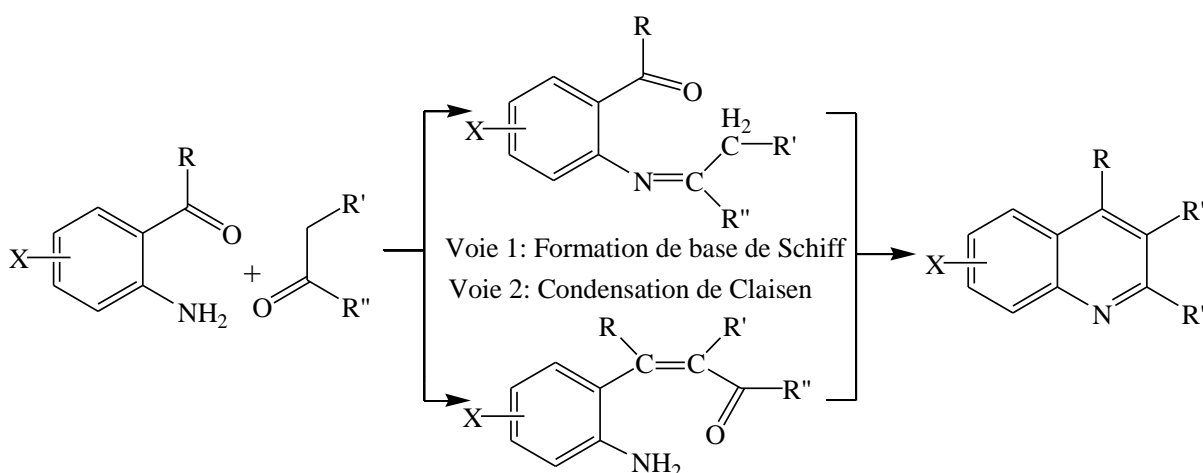


Schéma I-3

Dans la première voie, la fonction amine réagit avec le carbonyle de l'autre composé pour former une imine, appelée aussi base de Schiff. Dans la deuxième voie, une condensation de Claisen permet de former un composé carbonyle α,β -insaturé. La seconde réaction pour chacune des deux voies est une cyclodéshydratation qui permet d'aboutir à la synthèse de dérivés quinoléiques. Les réactions de **Friedländer** peuvent être catalysées par des bases ou des acides mais en général les catalyseurs basiques (soude, potasse, pipéridine) sont les plus utilisés. Les réactions non catalysées nécessitent des conditions plus dures avec des températures comprises entre 150-220°C afin de permettre la déshydratation finale.

Ces conditions ne sont pas toujours compatibles avec l'utilisation de substrats élaborés, et de nombreuses améliorations de ce couplage ont vu le jour.

➤ Cyclisation oxydante catalysée au ruthénium du 2-aminobenzylalcool avec diverses cétones³⁸.

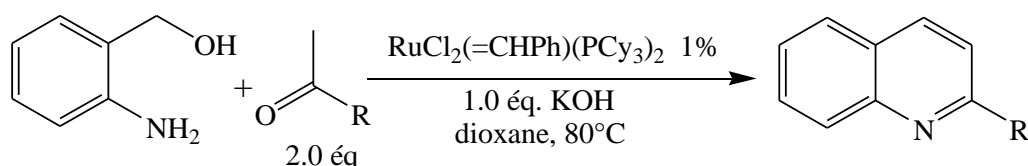


Schéma I-4

➤ Hydroamination d'alcynes terminaux par des anilines catalysée au ruthénium³⁹.

³⁸ Cho, C. S.; Kim, B. T.; Kim, T.-J.; Shim, S. C. *Chem. Commun.* **2001**, 2576-2577.

³⁹ Tokunaga, M.; Eckert, M.; Wakatsuki, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3222-3225.

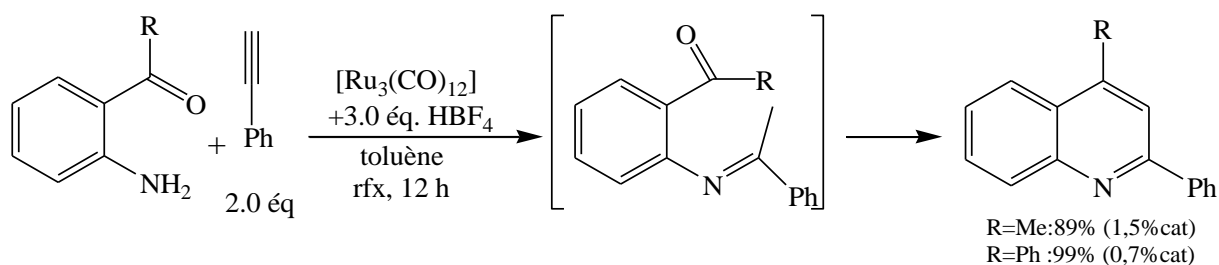


Schéma I-5

❖ Condensation d'une aniline avec un ou plusieurs réactifs apportant les trois Carbones nécessaires à la construction du bicyclic. On trouve les synthèses de **Skraup**⁴⁰, **Combes**⁴¹ et **Doebner-Miller**⁴².

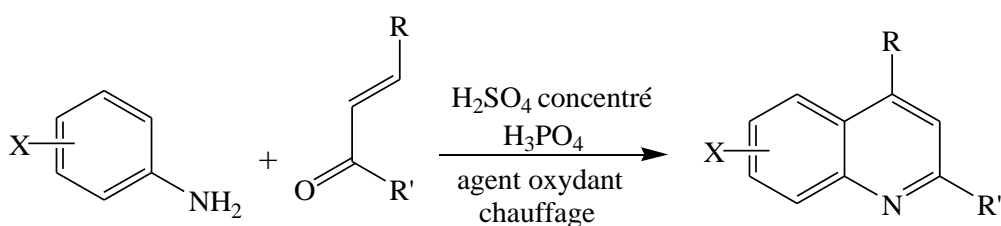


Schéma I-6

La synthèse de **Skraup**^{43,44} (1880) consiste à faire réagir de l'aniline, de l'acide sulfurique, du glycérol et un oxydant doux, à une température supérieure à 100°C. C'est une réaction qui peut devenir très violente.

Le glycérol, chauffé avec de l'acide sulfurique à 100°C, se déshydrate en acroléine. En présence d'aniline, l'acroléine s'additionne sur l'aniline. Une 1,2-dihydroquinoléine est produite. Elle est très facilement oxydée et aromatisée en quinoléine par un oxydant doux comme le nitrobenzène, l'acide arsénique ou mieux encore le p-chloranile. On ajoute au milieu du sulfate ferreux ce qui rend la réaction moins violente.

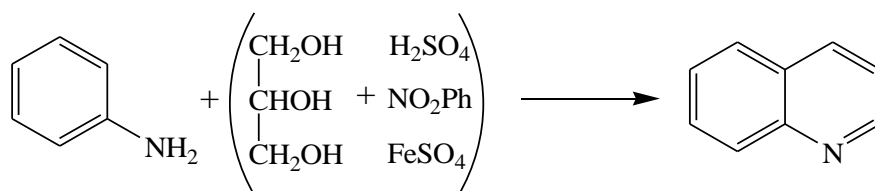


Schéma I-7

⁴⁰ Manske, R. H. F. ;Kulka, M. ; *Org. Reactions*, Adams, R., Ed. ; Wiley : New York, **1953**, 7, 59.

⁴¹ Bergstrom, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, 35, 156.

⁴² Bergstrom, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, 35, 153.

⁴³ Zd. H. Skaup, *Ber.*, **1880**, 13, 2086.

⁴⁴ R. Milcent et F. Chau, *Chimie Organique hétérocyclique*, Ed. EDP. Science, **2003**, p418.

Dans le cas de la réaction de **Doebner** et **von Miller**⁴⁵, les aldéhydes ou cétones, α,β -insaturés sont directement mis en réaction avec l'aniline ou ses dérivés compatibles avec les conditions de la réaction : milieu acide chlorhydrique et chlorure de zinc, éthanol à l'ébullition. L'intérêt de ces deux méthodes très proches est la possibilité de les utiliser avec de nombreuses anilines *ortho* et *para* substituées par des groupes aussi divers que alkyles, aryles, alcoxy ou aryloxy, aroyles, carboxyles, sulfures, sulfones et sulfoxydes. Les quinoléines substituées en position 6 ou 8 en sont les résultats respectifs.

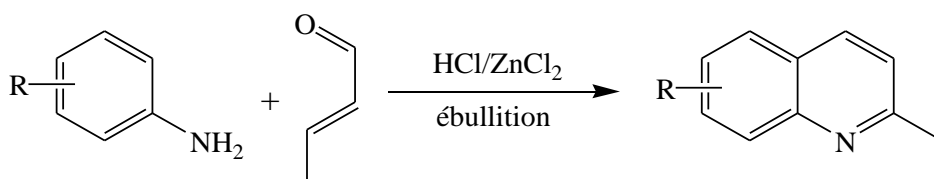


Schéma I-8

En général, le choix de l'une ou l'autre voie dépend de la facilité d'accès à l'aniline de départ.

A nouveau, les conditions opératoires sont parfois violentes (grandes quantités d'acide sulfurique concentré, chauffage au-delà de 150°C), et diverses variantes sont disponibles:

➤ Couplage d'anilines et d'alkyl vinyl cétones en présence de chlorure d'indium (III) adsorbé sur gel de silice⁴⁶.

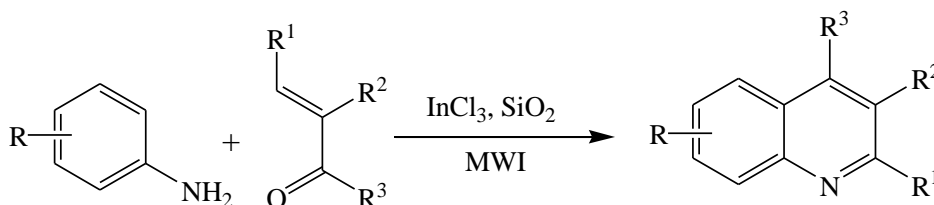


Schéma I-9

➤ Condensation et cyclisation d'une aniline avec un sel de « vinamidinium » bis-Tetrafluoroborate⁴⁷.

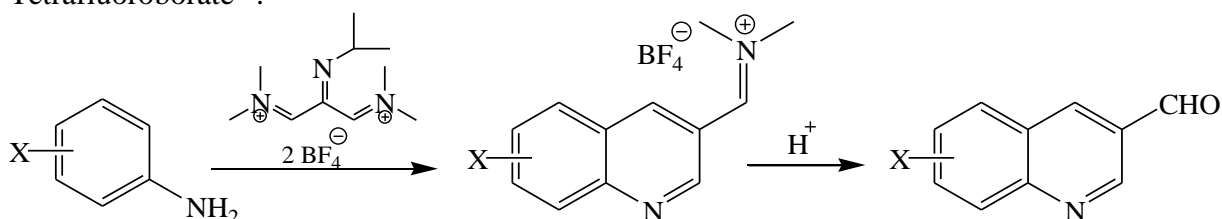


Schéma I-10

⁴⁵ O. Doebner and W. Von Miller, *Ber.*, **1881**, 14, 2812.

⁴⁶ Ranu, B. C. ;Hajra, A. ; Jana, U. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 531-533.

⁴⁷ Tom, N. J. ;Ruel, E. M. *Synthesis***2001**, 9, 1351-1355.

➤ Couplage cyclisant catalysé au rhodium de chlorures de N-aryltrifluoroacétimidoyles avec des alcynes⁴⁸.

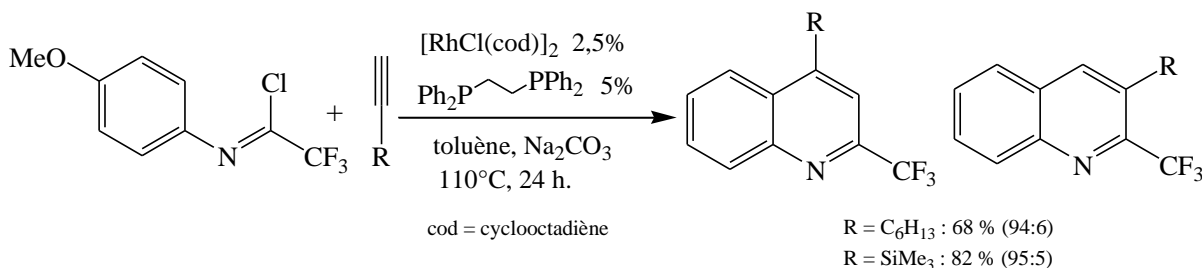


Schéma I-11

Enfin, d'autres méthodes originales permettent de construire le noyau quinoléique, Deux d'entre elles partent de β-(2-aminophényl)-α,β-ynones :

- ❖ Réactions d'addition / annulation⁴⁹ pour obtenir des quinoléines 1,3-substituées.
- ❖ Hydrogénation catalysée au palladium / hétérocyclisation⁵⁰ pour obtenir des quinoléines 1-substituées.

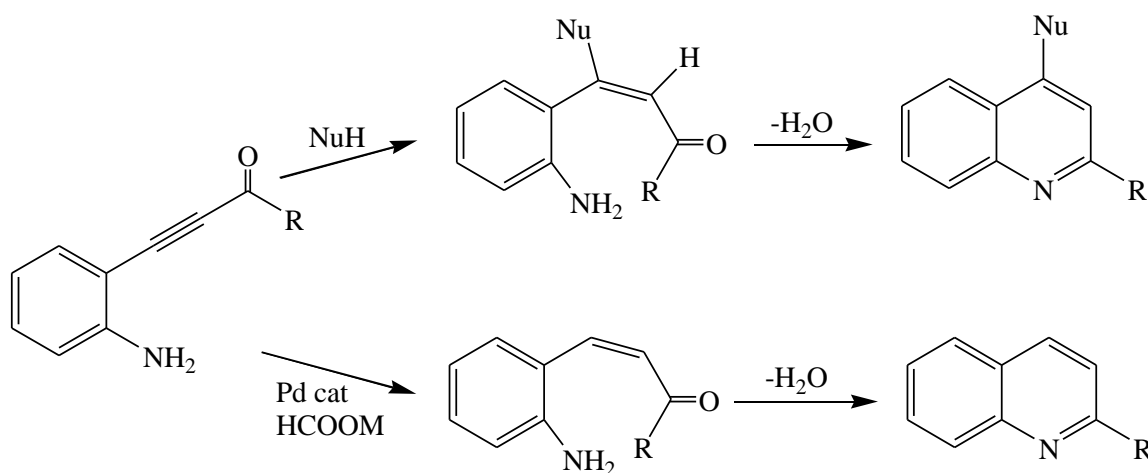


Schéma I-12

❖ Le traitement de 2,3-dioxindole par le diazométhane conduit, par extension de cycle, à la formation de 3-hydroxy-2-quinolone⁵¹.

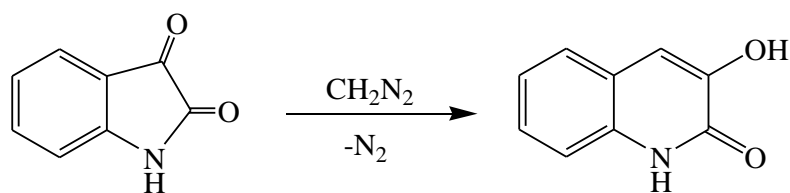


Schéma I-13

⁴⁸ Amii, H. ; Kishikawa, Y. ; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1109-1112.

⁴⁹ Arcadi, A. ; Marinelli, F. ; Rossi, E. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13233-13250.

⁵⁰ Cacchi, S. ; Fabrizi, G. ; Marinelli, F. ; Rossi, E. *Synlett* **1999**, 4, 401-404.

⁵¹ G. Helier, *Ber.* **1919**, 52, 741.

❖ Les acryloylanilines⁵² peuvent être cyclisées en 2-quinolones par des complexes de nickel ou de palladium. Des composés secondaires dérivés d'oxindole sont souvent présents à côté des quinolones.

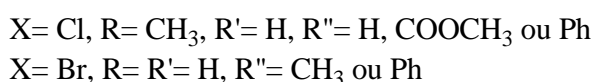
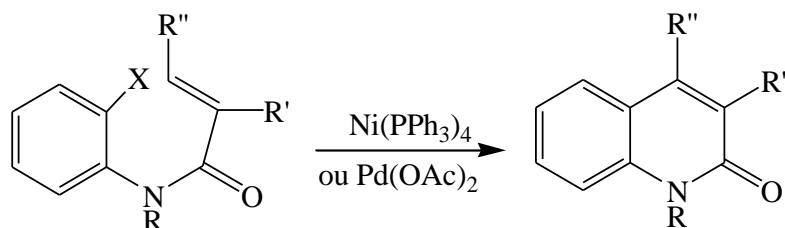


Schéma I-14

❖ Une synthèse efficace a été développée pour accéder à des dérivés quinoléiques qui présentent la particularité de posséder un atome de chlore en position 2 et un substituant (alkyl, nitrile ou formyl) en position 3 à partir des dérivés de N-phénylacétanilide c'est la synthèse de **O. Meth-Cohn** et **Coll**⁵³⁻⁵⁵.

Ces derniers ont montré que la nature du groupement substituant reste lié au rapport POCl₃/DMF. C'est ainsi que le rapport 1/1 permet d'accéder aux 2-chloro-3-cyanoquinoléines en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine, le rapport 3/1 permet d'accéder aux 2-chloro-3-alkylquinoléines en utilisant le 1,1,2,2-tétrachloroéthane et le rapport 7/3 permet d'accéder aux 2-chloro-3-formylquinoléines. Ces réactions sont représentées dans le schéma qui suit :

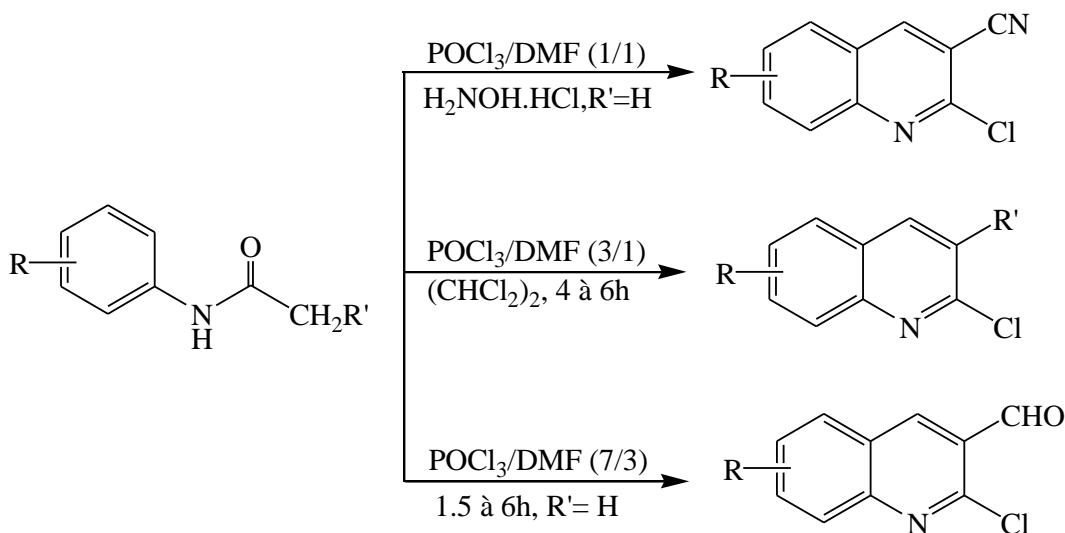


Schéma I-15

⁵² R. Milcent et F. Chau, Chimie Organique hétérocyclique, Ed. EDP. Science, **2003**, p425.

⁵³ O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin trans 1.* **1981**, 1520.

⁵⁴ O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, *Tetra. Lett* **1979**, 33, 3111-3114.

⁵⁵ O. Meth.Cohn. *Heterocycle.* **1993.** 35. 539.

De même, l'action du réactif de Vilsmeier sur les dérivés de N-phénylacétanilide, sous irradiation micro-onde, conduit à la formation des dérivés 2-chloro-3-formylquinoléines après 2,5 mn et avec des rendements acceptables. C'est la réaction de **P. Stya** et **R. Gupta**⁵⁶.

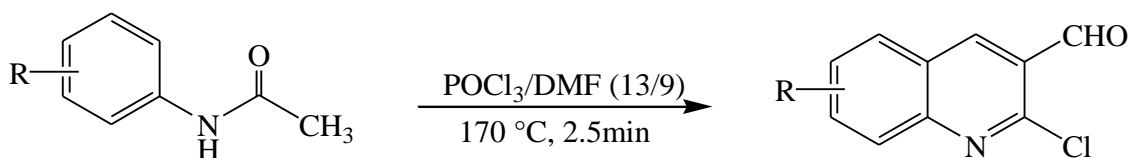


Schéma I-16

❖ Finalement, le schéma ci-dessous résume les méthodes les plus courantes utilisées pour la synthèse des dérivés quinoléiques:

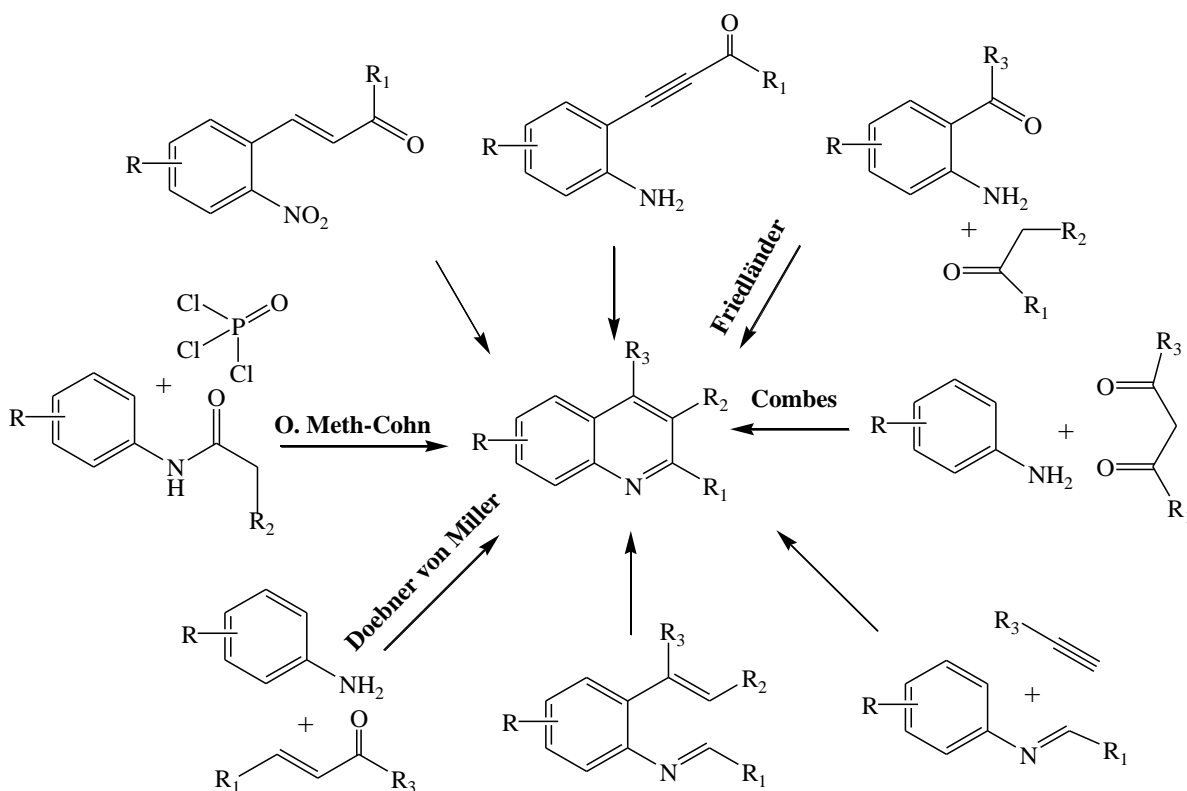


Schéma I-17

⁵⁶ P. Satya, M. Gupta, R. Gupta *Synlette*. 2000. 8. 1115-1118.

Resultats et Discussion

1) Synthèse de 2-chloro-3-formylquinoléines:

Notre but, est dans un premier temps de construire des structures quinoléiques contenant un atome de chlore en position 2 et un substituant formyl en position 3. Pour cela, nous avons donc utilisé une synthèse décrite par **O. Meth-Cohn** et **Coll**⁵⁹: une des méthodes actuelles les plus performantes pour la préparation des dérivés quinoléiques. Dans un premier temps nous avons synthétisé les acétanilides de type **B** par une réaction d'acylation d'amines aromatiques correspondants et nous avons obtenu les résultats suivants:

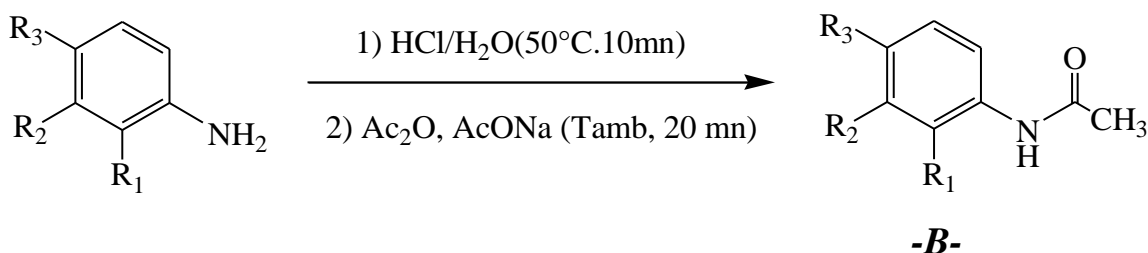


Schéma I-18

L'action du réactif de Vilsmeier (POCl₃/DMF) dans un rapport 7/3 sur les acétanilides, constitue la deuxième étape. Cette réaction conduit aux dérivés recherchés **C**. Les résultats obtenus sont présentés dans le schéma ci-dessous.

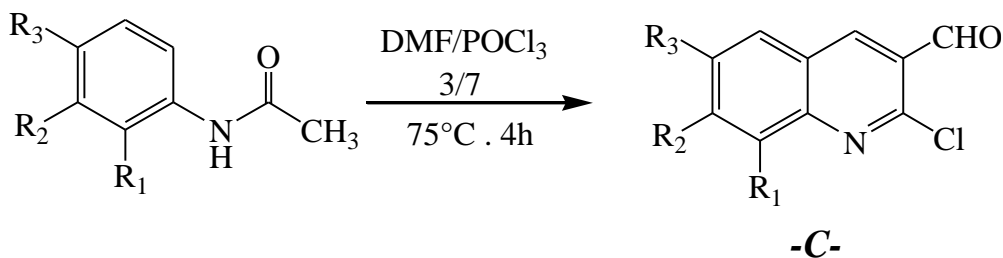


Schéma I-19

2) Protection de la fonction aldéhyde :

Nous avons envisagé une réaction de substitution du chlore en position 2 des dérivés quinoléiques avec des réactifs qui peuvent agir de manière non souhaitée sur la fonction aldéhyde en raison de sa réactivité très élevée, pour cela la protection de cette fonction est nécessaire et précieuse puisqu'elles minimisent les pertes de rendement, imposées par des suites réactionnelles.

La protection envisagée est celle dont la fonction aldéhyde est acétylée (**schéma I-20**). Pour la réaliser, des conditions classiques nécessaires d'acylation sont utilisées, c'est-à-dire le traitement par de l'orthoformiate de méthyle dans du méthanol en présence de quantité catalytique de nitrate d'ammonium. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 heures et les composés **1.a-d** ont été obtenus avec un très bon rendement de 97%.

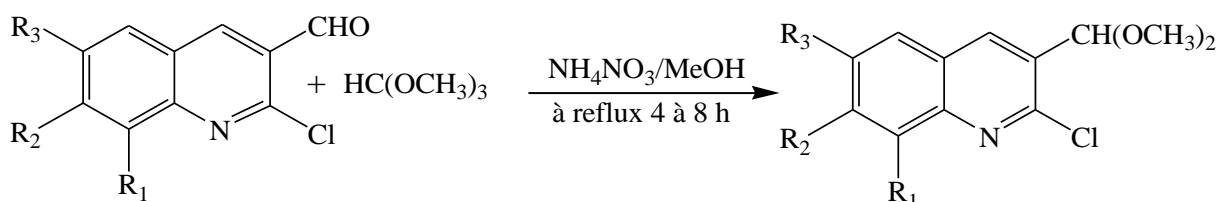


Schéma I-20

1.a-d

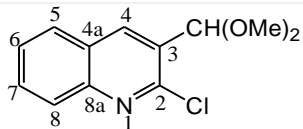
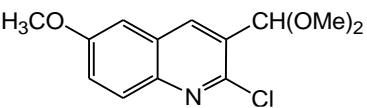
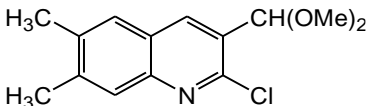
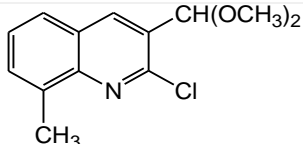
Les produit obtenus, sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle /éther de pétrole avec des proportions 1/9. Les propriétés physiques des composés **1.a-d** sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau I-1 : Propriétés physiques des dérivés de 2-chloro-3-acétal-quinoléines

<i>Composés</i>	<i>Structures</i>	<i>Tfus. C°</i>	<i>Rdt. (%)</i>
1. a		60	99
1. b		85	99
1. c		83	95
1. d		84	95

Toutes les données spectroscopiques : RMN ¹H et du ¹³C sont en accord avec les structures des acétals obtenus. Le **tableau I-2** résume les déplacements chimiques des principaux protons de ces acétals.

Tableau I-2 : Déplacements chimiques des protons enregistrés à 400 MHz

	Structures	Déplacements chimiques des protons en (ppm)				
		CH(OCH ₃) ₂	OCH ₃	H-C ₄	CH ₃	(OCH ₃) ₂
1. a		5,73	-	8,42	-	3,45
1. b		5,70	3,93	8,31	-	3,44
1. c		5,70	-	8,28	2,43 2,46	3,43
1. d		5,70	-	8,68	2,78	3,43

3) L'addition de l'alcoolate:

La quinoléine dont la fonction aldéhyde a été protégée, est donc engagée dans une réaction de substitution (**schéma I-21**). Il s'agit ici de substituer le chlore situé en α de l'azote de la quinoléine par le groupement méthoxyle. Pour cela, cette réaction est réalisée en condition anhydre, sous atmosphère d'azote. Elle a été effectuée par **Wani** et **Al**⁵⁷, 1980, en utilisant de l'hydrure de potassium comme base forte. L'utilisation d'hydrure de sodium à 60% en suspension dans l'huile minérale n'a pas entraîné de changement pour le déroulement de la réaction.

⁵⁷Wani MC, Ronman PE, Lindley JT, Wall ME, **1980**. Plant antitumor agent. 18. synthesis and biological activity of camptothecin analogues. *J. Med. Chem.*, 23, 554-560.

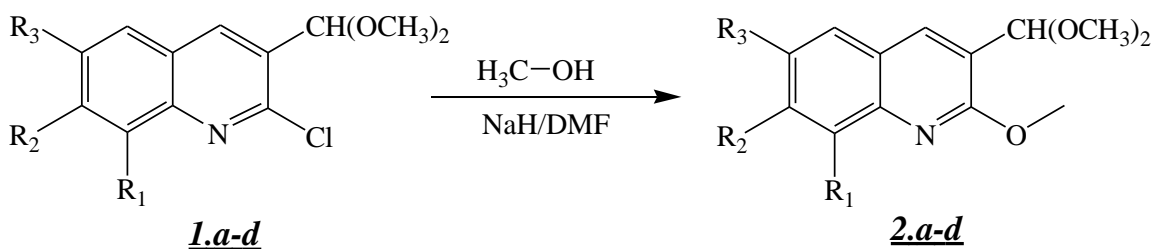


Schéma I-21

✓ Il est toutefois à noter que le transfert de groupe ne se produit que si la liaison qui se forme est plus forte que la liaison qui se rompt (ce qui revient à observer une réaction exothermique).

Les produits obtenus sont purifiés 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. Les propriétés physiques des produits préparés ainsi que leurs rendements sont résumés dans le **tableau I-3** suivant :

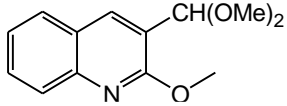
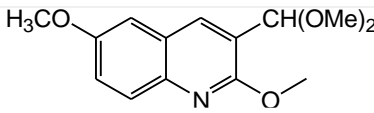
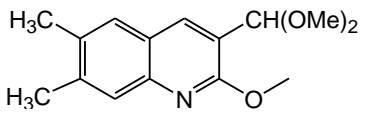
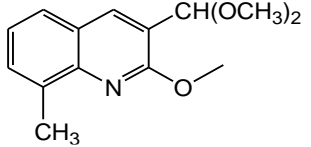
Tableau I-3 : Propriétés physiques des dérivés de 2- méthoxy-3-acétal-quinoléine

Composés	Structures	Tfus. C°	Rdt. (%)
2. a		122	99
2. b		130	99
2. c		127	85
2. d		126	85

Toutes les données spectroscopiques sont en accord avec les structures des composés **2.a-d**.

Les valeurs des déplacements chimiques des principaux protons sont rassemblées dans le **tableau I-4** suivant :

Tableau I-4 : Déplacements chimiques des protons enregistrés à 400 MHz

	Structures	Déplacements chimiques des protons en (ppm)		
		CH(OMe) ₂	OCH ₃	CH ₃
2. a		5,69	4,12	-
2. b		5,69	4,10	-
2. c		5,60	4,02	2,39 2,43
2. d		5,65	4,09	2,68

4) La déprotection de la fonction aldéhyde:

L'acétal du composé **2.a-d** doit être clivé afin de régénérer le groupe aldéhyde. En effet, ce groupe aldéhyde est une fonctionnalité nécessaire pour l'étape suivante. Pour cela, nous avons utilisé comme catalyseur l'acide para-toluènesulfonique en solution dans un mélange THF/H₂O à reflux pendant 3 heures et nous avons obtenu les produits **3.a-d** comme le montre le **Schéma I-22**.

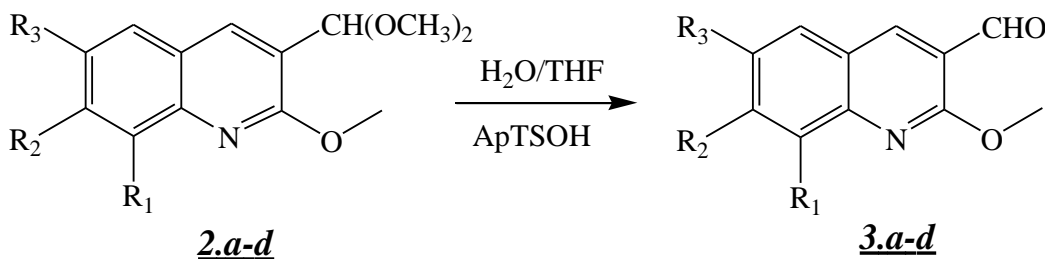
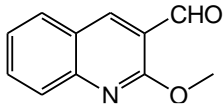
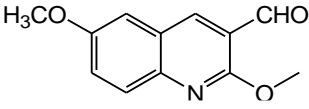
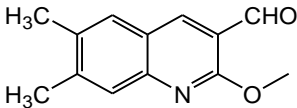
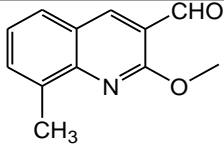


Schéma I-22

Les éthers aldéhydes quinoléiques obtenus, sont purifiés 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. Le **tableau I-5** collecte les données physiques des éthers aldéhydes **3.a-d**.

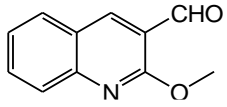
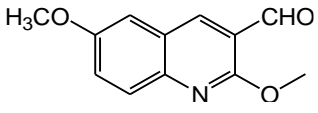
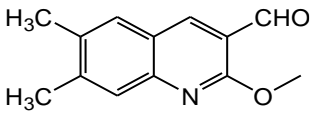
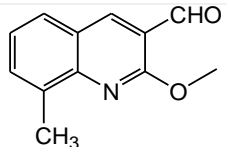
Tableau I-5 : Propriétés physiques des dérivés de 2- méthoxy-3-formyl-quinoléine

<i>Composés</i>	<i>Structures</i>	<i>Tfus. C°</i>	<i>Rdt. (%)</i>
3. a		114 116	88
3. b		117	96
3. c		115	89
3. d		112	82

Les structures des produits préparés **3.a-d** sont confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ¹H et ¹³C).

Les valeurs des déplacements chimiques des principaux protons sont rassemblées dans le **tableau I-6** suivant.

Tableau I-6 : Déplacements chimiques des protons enregistrés à 400 MHz

	<i>Structure</i>	<i>Déplacements chimiques des protons en (ppm)</i>		
		<u>CHO</u>	<u>OCH₃</u>	<u>CH₃</u>
3. a		10,47	4,19	-
3. b		10,46	3,19 4,15	-
3. c		10,44	4,16	2,40 2,45
3. d		10,48	4,20	2,71

Ce premier chapitre a montré d'une manière générale la grande diversité des dérivés quinoléiques que nous pouvons trouver dans la nature, mais surtout les propriétés pharmacologiques de quelques dérivés utilisés en médecine au bénéfice des humains.

Un rappel bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse de ces dérivés qui a été illustré par quelques exemples récents.

La séquence réactionnelle mise au point permet donc de synthétiser très efficacement diverses quinoléines. Ceci avec une bonne variabilité sur l'aniline de départ.

Les conditions réactionnelles mises au point par O. Meth-Cohn ont permis d'obtenir les composés 2-chloro-3-formylquinoléines, produit de base pour notre travail.

La substitution en position 2 sur ces quinoléines s'est montrée capricieuse, et l'emploi d'autres réactifs serait à étudier.

Dans la plupart des étapes, les rendements sont élevés. Les manipulations et les purifications sont très faciles.

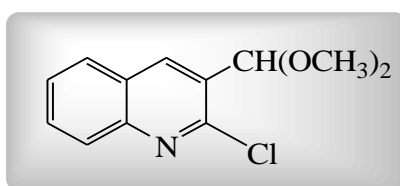
Partie Expérimentale

I. Préparation des acétals

Procédure générale :

On introduit dans un ballon de 100 ml équipé d'un barreau magnétique et d'un réfrigérant ascendant, 1g (5,22 mmole) de 2-chloro-3-formylquinoléine et 2,21g (20,88 mmole ; 4éq.) d'ortho formiate de méthyle et quelques mg du catalyseur NH_4NO_3 , en solution dans 10ml de CH_3OH anhydre. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, on neutralise avec 5 ml d'une solution 5% de Na_2CO_3 . Le mélange réactionnel est épuisé à l'acétate d'éthyle et lavé 2 fois avec de l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 anhydre. Après filtration et distillation, le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle/ éther de pétrole (3/97).

2-chloro-3-diméthoxyméthyl-quinoléine 1.a



A partir de 1 g (5,22 mmole) de 2-chloro-3-formyl-quinoléine et 2,28 ml soit 4 éq de l'ortho formiate de méthyle en solution dans 10 ml de méthanol. Après purification, on obtient 1,23 g (6,47mmole) d'acétal 1.a.

Cristaux blancs.

Rdt= 99,66%.

F =60°C.

Rf= 0,56 (éluant AcOEt /EP : 4/6).

IR (KBr; ν cm^{-1}): 2825-2932 (CH).

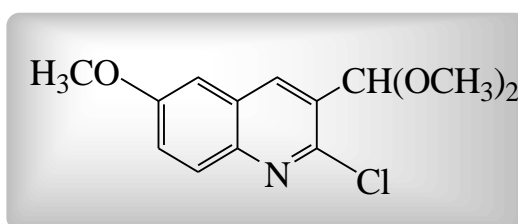
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8,42 (s,1H, H-C₄); 8,03 (dd, 1H, J=8,5 Hz, J=1,2 Hz, H-C₈); 7,87 (dd, 1H, J=8,2 Hz, J=1,5 Hz, H-C₅); 7,75 (ddd, 1H, J=8,5 Hz, J=7,0Hz, J=1,5 Hz, H-C₇); 7,58 (ddd, 1H, J=8,2 Hz, J=7,0Hz, J=1,2 Hz, H-C₆); 5,73(s, 1H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 3,45 (s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 149,00 (Cquat, C₂); 147,48 (Cquat, C_{4a}); 137,28 (H-C₄); 130,90 (H-C₇); 129,25 (Cquat, C_{8a}); 128,25 (H-C₈); 128,08 (H-C₅); 127,26 (H-C₆); 126,75 (Cquat, C₃); 100,40 (CH (OCH₃)₂); 53,90 (CH(OCH₃)₂).

Spectrométrie de masse : Masse calculée pour C₁₂ H₁₂ NO₂ Cl

[M⁺] :237,0556 ; trouvée : 237,0545.

2-chloro-3-diméthoxyméthyl-6-méthoxy-quinoléine 1.b



A partir de 2 g (8,90 mmole) de 2-chloro-3-formyl-6-méthoxy-quinoléine et 5,89 ml soit 6 éq de l'ortho formiate de méthyle en solution dans 22ml de méthanol. Après purification, on obtient 2,4 g (10,74 mmole) d'acétal **1.b**

Cristaux beiges.

Rdt= 99,46%.

F =85°C.

Rf= 0,59 (éluant AcOEt /EP : 4/6).

IR (KBr; ν cm⁻¹):2882-2926(CH).

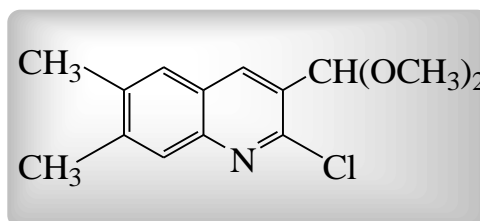
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8,31 (dd,1H, J=1,0 Hz, J=0,4 Hz, H-C₄); 7,91 (ddd, 1H, J=9,2 Hz, J=0,6 Hz, J=0,6 Hz, H-C₈); 7,39 (dd, 1H, J=9,2 Hz, J=2,8 Hz, H-C₇); 7,11 (d, 1H, J=2,8 Hz, H-C₅); 5,70 (d, 1H, J=0,6 Hz CH(OCH₃)₂); 3,93 (s, 3H, C₇-OCH₃); 3,44 (s, 6H, (OCH₃)₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 158,27 (Cquat, C₆); 143,73 (Cquat, C₂); 143,51 (Cquat, C_{8a}); 138,67 (Cquat, C₃); 136,02 (H-C₄); 129,63 (H-C₈); 126,61(Cquat, C_{4a}); 123,50 (H-C₇); 105,50 (H-C₅); 100,52 (CH (OCH₃)₂); 55,61 (C₆-OCH₃); 53,91 (CH(OCH₃)₂).

Spectrométrie de masse : masse calculée pour C₁₃ H₁₄ NO₃ Cl

[M⁺] :267,0662 ; trouvée :267,0656.

2-chloro-3-diméthoxyméthyl-6,7-diméthylquinoléine I.c



A partir de 2 g (9,11 mmole) de 2-chloro-3-formyl-6,7-diméthyl-quinoléine et 5,97 ml soit 6 éq de l'ortho formiate de méthyle en solution dans 22ml de méthanol. Après purification, on obtient 2,3 g (11,01 mmole) d'acétal I.c

Cristaux blancs.

Rdt= 95,43%.

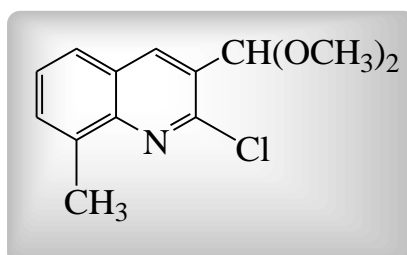
F =83°C.

Rf= 0,59 (éluant AcOEt /EP : 4/6).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8,28 (t large, 1H, J=1,0 Hz, H-C₄); **7,77** (s large, 1H, H-C₈); **7,60-7,57** (m, 1H, H-C₅); **5,70** (d, 1H, J=0,6 Hz CH(OCH₃)₂); **3,43** (s, 6H, (OCH₃)₂); **2,46** (d, 3H, J=0,6 Hz, CH₃); **2,43** (d, 3H, J=0,6 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 148,36 (Cquat, C₂); **146,66** (Cquat, C_{8a}); **141,47** (Cquat, C₇); **137,31** (Cquat, C₆); **136,21** (H-C₄); **128,19** (Cquat, C₃); **127,60** (H-C₈); **127,21**(H-C₅); **125,36** (Cquat, C_{4a}); **100,61** (CH (OCH₃)₂); **53,87** (CH(OCH₃)₂); **20,56** (CH₃); **20,06** (CH₃).

2-chloro-3-diméthoxyméthyl-8-méthylquinoléine I.d



A partir de 2 g (9,68 mmole) de 2-chloro-3-formyl-8-méthyl-quinoléine et 6,35 ml soit 6 éq de l'ortho formiate de méthyle en solution dans 22ml de méthanol. Après purification, on obtient 2,2 g (11,57 mmole) d'acétal **1.d**

Cristaux beiges.

Rdt= 95,65%.

F =84°C.

Rf= 0,58 (éluant AcOEt /EP : 4/6).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 2829-2932 (CH)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : **8,68** (s large, 1H, H-C₄); **7,79** (d large, 1H, J=8,1 Hz, H-C₅); **7,71** (ddq, 1H, J=7,2 Hz, J=1,5 Hz, J=0,9 Hz, H-C₇); **7,52** (dd, 1H, J=8,1 Hz, J=7,2 Hz, H-C₆); **5,70** (d, 1H, J=0,6 Hz, CH(OCH₃)₂); **3,43** (s, 6H, (OCH₃)₂); **2,78** (s, 3H, C₈-CH₃)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : **148,88** (Cquat, C₆); **148,47** (Cquat, C_{8a}); **140,41** (H-C₄); **136,99** (Cquat, C₈); **133,66** (H-C₇); **127,83** (H-C₆); **127,56** (H-C₅); **126,56** (Cquat, C_{4a}); **126,05** (Cquat, C₃); **100,51** (CH (OCH₃)₂); **53,88** (CH(OCH₃)₂); **17,81** (C₈-CH₃).

Spectrométrie de masse : Masse calculée pour C₁₃H₁₄NO₂Cl

[M⁺] : 251,0713; trouvée : 251,0714. .

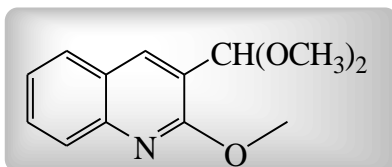
II. La substitution nucléophile

Procédure générale :

- Dans un bicol de 100 ml sec, équipé d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant ascendant relié à une valve à huile et d'un septum, on introduit sous argon 1,84 mg (76.66 mmole) soit 15 eqde l'hydrure 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'hydrure 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 4 ml de DMF anhydre. Le montage réactionnel est plongé dans un bain de glace, et on additionne goutte à goutte 1,04 ml (5 éq) du méthanol. Lorsque l'addition est terminée, le mélange réactionnel est abandonné pendant 15 minutes sous agitation à température ambiante. Après cela, on ajoute 1,23 mg (5,14 mmole) de quinoléine acétal substitué ou non en solution dans 4 ml de DMF anhydre 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_2CO_3 (1/3N), et on ajoute l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , après filtration et distillation du solvant sous vide. Le produit brut obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle/éther de pétrole (5/95).

2-méthoxy-3-diméthoxyméthyl-quinoléine 2.a



A partir de 1,23 g (5,14 mmole) d'acétal **1.a** et 1,04 ml (25,60mmole ; 5 éq) de méthanol, la solution prend une coloration rouge qui s'intensifie tout au long de la réaction. Après purification, on obtient 1,2 g (5,04 mmole) du produit **2.a**.

Cristaux jaune claire.

Rdt= 99,44%.

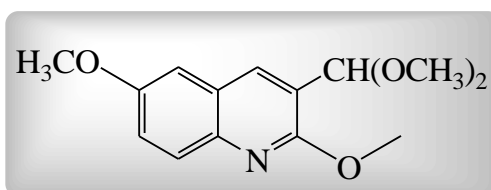
F =122°C.

Rf=0,61 (éluant AcOEt /EP : 1/9).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8,22 (s, 1H, H-C₄); 7,85(dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 1,2 Hz, H-C₈); 7,76 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-C₅); 7,63 (ddd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,5 Hz, H-C₇); 7,39 (ddd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,2 Hz, H-C₆); 5,69 (d, 1H, J = 0,7 Hz, CH(OMe)₂); 4,12 (s, 3H, OCH₃); 3,40 (s, 6H, CH(OCH₃)₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm :159,82 (C_q, C₂), 146,33 (C_q, C_{4a}), 136,38 (CH, C₄), 129,76 (CH, C₇), 127,98 (C_q, C_{8a}),126,84 (CH, C₈), 124,67 (CH, C₅), 124,18 (CH, C₆), 121,61 (C_q, C₃), 98,59 (CH(OMe)₂), 53,77 (CH(OCH₃)₂), 53,35 (OCH₃).

2,6-diméthoxy-3-diméthoxyméthyl- -quinoléine **2.b**



A partir de 1g (3,72 mmole) d'acétal **1.b** et 0,75 ml (18,60mmole ; 5 éq) de méthanol, la solution prend une coloration rouge qui s'intensifie tout au long de la réaction. Après purification, on obtient 980 mg (3,65 mmole) du produit **2.b**.

Cristaux jaune clair.

Rdt= 99,69%.

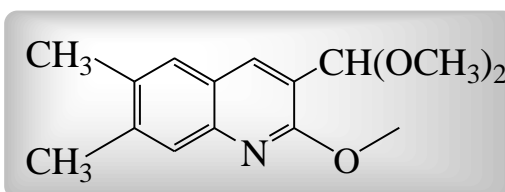
F =130°C.

Rf= 0,63 (éluant AcOEt /EP : 1/9).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8,15 (s, 1H, H-C₄); 7,78(d, 1H, $J = 9,1$ Hz, H-C₈); 7,32 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,8$ Hz, H-C₅); 7,1 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, H-C₇); 5,69 (s, 1H, $\text{CH}(\text{OMe})_2$); 4,1 (s, 3H, C_2COH_3); 3,9 (s, 3H, OCH_3); 3,41 (s, 6H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 158,56 (C_q, C₂), 156,15 (C_q, C₆), 141,83 (C_q, C_{8a}), 135,43 (CH , C₄), 128,22 (CH , C₈), 125,25 (C_q, C_{4a}), 121,74 (C_q, C₃); 121,41 (CH , C₇); 106,56 (CH , C₅), 98,73 ($\text{CH}(\text{OMe})_2$), 55,49 (OCH_3); 53,40 ($\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 53,57 (C₂- OCH_3).

2-méthoxy-3-diméthoxyméthyl-6,7-diméthyl-quinoléine 2.c



A partir de 1 g (3,76 mmole) d'acétal 1.c et 0,76 ml (18,83 mmole ; 5 éq) de méthanol, la solution prend une coloration rouge qui s'intensifie tout au long de la réaction. Après purification, on obtient 845 mg (3,96 mmole) du produit 2.c.

Cristaux jaunes.

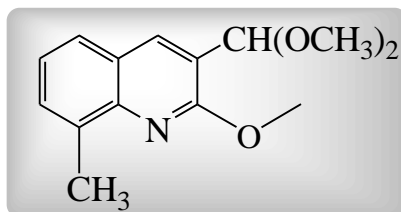
Rdt= 85,96%.

F =127°C.

Rf= 0,64 (éluant AcOEt /EP : 1/9).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8,13 (m, 1H., $J = 1,9$ Hz, H-C₄); 7,62 (qdq, 1H, $J = 1,0$ Hz, $J = 0,9$ Hz, $J = 0,5$ Hz, H-C₅); 7,58 (qdq, 1H, $J = 0,9$ Hz, $J = 0,5$ Hz, $J = 0,5$ Hz, H-C₈); 5,60 (d, 1H, $J = 0,7$ Hz, $\text{CH}(\text{OMe})_2$); 4,02 (s, 3H, OCH_3); 3,35 (s, 6H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 2,43 (dt, 3H, $J = 0,9$ Hz, $J = 0,4$ Hz, CH_3); 2,39 (dt, 3H, $J = 0,9$ Hz, $J = 0,4$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 160,31(C_q, C₂) ; 146,11 (C_q, C_{8a}) ; 140,58 (C_q, C₇); 136,14 (CH , C₄); 134,42 (C_q, C₆); 128,31 (CH , C₈); 127,43 (CH , C₅); 124,07 (C_q, C_{4a}); 122,06 (C_q, C₃); 99,74 ($\text{CH}(\text{OMe})_2$); 53,68 (2C, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 53,60 (OCH_3), 20,36 (CH_3); 19,71(CH_3);

2-méthoxy-3-diméthoxyméthyl-8-méthyl-quinoléine 2.d

A partir de 1,8 g (7,12 mmole) d'acétal 1.d et 1,4 ml (35,64 mmole ; 5 éq) de méthanol, la solution prend une coloration rouge qui s'intensifie tout au long de la réaction. Après purification, on obtient 1,5 g (5,04 mmole) du produit 2.d.

Cristaux jaune clair

Rdt= 85,22%

F =126°C.

Rf=0,62 (éluant AcOEt /EP : 1/9).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8,24 (l_{dd}, 1H, *J* = 0,7 Hz, *J* = 0,5 Hz, H-C₄); 7,74 (d_dq, 1H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 2,1 Hz, *J* = 0,6 Hz, H-C₅); 7,53 (d_dq, 1H, *J* = 7,1 Hz, *J* = 1,5 Hz, *J* = 0,9 Hz, H-C₇); 7,33 (d_{dd}, 1H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 0,4 Hz, H-C₆); 5,65 (d, 1H, *J* = 0,7 Hz, CH(OMe)₂); 4,09 (s, 3H, OCH₃); 3,36 (s, 6H, CH(OCH₃)₂); 2,68 (m, 3H, *J* = 1,8 Hz, CH₃).

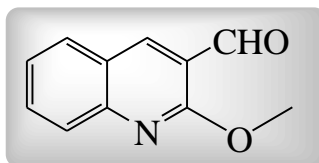
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 159,82 (C_q, C₂), 145,85 (C_q, C_{8a}), 137,39 (CH, C₄), 135,49 (C_q, C₈), 130,76 (CH, C₇), 126,81 (CH, C₅), 125,44 (C_q, C_{4a}), 124,79 (CH, C₆), 122,69 (C_q, C₃), 99,62 (CH(OMe)₂), 53,69 (CH(OCH₃)₂), 53,61 (OCH₃), 17,77 (CH₃-C₈).

III. La Déprotection de l'acétal :

Procédure générale :

- Dans un ballon de 100 ml, on introduit 1,20 (5,15mmole) de l'acétal 2-méthoxy quinoléine substitué ou non en solution dans 60ml d'un mélange THF/H₂O (40/20), puis on ajoute 145,5mg (0,765mmole ; 0,15 éq.) d'acide p-toluènesulfonique. La réaction est abandonnée sous agitation magnétique à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, on épuise à l'acétate d'éthyle et on lave 3 fois avec de l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium anhydre, après filtration et distillation du solvant, le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (5/95).

2-méthoxy-3-formyl-quinoléine 3.a



A partir de 1,2 g (5,15 mmole) d'acétal 2.a et de 0,145 g (0,765 mmole ; 0,15 éq) d'acide p-toluènesulfonique, en solution dans 40 ml de THF et 20 ml de H₂O distillé. Après purification, on obtient 0,854 g d'aldéhyde 3.a.

Poudre jaune verdâtre.

Rdt= 88,68%.

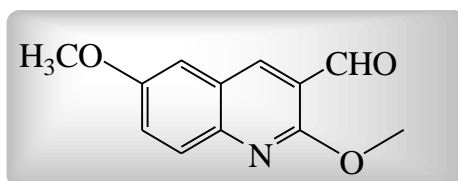
F =114-116°C.

R_f= 0,66 (éluant AcOEt /EP : 1/9).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :10,47 (s, 1H, CHO); **8,59** (s, 1H, H-C₄); **7,89-7,83** (m, 2H, H-C₈ et H-C₅); **7,74** (ddd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 6,9 Hz, *J* = 1,4 Hz, H-C₇); **7,44** (ddd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 7,0 Hz, *J* = 1,2 Hz, H-C₆); **4,19** (s, 3H, C₂-OCH₃).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm :189,41 ($\underline{\text{CHO}}$); 161,21 (C_q , C_2); 148,95 (C_q , C_{4a});140,04 ($\underline{\text{CH}}$, C_4); 132,59($\underline{\text{CH}}$, C_7);129,75 (C_q , C_{8a});127,26 ($\underline{\text{CH}}$, C_8); 125,04 ($\underline{\text{CH}}$, C_5); 124,37 ($\underline{\text{CH}}$, C_6); 120.01 (C_q , C_3); 53,85 ($\text{C}_2\text{-O}\underline{\text{CH}}_3$).

2,6-diméthoxy-3-formyl-quinoléine 3.b



A partir de 500 mg (1,89 mmole) d'acétal 2.b et de 60 mg (0.283 mmole ; 0,15 éq) d'acide p-toluènesulfonique, en solution dans 17 ml de THF et 8 ml de H_2O distillé. Après purification, on obtient 400 mg d'aldéhyde 3.b.

Poudre verte claire.

Rdt= 96,88%.

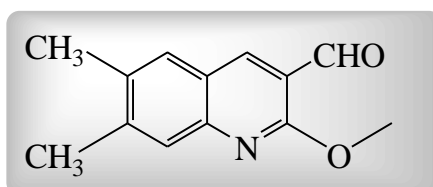
F = 117°C.

Rf= 0,67 (éluant AcOEt /EP : 1/9).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm :10,46 (s, 1H, CHO); 8,49 (dd, 1H, $J = 0,6$ Hz, $J = 0,5$ Hz, H- C_4); 7,77 (dt, 1H, $J = 9,2$ Hz, $J = 0,6$ Hz, H- C_8); 7,39 (dd, 1H, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,9$ Hz, H- C_7); 7,12 (ld, 1H, $J = 2,9$ Hz, H- C_5); 4,15(s, 3H, $\text{C}_2\text{-O}\underline{\text{CH}}_3$); 3,91 (s, 3H, $\text{C}_6\text{-O}\underline{\text{CH}}_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm :189,58 ($\underline{\text{CHO}}$); 160,11 (C_q , C_2); 156,61 (C_q , C_6); 144,75 (C_q , C_{8a}); 138,64 ($\underline{\text{CH}}$, C_4); 128,58 ($\underline{\text{CH}}$, C_8); 124,99 (C_q , C_{4a}); 124,88 ($\underline{\text{CH}}$, C_7); 119.93 (C_q , C_3); 107,23 ($\underline{\text{CH}}$, C_5); 55,60 ($\text{C}_6\text{-O}\underline{\text{CH}}_3$); 53,68 ($\text{C}_2\text{-O}\underline{\text{CH}}_3$).

2-méthoxy-3-formyl-6,7-diméthyl-quinoléine 3.c



A partir de 470 mg (1,78 mmole) d'acétal **2.c** et 50,8 mg (0.267 mmole ; 0,15 éq) d'acide p-toluènesulfonique, en solution dans 17 ml de THF et 8 ml de H₂O distillé. Après purification, on obtient 347 mg d'aldéhyde **3.c**.

Poudre blanche

Rdt= 89,89%.

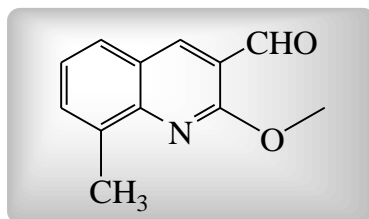
F =115°C.

Rf=0,68 (éluant AcOEt /EP : 1/9).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :10,44 (s, 1H, CHO); 8,48 (ls, 1H, $J = 0,8$ Hz, $J = 0,4$ Hz, H-C₄); 7,65(qdq, 1H, $J = 0,9$ Hz, $J = 0,5$ Hz, $J = 0,5$ Hz, H-C₈); 7,57 (qdq, 1H, $J = 1,0$ Hz, $J = 0,9$ Hz, $J = 0,5$ Hz, H-C₅); 4,16 (s, 3H, OCH₃); 2,45 (ls, 3H, $J = 0,9$ Hz, $J = 0,4$ Hz, CH₃); 2,40 (ls, 3H, $J = 1,0$ Hz, $J = 0,4$ Hz, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm :189,55 (CHO); 161,08 (C_q, C₂); 147,97 (C_q, C_{8a}); 143,61 (C_q, C₇); 139,11 (CH, C₄); 134,74 (C_q, C₆); 128,97 (CH, C₅); 126,99 (CH, C₈); 122,89 (C_q, C_{4a}); 119,27 (C_q, C₃); 53,65 (OCH₃); 20,72 (CH₃); 19,70 (CH₃).

2-méthoxy-3-formyl-8-méthyl-quinoléine 3.d



A partir de 850 mg (3,42 mmole) d'acétal **2.d** et de 98 mg (0.513 mmole ; 0,15 éq) d'acide p-toluènesulfonique, en solution dans 26.17 ml de THF et 12,31 ml de H₂O distillé. Après purification, on obtient 570 mg d'aldéhyde **3.d**.

Poudre beige

Rdt= 82,36% .

F =112°C.

Rf=0,65 (éluant AcOEt /EP : 1/9).

IR (KBr; ν cm⁻¹): 1685 (CO)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :10,48 (s, 1H, CHO); 8,57 (d, 1H, $J= 0,4$ Hz, H-C₄); 7,70(ddq, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 2,1$ Hz, $J = 0,6$ Hz, H-C₅); 7,61 (ddq, 1H, $J = 7,1$ Hz, $J = 1,5$ Hz, $J = 0,9$ Hz, H-C₇); 7,33 (ddd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 7,1$ Hz, $J = 0,4$ Hz, H-C₆); 4,20 (s, 3H, OCH₃); 2,71 (ddd, 3H, $J = 0,9$ Hz, $J = 0,6$ Hz, $J = 0,3$ Hz, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm :189,56 (CHO); 160,25 (C_q, C₂); 147,80 (C_q, C_{8a}); 140,38 (CH, C₄); 135,54 (C_q, C₈); 132,74 (CH, C₇); 127,52 (CH, C₅); 124,68 (CH, C₆); 124,22 (C_q, C_{4a}); 119,59 (C_q, C₃); 53,61 (OCH₃); 17,69 (CH₃).

Bibliographie sur la découverte de la quinine et la synthèse des dérivés quinoléiques :

- [1]-Maguire, M.P. ; Sheers, K.R. ; McVety, K. ; Spada, A.P. ; Zibersteins, A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2129-2137.
- [2]-Friedländer, P. *Ber.* **1882**, *15*, 2572.
- [3]-Revue très complète couvrant la période 06.95 à 06.96 : Michael, J.P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 605-618.
- [4]-N. L. Allinger; M. P. Cavo. Dejong, C.R. Johnson, N. A. Lebel. et C. L. Stevens. In «*Chimieorganique*» Edscience / McGraw Hill. Paris **1975** p 774
- [5]-Dewick, P. M. ; *Medicinal Natural Products*. Wiley. **2001**, Ch. 6, 291.
- [6]-Bhat, S. V. ; Nagasampagi, B. A. ; Sivakumar, M. *Chemistry of Natural Products*. Narosa, New Delhi, India. **2005**, Ch. 4, 237.
- [7]-a) W. Solomon, «*The Chemistry of Alkaloides*», Van NostrandRenihold. Ed. S. W. Pelletie, New york, **1970**, p. 301. b) Korolhovas, A., Burckhaltre, J. H. «*Essentials of Medicinal Chemistry*», Ed. WileyInterscience Pub. New York, **1983**, p. 404.
- [8]- H. Hobhouse, *Seeds of Change*. Ed. Harper and Row, New York **1985**.
- [9]-F. Dorvault, *L'officine*, XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 1323.
- [10]-X. Z. Su, L. A. Kirkman, H. Fujioka, T. E. Wellems, *Cell*. **1997**, *91*, 593.
- [11]- J. Mouchet, **2004**. *Biodiversité du paludisme dans le monde*. John LibbeyEurotext.
- [12]-OMS. La chimiothérapie du paludisme. **1984**. 39-74.
- [13]-F. Dorvaut, *L'officine*, XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p.1297.
- [14]-R. Milcent, *Chimie Organique hétérocyclique*, EDP Sciences, Paris, **2003**, p. 769.
- [15]-OMS. La chimiothérapie du paludisme. **1961**, p. 4.
- [16]-E. Hickmann, H. G. Oeser, L. Moebius, (BASF A.-G) Ger. Offen., **1981**, DE 2940443 179-2940443 (*Chem. Abstr.* *95*, 62019).
- [17]-C. J. Ohnmacht, A. R. Patel, R. E. Lutz, *J. Med Chem.* **1971**, *14*, 926.
- [18]-*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 2, p 395.
- [19]-R J. Massie. Montelukast (MK-0476). Thorax. **1997**; *12*:1099.

[20]-A. Adelman. Montelukast for mild and exercise-induced asthma. *J. Fam. Pract.* **1998**; 65(10):519-26.

* -L'activation de ce dernier entraîne une contraction et une hypersensibilité des bronches ainsi qu'une sécrétion de mucus, caractéristiques de l'asthme.

[21]-WJR. Henderson. Role of leukotrienes in asthma. *Ann. Allergy.* **1994**; 72 :272-8.

[22]-P. Chanez, Y. H. Bougeard, I. Vachier, P.H. Godard, Les antagonistes des leucotriènes. Une nouvelle approche thérapeutique de l'asthme. *La Presse Médicale.* **1997**; 26(5):234-239

[23]-Zwaagstra, M. E. ; Timmerman, H. ; van de Stolpe, A. C. ; de Kanter, F. J. J. ; Tamura, M. ; Wada, Y. ; Zhang, M-Q. *J. Med. Chem.* **1988**, 41, 1428-1438.

[24]-Wani, M. C. ; Ronman, P. E. ; Lindley, J. T. L. ; Wall, M. E. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 554.20

[25]-Hsiang, Y. H. ; Herzberg, R. ; Hecht, S. ; Liu, L. F. *J. Biol. Chem.* **1985**, 260, 14873.

[26]-Ardizzoni, A. *Lung Cancer.* **1995**, 12, 177.

[27]-Muggia, F. M. ; Dimery, I. ; Arbuck, S. G. *Ann N Y Acad. Sci.* **1996**, 803, 213.

[28]-Edwards P.N. dans *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Banks R.E., Smart B.E., Plenum Press, **1994**, 502-509.

[29]-Inagaki H., Miyauchi S., Miyauchi R.N., Kawato H.C., Ohki H., Matsushashi N., Kawakami K., Takahashi H., Takemura M., *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1005

[30]-a) Dantzig A.H., Law K.L., Cao J., Starling J.J., *Current Med. Chem.* **2001**, 8, 39.

b) Astleford B., Bret A., Barnett C.J., Kobierski M.E., Wilson T.M. (Eli Lilly) PCT Int. Appl. (**2000**), WO 0075132 (*Chem. Abstr.* 134, 41982).

[31]-Roberts, N.A., Martin, J.A., Kinchington, D., Broadhurst, A.V., Craig, J.C., Duncan, I.B., Galpin, S.A., Handa, B.K., Kay, J., Kröhn, A., Lambert, R.W., Merret, J.H., Mills, J.S., Parkes, K.E.B., Redshaw, S., Ritchie, A.J., Taylor, D.L., Thomas, G.J., and Machin, P.J., "Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors." *Science*, **1990**. 248: pp. 358-361.

[32]-G. Bringmann, Y. Reichert, V. V. Kane, *Tetrahedron* **2004**, 60, 3539-3574.

[33]-D. M. Balitz, J. A. Bush, W. T. Bradner, T. W. Doyle, F. A. O'Herron, D. E. Nettleton, *J. Antibiotics* **1982**, 35, 259-265.

[34]-J-F. Riou, P. Helissey, L. Grondard, S. Giorgi-Renault, *Molecular Pharmacology* **1991**, 49, 699-706.

- [35]-Cheng, C-C. ; Yan, S-J. *Org. Reactions*, **1982**, 28, 37.
- [36]- Jones, G. in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **1977**, 32, Weissberger, A. ; Taylor, E. C. , Eds. WileyInterscience: London.
- [37]-Manske, R. H. *Chem. Rev.* **1942**, 30, 113.
- [38]-Cho, C. S.; Kim, B. T.; Kim, T-J. ; Shim, S. C. *Chem. Commun.* **2001**, 2576-2577.
- [39]-Tokunaga, M.; Eckert, M.; Wakatsuki, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3222-3225.
- [40]-Manske, R. H. F. ; Kulka, M. ; *Org. Reactions*, Adams, R., Ed. ; Wiley : New York, **1953**, 7, 59.
- [41]-Bergstrom, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, 35, 156.
- [42]-Bergstrom, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, 35, 153.
- [43]-Zd. H. Skaup, *Ber.*, **1880**, 13, 2086.
- [44]-R. Milcent et F. Chau, *Chimie Organique hétérocyclique*, Ed. EDP. Science, **2003**, p418.
- [45]-O. Doebner and W. Von Miller, *Ber.*, **1881**, 14, 2812.
- [46]-Ranu, B. C. ; Hajra, A. ; Jana, U. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 531-533.
- [47]-Tom, N. J. ; Ruel, E. M. *Synthesis* **2001**, 9, 1351-1355.
- [48]-Amii, H. ; Kishikawa, Y. ; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1109-1112.
- [49]-Arcadi, A. ; Marinelli, F. ; Rossi, E. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13233-13250.
- [50]-Cacchi, S. ; Fabrizi, G. ; Marinelli, F. ; Rossi, E. *Synlett* **1999**, 4, 401-404.
- [51]-G. Helier, *Ber.* **1919**, 52, 741.
- [52]-R. Milcent et F. Chau, *Chimie Organique hétérocyclique*, Ed. EDP. Science, **2003**, p425.
- [53]-O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin trans I.* **1981**, 1520.
- [54]-O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski. *Tetra.Lett* **1979**, 33, 3111-3114.
- [55]-O. Meth. Cohn. *Heterocycle*. **1993**. 35. 539.
- [56]-P. Satya, M. Gupta, R. Gupta *Synlette.* **2000**. 8. 1115-1118.
- [57]-Wani MC, Ronman PE, Lindley JT, Wall ME, **1980**. Plant antitumor agent. 18. synthesis and biological activity of camptothecin analogues. *J. Med. Chem.*, 23, 554-560.

Chapitre II
Synthèse des époxydes quinoléiques
A partir des éthers aldéhydes quinoléiques

II. 1- Introduction :

En paraphrasant Sharpless et Seebach, on pourrait dire que si les composés carbonylés constituent le squelette de la synthèse organique, alors les époxydes en sont les muscles¹.

Les époxydes sont des éthers cycliques à trois chaînons. La tension du cycle rend ces composés hautement réactifs. Ils sont connus comme synthons importants en synthèse organique².

Outre la facilité avec laquelle elle est générée, y compris à partir des composés carbonylés, la fonction époxyde est remarquable par son aptitude à conduire très sélectivement à des alcools les plus variés, soit par attaque d'un réactif nucléophile, et notamment des carbanions, soit par isomérisation basique. Les époxydes peuvent de plus donner lieu à des réarrangements de type semi-pinacolique, avec formation de composés carbonylés.

Nous rappelons dans cette courte revue l'intérêt biologique de quelques époxydes, cet inventaire étant complété par les principales méthodes de leur préparation, et les résultats obtenus seront également présentés.

Ce résumé n'est, bien sûr, qu'un très pâle reflet de l'abondante littérature traitant de ces composés³.

¹ Behrens, C.H.; Ko, S.J.; Sharpless, K.B.; Walker, F.J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5687-5696 ; Seebach, D.; Weidmann, B.; Wilder, L. In « Modern Synthetic Method 1983 » Scheffold, R., Ed.; Otto Salle Verlag : Frankfurt, 1983; p 323 ; Katsuki, T.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976 ; Katsuki, T.; Martin, V.S. *Org. React.* **1996**, *48*, 1-299 ; Johnson, R.A.; Sharpless, K.B. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH : NY, 1993; 103-158 ; Lipshutz, B.H.; Wilhelm, R.S.; Kozlowski, J.A.; Parker, D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3928-3938 ; Klunder, J.M.; Posner, G.H. In *Comprehensive Organic Synthesis* ; Trost, B. Eds.; Pergamon : Oxford, U.K. **1991**, Vol. 3, p207 ; Knight, D.W. In *Comprehensive Organic Synthesis* ; Trost, B.; Eds.; Pergamon : Oxford, U.K. **1991**, Vol. 3, p241.

² P. Besse, H. Veschambre, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8885.

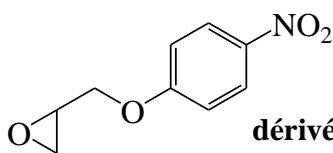
³ Patai : *The chemistry of hydroxy, ether and peroxide group* (1993) ; Wiley ; Houben-Weyl : *Science of Synthesis* (2000).

II. 2- Activité biologique de quelques molécules comportant des époxydes :

Les époxydes sont des intermédiaires très utilisés en synthèse organique grâce à leur réactivité particulière. Un très grand nombre des molécules naturelles possédant cette fonction ont une bioactivité intéressante. Ceci explique le grand intérêt du développement des méthodes de synthèse d'époxydes optiquement purs⁴.

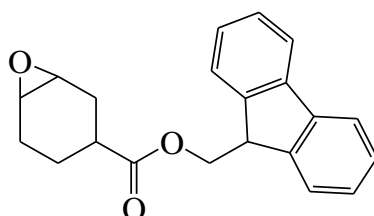
Parmi les tout premiers inhibiteurs dirigés contre la protéase, on retrouve L'EPNP^{5,6} et la cerulénine, un antibiotique antimycosique⁷. Par la suite, des chercheurs californiens se focalisèrent sur les dérivés de l'halopéridol, un inhibiteur réversible non peptidique de la protéase issue d'un criblage virtuel d'une banque de données tridimensionnelles. Plusieurs inhibiteurs irréversibles découlèrent de ce travail. Parmi eux, le composé UCSF84⁸ ou encore un dérivé FMOC⁹, dont le processus d'inactivation fit l'objet d'une étude théorique¹⁰.

EPNP $K_{inact} = 9,9 \text{ mM}$

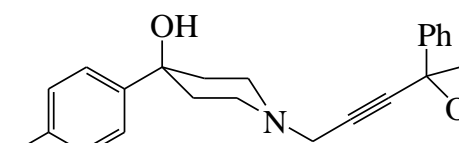


dérivé FMOC

$K_{inact} = 65 \text{ }\mu\text{M}$



UCSF 84 $K_{inact} = 521 \text{ }\mu\text{M}$



⁴ P. Besse, H. Veschambre, Tetrahedron, 1994, 50, 8885-8927.

⁵ Meek, T.D., Dayton, B.D., Metcalf, B.W., Dreyer, G.B., Strickler, J.E., Gorniak, J.G., Rosenberg, M., Moore, M.L., Magaard, V.W., and Debouck, C., "Human immunodeficiency virus 1 protease expressed in *Escherichia Coli* behaves as a dimeric aspartic protease." *Biochemistry*, **1989**.86: pp. 1841-1845.

⁶ Rose, R.B., Rose, J.R., Salto, R., Craik, C.S., and Stroud, R.M., "Structure of the protease from simian immunodeficiency virus: complex with an irreversible nonpeptide inhibitor." *Biochemistry*, **1993**.32(46): pp. 12498-12507.

⁷ Blumenstein, J.J., Copeland, T.D., Oroszlan, S., and Michejda, C.J., "Synthetic non-peptide inhibitors of HIV protease." *BiochemBiophys Res Comm*, **1989**.163(2): pp. 980-987.

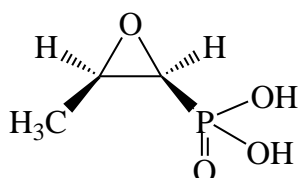
⁸ Salto, R., Babé, L.M., Li, J., Rosé, J.R., Yu, Z., Burlingame, A., DeVoss, J.J., Sui, Z., Ortiz de Montellano, P., and Craik, C.S., "In vitro characterization of nonpeptide irreversible inhibitors of HIV protease." *J BiolChem*, 1994. 269(14): pp. 10691-10698.

⁹ Yu, Z., Caldera, P., McPhee, F., DeVoss, J.J., Jones, P.R., Burlingame, A.L., Kuntz, I.D., Craik, C.S., and Ortiz de Montellano, P.R., "Irreversible inhibition of the HIV-1 protease: targeting alkylating agents to the catalytic aspartate groups." *J Am ChemSoc*, 1996. 118: pp. 5846-5856.

¹⁰ Mavri, J., "Irreversible inhibition of the HIV-1 protease : a theoretical study." *Int J Quant Chem*, 1998. 69: pp. 753-759.

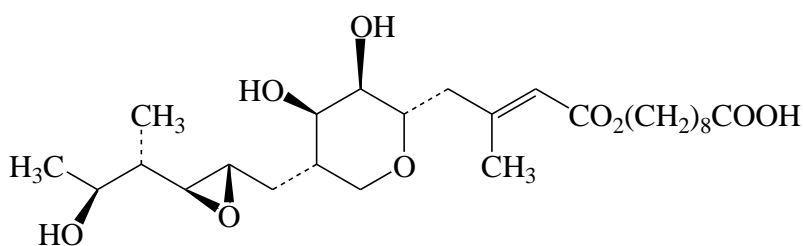
Les inhibiteurs non peptidiques que nous venons de citer interagissent tous avec la protéase du VIH-1 de manière réversible. La présence d'aspartates catalytiques permet d'envisager une approche alternative : l'inhibition irréversible. En effet, ces résidus sont susceptibles de former des liaisons covalentes avec certaines fonctions réactives comme des époxydes; c'est ainsi que l'inactivation de la protéase par le composé 1,2-époxy-3-(p-nitrophénoxy) propane ou **EPNP**⁵, permet de la classer dans la catégorie des protéases à acides aspartiques. Par une telle stratégie, on pourrait théoriquement endiguer le problème de résistance virale.

La **Fosfomycine** est un antibiotique bactéricide produit par différentes espèces de bactéries du genre *Streptomyces* mais aussi par *Pseudomonas syringae*. Cette molécule agit par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne^{11,12}.



Fosfomycine

La **Mupirocine**, antibiotique produit par *Pseudomonas fluorescens*, n'étant chimiquement relié à aucun autre antibactérien, est utilisée pour la prévention des infections à staphylocoque^{13,14,15}.



Mupirocine

¹¹Hendlin D., Stapley E. O., Jackson M., Wallick H., Miller A. K., Wolf F. J., Miller T.W., Chaiet L., Kahan F. M., Foltz E. L., Woodruff H. B., Mata J. M., Hernandez S., Mochales S., *Science* **1969**, 166, 122-123.

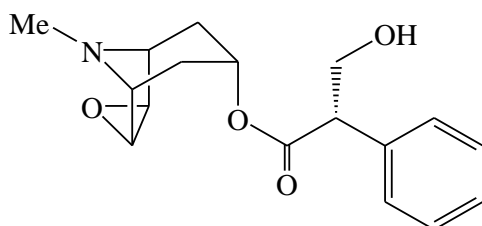
¹²Osborne M. J., *Annu. Rev. Biochem.* **1969**, 38, 501-505.

¹³Bertino JS, Jr. Intranasal mupirocin for outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Health Syst Pharm* **1997** ;54 : 2185-91.

¹⁴Davey P. Eradication of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: is it cost-effective? *J Hosp Infect* **1998** ;40 Suppl B : S31-7.

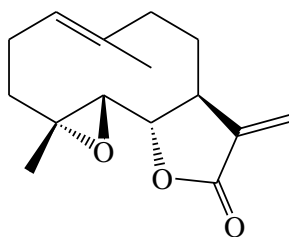
¹⁵Perl TM, Golub JE. New approaches to reduce *Staphylococcus aureus* nosocomial infection rates: treating *S. aureus* nasal carriage. *Ann Pharmacother* **1998** ; 32 : S7-16.

La Scopolamine^{16,17,18}, alcaloïde produit par les racines de la belladone, en particulier du genre *Hyoscyamus*. Elle est utilisée en médecine, pour dilater la pupille, pour calmer le système nerveux central, ce qui la rend précieuse comme sédatif et médicament pré-anesthésique, pour prévenir le mal des transports et les spasmes musculaires en cas d'ulcère duodénal. L'effet de la scopolamine sur le système nerveux central a permis de l'utiliser comme sérum de vérité pour faire parler les personnes qui ne veulent pas, au cours des interrogatoires.



Scopolamine

Le Parthénolide a une activité intéressante sur des cultures promastigotes *in vitro* de *Leishmania amazonensis* avec un IC_{50} de $0,37 \mu\text{g.mL}^{-1}$. De plus, à une concentration de $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$, cette molécule inhibe de 84,7 % l'internalisation des parasites dans des macrophages. Finalement, l'indice de sélectivité (macrophages/parasites) est de 37,8 c'est-à-dire qu'elle est plus active sur les parasites que sur le macrophages¹⁹.



Parthénolide

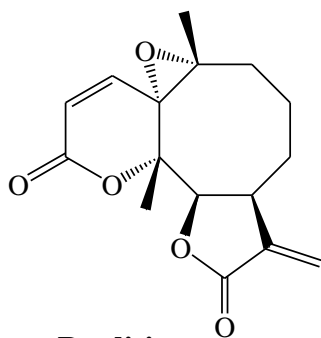
¹⁶ Bayne WF et Coll. *Submicrogram assay for scopolamine in plasma and urine. J Pharm Sci* **1975** ;64 :288-291.

¹⁷ Chandrasekaran SK et Coll. Scopolamine permeation through human skin in vitro. *Am InstChemEng J.* **1976** ;22 :828-832.

¹⁸ Graybiel A et Coll. Prevention of experimental motion sickness by scopolamine absorbed through the skin. *AviatSpace Environ Med.* **1976** ;47 :1096-1100.

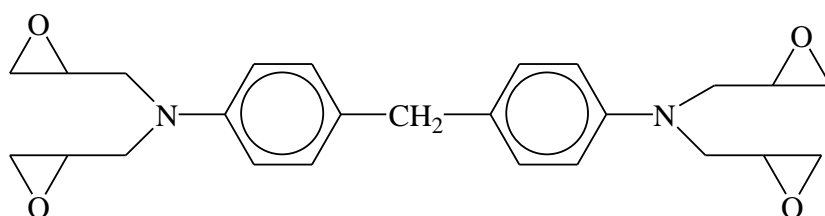
¹⁹ Tiunan, T. S., Ueda-Nakamura, T., Garcia Cortez, D. A., Dias Filho, B. P., Morgado-Diaz, J. A., de Souza, W., Nakamura, C. V., **2005**. *Antileishmanial Activity of Parthenolide, a Sesquiterpene Lactone Isolated from Tanacetum parthenium.* *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 49, 176-182.

L'activité antimalariale ainsi que la cytotoxicité de **la Paulitine** a été évaluée contre le *Plasmodium falciparum* et en présence de diverses lignées de cellules cancéreuses humaines en utilisant les protocoles établis²⁰. Son évaluation cytotoxique montre enfin que la paulitine présente une activité antitumorale intéressante ; les meilleures activités sont obtenues dans les cas de cancers humains du poumon ($IC_{50} = 5,8 \mu\text{g.L}^{-1}$) et du colon ($IC_{50} = 2,9 \mu\text{g.L}^{-1}$).



Paulitine

L'importance des époxydes n'est pas limitée à la médecine et la pharmacologie, ce motif montre un grand intérêt dans le domaine de la chimie des polymères. Il existe de nombreux pré-polymères époxydes, le plus couramment utilisé dans l'industrie aéronautique, est la **TGMDA**²¹ ou 4,4' **TétraGlycidylMéthylèneDiAniline**. C'est un pré-polymère tétra-fonctionnel de formule chimique :



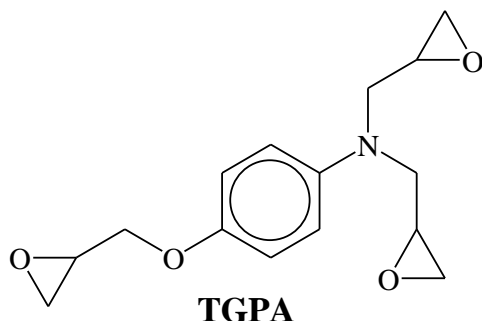
TGMDA

Le deuxième pré-polymère, le **Triglycidyl p-aminophénol (TGPA)** est un composé de basse densité comprenant 3 fonctions époxydes.

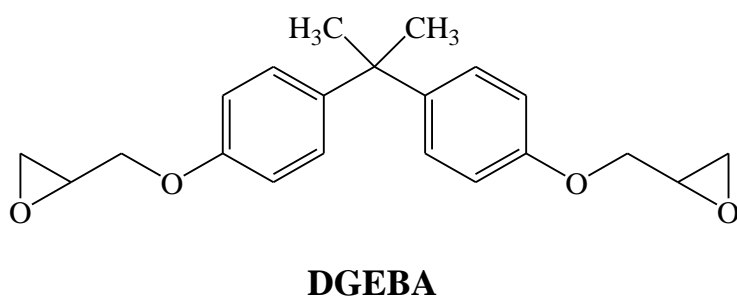
²⁰Likhitwitayawuld, K. ; Angerhofer, C. K. ; Cordell, G. A. ; Pezzuto, J. M. ; Ruangrunsi, N. *J. Nat. Prod.* **1993**,56, 30-38.

²¹X. Buch, *Thèse de doctorat d'état*, Ecole Des Mines De paris, **2000**.

La résine époxy issue de la polymérisation de ce composé, contient 9.41 mmol de groupes époxyde par gramme de résine^{22,23}. Elle est largement utilisée pour la fabrication d'adhésifs.



Les résines époxy interviennent dans de nombreuses applications industrielles. Le **Diglycidyl éther de bisphénol A (DGEBA)** est l'un des pré-polymères les plus utilisés comme l'indique une étude réalisée par l'agence environnementale danoise²⁴.



L'association de noyau quinoléique au motif époxyde :

Une importance considérable engendrée par l'association des deux motifs précédents, surtout dans le domaine thérapeutique. Pendant la période 1985-1991 un groupe de chercheurs français, travaillant à La Paz, au sein de l'IBBA (Instituto Boliviano de la Altura), a confirmé l'activité leishmanicide de l'espèce *Galipea longiflora*²⁵.

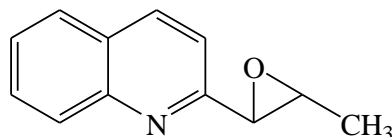
²² L. S. Penn, H. Wang, "Epoxy resins" in *Handbook of Composites*, 2nd Edition, Ed. Chapman and Hall, New York, (1998).

²³ R. J. Varley, J. Hodgkin, G. P. Simon, Toughening of trifunctional epoxy system, V, Structure – Property Relationships of neat resin, *J. App. Pol. Sc.*, Vol. 77, 237-248 (2000).

²⁴ L. Møller, C. Helweg, C. Pratt, A. Worup, C. Skak, Evaluation of Alternatives for Compounds under Risk Assessment in the EU, Bisphenol A, Environmental Project No. 901 2004, Danish Environmental Protection Agency, Danish Ministry of the Environment.

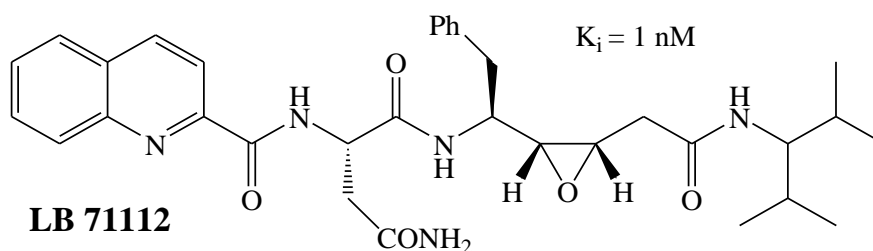
²⁵ Fournet, A., Vagneur, B., Richomme, P., Bruneton, J., 1989. Aryl-2 et alkyl-2 quinoléines nouvelles isolées d'une Rutacée bolivienne: *Galipea longiflora*. Canadian Journal of Chemistry. 67, 2116-2118.

12 alcaloïdes ont été isolés et identifiés à partir des feuilles, des écorces et des racines de cette plante. Parmi ces alcaloïdes: la **Chimanine D**, qui se montre très efficace²⁶⁻²⁸ et faiblement toxiques sur des modèles in vivo.



Chimanine D

Une équipe coréenne s'est intéressée à la modification d'inhibiteurs peptidomimétiques classiques en composés irréversibles²⁹⁻³³. L'ajout d'une fonction époxyde cis correctement orientée a mené par exemple au dérivé **LB 71116**³¹, dont certains analogues ont fait l'objet d'une évaluation préclinique.



LB 71112

²⁶Fournet, A., Barrios, A. A., Munoz, V., Hocquemiller, R., Roblot, F., Cavé, A., Richomme, P., Bruneton, J., **1994**. *Antiprotozoal activity of quinoline alkaloids isolated from Galipealongiflora, a Bolivian plant used as atreatment for cutaneous leishmaniasis*. *Phytother. Res.* 8, 174-178.

²⁷Fournet, A., Gantier, J. C., Gautheret, A., Leysalles, L., Munos, M. H., Mayrargue, J., Moskowitz, H., Cave, A., Hocquemiller, R., **1994**. *The activity of 2-substituted quinoline alkaloids in BALB/c mice infectedwith Leishmaniadonovani*. *J. Antimicrob. Chemother.*33, 537-544.

²⁸Fournet, A., Munoz, V., **2002**. *Natural products as trypanocidal, antileishmanial and antimalarial drugs*. *Curr.Top. Med. Chem.* 2, 1215-1237.

²⁹ Ro, S., Baek, S.-G., Lee, B., Park, C., Choy, N., Lee, C.S., Son, Y.C., Choi, H., Koh, J.S., Yoon, H., Kim, S.C.,and Ok, J.H., "NMR and topochemical studies of peptidomimetic HIV-1 protease inhibitors containing a cis-epoxide amide isostere." *Bioorg Med ChemLett*, **1998**.8(18): pp. 2423-2426.

³⁰Choy, N., Choi, H.-i., Jung, W.H., Kim, C.R., Yoon, H., Kim, S.C., Lee, T.G., and Koh, J.S., "Synthesis of irreversible HIV-1 protease inhibitors containing sulfonamide and sulfone as amide bond isostere." *Bioorg MedChemLett*, **1997**. 7(20): pp. 2635-2638.

³¹Lee, C.S., Choy, N., Park, C., Choi, H., Son, Y.C., Kim, S., Ok, J.H., Yoon, H., and Kim, S.C., "Design, synthesis, and characterization of dipeptide isostere containing cis-epoxide for the irreversible inactivation of HIV protease." *Bioorg Med ChemLett*, **1996**.6(6): pp. 589-594.

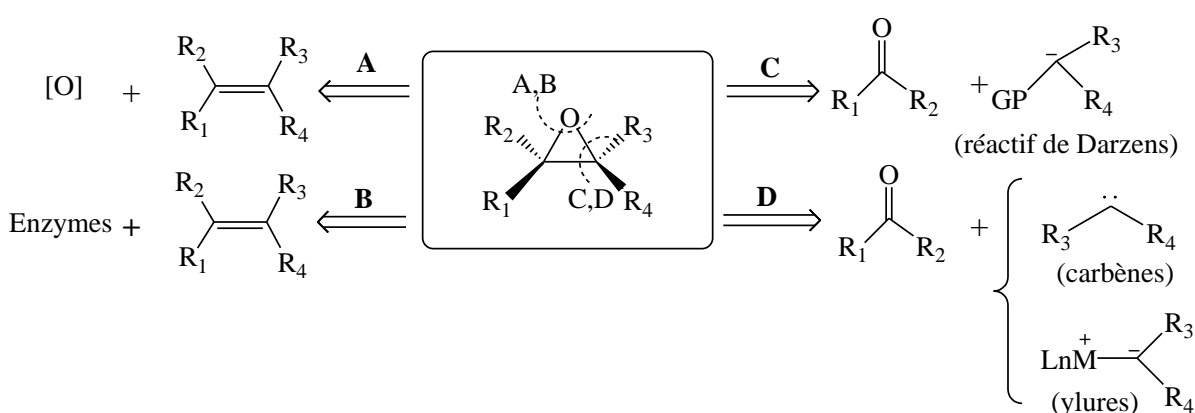
³²Lee, C.S., Choy, N., Son, Y.C., Park, C., Choi, H., Moon, K.Y., Jung, W.H., Kim, S.C., and Yoon, H., "A key intermediate for irreversible HIV protease inhibitors : synthesis of optically pure N-Cbz-5S-amino-6-phenyl-hex-3Z-enoic acid." *Bull Korean ChemSoc*, **1996**. 17(3): pp. 294-295.

³³Park, C., Koh, J.S., Son, Y.C., Choi, H.-i., Lee, C.S., Choy, N., Moon, K.Y., Jung, W.H., Kim, S.C., and Yoon, H., "Rational design of irreversible, pseudo-C2-symmetric HIV-1 protease inhibitors." *Bioorg Med ChemLett*, **1995**. 5(16): pp. 1843-1848.

II. 3- Quelques méthodes de synthèse des époxydes:

Vu l'importance des époxydes en synthèse organique et en pharmacologie, on peut bien comprendre l'intérêt pour la synthèse de tels composés. A ce jour, de nombreux groupes de recherche se sont intéressés à la synthèse et au dédoublement de ces composés.

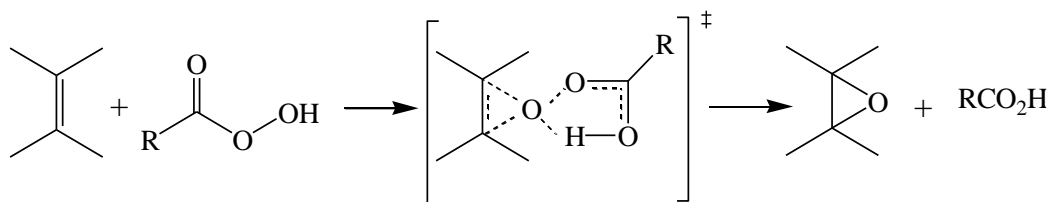
La littérature contient un nombre impressionnant de résultats dans ce domaine permettant de synthétiser des époxydes. Ils peuvent être préparés par oxydation d'alcènes (route A), par oxydation enzymatique d'alcènes (route B) par condensation de Darzens (route C), et par addition d'un ylure ou de carbène sur une liaison C=O (route D) et, (Schéma II-1).



a- oxydation d'alcènes

• Utilisation de peracides

Les oléfines sont les matières premières les plus évidentes et de très nombreuses méthodes permettant d'oxyder une oléfine ont été mises au point. A l'échelle du laboratoire l'utilisation d'un peracide est la plus courante. Bien que découverte il y a près d'un siècle³⁴, cette réaction est toujours très utilisée, cela en raison de la simplicité de sa mise en œuvre et de son efficacité. Mécanistiquement, il s'agit de l'attaque d'un réactif électrophile -le peracide- par l'oléfine, selon un processus concerté.



³⁴Prileschajew, N. *Chem. Ber.* **1909**, 42, 4811.

• Utilisation des complexes métaux-ligands chiraux

La réaction la plus connue de ce type est sûrement l'époxydation de **Sharpless**. En 1980 cet auteur et **Katsuki**³⁵ reportent l'époxydation d'alcools allyliques par l'hydroperoxyde de *tert*-butyle en présence de tétraisopropylate de titane et de L-(+) ou D-(-)-tartrate de diéthyle selon que l'on désire l'une ou l'autre configuration de l'époxyde correspondant (**Schéma II-3**). Les rendements chimiques ainsi que les excès énantiomériques sont très élevés (Rdt = 70-90% ; e.e. >95%).

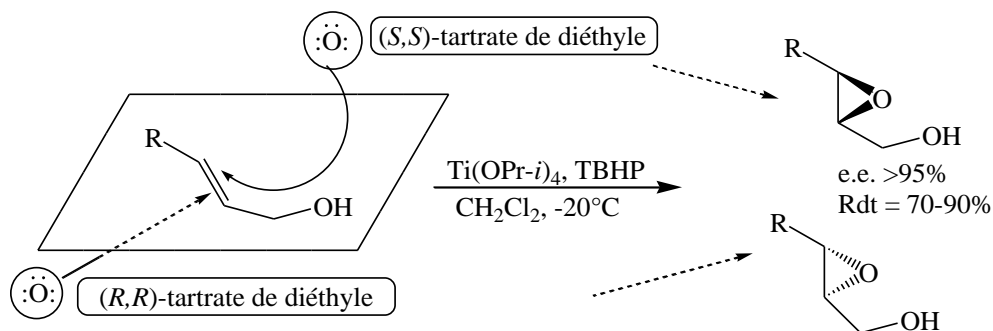


Schéma II-3

b- Oxydation par voie enzymatique

L'époxydation microbiologique stéréosélective d'oléfines prochirales a été largement étudié c'est une méthode importante en production industrielle d'époxydes optiquement actifs³⁶.

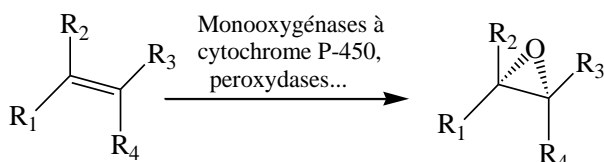


Schéma II-4

c- Réaction de Darzens

La réaction de condensation de **Darzens** conduit aux époxyesters (esters glycidiques) par condensation d'énolates d' α -haloesters sur des aldéhydes ou des cétones (**Schéma II-5**).

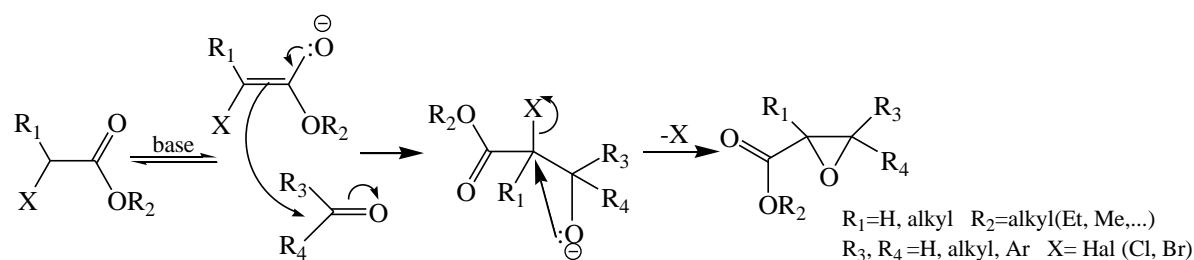


Schéma II-5

³⁵T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5974-5976.

³⁶A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, «*Chirality in industry*», John Wiley & Sons Ltd, **1998**, pp. 167-186.

De nombreux travaux ont été consacrés à la mise au point de **Darzens** asymétriques. Ainsi, on peut distinguer deux catégories selon que la chiralité se trouve sur l'énolate ou sur un ligand chiral utilisé comme catalyseur.

Quand la chiralité est située sur l'énolate, énolate de bore chiral, une énantiosélectivité de 96 à 99% est obtenue (**Schéma II-6**).³⁷

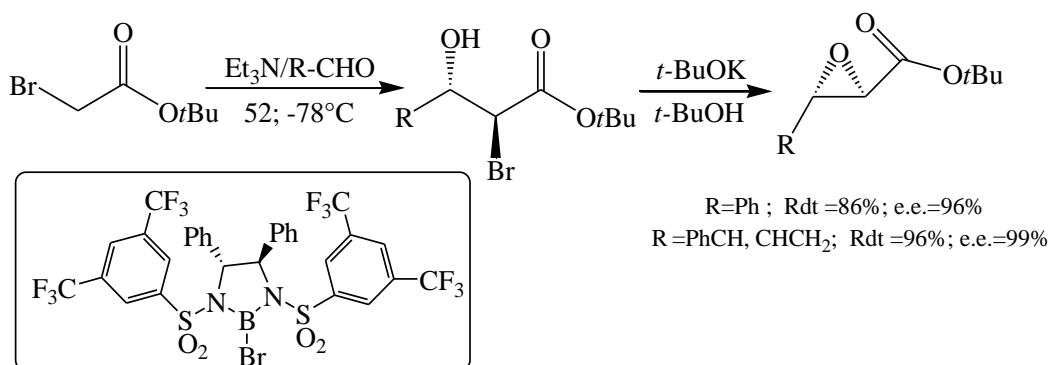


Schéma II-6

En 1996, **Ohkata** et coll.³⁸ reportent l'utilisation d'énolates d'esters α-chloroacétiques de menthyle et de 8-phénylmenthyle sur différentes cétones. Ils obtiennent les époxyesters avec des rendements moyens et des diastéréosélectivités de 14 à 96%.

d- Addition d'ylures de soufre sur des doubles liaisons C=O

Les époxydes sont aisément préparés par la méthode de **Corey-Chaykowsky**³⁹, en faisant réagir un ylure de soufre (ylure de sulfonium ou sulfoxonium) avec un composé carbonyle

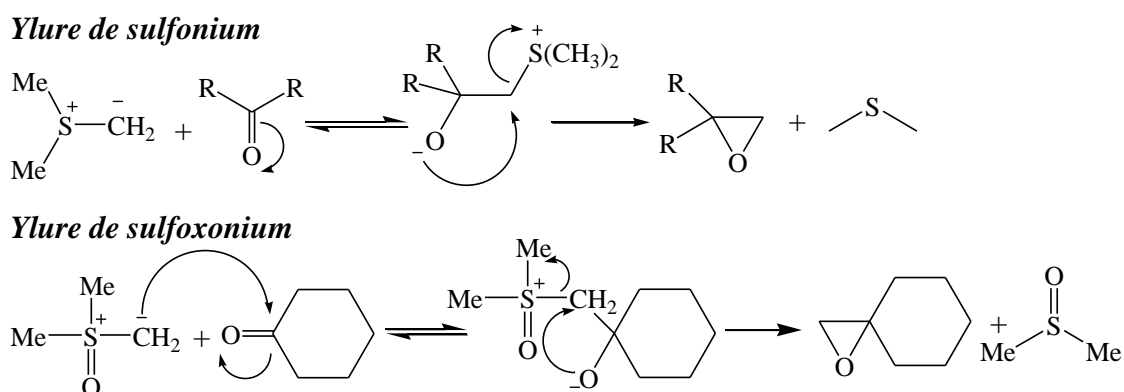


Schéma II-7

³⁷E. J. Corey, S. Choi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2857-2860.

³⁸K. Ohkata, J. Kimura, Y. Shinohara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2411-2412.

³⁹Corey, E. J.; Chaykowsky, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1353.

C. Bermand et coll.⁴⁰ ont préparé les époxydes à partir des aldéhydes et d'iodure de triméthylsulfonium dans un mélange (1/1) de dichlorométhane et d'hydroxyde de sodium aqueux (50%).

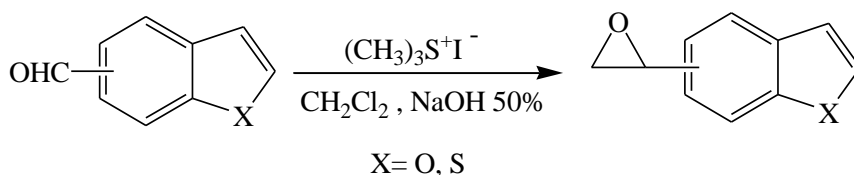


Schéma II-8

Parmi les méthodes les plus fréquemment utilisées pour la préparation des époxydes, on citera celle de P. Mosset et R. Grée⁴¹. Cette réaction consiste à faire réagir un ylure de soufre le méthylsulfate de triméthylsulfonium avec un composé carbonylé dans un milieu basique.

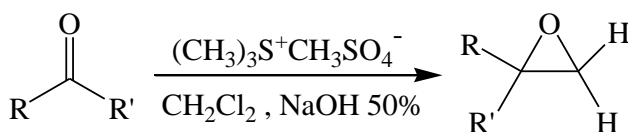


Schéma II-9

La première synthèse asymétrique d'époxyde par addition d'ylures générés à partir de sels de sulfonium optiquement purs sur des carbonyles a été réalisée par Fukurawa et coll. en 1989⁴². L'auxiliaire chiral utilisé est le sulfure **E**, obtenu à partir de l'acide (+)-camphresulfonique, qui est mis en réaction avec du bromure de benzyle et un aldéhyde en présence de potasse solide dans l'acétonitrile (Schéma II-10).

⁴⁰C. Bermand, A. Comel, and G. Kirsch. Triméthylsulfonium and triméthylsulfoxonium as versatile epoxydation reagents. A comparative study. ©ARKAT USA, Inc ARKIVOC **2000** (ii) 128-132.

⁴¹P. Mosset, R. Grée, *Synth. Commun.* 15(8), (1985) 749-757.

⁴²N. Fukurawa, Y. Susihara, H. Fujihara, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4222-4224.

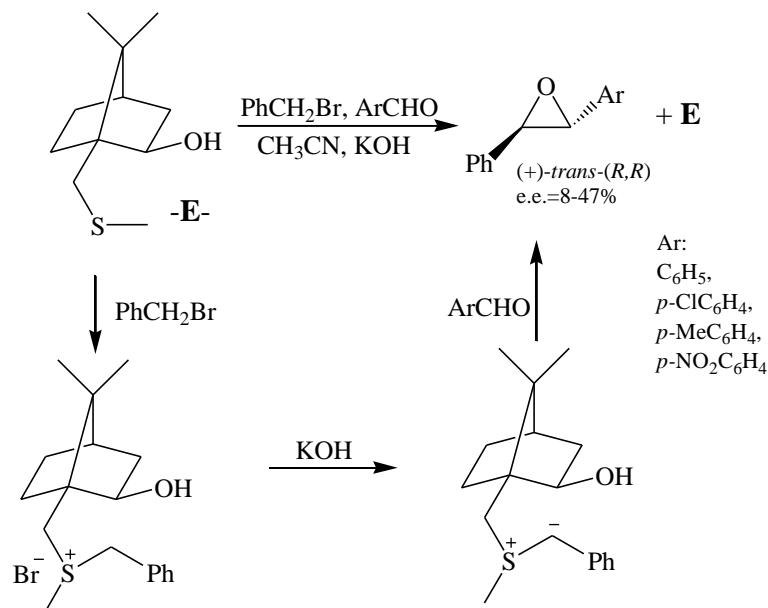


Schéma II-10

En 1992, **Solladié-Cavallo et coll.**⁴³ ont synthétisé et utilisé pour la première fois le sel de sulfonium benzylique dérivé de l'oxathiane d'Elie pour la synthèse asymétrique de trans-diarylépoxydes dans des conditions de transfert de phase (**Schéma II-11**).

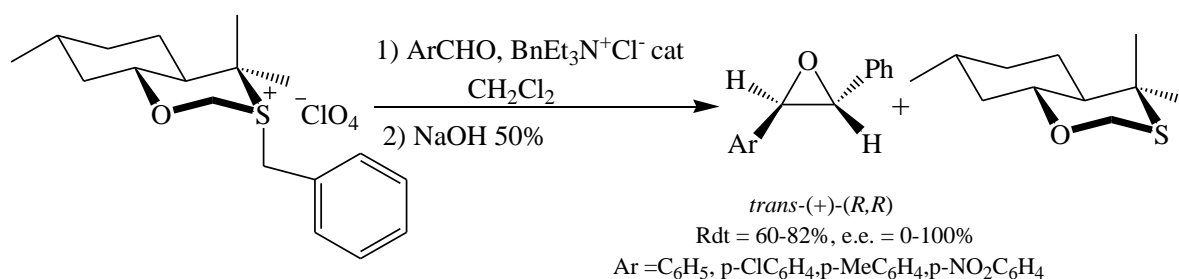


Schéma II-11

En 1994, **Aggarwal et coll.**^{44,45} rapportent la synthèse asymétrique de diarylépoxydes en utilisant un ylure de soufre chiral issu de la réaction entre le sulfure **F** dérivé du pinène et un composé diazo en présence du sel de rhodium. Le sulfure (0,2 éq) ainsi que le métal sont utilisés en quantité catalytique. Le cycle catalytique est représenté sur le **Schéma II-12**.

⁴³ A. Solladié-Cavallo, A. Adib, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 2453-2464.

⁴⁴ V. K. Aggarwal, H. Abdel-Rahman, R. V. H. Jones, H. Y. Lee, B. D. Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5973-5974.

⁴⁵ V. K. Aggarwal, A. Thompson, R. V. H. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8659-8660.

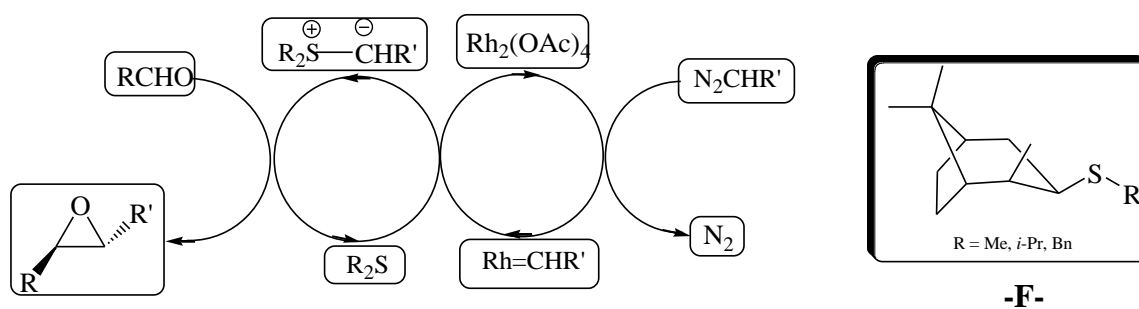


Schéma II-12

Parmi les autres ylures utilisés en synthèse asymétrique d'époxydes il convient de mentionner les ylure chiraux d'aminosulfoxonium^{46,47} et les ylures chiraux d'arsonium^{48,49}. Les excès énantiomériques sont généralement faibles et ne dépassent pas 38%.

⁴⁶C. R. Johnson, C. W. Schroeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5303.

⁴⁷C. R. Johnson, C. W. Schroeck, J. R. Shanklin, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7418-7424.

⁴⁸D. G. Allen, N. K. Roberts, S. B. Wild, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 346.

⁴⁹D. G. Allen, S. B. Wild, *Organometallics* **1983**, 2, 394.

Resultats et Discussion

II.4.1-Synthèse des époxydes quinoléiques :

Dans cette deuxième partie nous présenterons la préparation d'époxydes quinoléiques **4.a-d** en utilisant la méthode d'addition d'un ylure de soufre sur un aldéhyde plus précisément la synthèse de **P. Mosset** et **R. Grée**.

Nous avons réalisé la synthèse des époxydes **4.a-d** à partir d'un ylure de soufre le méthylsulfate de triméthylsulfonium, et des éthers aldéhydes quinoléiques **3.a-d** (Schéma II-13). La déprotonation d'ylure de soufre par un équivalent de la base NaOH se fait dans le dichlorométhane anhydre. L'ylure ainsi généré est très soluble et très réactif conduisant en présence de l'aldéhyde désiré aux époxydes **4.a-d**.

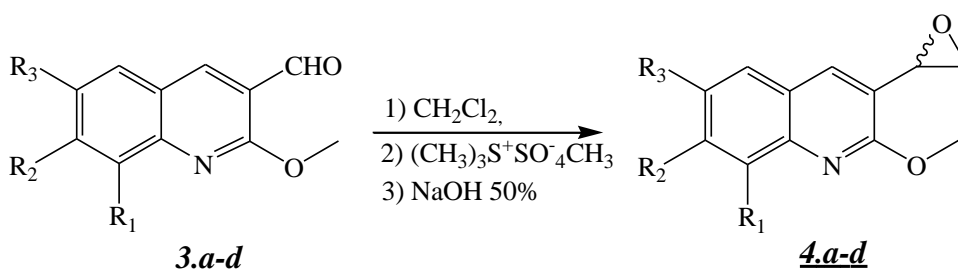


Schéma II-13

Mécanisme de la réaction :

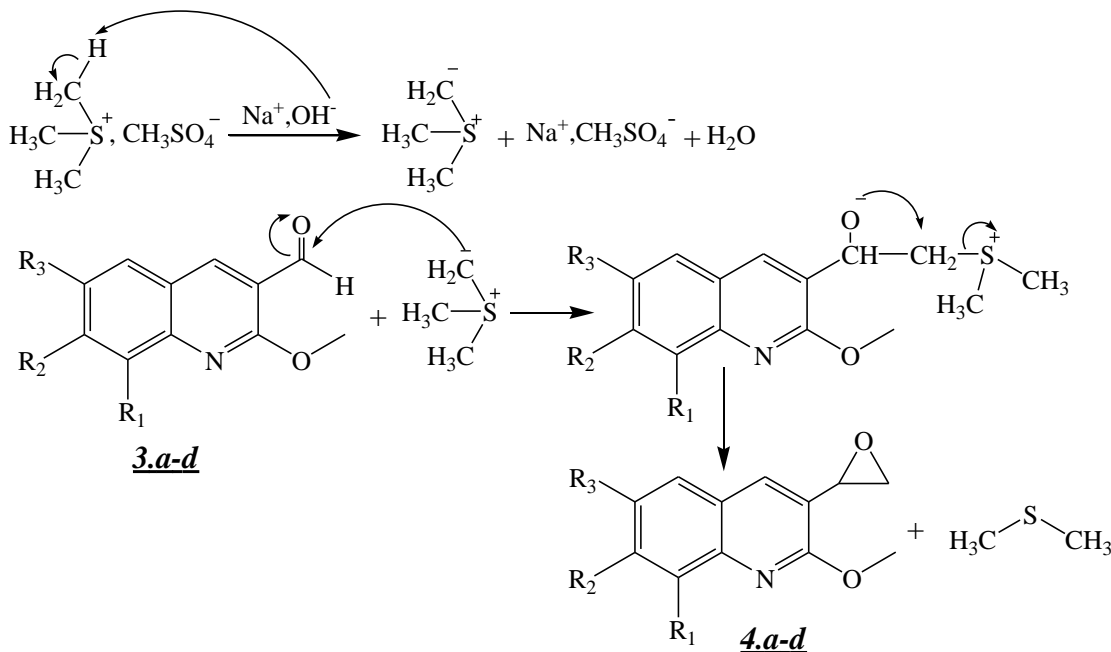
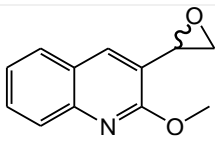
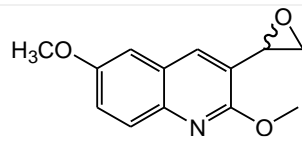
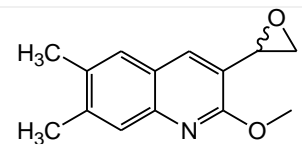
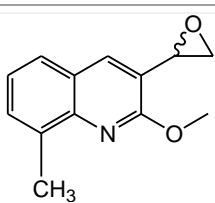


Schéma II-14

Les produits attendus sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole avec les proportions 5/95.

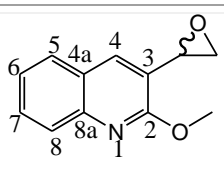
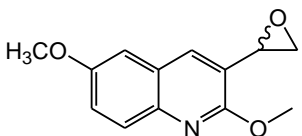
Les propriétés physiques de ces époxydes sont résumées dans le **tableau II-1** suivant:

Tableau II-1 : Les propriétés physiques des époxydes quinoléiques

<i>Composés</i>	<i>Structures</i>	<i>Tfus. C°</i>	<i>Rdt. (%)</i>
4. a		65	96,6
4. b		72	93,8
4. c		69	91,4
4. d		67	86

Toutes les données spectroscopiques sont en accord avec les structures des composés **4.a-d**.
Les valeurs des déplacements chimiques sont rassemblées dans le **tableau II-2** suivant:

Tableau II-2 : Déplacements chimiques des protons enregistrés à 400 MHz

	<i>Structures</i>	<i>Déplacements chimiques des protons en (ppm)</i>				
		<u>CH</u> -O	<u>CH</u> ₂ -O	<u>H</u> -C ₄	<u>CH</u> ₃	O <u>CH</u> ₃
4. a		4,20	2,72 3,21	7,87	-	-
4. b		4,19	2,71 3,21	7,79	-	3,88

Dans ce deuxième chapitre, nous avons présenté un aperçu bibliographique sur l'intérêt des époxydes, on peut rappeler que ces composés possèdent un potentiel biologique, pharmaceutique et chimique très important. Nous avons également décrit les méthodes les plus courantes rencontrés dans la littérature.

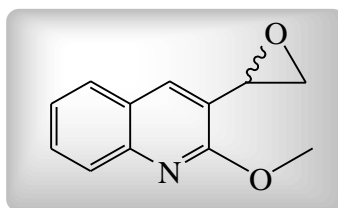
Jusqu'à présent, les époxydes quinoléiques **4.a-d** ne sont pas connus dans la littérature ni sous la forme racémique ni énantiomériquement enrichis, nous avons obtenu ces époxydes par l'addition d'un ylure de soufre sur les aldéhydes quinoléiques **3.a-d** en utilisant la méthode de **P. Mosset** et **R. Grée**, cette méthode nous paraît plus que adéquate ; mais elle est le seul biais pour accéder aux produits désirés et cela présente une originalité pour notre recherche.

Partie Expérimentale

L'époxydation :**Procédure générale :**

-Dans un ballon de 100ml équipé d'un barreau aimanté et d'un septum, on introduit 963mg (5,15 mmole) d'aldéhyde substitué ou non, 15,4 ml de dichlorométhane, 1,45mg (7,72mmole ; 1,5éq) de $[(\text{CH}_3)_3\text{S}^+, \text{CH}_3\text{SO}_4^-]$ et 7,7 ml de NaOH (98%). Le mélange réactionnel est abandonné sous agitation magnétique à température ambiante pendant 3 heures.

On épuise à l'acétate d'éthyle et on lave 3 fois avec de l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium anhydre, après filtration et distillation du solvant, le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (5/95).

2-méthoxy-3-oxiranyl quinoléine 4.a

A partir de 963 mg du produit 3.a et de 1,45 g (1,5 éq) du sel en solution dans 15 ml de CH_2Cl_2 et de 8 ml de NaOH (50%). Après purification, on obtient 1 g de l'époxyde 4.a.

Cristaux blancs.

Rdt= 96,6%.

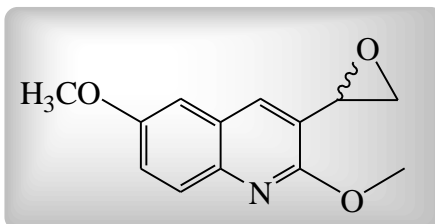
F = 65 °C.

Rf= 0,67(éluant AcOEt /EP : 4/6).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : **7,87** (lt, 1H, $J = 0,8$ Hz, H-C₄), **7,85** (ddt, 1H, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,2$ Hz, $J = 0,7$ Hz, H-C₈), **7,70** (ddt, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, $J = 0,5$ Hz, H-C₅), **7,60** (ddd, 1H, $J = 8,4$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-C₇), **7,37** (ddd, 1H, $J = 8,0$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,2$ Hz, H-C₆), **4,20** (ddd, 1H, $J = 4,1$ Hz, $J = 2,6$ Hz, $J = 0,8$ Hz, CH-O), **4,13** (s, 3H, O- CH_3), **3,21** (dd, 1H, $J = 5,8$ Hz, $J = 4,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), **2,72** (dd, 1H, $J = 5,8$ Hz, $J = 2,6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 160,43 (C_q , C_2); 145,89 (C_q , C_{8a}); 133,34 (CH , C_4); 129,41 (CH , C_7); 127,50 (CH , C_5); 126,94 (CH , C_8); 125,04 (C_q , C_3) ; 124,27 (CH , C_6); 122,72 (C_q , C_{4a}); 53,58 (OCH_3); 51,23 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 48,28 (CH-O).

2,6-diméthoxy-3-oxiranyl-quinoléine 4.b



A partir de 1 g du produit 3.b et de 1,3 g (1,5 éq) du sel en solution dans 16 ml de CH_2Cl_2 et de 8 ml de NaOH (50%). Après purification, on obtient 998 mg de l'époxyde 4.b.

Cristaux blancs.

Rdt= 93,8%.

F = 72 °C.

Rf=0,66 (éluant AcOEt /EP : 4/6).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,79(ltd, 1H, $J = 0,8$ Hz, $J = 0,3$ Hz, H- C_4); 7,75 (dt, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 0,6$ Hz, H- C_8); 7,26 (dd, 1H, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,9$ Hz, H- C_7); 7,03(d, 1H, $J = 2,9$ Hz, H- C_5); 4,19 (ddd, 1H, $J = 4,1$ Hz, $J = 2,6$ Hz, $J = 0,8$ Hz, CH-O), 4,10 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-OCH}_3$); 3,88 (s, 3H, $\text{C}_6\text{-OCH}_3$); 3,21 (dd, 1H, $J = 5,8$ Hz, $J = 4,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$); 2,71 (dd, 1H, $J = 5,8$ Hz, $J = 2,6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 159,15 (C_q , C_2); 156,22 (C_q , C_6); 141,27 (C_q , C_{8a}); 132,40 (CH , C_4); 128,25 (CH , C_8); 125,61 (C_q , C_3); 122,81 (C_q , C_{4a}); 121,02 (CH , C_7); 106,17 (CH , C_5); 55,50 ($\text{C}_6\text{-OCH}_3$); 53,44 ($\text{C}_2\text{-OCH}_3$); 51,27 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 48,31 (CH-O).

Bibliographie sur la synthèse des époxydes quinoléiques à partir des éthers aldéhydes quinoléiques :

- [1]- Behrens, C.H.; Ko, S.J.; Sharpless, K.B.; Walker, F.J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5687-5696 ; Seebach, D.; Weidmann, B.; Wilder, L. In « Modern Synthetic Method 1983 » Scheffold, R., Ed.; Otto Salle Verlag :Frankfurt, 1983; p 323 ; Katsuki, T.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976 ; Katsuki, T.; Martin, V.S. *Org. React.* **1996**, *48*, 1-299; Johnson, R.A.; Sharpless, K.B. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH : NY, 1993; 103-158 ; Lipshutz, B.H.; Wilhelm, R.S.; Kozlowski, J.A.; Parker, D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3928-3938 ; Klunder, J.M.; Posner, G.H. In *Comprehensive Organic Synthesis* ; Trost, B. Eds.; Pergamon : Oxford, U.K. **1991**, Vol. 3, p207 ; Knight, D.W. In *Comprehensive Organic Synthesis* ; Trost, B.; Eds.; Pergamon : Oxford, U.K. **1991**, Vol. 3, p241.
- [2]-P. Besse, H. Veschambre, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8885.
- [3]-Patai : *The chemistry of hydroxy, ether and peroxide group* (1993) ; Wiley ; Houben-Weyl : *Science of Synthesis* (2000).
- [4]- P. Besse, H. Veschambre, *Tetrahedron*, 1994, *50*, 8885-8927.
- [5]-Meek, T.D., Dayton, B.D., Metcalf, B.W., Dreyer, G.B., Strickler, J.E., Gorniak, J.G., Rosenberg, M., Moore, M.L., Magaard, V.W., and Debouck, C., "Human immunodeficiency virus 1 protease expressed in *Escherichia Coli* behaves as a dimeric aspartic protease." *Biochemistry*, **1989**. *86*: pp. 1841-1845.
- [6]-Rose, R.B., Rose, J.R., Salto, R., Craik, C.S., and Stroud, R.M., "Structure of the protease from simian immunodeficiency virus: complex with an irreversible nonpeptide inhibitor." *Biochemistry*, **1993**. *32*(46): pp. 12498-12507.
- [7]-Blumenstein, J.J., Copeland, T.D., Oroszlan, S., and Michejda, C.J., "Synthetic non-peptide inhibitors of HIV protease." *Biochem Biophys Res Comm*, **1989**. *163*(2): pp. 980-987.
- [8]- Salto, R., Babé, L.M., Li, J., Rosé, J.R., Yu, Z., Burlingame, A., DeVoss, J.J., Sui, Z., Ortiz de Montellano, P., and Craik, C.S., "In vitro characterization of nonpeptide irreversible inhibitors of HIV protease." *J Biol Chem*, 1994. *269*(14): pp. 10691-10698. [9]- Yu, Z., Caldera, P., McPhee, F., DeVoss, J.J., Jones, P.R., Burlingame, A.L., Kuntz, I.D., Craik, C.S., and Ortiz de Montellano, P.R., "Irreversible inhibition of the HIV-1 protease: targeting alkylating agents to the catalytic aspartate groups." *J Am Chem Soc*, 1996. *118*: pp. 5846-5856.

- [10]-Mavri, J., "Irreversible inhibition of the HIV-1 protease : a theoretical study." *Int J Quant Chem*, 1998. 69: pp. 753-759.
- [11]-Hendlin D., Stapley E. O., Jackson M., Wallick H., Miller A. K., Wolf F. J., Miller T.W., Chaiet L., Kahan F. M., Foltz E. L., Woodruff H. B., Mata J. M., Hernandez S., Mochales S., *Science* **1969**, 166, 122-123.
- [12]-Osborne M. J., *Annu. Rev. Biochem.* **1969**, 38, 501-505.
- [13]-Bertino JS, Jr. Intranasal mupirocin for outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J HealthSyst Pharm* **1997** ;54 : 2185-91.
- [14]-Davey P. Eradication of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: is it cost-effective? *J Hosp Infect* **1998** ;40Suppl B : S31-7.
- [15]-Perl TM, Golub JE. New approaches to reduce *Staphylococcus aureus* nosocomial infection rates: treating *S.aureus* nasal carriage. *Ann Pharmacother* **1998** ;32 : S7-16.
- [16]- Bayne WF et Coll. *Submicrogram assay for scopolamine in plasma and urine.* *J Pharm Sci* **1975** ;64 :288-291.
- [17]-Chandrasekaran SK et Coll. Scopolamine permeation through human skin in vitro. *Am InstChemEng J.* **1976** ;22 :828-832.
- [18]-Graybiel A et Coll. Prevention of experimental motion sickness by scopolamine absorbed through the skin. *AviatSpace Environ Med.* **1976** ;47 :1096-1100.
- [19]-Tiuman, T. S., Ueda-Nakamura, T., Garcia Cortez, D. A., Dias Filho, B. P., Morgado-Diaz, J. A., de Souza, W., Nakamura, C. V., **2005**. *Antileishmanial Activity of Parthenolide, a Sesquiterpene Lactone Isolated from Tanacetum parthenium*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 49, 176-182.
- [20]-Likhitwitayawuld, K. ; Angerhofer, C. K. ; Cordell, G. A. ; Pezzuto, J. M. ; Ruangrunsi, N. *J. Nat. Prod.* **1993**,56, 30-38.
- [21]-X. Buch, *Thèse de doctorat d'état*, Ecole Des Mines De paris, **2000**.
- [22]- L. S. Penn, H. Wang, "Epoxy resins" in *Handbook of Composites*, 2nd Edition, Ed. Chapman and Hall, New York, (**1998**).
- [23]-R. J. Varley, J. Hodgkin, G. P. Simon, Toughening of trifunctional epoxy system, V, Structure –Property Relationships of neat resin, *J. App. Pol.Sc.*, Vol. 77, 237-248 (**2000**).

- [24]- L. Møller, C. Helweg, C. Pratt, A. Worup, C. Skak, Evaluation of Alternatives for Compounds under Risk Assessment in the EU, Bisphenol A, Environmental Project No. 901 **2004**, Danish Environmental Protection Agency, Danish Ministry of the Environment.
- [25]-Fournet, A., Vagneur, B., Richomme, P., Bruneton, J., **1989**. *Aryl-2 et alkyl-2 quinoléines nouvelles isolées d'une Rutacée bolivienne: Galipealongiflora*. Canadian Journal of Chemistry. *67*, 2116-2118.
- [26]-Fournet, A., Barrios, A. A., Munoz, V., Hocquemiller, R., Roblot, F., Cavé, A., Richomme, P., Bruneton, J., **1994**. *Antiprotozoal activity of quinoline alkaloids isolated from Galipealongiflora, a Bolivian plant used as a treatment for cutaneous leishmaniasis*. Phytother. Res. *8*, 174-178.
- [27]-Fournet, A., Gantier, J. C., Gautheret, A., Leysalles, L., Munos, M. H., Mayrargue, J., Moskowitz, H., Cave, A., Hocquemiller, R., **1994**. *The activity of 2-substituted quinoline alkaloids in BALB/c mice infected with Leishmania donovani*. J. Antimicrob. Chemother. *33*, 537-544.
- [28]-Fournet, A., Munoz, V., **2002**. *Natural products as trypanocidal, antileishmanial and antimalarial drugs*. Curr. Top. Med. Chem. *2*, 1215-1237.
- [29]- Ro, S., Baek, S.-G., Lee, B., Park, C., Choy, N., Lee, C.S., Son, Y.C., Choi, H., Koh, J.S., Yoon, H., Kim, S.C., and Ok, J.H., "NMR and topochemical studies of peptidomimetic HIV-1 protease inhibitors containing a cis-epoxide amide isostere." *Bioorg Med Chem Lett*, **1998**. *8*(18): pp. 2423-2426.
- [30]-Choy, N., Choi, H.-i., Jung, W.H., Kim, C.R., Yoon, H., Kim, S.C., Lee, T.G., and Koh, J.S., "Synthesis of irreversible HIV-1 protease inhibitors containing sulfonamide and sulfone as amide bond isostere." *Bioorg Med Chem Lett*, **1997**. *7*(20): pp. 2635-2638.
- [31]-Lee, C.S., Choy, N., Park, C., Choi, H., Son, Y.C., Kim, S., Ok, J.H., Yoon, H., and Kim, S.C., "Design, synthesis, and characterization of dipeptide isostere containing cis-epoxide for the irreversible inactivation of HIV protease." *Bioorg Med Chem Lett*, **1996**. *6*(6): pp. 589-594.
- [32]-Lee, C.S., Choy, N., Son, Y.C., Park, C., Choi, H., Moon, K.Y., Jung, W.H., Kim, S.C., and Yoon, H., "A key intermediate for irreversible HIV protease inhibitors : synthesis of optically pure N-Cbz-5S-amino-6-phenyl-hex-3Z-enoic acid." *Bull Korean Chem Soc*, **1996**. *17*(3): pp. 294-295.

- [33]-Park, C., Koh, J.S., Son, Y.C., Choi, H.-i., Lee, C.S., Choy, N., Moon, K.Y., Jung, W.H., Kim, S.C., and Yoon, H., "Rational design of irreversible, pseudo-C₂-symmetric HIV-1 protease inhibitors." *Bioorg MedChemLett*, **1995**, 5(16): pp. 1843-1848.
- [34]-Prileschajew, N. *Chem. Ber.* **1909**, 42, 4811.
- [35]-T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5974-5976.
- [36]-A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, «*Chirality in industry*», John Wiley & Sons Ltd, **1998**, pp. 167-186
- [37]-E. J. Corey, S. Choi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2857-2860.
- [38]-K. Ohkata, J. Kimura, Y. Shinohara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2411-2412.
- [39]-Corey, E. J.; Chaykowsky, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1353.
- [40]-C. Bermand, A. Comel, and G. Kirsch. Triméthylsulfonium and triméthylsulfoxonium as versatile epoxydation reagents. A comparative study. ©ARKAT USA, Inc ARKIVOC **2000** (ii) 128-132.
- [41]-P. Mosset, R. Grée, *Synth. Commun.* 15(8), (**1985**) 749-757.
- [42]-N. Fukurawa, Y. Susihara, H. Fujihara, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4222-4224.
- [43]-A. Solladié-Cavallo, A. Adib, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 2453-2464.
- [44]-V. K. Aggarwal, H. Abdel-Rahman, R. V. H. Jones, H. Y. Lee, B. D. Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5973-5974.
- [45]-V. K. Aggarwal, A. Thompson, R. V. H. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8659-8660.
- [46]-C. R. Johnson, C. W. Schroeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5303.
- [47]-C. R. Johnson, C. W. Schroeck, J. R. Shanklin, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7418-7424.
- [48]-D. G. Allen, N. K. Roberts, S. B. Wild, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 346.
- [49]-D. G. Allen, S. B. Wild, *Organometallics* **1983**, 2, 394.

Chapitre III
Nouvelle Avancée dans
L'oxydation des époxydes quinoléiques

III. 1- Introduction :

De nos jours le développement de nouvelles méthodologies et la synthèse totale de molécules polyfonctionnalisées actives sont les deux axes majeurs de la recherche en synthèse organique.

Les époxydes sont des structures très utilisées en synthèse organique. L'ouverture du cycle peut être réalisée par une large gamme de nucléophiles, permettant ainsi l'obtention de molécules polyfonctionnalisées.

De plus les dérivés quinoléiques polyfonctionnalisés occupent une place importante dans la recherche thérapeutique mondiale. Parmi les nombreux champs d'investigation, figure l'extraction de molécules produites naturellement afin de les tester sur des cellules cancéreuses. Donc Les dérivés quinoléiques constituent un motif chimique sujet à de nombreuses études. A ce jour, plusieurs produits naturels ou synthétiques de cette famille, dotés d'activités antibiotiques et antitumorales variables, ont été isolés ou synthétisés.

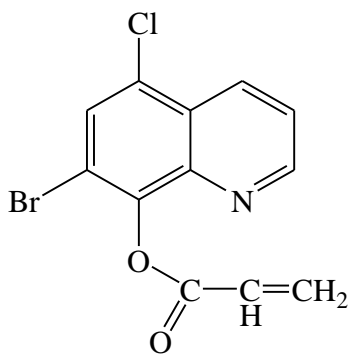
Comme nous avons pu le constater précédemment, les groupes pharmaceutiques accordent de plus en plus de place aux dérivés quinoléiques possédant plusieurs fonctions. Ce dernier chapitre portera sur l'ouverture des époxydes quinoléiques obtenus dans le deuxième chapitre pour accéder à des nouveaux dérivés quinoléiques polyfonctionnalisés.

Avant la présentation des résultats obtenus, un rappel bibliographique décrira quelques dérivés quinoléiques polyfonctionnalisés les plus importants dans le domaine médical, ainsi qu'un bref rappel concernant l'ouverture d'époxyde.

III.2 Intérêts biologiques :

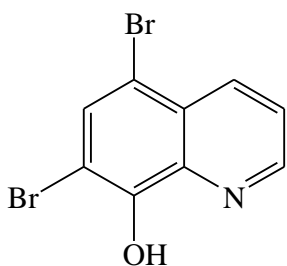
III. 2- a) Activité biologique de quelques dérivés bromo-quinoléiques :

Certains dérivés de la quinoléine ont montré un profil pharmacologique, d'autres, ont trouvé leurs applications dans divers domaines comme l'**Halacrinat**¹: un antifongique employé en agriculture.

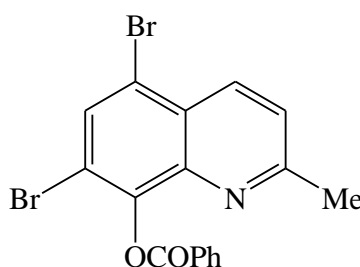


Halacrinat

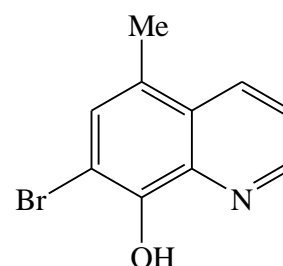
Les 8-hydroxy-quinoléine sont des antiseptiques à large spectre, bactériostatiques, plus actifs sur les bactéries à Gram positif. Leur particularité réside dans le fait que certains sont utilisés comme antiseptiques de la peau et des muqueuses : oxyquinol et le chlorquinaldol². Par contre d'autres sont utilisés pour le traitement d'infections urinaires intestinales³ (nitroscoline, clioquinol⁴, méthyloxine, chlorquinaldol, **broxyquinoline** « Colipar »⁵, **tilbroquinol** et **broxaldine**⁶)



Broxyquinoline



Broxaldine



Tilbroquinol

¹ M. J. S-Dewar and P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc.* **1957**, 944.

² F. Dorvault, "*L'Officine*", XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 316.

³ Albert Lespagnol, *Chimie des médicaments*, tome 3, technique et documentation, **1975**, p. 104

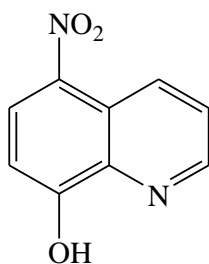
⁴ F. Dorvault, "*L'Officine*", XXI^e édition, Vigot, Paris, **1982**, p. 346, 1075, 1799.

⁵ Zeifman. *Ch. Abs.*, 34, 3745.

⁶ J.-C. KIOUBA, "*Mémoire de doctorat*", Université de Bamako-Mali, **2002**.

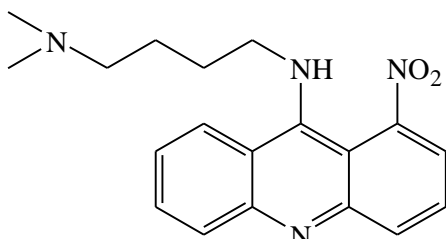
III. 2- b) Activité biologique des quelques dérivés nitro-quinoléiques :

Plusieurs dérivés de 8-hydroxyquinoléine possèdent des propriétés antibactériennes. Le plus connu de ces dérivés est le **Nibiol** ou **Nitroxoline**⁷ qui est largement utilisé dans le traitement des infections urinaires⁸. En thérapie vétérinaire, il est prescrit comme antiseptique urinaire des voies génitales et comme anti-infectieux intestinal⁷.

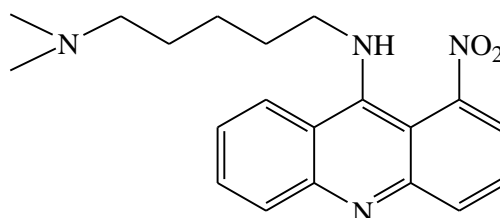


Nibiol

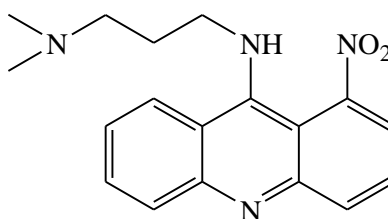
D'autres dérivés quinoléiques comportant la fonction nitril ont montré une excellente efficacité thérapeutique comme anticancéreux tel que : le **Lédakrine**^{9,10}, **C-205** et **C-609**¹¹.



C-205



C-609



Lédakrine

⁷ F. Dorvaults «*L'officine*» XXI Eddition. Ed. Vigot, Paris, **1982**, p. 346.

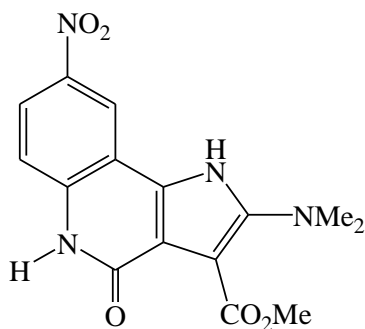
⁸ F. Dorvaults «*L'officine*» XXI Eddition. Ed. Vigot, Paris, **1982**, p. 1065.

⁹ G. J. Finlay, G. J. Atwell, B. C. Baguley. *Oncol. Res.* **1999**, *11*, 249-254.

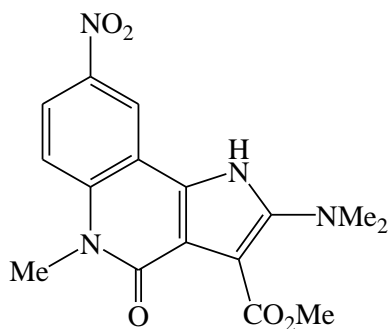
¹⁰ A. Ledochowski *et al.* PolitechnikaGdanska : US 4139531 (**1979**).

¹¹ Ciesielsk. E, Pastwa. Elzbieta&SzmigieroLeszek, **1997**, ActaBiochim.Polon. 44, 775-780.

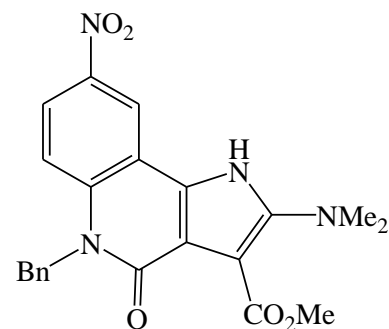
Trois premières pyrrolo-dihydroquinoléinones LM ont été obtenues sur 4 étapes à partir de 2-amino-5-nitro-benzonitrile¹². Les premiers analogues de cette famille ont révélé des activités antiparasitaires sélectives sur des lignées *Leishmania mexicana* (LM 49 : IC₅₀ de 0,6 µg/ml) et surtout ces composés expriment également une activité d'inhibition de l'AcétylCholine Estérase, « Alzheimer » au 1 µM : 90% LM 35 ; 80% LM 46 et 60% LM 49.



LM 35

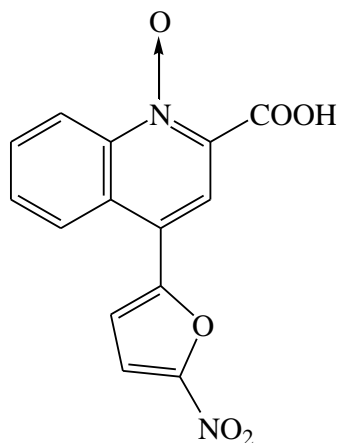


LM 46



LM 49

La **Nifuroquine**¹³⁻¹⁷ est un dérivé quinoléique qui a montré une excellente efficacité comme antibactérien en thérapie vétérinaire.



Nifuroquine

¹²Tetrahedron Lett. 2004. 45, 5913-5916.

¹³Prepn: R. R. G. Haber, E. Schoenberger, **ZA6703320**corresp to **US4217456** and **US4224448** (1967, 1980, 1980)

¹⁴Use in bovine mastitis: R. R. G. Haber *et al.*, **DE2612250**corresp to **US4070469** (1977, 1978 both to ABIC).

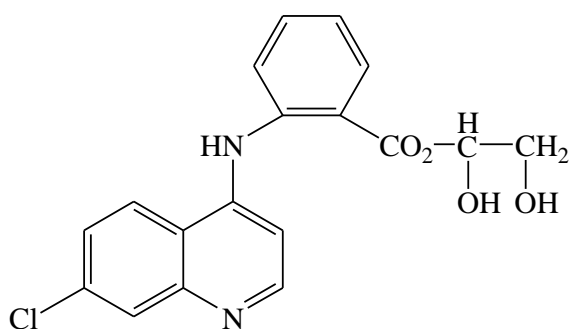
¹⁵*In vitro* study: G. Ziv *et al.*, *Zentralbl. Veterinaermed. (B)***23**, 301 (1976).

¹⁶Pharmacology: G. Ziv, A. Saran, *ibid.* 310.

¹⁷Activity under anaerobic conditions: G. M. Maluszynska, L. Bassalik-Chabielska, *Pr. Mater. Zootech.***23**, 63 (1980), *C.A.***93**, 143793 (1980).

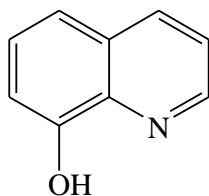
III. 2- c) Activité biologique des quelques dérivés diols et alcools quinoléiques :

Découverte en 1964, la **Glafénine** est un anti-nonulcerogenic analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire non stéroïdien, Il est utilisé comme médicament symptomatique dans les douleurs rhumatismales, traumatiques, dentaires, neurologiques et viscérales¹⁸.



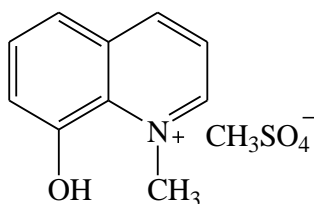
Glafénine

L'**Oxyquinol** ou 8-hydroxyquinoléine, est très importante grâce à ses propriétés antibactériennes et fongicides¹⁹.



Oxyquinol

L'**Uvéline** est utilisé en usage local dans le traitement des atteintes oculaires dues aux rayons ultra-violet (UV)²⁰.



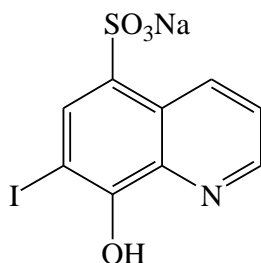
Uvéline

¹⁸ F. Dovault. «L'officine» XXI Eddition 1982 p 1799.

¹⁹ D. Barton et D. Ollis « Comprehensive organic Chemistry» 1st. Ed, Vol IV, 1979. p198.

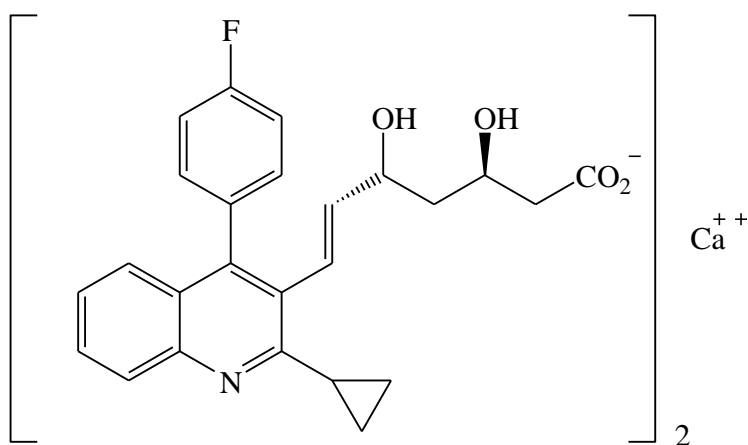
²⁰ F. Dovault. «L'officine» XXI Eddition 1982 p 1725.

Un autre dérivé de 8-hydroxyquinoléine, le **Yatrène**, un antiseptique actif sur les amibes et les kystes²¹.



Yatrène

NK-104 ou **Pitavastatine**, une statine de synthèse optiquement pure²², aux doses de 2 et 4 mg/j elle réduit les taux de LDL-C respectivement de 40 et 48 % dans des populations japonaises d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote²³, elle possède une activité antilipidimique très importante.



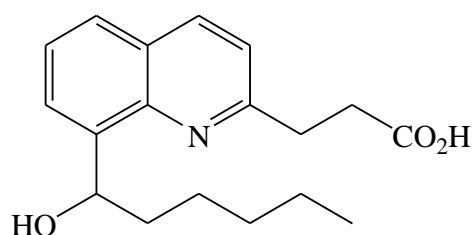
Pitavastatine

²¹ F. Dorvaults «*L'officine*» XXI Eddition. Ed. Vigot, **1982**, p 1799.

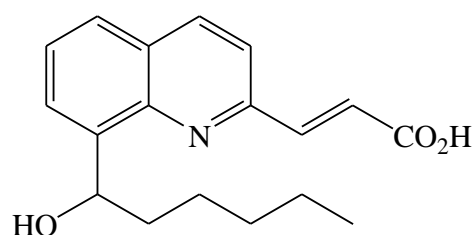
²² Farnier M., Picard S. **2000**. Synthetic optically pure statins. *Idrugs3* : 897-906.

²³ Kajinami K., Koizumi J., Ueda K., *et al.* **2000**. Effects of NK-104, a new hydroxymethylglutaryl-coenzyme reductase inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*85 : 178-183.

Les dérivés quinoléiques ci-dessous sont de nouveaux analogues des métabolites d'acide gras polyinsaturés²⁴, ils ont montré des propriétés biologiques utiles, comme inhibiteurs d'agrégation des plaquettes du sang.



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



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

²⁴ I. Isseman, S. Green, *Nature*, **1990**, 347, 645.

III. 3- Méthodes de l'ouverture de l'époxyde :

Ces ouvertures présentent l'avantage de générer une grande diversité de fonctions différentes, quelques composés polyfonctionnels utiles sont présentés dans le Schéma suivant.

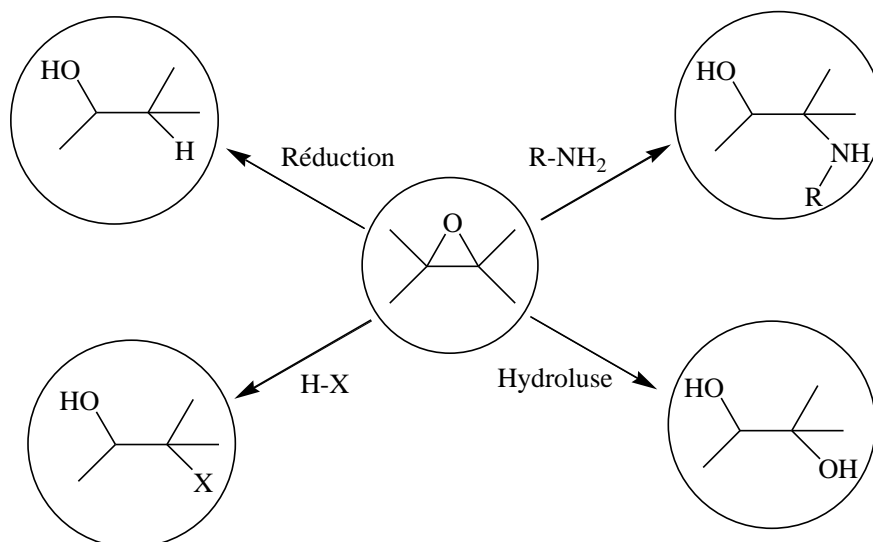


Schéma III-1

Attaque nucléophile

Elle est plus aisée en milieu acide mais peut donner lieu dans ces conditions, surtout si l'acide est de type Lewis, à des réarrangements cationiques. En milieu acide faible, aqueux, elle se fait avec inversion de configuration, le nucléophile attaquant préférentiellement l'atome de carbone le plus apte à stabiliser une charge positive (**Schéma III-2**).

Conditions acides

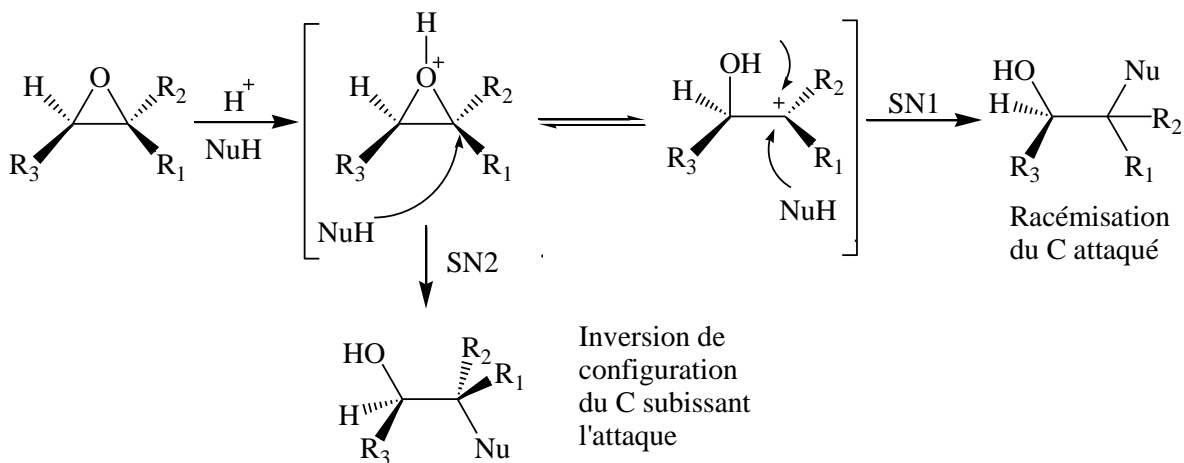


Schéma III-2

Conditions basiques

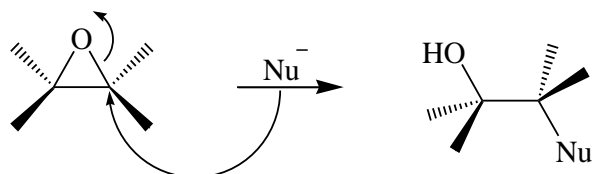
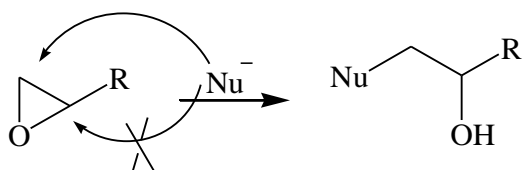


Schéma III-3

En milieu basique, l'ouverture du cycle est beaucoup plus difficile : la soude aqueuse n'attaque l'oxyde de méthylène qu'à température élevée. Les attaques nucléophiles d'oxiranes monosubstitués se font en général sur le sommet le moins encombré (**Schéma III-4**)²⁵. La régiosélectivité est donc, en milieu basique, distincte de celle observée en milieu acide.

Addition sur le carbone le moins substitué



Exemple :

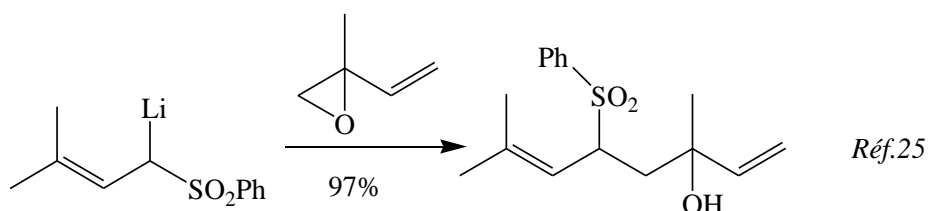


Schéma III-4

Divers réactifs nucléophiles tels que alcools, thiols, ions cyanures ou amines peuvent être utilisés. Ces réactions sont très importantes industriellement (polyéthylèneglycols, glymes, etc...) ²⁶.

²⁵Julia, M.; Uguen, D. Bull. Soc. Chim. Fr. 1976, 3-4, 513-518.

²⁶Voir, par exemple : Bonini, C.; Righi, G. Synthesis 1994, 225-238 ; Caron, M.; Carlier, P.R.; Sharpless, K.B. J. Org. Chem. 1988, 53, 5187-5189 ; Caron, M.; Sharpless, K.B. J. Org. Chem. 1985, 50, 1560-1563 ; Roush, W.R.; Adam, M.A.; Peseckis, S.M. TetrahedronLett. 1983, 24, 1377-1380.

Les organométalliques tels les magnésiens (primaires et secondaires)²⁷, les organocuprates (R_2CuLi , $R_2Cu(CN)Li_2$)²⁸, les organoaluminates²⁹ ou les organolithiens se condensent avec les époxydes. Dans beaucoup de cas, la réactivité de l'époxyde est amplifiée par addition d'un acide de Lewis, $BF_3 \cdot Et_2O$ par exemple³⁰ (Schéma 12).

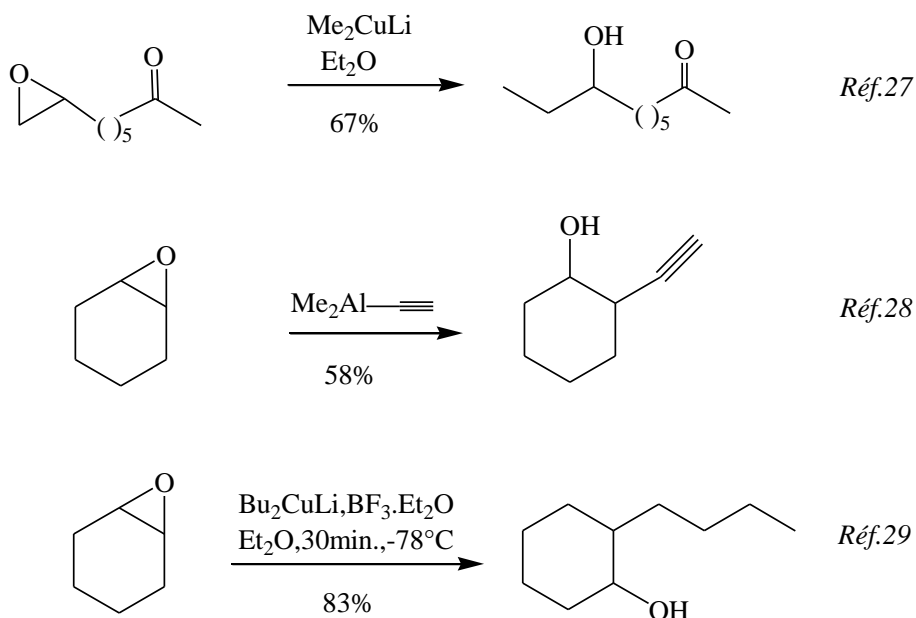


Schéma III-5

Exemple démontrant la régiosélectivité :

L'ouverture du cycle époxyde par attaque d'un nucléophile requiert en général une catalyse acide, cet acide pouvant être, soit le cation associé au nucléophile, soit un acide de Lewis additionnel ; un proton peut, bien sûr, aussi jouer ce rôle.

Dans le cas de nucléophiles non-organiques (Schéma III-6), les halogénures de magnésium (MgX_2 avec $X=I$ ou Br) ou des alcoolates de titane permettent d'obtenir régiosélectivement des halohydrines³¹, des azidoalcools³², des aminoalcools³³, ou des β -hydroxynitiles.

²⁷ Huynh, C.; Derguini-Boumechal, F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1503.

²⁸ a) Johnson, C.R.; Herr, R.W.; Wieland, D.M. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4263-4268 et publications précédentes dans la même série ; b) Chong ; Sharpless, K.B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4683 ; c) Lipshutz, B.H.; Koslowski, J.; Wilhelm, R.S. *J. Org. Chem.* **1982**, 104, 2305-2307.

²⁹ Murray, T.F.; Samsel, E.G.; Varma, V.; Norton, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7520-7528.

³⁰ Alexakis, A.; Jachiet, D.; Normant, J.F. *Tetrahedron* **1986**, 42, 5607-5619.

³¹ a) Pour une revue voir : Bonini, C.; Righi, G. *Synthesis* **1994**, 225-238 ; b) Bonini, C.; Righi, G.; Rossi, L. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4803-4806 ; Bonini, C.; Righi, G.; Rumboldt, G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3557-3560 ; c) Alvarez, E.; Nunez, M.T.; Martin, V.S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3429-3431.

³² Caron, M.; Carlier, P.R.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5187-5189.

³³ Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Perics, M.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4970-4982 ; Caron, M.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1560-1563.

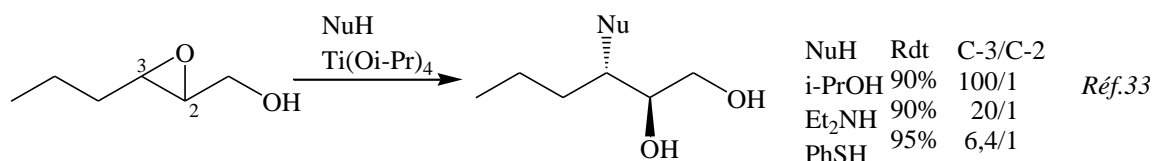
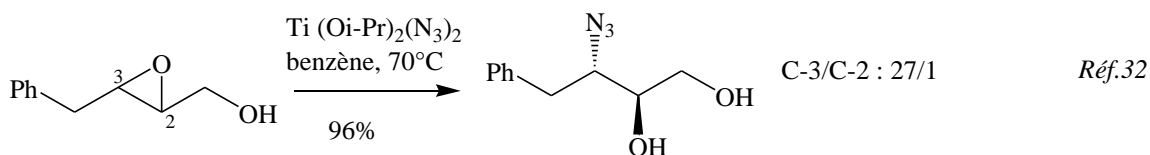
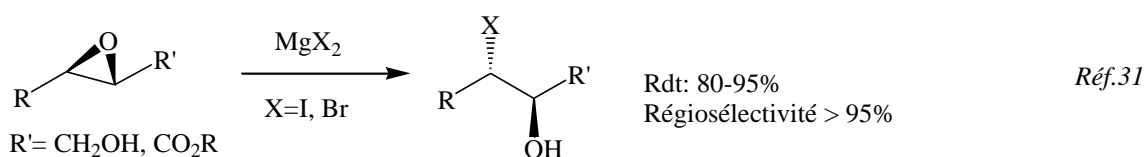


Schéma III-6

Comme on peut le voir, l'attaque se fait de façon anti et affecte l'atome de carbone du cycle le plus apte à stabiliser une charge positive ; le substituant CH₂OH est considéré comme moins donneur qu'un méthyle.

Le problème de régiosélectivité que pose l'attaque nucléophile des époxydes non symétriques a été étudié par de nombreux groupes et des conditions très variées ont été proposées pour contrôler cette sélectivité.

Ouverture de l'époxyde par le CAN :

Le nitrate de cérium ammoniacal est utilisé pour synthétiser les β-hydroxy nitrate à partir des époxydes. Cette réaction est fournie en présence de sources de nitrate; comme le nitrate d'ammonium ou le n-tetrabutyl ammonium nitrate ou le CAN seul dans l'acetonitrile à température ambiante et à reflux.

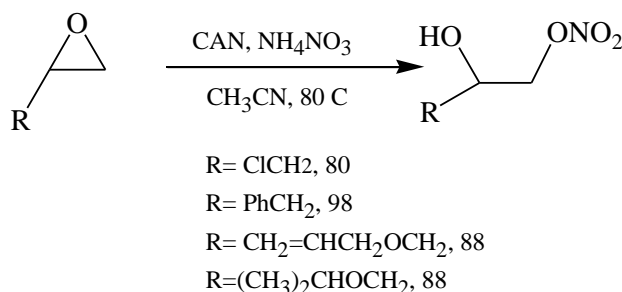


Schéma III-7

³⁴ Nasser Iranpoor, PeymanSalehi. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 51, 909-912.

Resultats et Discussion

Ouvertures des époxydes quinoléiques :

Les époxydes sont des éthers cycliques tendus, peu stables et particulièrement réactifs. Ces composés sont donc très **susceptibles aux réactions menant à l'ouverture du cycle** et au relâchement de la tension. Une telle réaction se produit aisément sous l'action de nombreux nucléophiles, ce qui en fait des intermédiaires très utilisés en synthèse organique.

Les attaques d'un nucléophile, sur un ou l'autre des atomes de carbone d'un époxyde ne sont cependant pas équiprobables pour les époxydes asymétriques et le produit de l'attaque sur **le carbone le plus apte à stabiliser une charge positive** est alors **majoritaire**

Dans notre travail, nous avons accédé à l'ouverture des époxydes quinoléiques par le NBS et le CAN dans un mélange de l'acétonitrile et l'eau (9/1) pour obtenir un mélange de trois produits, la séquence réactionnelle est représentée dans le schéma suivant :

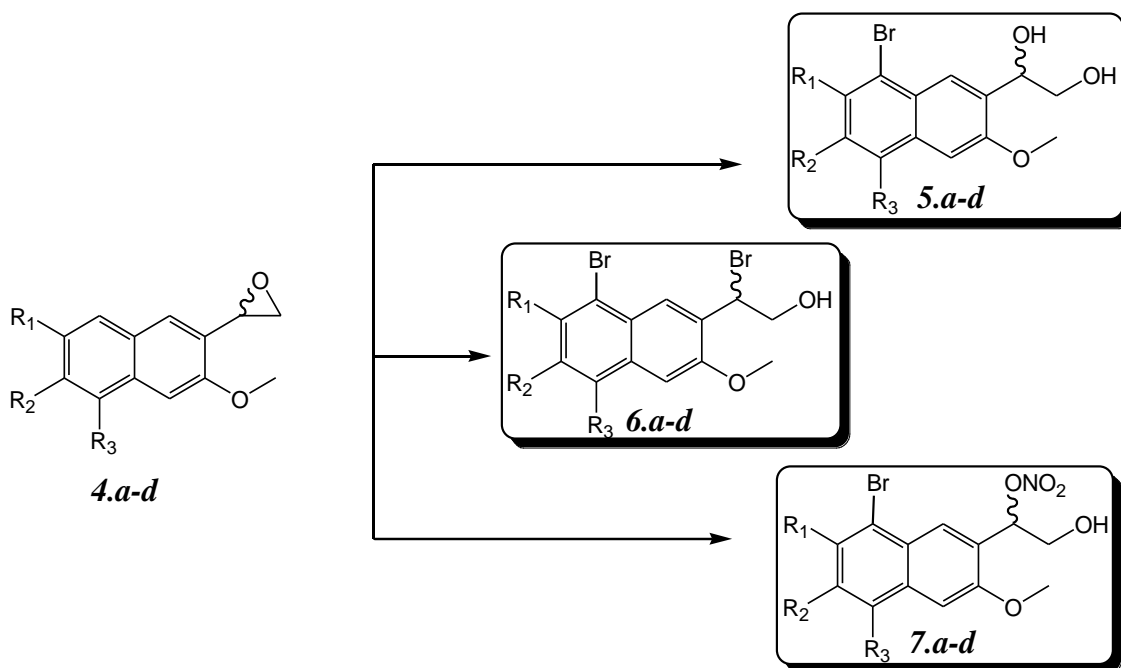


Schéma III-8

Les conditions d'ouverture utilisées dans notre cas sont douces; température ambiante et temps de réaction courts (30 min à 1 heure).

Les produits bruts obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle (95 /5).

Les propriétés physiques des produits obtenus sont rassemblées dans le **tableau III-1**.

Tableau III-1 : Les propriétés physiques des produits **5,6** et **7b**

<i>Composés</i>	<i>Structures</i>	<i>Tfus. C°</i>	<i>Rdt. (%)</i>
5. b		99	31
6. b		112	22
7. b		122	32

Les résultats spectroscopiques de ces composés sont en accord avec les structures proposées et ils sont rassemblés dans les **tableaux III-2, III-3** et **III-4**.

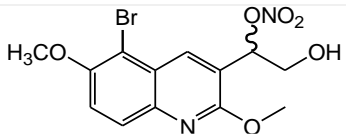
Tableau III-2: Déplacements chimiques des protons enregistrés à 400 MHz

	<i>Structures</i>	<i>Déplacements chimiques des protons en (ppm)</i>				
		<u>CH₂</u> -OH	<u>CH</u> -OH	<u>OH</u>	<u>CH₃</u>	<u>OCH₃</u>
5. b		4,03-3,92 3,79-3,68	5,14	3,36	-	4,08 4,01

Tableau III-3: Déplacements chimiques des protons enregistrés à 400 MHz

	<i>Structures</i>	<i>Déplacements chimiques des protons en (ppm)</i>				
		<u>CH₂</u> -OH	<u>CH</u> -Br	<u>OH</u>	<u>CH₃</u>	<u>OCH₃</u>
6. b		4,23-4,11	5,55		-	4,11 4,01

Tableau III-4: Déplacements chimiques des protons enregistrés à 400 MHz

	<i>Structures</i>	<i>Déplacements chimiques des protons en (ppm)</i>				
		<u>CH</u> ₂ -OH	<u>CH</u> -ONO ₂	<u>OH</u>	<u>CH</u> ₃	<u>OCH</u> ₃
7. b		4,05 3,98	6,38	2,5- 1,6	-	4,12 4,01

En conclusion, dans cette troisième partie du travail de thèse, nous avons effectué la synthèse de dérivés quinoléiques polyfonctionnalisés. Ces composés ont suscité l'intérêt des chercheurs chimistes et biologistes, d'une part pour développer des stratégies de synthèse conduisant à ces molécules polyfonctionnalisés et d'autre part pour étudier leurs activités biologiques.

Dans ce dernier chapitre nous avons donné un aperçu bibliographique de l'intérêt de quelques dérivés quinoléiques utilisés aussi bien dans le domaine médicinal que thérapeutique. Nous avons aussi décrit les méthodes d'ouverture d'époxyde, et les résultats obtenus ont été présentés dans la partie expérimentale.

Les conditions opératoires que nous avons appliquées dans notre réaction ont été plutôt favorables, la possibilité de travailler à température ambiante préserve les groupements fonctionnels sensibles.

Partie Expérimentale

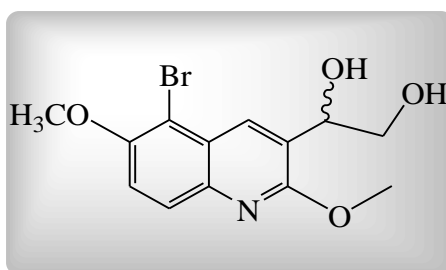
III. L'ouverture de l'époxyde:

Procédure générale :

-Dans un ballon de 100 ml équipé d'un barreau aimanté et d'une valve à huile, on introduit 500mg (2,48 mmole) de l'époxyde substitué ou non, 272,7mg (0,50mmole ; 0,2 équ.) de CAN et 442,7mg (2,48 mmole ; 1 équ.) de NBS en solution dans 10 ml d'un mélange CH₃CN/H₂O (9/1).

La réaction est abandonnée sous agitation magnétique à température ambiante pendant 4 heures. On épuise à l'acétate d'éthyle et on lave 3 fois avec de l'eau distillée. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium anhydre, après filtration et distillation du solvant, les produits obtenus sont purifiés par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole (5 /95).

2-(2,6-diméthoxy-5-bromo-quinoléine-3-yl)-éthane-1,2-diol(5.b)



A partir de 500mg (1éq) du produit **4.b**, 272,7mg (0,2éq) de CAN et 442,7mg (1éq) de NBS dans un mélange CH₃CN/H₂O (9/1). Après purification, on obtient 155mg de produit **5.b**, 110mg de produit**6.b** et 160mg de produit **7.b**

Cristaux jaunes.

Rdt=31%.

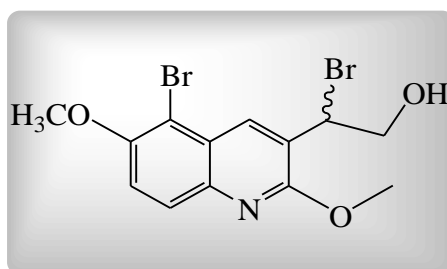
F =99°C.

Rf=0,41(éluant AcOEt /EP : 2/8).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : **8.48** (t, 1H, *J* = 0.9 Hz, H-C₄), **7.80** (dd, 1H, *J* = 9.2, *J* = 0.7 Hz, H-C₈), **7.36** (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-C₇), **5.14** (large p, 1H, *J* = 3.5 Hz, CHOH), **4.08** (s, 3H, C₂-OCH₃), **4.01** (s, 3H, C₆-OCH₃), **4.03-3.92** (m, 1H, CH₂OH), **3.79-3.68** (m, 1H, CH₂OH), **3.36** (large d, 1H, *J* = 4.9 Hz, OH), **2.66-2.56** (m [large t, *J* = 5.8 Hz], 1H, OH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 158.48 (C_{quat} , C_6), 152.54 (C_{quat} , C_2), 141.39 (C_{quat} , C_{8a}), 134.27 (CH , C_4), 127.23 (CH , C_8), 126.28 (C_{quat} , C_3 or C_{4a}), 125.45 (C_{quat} , C_3 or C_{4a}), 115.94 (CH , C_7), 108.14 (C_{quat} , C_5), 70.44 (CHOH), 65.99 (CH_2OH), 57.12 ($\text{OCH}_3\text{-C}_6$), 53.70 ($\text{OCH}_3\text{-C}_2$).

2-Bromo-2-(2,6-diméthoxy-5-bromo-quinoléine-3-yl)-éthanol (6.b)



Cristaux oranges claires.

Rdt= 22%.

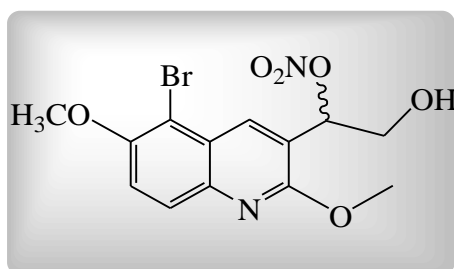
F =112°C.

Rf=0,25 (éluant AcOEt /EP : 2/8).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8,5859 (t large, 1H, J environ 0,7 Hz, H- C_4); 7,809 (dd, 1H, $J = 9,2$; $J = 0,6$ Hz, H- C_8); 7,396(d, 1H, $J = 9,2$ Hz, H- C_7); 5,551(dd large (probablement ddd), 1H, $J = 7,1$; $J = 5,1$ Hz, CH-Br); 4,23 - 4,11(m, 2H, CH_2OH); 4,1124 (s, 3H, OMe); 4,0167 (s, 3H, OMe).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 136,9698(CH , C_4); 127,1752(CH , C_8); 116,8141 (CH , C_7); 66,3671(CH_2OH); 57,1596(CH-Br); 50,6112(OCH_3).

2-Nitrato-2-(2,6-diméthoxy-5-bromo-quinoléine-3-yl)-éthanol (7.b)



Solide jaune orangé.

Rdt= 32%.

F =122°C.

Rf=0,16 (éluant AcOEt /EP : 2/8).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : **8.38** (dd, 1H, $J = 0.7, J = 0.6$ Hz, H-C₄), **7.82** (dd, 1H, $J = 9.2, J = 0.7$ Hz, H-C₈), **7.40** (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-C₇), **6.38** (ddd, 1H, $J = 7.3, J = 3.3, J = 0.6$ Hz, CH-O), **4.12** (s, 3H, C₂-OCH₃), **4.05** (dd, 1H, $J = 12.8, J = 3.3$ Hz, CH₂OH), **4.01** (s, 3H, C₆-OCH₃), **3.98** (dd, 1H, $J = 12.8, J = 7.3$ Hz, CH₂OH), **2.5-1.6** (large enveloppe, ca. 2H, OH plus H₂O).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : **157.82** (C_{quat}, C₂), **152.81** (C_{quat}, C₆), **141.94** (C_{quat}, C_{8a}), **134.31** (CH, C₄), **127.44** (CH, C₈), **125.03** (C_{quat}, C₃), **120.75** (C_{quat}, C_{4a}), **116.77** (CH, C₇), **108.15** (C_{quat}, C₅), **80.60** (CH-O), **62.62** (CH₂OH), **57.14** (OCH₃-C₆), **54.07** (OCH₃-C₂).

Bibliographie sur l'ouverture des époxydes quinoléiques:

- [1]-M. J. S-Dewar and P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc.* **1957**, 944.
- [2]-F.Dorvault, “*L’Officine*”, XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 316.
- [3]- Albert Lespagnol, Chimie des medicament, tome3, technique et documentation, **1975**, p. 104
- [4]-F.Dorvault, “*L’Officine*”, XXI^e edition, Vigot, Paris, **1982**, p. 346, 1075, 1799.
- [5]-Zeifman. Ch. Abs., 34, 3745.
- [6]-J-C. KIOUBA, “*Mémoire de doctorat*”, Université de Bamako-Mali, **2002**.
- [7]-F. Dorvaults «*L’officine*» XXI Eddition. Ed. Vigot, Paris, **1982**, p. 346.
- [8]- F. Dorvaults «*L’officine*» XXI Eddition. Ed. Vigot, Paris, **1982**, p. 1065.
- [9]-G. J. Finlay, G. J. Atwell, B. C. Baguley. *Oncol. Res.* **1999**, *11*, 249-254.
- [10]-A. Ledochowskiet al. PolitechnikaGdanska : US 4139531 (**1979**).
- [11]-Ciesielsk. E, Pastwa. Elzbieta&SzmigieroLeszek, **1997**, ActaBiochim.Polon. 44, 775-780.
- [12]-Tetrahedron Lett. 2004. 45, 5913-5916.
- [13]-Prepn: R. R. G. Haber, E. Schoenberger, **ZA6703320**corresp to **US4217456** and **US4224448** (1967, 1980, 1980)
- [14]-Use in bovine mastitis: R. R. G. Haber *et al.*,**DE2612250**corresp to **US4070469** (1977, 1978 both to ABIC).
- [15]-*In vitro* study: G. Zivet *al.*,*Zentralbl. Veterinaermed. (B)***23**, 301 (1976).
- [16]-Pharmacology: G. Ziv, A. Saran, *ibid.* 310.
- [17]-Activity under anaerobic conditions: G. M. Maluszynska, L. Bassalik-Chabielska, *Pr. Mater.Zootech.***23**, 63 (1980), *C.A.***93**, 143793 (1980).
- [18]-F. Dovault.«*L’officine*» XXI Eddition**1982** p 1799.
- [19]- D. Barton et D. Ollis « *Comprehensive organic Chemistry*» 1st. Ed, VolIV, **1979**. p198.
- [20]-F. Dovault.«*L’officine*» XXI Eddition**1982** p 1725.
- [21]-F. Dorvaults «*L’officine*» XXI Eddition. Ed. Vigot, **1982**, p 1799.
- [22]-Farnier M., Picard S. **2000**. Synthetic optically pure statins.*Idrugs3* : 897-906.
- [23]-Kajinami K., Koizumi J., Ueda K., *et al.* **2000**. Effects of NK-104, a new hydroxymethylglutaryl-coenzyme reductase inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in heterozygous familial hypercholesterolemia. *AmJCardiol*85 : 178-183.

- [24]-I. Isseman, S. Green, *Nature*, **1990**, 347, 645.
- [25]-Julia, M.; Uguen, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1976, 3-4, 513-518.
- [26]-Voir, par exemple : Bonini, C.; Righi, G. *Synthesis* 1994, 225-238 ; Caron, M.; Carlier, P.R.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 5187-5189 ; Caron, M.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1560-1563 ; Roush, W.R.; Adam, M.A.; Peseckis, S.M. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 1377-1380.
- [27]-Huynh, C.; Derguini-Boumechal, F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1503.
- [28]-a) Johnson, C.R.; Herr, R.W.; Wieland, D.M. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4263-4268 et publications précédentes dans la même série ; b) Chong ; Sharpless, K.B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4683 ; c) Lipshutz, B.H.; Koslowski, J.; Wilhelm, R.S. *J. Org. Chem.* **1982**, 104, 2305-2307.
- [29]-Murray, T.F.; Samsel, E.G.; Varma, V.; Norton, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7520-7528.
- [30]-Alexakis, A.; Jachiet, D.; Normant, J.F. *Tetrahedron* **1986**, 42, 5607-5619.
- [31]-a) Pour une revue voir : Bonini, C.; Righi, G. *Synthesis* **1994**, 225-238 ; b) Bonini, C.; Righi, G.; Rossi, L. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4803-4806 ; Bonini, C.; Righi, G.; Rumboldt, G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3557-3560 ; c) Alvarez, E.; Nunez, M.T.; Martin, V.S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3429-3431.
- [32]-Caron, M.; Carlier, P.R.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5187-5189.
- [33]-Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Perics, M.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4970-4982 ; Caron, M.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1560-1563.
- [34]-Nasser Iranpoor, Peyman Salehi. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 51, 909-912.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

L'intérêt de notre travail se situe au niveau de la chimie organique de synthèse. Nous nous sommes intéressés au développement de nouvelles méthodologies synthétiques. L'objectif de notre thèse est de développer de nouvelles méthodes qui soient utilisables de manière pratique en chimie organique de synthèse. Une fois ces méthodes mises au point, elles doivent en effet pouvoir être utilisées dans des synthèses totales de produits naturels ou de molécules biologiquement actives. Les méthodes que nous aurons développées permettront la construction plus facile et plus rapide de molécules complexes. En effet, l'accès plus aisé, par le biais de nouvelles méthodes plus efficaces, de molécules potentiellement intéressantes reste un défi majeur à l'heure actuelle. La mise au point de voies de synthèses plus rapides, moins onéreuses et plus respectueuses de l'environnement reste un but à atteindre dans la préparation de molécules biologiquement actives.

Le premier chapitre de ce mémoire décrit la synthèse générale des dérivés de 2-chloro-3-formyl-quinoléine qui sont obtenus à partir de la cyclisation des acétanilides en présence du réactif de Vilsmeier (DMF/ POCl_3) via la méthode de Meth-Cohn. Après une série de réactions (protection, substitution, et déprotection) on accède aux dérivés de 2-méthoxy-3-formyl-quinoléine. Ces dérivés sont les précurseurs clé de notre stratégie de synthèse.

Le deuxième chapitre de ce mémoire traite d'une méthode très efficace la préparation des époxydes quinoléiques à l'aide d'addition d'ylure de soufre, le triméthylsulfonium de méthylsulfate sur les dérivés de 2-méthoxy-3-formyl-quinoléines.

Le troisième chapitre porte sur l'oxydation des époxydes quinoléiques par le CAN et le NBS pour obtenir des nitratoalcools ainsi que les diols et les bromoalcools.

الملخص

في مطلع العقد الثالث، إحدى اكبر الاهتمامات العلمية والطبية إيجاد وسائل جديدة لمحاربة الأمراض كالسرطان أو السكري .

في الوقت الحالي ، يعتمد البحث عن أدوية جديدة وبصفة خاصة على الكيمياء الاصطناعية .

تكون الكينولينات ومشتقاتها أقوى المفاعلات السيتوتوكسية وتملك العديد من الأنشطة البيولوجية (مضاد للملاريا ، مضاد للبكتيريا ، مضاد للربو ، مضاد للالتهاب ،) .

من هنا ارتأينا اصطناع مركبات كينولينية التي من المحتمل أن يكون لها نشاط بيولوجي .

الجزء الأول يضم ثلاث محاور ، الأول يحوي دراسة ببليوغرافية حول الأهمية البيولوجية لمشتقات الكينولينات ، أما الثاني فهو مخصص لمختلف طرق اصطناع هذه المشتقات ، والمحور الثالث يشمل تحضير مشتقات 2-ميثوكسي -3-فورميل كينولين ابتداءا من مشتقات 2-كلورو-3-فورميل كينولين . هذه الأخيرة محضرة بطريقة مات-كوهن .

في الجزء الثاني من عملنا ، تركز اهتمامنا على اصطناع الايبوكسيدات الكينولينية .شاردة الكبريت الناتجة عن استعمال القاعدة NaOH تضاف إلى الالدهيدات الكينولينية للحصول على الايبوكسيدات المرافقة بمرود جيد .

الجزء الثالث مخصص لاصطناع الكحولات النتروالكينولينية وثنائيات الكحول والكحولات البرومية ابتداءا من اكسدة الايبوكسيدات الكينولينية بواسطة CAN و NBS .

مفاتيح اللفظ : كينولين ، فلزماير ، ايبوكسيد ، الكحولات النيتراتية، ثنائيات الكحول ، الكحولات البرومية

Résumé

À l'aube de ce troisième millénaire, une des plus grandes préoccupations scientifiques et médicales est de trouver de nouvelles façons de lutter contre les maladies telles que le cancer ou le diabète. À l'heure actuelle, la recherche de nouveaux médicaments s'appuie en particulier, sur la chimie de synthèse. Les quinoléines et leurs dérivés constituent de puissants agents cytotoxiques et possèdent de nombreuses activités biologiques (comportement antimalarien, antibactérien, antiasthmatique, anti-inflammatoire, anti hypertensif...). De ce fait, on a envisagé la synthèse de nouvelles molécules à noyau quinoléique susceptibles de présenter une activité biologique.

La première partie englobe trois volets; le premier comporte une étude bibliographique sur l'intérêt biologique des dérivés quinoléiques, le deuxième est consacré aux différentes voies de synthèse utilisées pour préparer ces dérivés et le troisième volet porte sur la préparation des dérivés de 2-méthoxy-3-formyl-quinoléine à partir des dérivés de 2-chloro-3-formyl-quinoléine. Ces derniers sont synthétisés selon la méthode Meth- Cohn.

Dans la deuxième partie de notre travail, notre intérêt s'est porté sur la synthèse des époxydes quinoléiques. L'ylure de soufre obtenu grâce à l'emploi de base (NaOH), a été mis en réaction avec des aldéhydes quinoléiques afin de générer les époxydes correspondants avec de bons rendements.

La troisième partie est consacrée à la synthèse des nitratoalcools ainsi que les diols et les bromoalcools à partir de l'oxydation des époxydes quinoléiques par le CAN et le NBS.

Mots clés : Quinoléine, Vilsmeier, époxyde, nitratoalcool, diol, bromoalcool.