

ABREVIATIONS UTILISEES:

CPT	camptothécine
RMN	résonance magnétique nucléaire
DMSO	Dimethyl sulfoxide
CTP	catalyse par transfert de phase
BTBA	Bromotétrabutylammonium
DMF	N, N-diméthylformamide
ADN	acide désoxyribonucléique
Rf	rapport frontal
Pf	point de fusion
Rdt	rendement

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Quinoléine	1
Figure 2: Dérivés de la quinoléine antimalariques naturels	3
Figure 3: Dérivés de la quinoléine antimalariques synthétiques	4
Figure 4: Dérivés de la quinoléine à activité antimicrobienne	4
Figure 5: Dérivés de la quinoléine à activité antiseptique.....	4
Figure 6: Dérivés de la quinoléine à un pouvoir antirétroviral.....	5
Figure 7: 2-méthylquinoléine.....	5
Figure 8: Fluoroquinolones	5
Figure 9: dérivés de quinoléine qui ont une activité antituberculeuse	6
Figure 10: Dérivés de 2-aryéthénylquinoléine 4-substitués utilisées dans le traitement de la maladie d'Aldzheimer	7
Figure 11: Les dérivés de la quinoléine utilisés dans le domaine de l'industrie.....	7
Figure 12: Les dérivés de la quinoléine utilisés comme solvants pour les terpènes et les résines	8
Figure 13: les dérivés quinoléiniques à divers activités biologiques	8
Figure 14: agent anticancereux.....	9
Figure 15: les dérivés quinoléines présentant des propriétés anti-inflammatoires	9
Figure 16: les dérivés quinoléines naturels et hémi-synthétiques.....	10
Figure 17: dérivées de quinoléines ont un époxyde en position 2	10
Figure 18: dérivées de quinoléines interviennent dans le domaine de l'agrochimie	11
Figure 19: dérivées de quinoléines l'écorce de Galipea longifolia	11
Figure 20: dérivées de quinoléines extraits d'organismes marins	11
Figure 22: Spectre de RMN ¹ H (CDCl ₃ ; 300MHz) du composé 1a	17
Figure 23: Spectre de RMN ¹³ C (CDCl ₃ ; 300MHz) du composé 1a	18
Figure 24: Spectre RMN ¹ H (DMSO-d ₆ ;300HZ) du composé 3a	20
Figure 25: Spectre RMN ¹³ C (DMSO-d ₆ ;300HZ) du composé 3a	21
Figure 26: Spectre de RMN ¹ H (CDCl ₃ ; 300MHz) du composé 5a	23
Figure 27: Spectre de RMN ¹³ C (CDCl ₃ ; 300MHz) du composé 5a	24
Figure 28: Spectre de RMN ¹ H (CDCl ₃ ; 300MHz) du composé 6a	25
Figure 29: Spectre de RMN ¹³ C (CDCl ₃ ; 300MHz) du composé 6a	26
Figure 30: Spectre de RMN ¹ H (CDCl ₃ ; 300MHz) du composé 5b	26
Figure 31 : Spectre de RMN ¹³ C (CDCl ₃ ; 300MHz) du composé 5b	27
Figure 32: Spectre de RMN ¹ H (CDCl ₃ ; 300MHz) du composé 7b	28
Figure 33: Spectre de RMN ¹³ C (CDCl ₃ ; 300MHz) du composé 7b	29
Figure 34: Spectre de RMN ¹ H (CDCl ₃ ; 300MHz) du composé 9	32
Figure 35: Spectre de RMN ¹³ C(CDCl ₃ ; 300MHz) du composé 9	33
Figure 36: Spectre de RMN ¹ H (CDCl ₃ ; 300MHz) du composé 10	34
Figure 37: Spectre de RMN ¹ H (CDCl ₃ ; 300MHz) du composé 10	35

LISTE DES SCHÉMAS:

Schéma 1: la réaction de synthèse de Skraup	12
Schéma 2: la réaction de synthèse de Conrad-Limpach et de Knorr	13
Schéma 3: la réaction de Synthèse de pfitzinger	13
Schéma 4: Acid 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylique	16
Schéma 5: Synthèse de L'acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-4-carboxylique	16
Schéma 6: Objectif réactionnel	19
Schéma 7: Synthèse des esters -2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate	19
Schéma 8: Alkylations sur les esters -2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate	22
Schéma 9: Synthèse de glycosyl-1, 2,3 -triazoles 1,4-disubstitués par CuAAC	30
Schéma 10 : Synthèse de triazoles par somsàk et all	30
Schéma 11: Réaction de Synthèse de l'azoture de benzyle	31
Schéma 12: Réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire	31
Schéma 13: L'action des anilines sur les dérivés l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique	35
Schéma 14: Synthèse du dérivé 2-oxo-N-phényl-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide alkylés par le bromoacétate d'éthyle	36
Schéma 15: Exemple d'une acylations régioselective des quinoléines N-oxydes	48
Schéma 16 : Exemple d'une réaction de suzuki réalisé sur la quinoléine	48

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Résume les propriétés physico-chimiques l'acide 2-oxo-1,2 di hydro-quinoléine-4- carboxylique	16
Tableau 2: propriétés physiques et rendements des esters -2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4- carboxylate	19
Tableau 3: Propriétés physico-chimiques des dérivés de l'ester 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine4-carboxylate d'éthyle différemment alkylés	22
Tableau 4: Propriétés physicochimiques des composés (9-10)	31

INTRODUCTION GENERALE :

La chimie hétérocyclique occupe une place prédominante dans l'industrie des colorants et des produits pharmaceutiques, et son rôle s'accroît constamment dans le domaine des plastiques, des produits chimiques agricoles et dans divers autres secteurs.

Les hétérocycles quinoléiques sont parmi les divisions classiques de la chimie organique qui se développe plus rapidement. Cette découverte s'est traduite par la synthèse d'un grand nombre de composés nouveaux. L'introduction des groupements fonctionnels nouveaux hétérocycliques dans des structures quinoléiques a permis la préparation d'une large variété de composés différemment substitués faisant de ces hétérocycles d'excellents précurseurs dans la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques susceptibles de présenter d'intéressantes propriétés biologiques.

Dans ce cadre, notre laboratoire « Laboratoire de Chimie Organique Appliquée » a développé depuis quelques années un axe de recherche consacré principalement à la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux produits à base de noyau quinoléine.

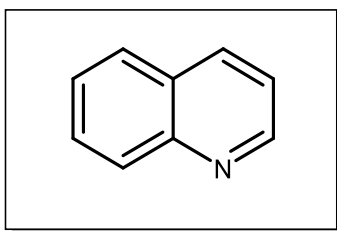


Figure 1: *Quinoléine*

Dans ce travail nous avons préparé une série à base de noyau quinoléine (acide *2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylique*) en introduisant des groupements fonctionnels à partir de plusieurs réactions. Ce manuscrit sera divisé en 3 chapitres:

- Chapitre 1: une partie bibliographique
- Chapitre 2: une partie théorique qui résume les différentes réactions réalisées au sein du laboratoire qui sont la préparation de noyau de base, l'estérification, l'alkylation, l'acylation et la cycloaddition.
- Chapitre 3: une partie expérimentale.

On termine par une conclusion générale et perspective.

CHAPITRE 1:

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I. la quinoléine et ses dérivées

1. Introduction:

La quinoléine est un composé organique hétérocyclique de formule chimique C_9H_7N c'est une base extraite du goudron d'houille, constituée de la juxtaposition d'un noyau pyridinique et d'un noyau benzénique. Elle constitue même le motif structural principal d'un grand nombre de molécules présentant des propriétés pharmacologiques, et qui ont trouvé leur utilisation dans le domaine thérapeutique.

2. intérêt biologique et utilisation des quinoléines :

Les activités biologiques des dérivés de la quinoléine, naturels ou synthétiques, sont avérées depuis longtemps. Le plus ancien dérivé, la quinine, isolé de l'écorce de quinquina que l'on trouve en Amérique du sud, dans la cordillère des Andes, est utilisé depuis 1638 comme remède traditionnel anti-malarique [1,2]. Aussi pour soigner les crampes musculaires [3]. Ainsi que la quinidine est le stéréo-isomère de la quinine mais ces deux composés ont des effets secondaires sur le corps humain : pour la quinine elle s'avère toxique pour le système nerveux et la quinidine a des effets cardiaques la rendent inutilisable pour le traitement de la maladie du malaria elle a aussi des effets considérables des nausées et des maux de tête jusqu'à la perte de vue.

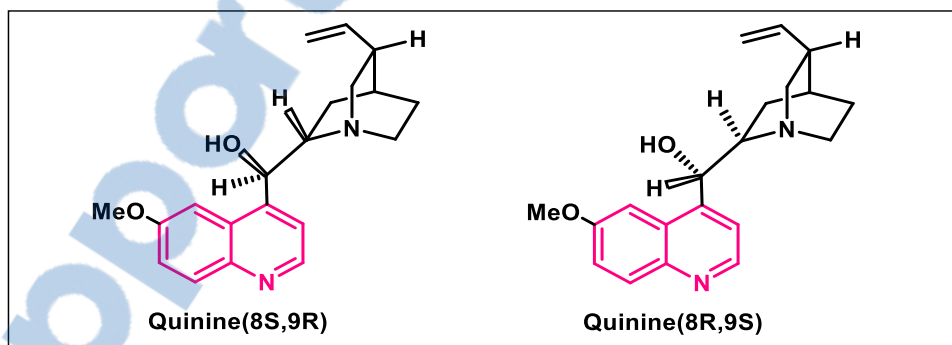


Figure 2: Dérivés de la quinoléine antimalariques naturels

C'est pour cela qu'elles sont remplacées par des substances dérivées comme la chloroquine et puis le développement des médicaments plus efficaces et moins toxiques tels que [4]:

La primaquine : un dérivé 8-aminoquinolinique, a également été introduit dans les années 1940. Utilisé pour traiter la malaria causée par le Plasmodium vivax et le Plasmodium ovale. La primaquine est

oxydée en quinone in vivo, ce métabolite inhibe la chaîne respiratoire mitochondriale, arrêtant ainsi le métabolisme du parasite [5].

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

Elle reste le seul antipaludique individuel capable de tuer le parasite en une dose [6] Son mécanisme d'action est supposé être similaire à celui de la chloroquine [5].

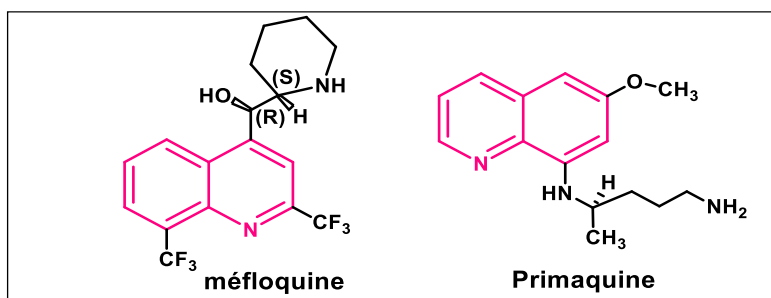


Figure 3: Dérivés de la quinoléine antimalariques synthétiques

Il y'a eu la découverte de Plusieurs dérivés de 8-hydroxyquinoléine qui ont montré une activité anti-oxydante et antimicrobienne et des propriétés physiques, chimiques et biologiques importante tels que :

Le Chloroquinaldol : (5,7-dichloro-2-méthyl-8-quinolinol), possède des propriétés antibactériennes [7].

Le 8- hydroxyquinoleine : Il s'agit d'un dérivé de la quinoléine, hydroxylé sur le carbone 8, d'usage très répandu comme désinfectant, chélateur, antiseptique et encore comme pesticide [9].

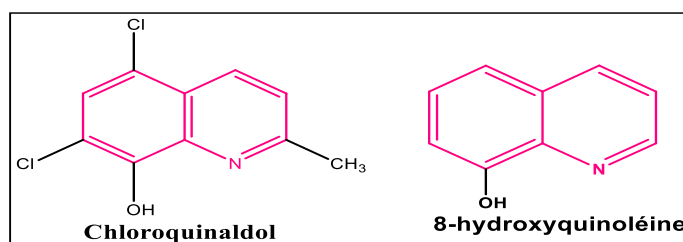


Figure 4: Dérivés de la quinoléine à activité antimicrobienne

D'autres composés comportant le noyau de la quinoléine sont utilisés également comme antiseptiques: la broxyquinoleine(a été préparé par la bromation de 5-formyl-8-quinolinol) et le yatrene. [10].

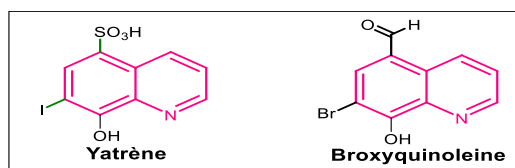


Figure 5: Dérivés de la quinoléine à activité antiseptique.

Les quinoléinessubstituées en position 2 ont, à coté de leur propriétéanti protozoaire un pouvoir antirétroviral contre les cellules transformées des virus HIV-1 et HTLV-1tel que **(E)-2-(4-quinolin-2-yl)but-3-en-)--nyl-quinolein** et **du Saquinavir** [11-12]) qui appartient à la classe des médicaments appelés inhibiteurs de la protéase et il est utilisé en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'infection par le VIH (virus d'immunodéficience humaine).

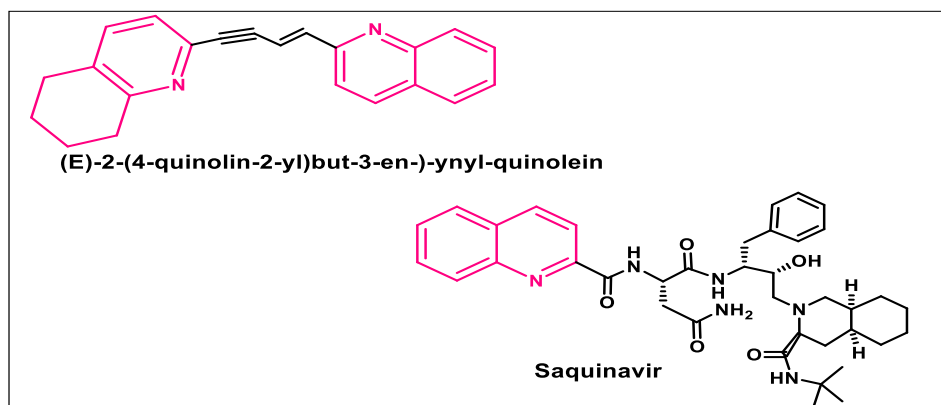


Figure 6: Dérivés de la quinoléine à un pouvoir antirétroviral

La 2-méthylquinoléine, présente également un caractère anesthésique[10]

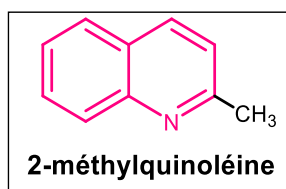


Figure 7: 2-méthylquinoléine

Les fluoroquinolones : dérivant des quinolones se caractérisent par l'ajout d'un atome de fluor elles ont une activité antibiotique bactéricide qui est 100 fois plus efficace à celle des quinolones, elles ont l'avantage d'avoir un large spectre antibactérien, et elles sont actives sur les bactéries en phase de croissance et les bactéries quiescentes (en repos) [13].

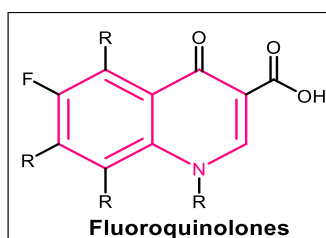


Figure 8: Fluoroquinolones

Il a été demandé que l'augmentation de la masse moléculaire et encombrement du substituant en position C-7 de la fluoroquinolone augmente son activité contre la maladie de tuberculose multiresistante. Ainsi que la liaison de plusieurs hybrides avec d'autres fractions pharmacophores au niveau de la position C-7 a été réalisé dans le but d'une activité antituberculose. Et puis certains des dérivés d'isatine ont présentés une activité considérable contre la TB-MR. Donc, L'hybridation de l'isatine avec des fluoroquinolones peut fournir des candidats plus efficaces [14]. Sur cette base, une variété d'hybrides 18 de fluoroquinolone-isatine (Fig. 4) avec méthylène, éthylène, acétyle, carbohydrazide et 1,2,3- triazole en tant que lieurs ont été synthétisés et criblés pour leurs activités antituberculeuses [15,16].

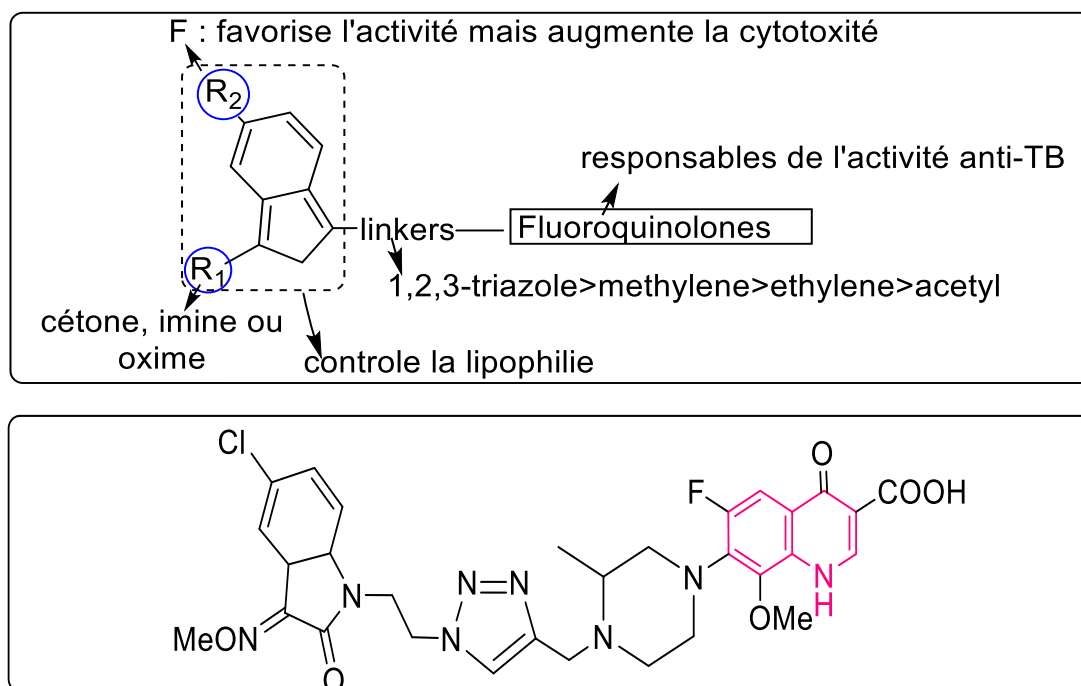


Figure 9: dérivés de quinoléine qui ont une activité antituberculose

Les dérivés de 2-aryéthénylquinoléine 4-substitués sont utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer qui est une maladie neurodégénérative chronique liée à l'âge caractérisée par une perte de mémoire et des troubles cognitifs. Cette maladie est causée principalement par le dépôt de plaques amyloïdes extracellulaires constituées [17] de peptide amyloïde β ($A\beta$).

Le peptide $A\beta$ peut se lier à des ions métalliques pour former le complexe de métal- $A\beta$. Ce complexe peut favoriser l'agrégation de $A\beta$ et la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) entraînant la mort des neurones [18,19,20].

La stratégie MTDL (the multi-Target-directed ligand) et les relations structure activité ont permis de découvrir la structure convenable pour l'inhibition de l'agrégation $A\beta$ qui est une série de dérivés de 2-

aryléthénylquinoléine en tant qu'agents multifonctionnels. Et afin d'améliorer cette propriété le substituant amino flexible a été introduit en position 4 du cycle quinoléine et donc synthétiser une série de 4 dérivés flexibles d'amino-2-aryléthénylquinoléine. Ainsi que le procédé de synthèse a été optimisé afin d'améliorer le rendement et réduire le temps de la réaction et aussi d'évaluer leurs activités biologiques, y compris l'inhibition de l'agrégation de l'Aβ. [21]

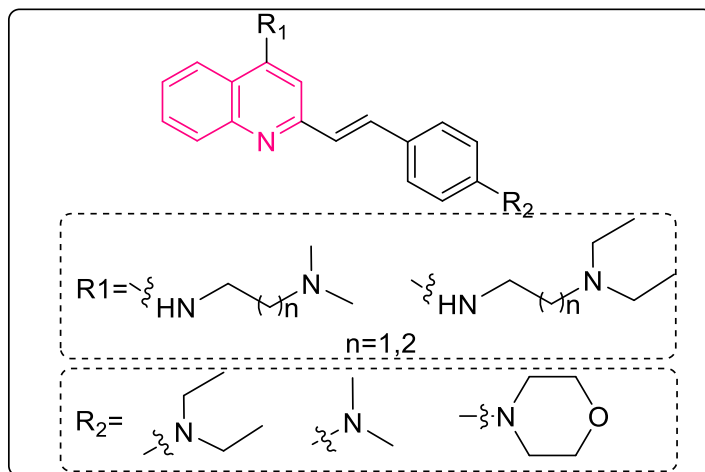


Figure 10: Dérivés de 2-aryléthénylquinoléine 4-substitués utilisées dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

Les dérivés de la quinoléine sont également utilisés dans le domaine de l'industrie, comme diodes électroluminescentes organiques (OLED) Pour développer les écrans plats de nouvelle génération [22,23] tq les composés L1 et L2 des matériaux émetteurs de la lumière bleue synthétisé par Suzuki Cross [54]

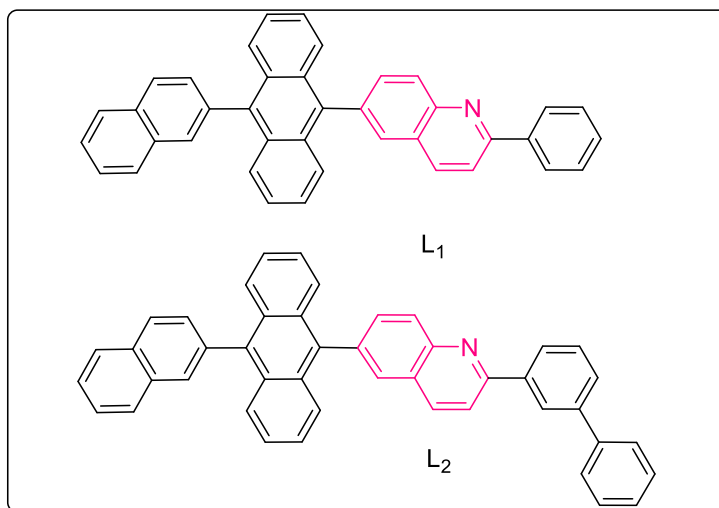


Figure 11: Les dérivés de la quinoléine utilisés dans le domaine de l'industrie

Ainsi que comme solvants pour les terpènes et les résines. En outre, les colorants à base de quinoléine tels que l'iodure d'éthyle rouge (D) et le pinacyanol (E), ont été utilisés depuis le début du XIXe siècle dans des plaques photographiques [24]

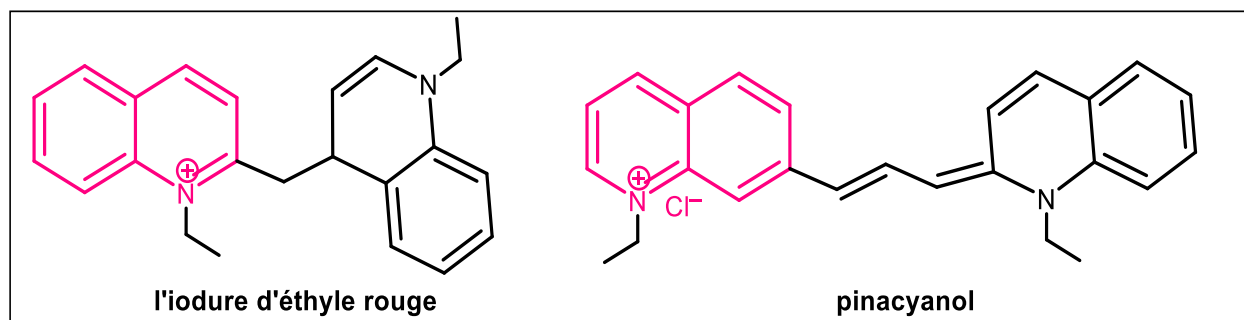


Figure 12: Les dérivés de la quinoléine utilisés comme solvants pour les terpènes et les résines

Depuis le 19^{ème} siècle les dérivés quinoléiniques sont connus comme agents de teinture et de pigments sous le nom des hétérocycles acridines [25]. Leurs propriétés antibactériennes et anti-malariques n'ont été développées qu'au moment de la 1^{ère} guerre mondiale [26]. Après l'étude de leurs propriétés anticancéreuses, notamment l'activité inhibitrice des topoisomérases et des télomérases [26]. Elles sont devenues des structures très recherchées et certains dérivés sont utilisés en thérapie antiparasitaire (Quinacrine,) [26,27] et anticancéreuse (Amsacrine(AMSIDINE®)) [28]

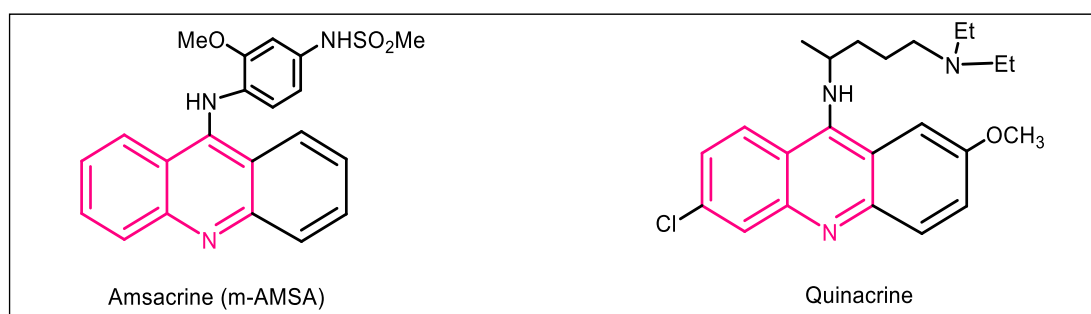


Figure 13: les dérivés quinoléiniques à divers activités biologiques

En 2013, Mandewale et all ont montré que les dérivés quinoléines hydrazone contenant des complexes métalliques ont une activité cytotoxique considérable contre les lignées des cellules cancéreuses HeLa, HEp-2 et Hep G2[29]

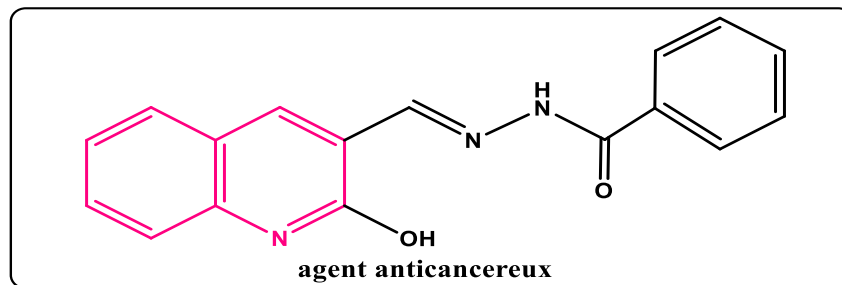


Figure 14: agent anticancereux

Les dérivés pyrazolo [4,3c] quinoléines: Présentent un anti-inflammatoires qui se détermine dans l'inhibition puissante de la production de l'oxide nitric (NO) stimulé par les lipolysaccharides(LPS). [30]

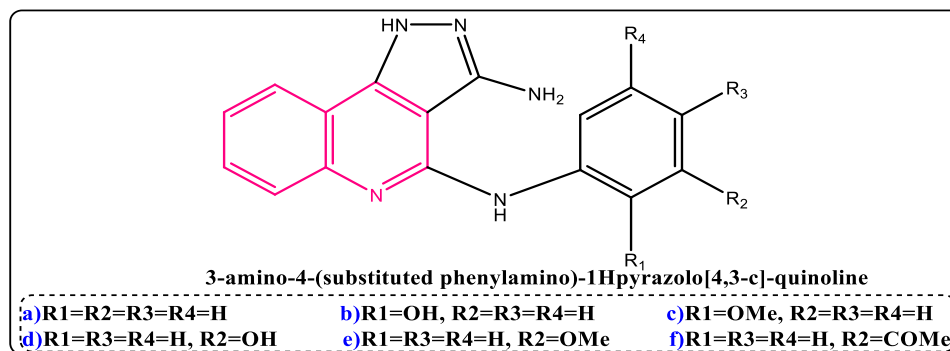


Figure 15: les dérivés quinoleines présentant des propriétés anti-inflammatoires

La position de substitution joue un rôle important dans lequel la substitution en position para est généralement plus favorable que son homologue ortho ou méta dans l'activité inhibitrice de la production de NO induite par le LPS.

La Camptothécine (CPT) est un composé pentacyclique initialement isolé de la plante *Camptotheca acuminata*[31].elle a des propriétés antitumorales et anti-leucémiques remarquables[32]. De plus, il agit selon un mécanisme d'action original [33] par inhibition sélective de la topoisomérase1, une enzyme essentielle impliquée dans les processus vitaux de la cellule tels que la réplication, la recombinaison, la transcription et la réparation de l'ADN.

Après la découverte de la camptothecine son dérivé le **topotécan (TPT)** est commercialisé sous le nom d'**Hycamtin**, Il est utilisé dans le traitement du cancer de l'ovaire [34].

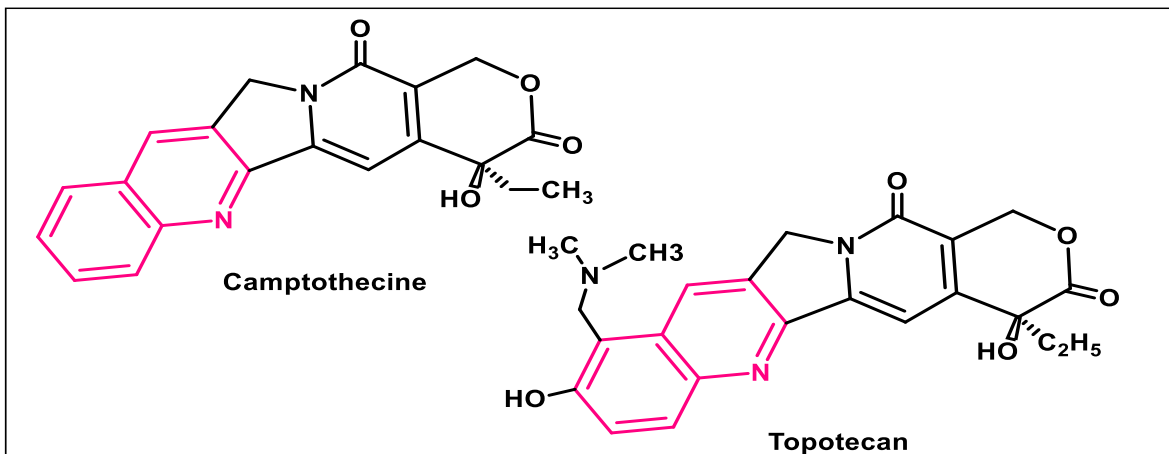


Figure 16: les dérivés quinoléines naturels et héli-synthétiques

L'existence d'une fonction époxyde en position 2 de la quinoléine donne des propriétés biologiques intéressantes dans ce cas on peut citer :

- ✓ **La Chimanine D** [34,35,36], isolée d'une plante bolivienne antiparasitaire *G. alipea longiflora*. Elle est dotée d'une activité contre les parasites de *L. amazonensis* et *L. donovani*
- ✓ **2-quinoléine carbonyle-ASN-PHE-psi [(R, S)-cis-époxyde] Gly - NHCH (isopropyl)₂** ou (**LB71116**) est un dérivé quinoléique synthétique, il est utilisé comme inhibiteur peptidomimétique qui interagisse avec la protéase du VIH-1 de manière irréversible [37]

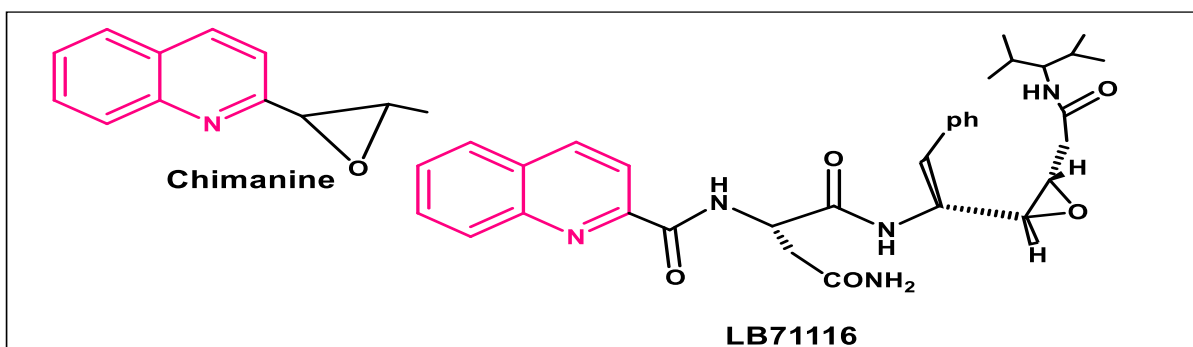


Figure 17: dérivés de quinoléines ont un époxyde en position 2

D'autres dérivés de quinoléine interviennent dans le domaine de l'agrochimie on peut citer comme exemple:

- ✓ L'imazaquine est herbicide très puissant ayant un large spectre d'action.
- ✓ Le quinacétol et l'halacrinat ont une activité antifongique très utilisée en agriculture.

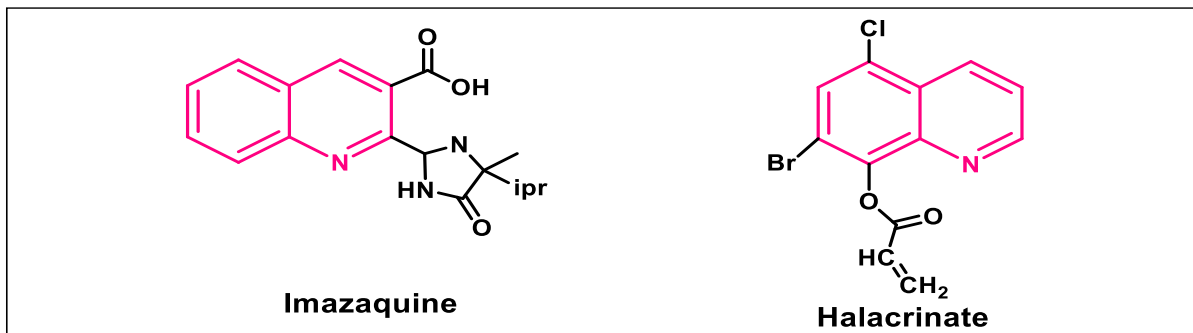


Figure 18: dérivés de quinoléine interviennent dans le domaine de l'agrochimie

D'autres composés sont utilisés sous forme de cataplasme pour le traitement de certaines lésions de la peau dont la leishmaniose cutanée. 12 produits sont extraits de l'écorce de *Galipea longifolia*, et on peut citer les deux exemples suivants [38].

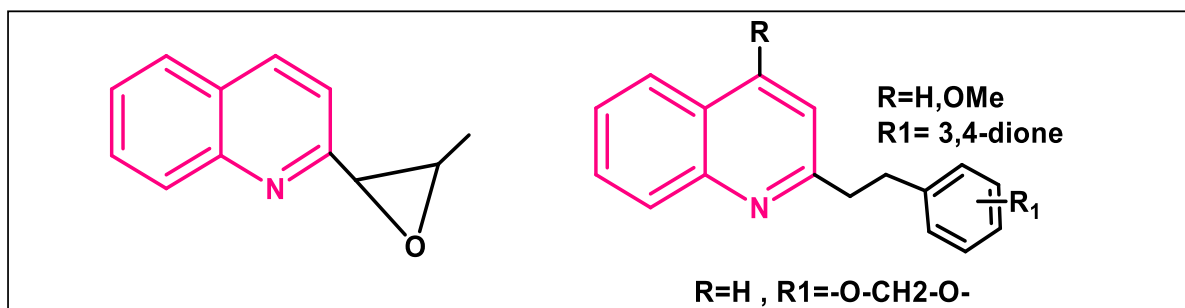


Figure 19: dérivés de quinoléines l'écorce de *Galipea longifolia*

Les pyridoacridinestel que Asciddimine [39] sont des produits naturels hétérocycliques extraits d'organismes marins [40]. (Isolé des Tuniciens (*Didemnum* sp.)), KuanoamineC [41] (isolé de l'éponge) Ils ont des activités biologiques saisissantes, ils manifestent des effets cytotoxiques puissants contre des souches cellulaires leucémiques et ont des propriétés antibactériennes et antimycosiques [42].

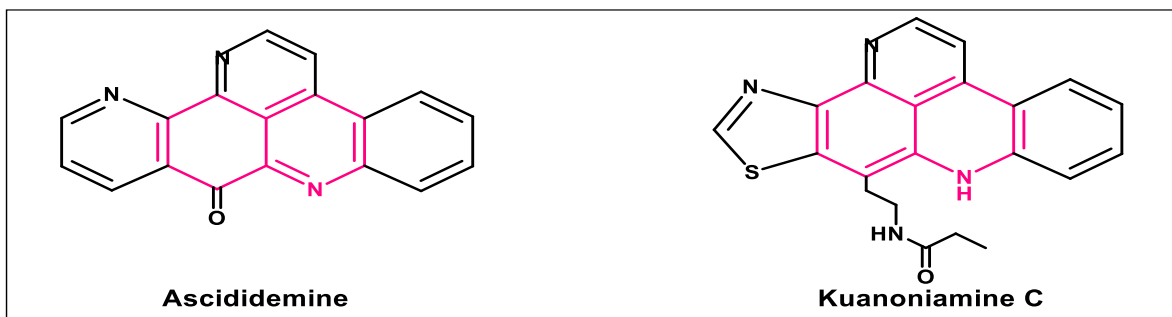


Figure 20: dérivés de quinoléine extraits d'organismes marins

3. Les méthodes de synthèse des dérivés quinoléiques:

La synthèse des quinoléines a été prise depuis longtemps à cause de leurs intérêt biologique, et le développement de nouvelles méthodologies de synthèse a conduit à la préparation des molécules à usages thérapeutiques constituent un objectif majeur et une préoccupation permanente pour de nombreux chercheurs. Parmi les méthodes utilisées pour accéder aux quinoléines on peut citer :

3.1-Synthèse à partir d'arylamines et de composés carbonyles α - β insaturés

✚ La synthèse de SKraupt[43]:(1880)

Reste la meilleure méthode pour synthétiser les quinoléines non substituées [12], c'est une réaction qui se fait entre l'aniline et du glycérol en présence de l'acide sulfurique et un oxydant doux à une température supérieure à 100 °C [36].

Le glycérol est chauffé avec l'acide sulfurique, puis se déshydrate en acroléine en présence d'aniline, et ensuite l'acroléine s'additionne sur elle et donne le 1,2-dihydroquinoléine qui s'oxyde facilement en quinoléine par un oxydant doux comme le nitrobenzène.

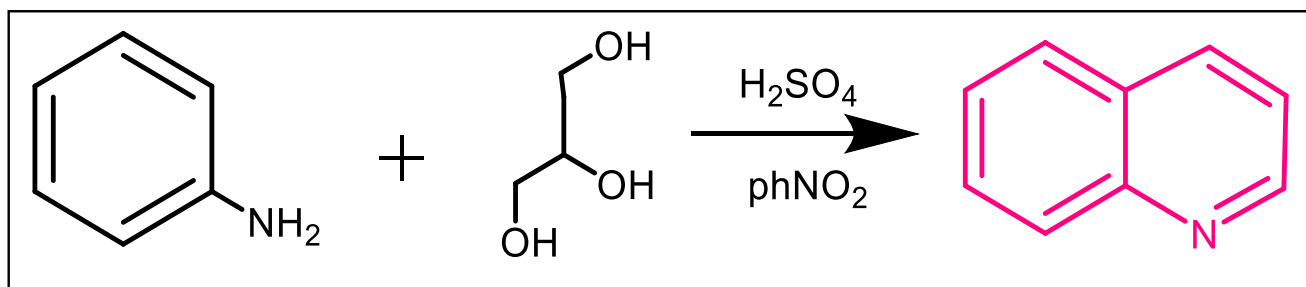


Schéma 1: la réaction de synthèse de Skraupt

3.2- A partir d'arylamines et de composés 1,3-dicarbonylés:

✚ La synthèse de conrad-limpach-knorr: [45,48]

Dans cette réaction, un β -cétoester peut remplacer la 1,3-dicétone. Les produits formés dépendent des conditions opératoires :

- Pour la synthèse de Conrad-Limpach : une condensation à 25°C conduit à la formation d'un β -arylaminoacrylate ce qui permet la cyclisation en 4-quinolone.

-Pour la synthèse de Knorr: nécessite un milieu acide fort et au-dessus de 100°C, un β -cétoanilide est formé, de préférence à l'acrylate, et la cyclisation conduit à une 2-quinolone.

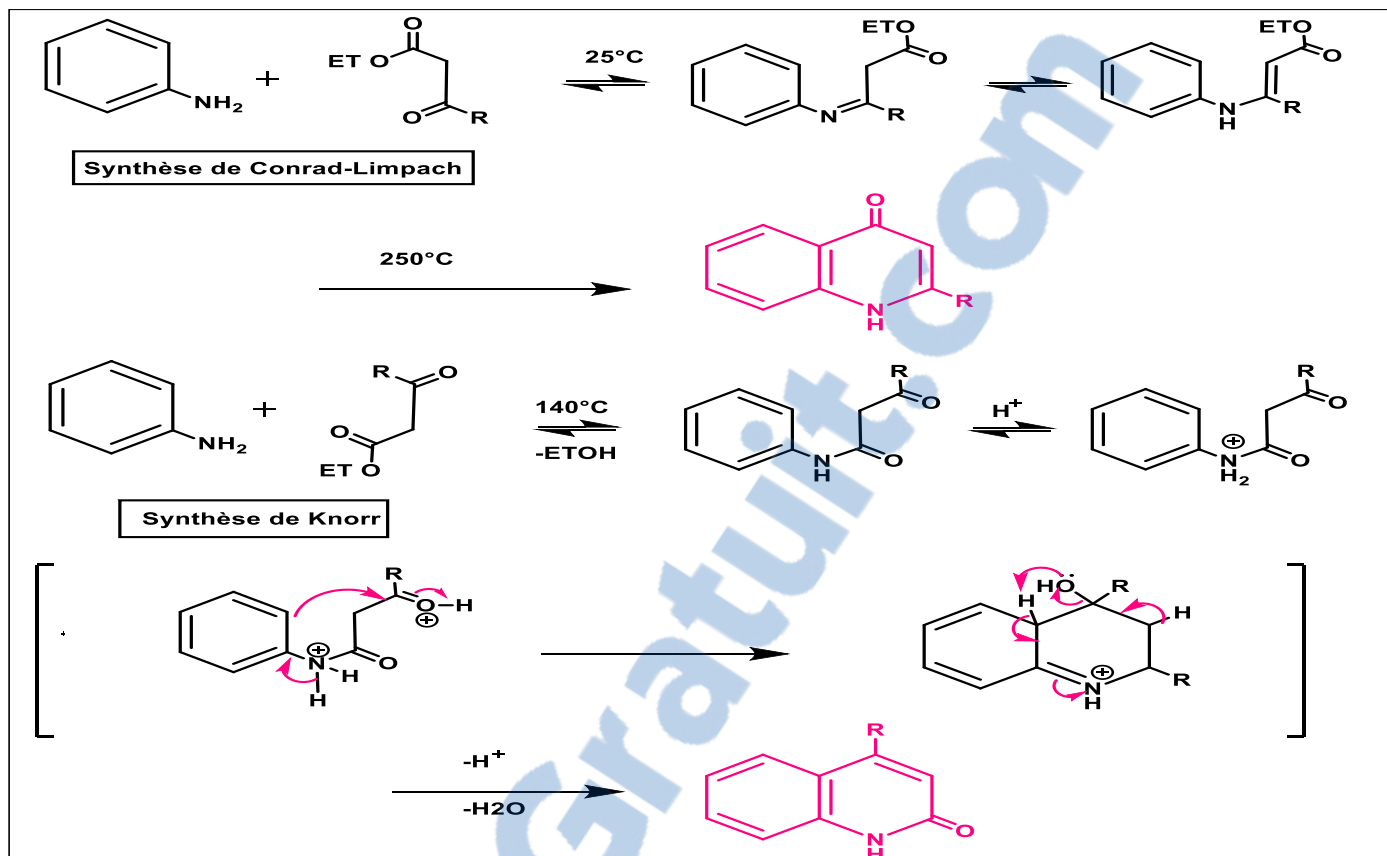


Schéma 2: la réaction de synthèse de Conrad-Limpach et de Knorr

3.3- A partir d'ortho-acylarylamines et de composés carbonylés:

3.3.2-Synthèse de pfitzinger:

C'est une réaction qui consiste à utiliser les isatines qui sont facilement synthétisés. [49]

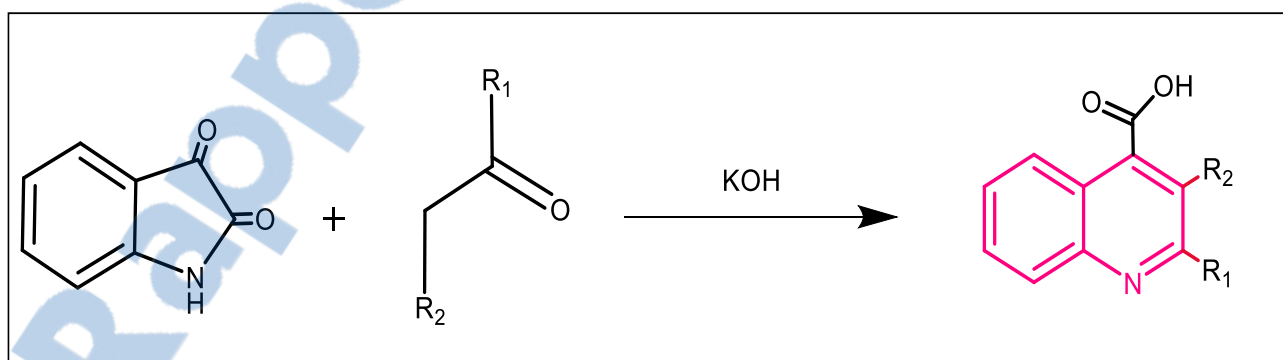


Schéma 3: la réaction de Synthèse de pfitzinger

CONCLUSION:

Les dérivés de la quinoléine occupent une place très importante dans plusieurs domaines, notamment dans le domaine pharmaceutique. Aussi, les modifications de structure de base de la quinoléine, ont permis l'apparition de nouveaux dérivés présentant un large spectre d'activités biologiques.

La chimie des dérivés de la quinoléine présente une richesse très importante due à la présence dans leurs structures de plusieurs sites réactifs susceptibles d'être engagés dans des réactions d'alkylation, d'amination, de sulfuration, de condensation, et de cycloaddition.

Les études effectuées sur ces dérivés ont montré que la modification structurale permet d'améliorer son profil pharmacologique lui conférant, tout particulièrement, des propriétés anti-inflammatoires, anticancéreuses et antipaludiques.

CHAPITRE 2: PARTIE THEORIQUE

I. Résultats et discussion :

Le noyau de base qu'on a choisi est l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylique qui se caractérise par la présence de plusieurs sites actifs qui permettent de conduire à une large série de produits à visée thérapeutique.

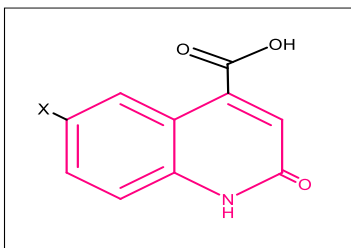


Schéma 4: Acid 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylique

1. Préparation des molécules de base :

Ces molécules sont préparés à partir de l'isatine et l'acide malonique en présence d'acétate de sodium comme base et l'acide acétique comme solvant, le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24h.

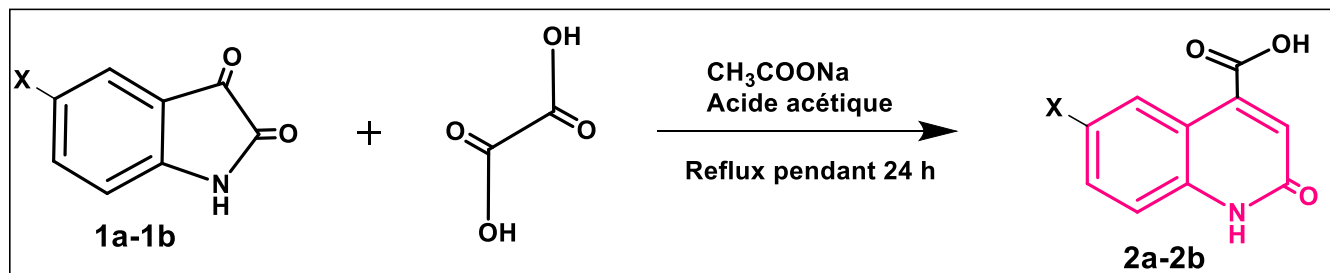


Schéma 5: Synthèse de L'acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-4-carboxylique

Le tableau 1 résume les propriétés physico-chimiques l'acide 2-oxo-1,2 di hydro-quinoléine-4-carboxylique:

Composé	X	Produit	Rdt(%)	Pf(°C)	Aspect
1a	H	2a	98%	380	Solide gris
1b	Cl	2b	87%	>280	Solide vert

Tableau 1 : Résume les propriétés physico-chimiques l'acide 2-oxo-1,2 di hydro-quinoléine-4-carboxylique

Notre produit a été récupéré par précipitation dans l'eau, filtré puis lavé par l'éther et sa structure est bien établie par des méthodes spectroscopiques usuelles : RMN ¹H et RMN ¹³C.

➤ Spectroscopie RMN ^1H du composé **2a**:

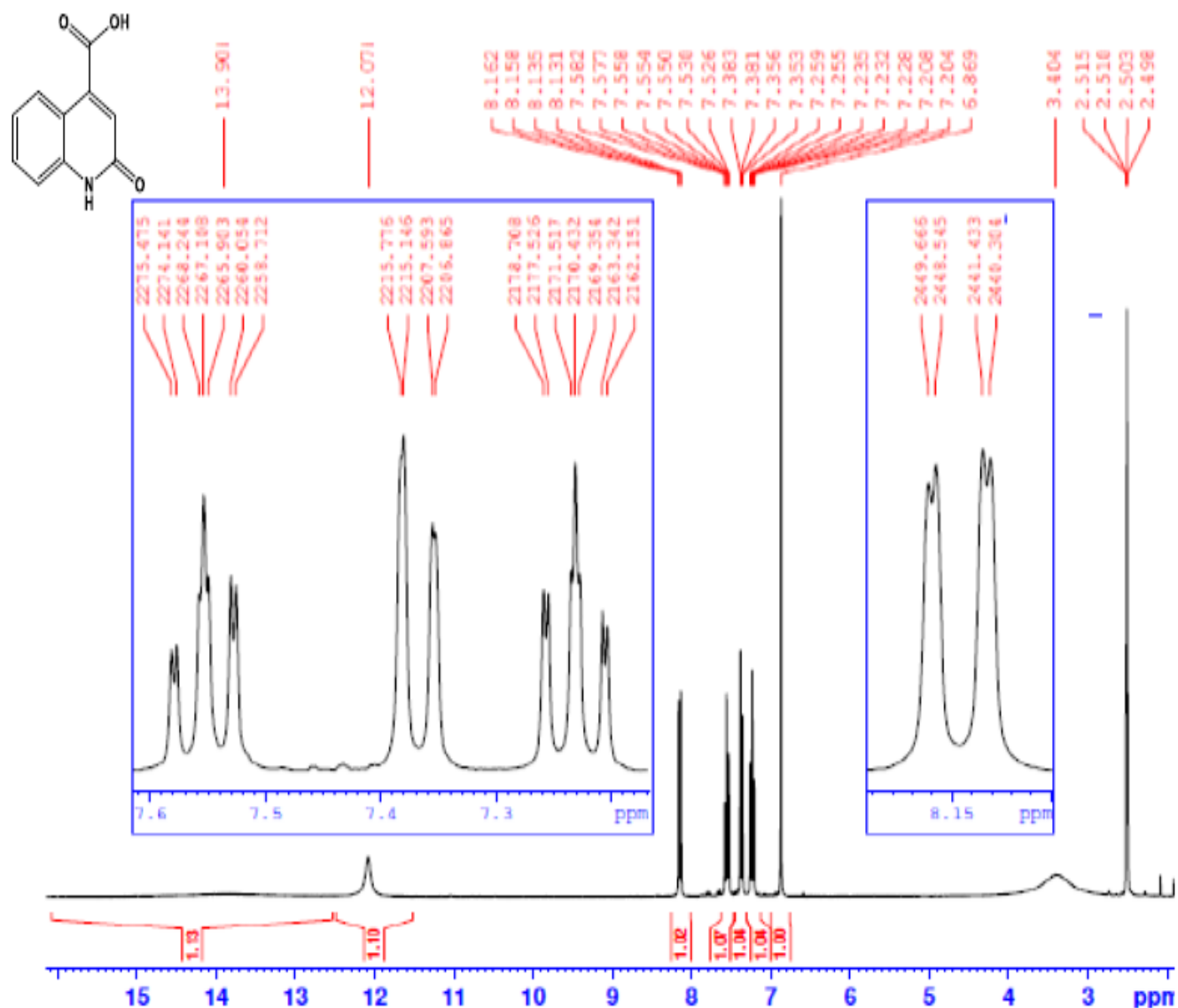


Figure 21: Spectre de RMN ^1H (CDCl₃; 300MHz) du composé **2a**.

A partir du spectre RMN ^1H on remarque la présence d'un singulet intense correspondant au proton de CH en position 3 vers 6,86ppm, et des signaux entre 7,2 et 8,16 ppm correspondants aux quatre protons des -CH aromatiques. On note aussi la présence d'un singulet déblindé à 12.07 ppm relatif à un proton porté par l'hétéroatome -NH, et un autre signal plus large attribué au proton du groupement -COOH vers 13.9 ppm.

➤ Spectroscopie RMN ^{13}C du composé **2a**:

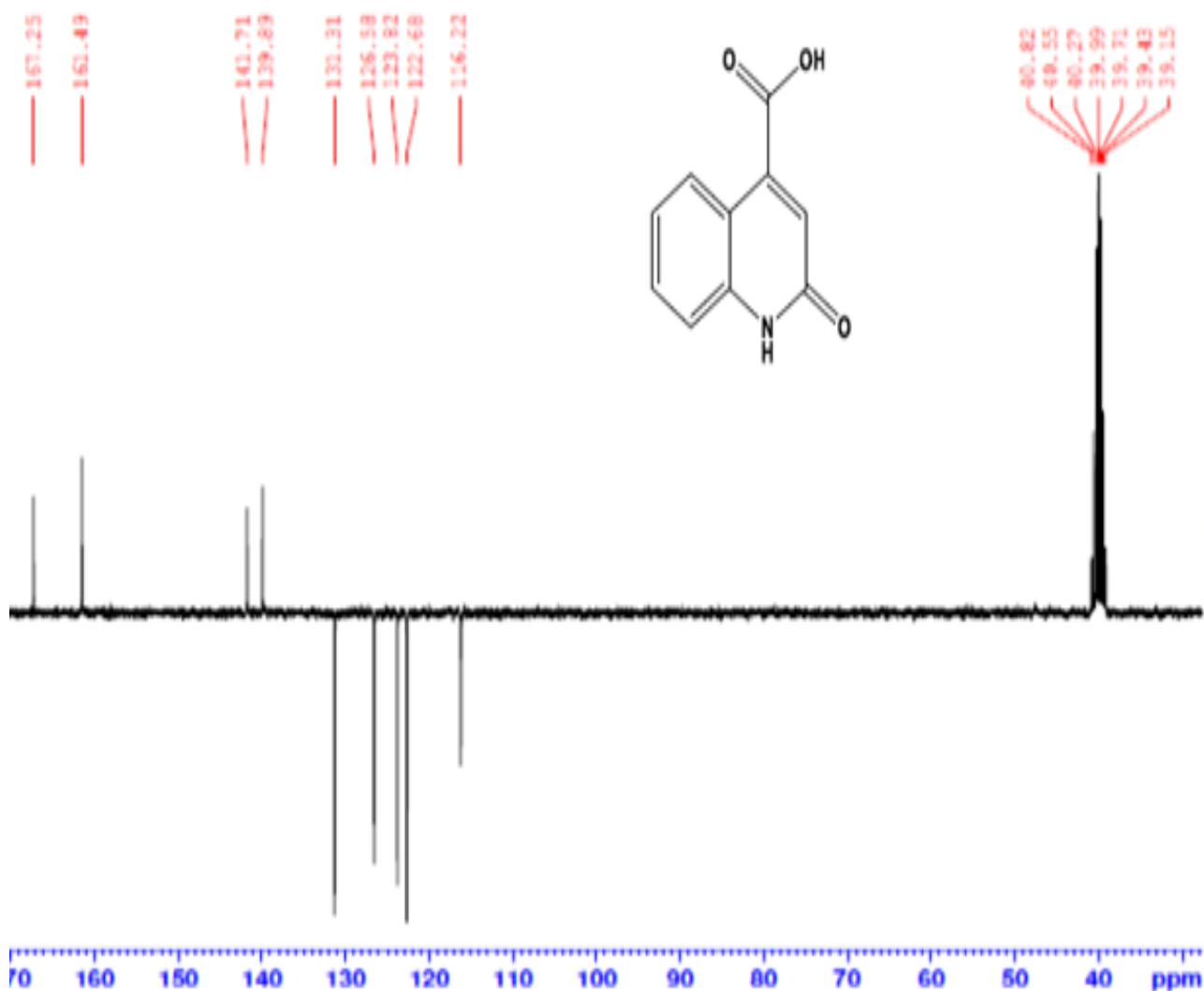


Figure 22: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 300MHz) du composé **2a**.

Sur le spectre du RMN ^{13}C , on observe un pic à 167.15 ppm correspond au carbone quaternaire de l'acide, à 161.49 ppm un pic relative au carbone d'amide, et un autre pic vers 141.75 ppm attribué au carbone quaternaire de benzène attaché avec l'azote et à 143.25 ppm un pic caractéristique du carbone quaternaire de cycle. On note aussi sur le spectre la présence de 4 signaux entre 131.31 ppm et 122.68 ppm attribuables aux carbones tertiaires d'aromatique et à 116.22 ppm pic plus blindé correspond au carbone éthylénique tertiaire.

OBJECTIF REACTIONNEL :

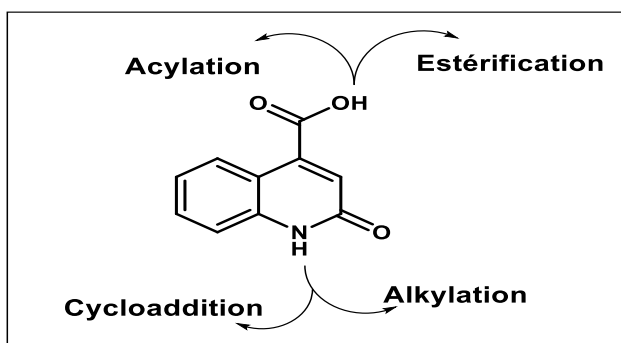


Schéma 6: Objectif réactionnel

2. Réaction d'estérification :

Sur l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylique on fait réagir différents alcool R-OH, en présence d'un catalyseur : l'acide sulfurique concentré. Le mélange est porté à reflux pendant 2 heures.

La réaction d'estérification des dérivés de l'acide conduit aux différents esters :

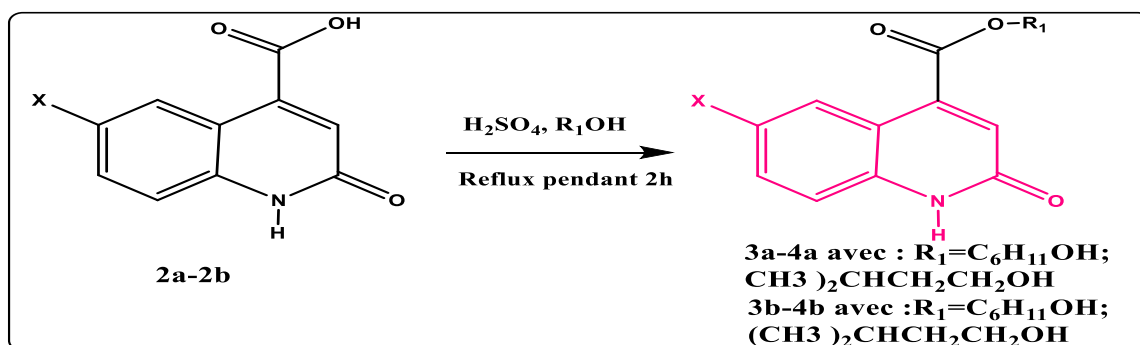


Schéma 7: Synthèse des esters -2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate.

R-OH X	C ₆ H ₁₁ OH	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ OH
H	3a	4a
Cl	3b	4b

Produit	Pf (°C)	Rdt (%)	Rf (Hexane/acétate d'éthyle) (1/1)
3a	>250	91%	0,5
4a	>250	90%	0,66
3b	>250	92%	0,56
4b	>250	93%	0,7

Tableau 2: propriétés physiques et rendements des esters -2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate.

Les produits sont obtenus par précipitation dans DMSO/eau et identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ^1H et RMN ^{13}C .

➤ Spectroscopie RMN ^1H du produit **3a**:

Le spectre RMN ^1H du composé **3a** révèle trois signaux sous forme de multiplet de 1,39 ppm à 1,92 correspondant aux 10 protons de cyclohexanol en position 4', 3', 2'. Ainsi un multiplet déblindé vers 3,42 ppm correspond au CH en position 1' de cyclohexanol. Et puis on a la présence d'un singulet intense correspondant au proton de CH en position 3 vers 6,86ppm, et des signaux entre 7,2 et 8,16 ppm correspondants aux quatre protons des -CH aromatiques. On note aussi la présence d'un singulet déblindé à 12,07 ppm relatif à un proton porté par l'hétéroatome -NH.

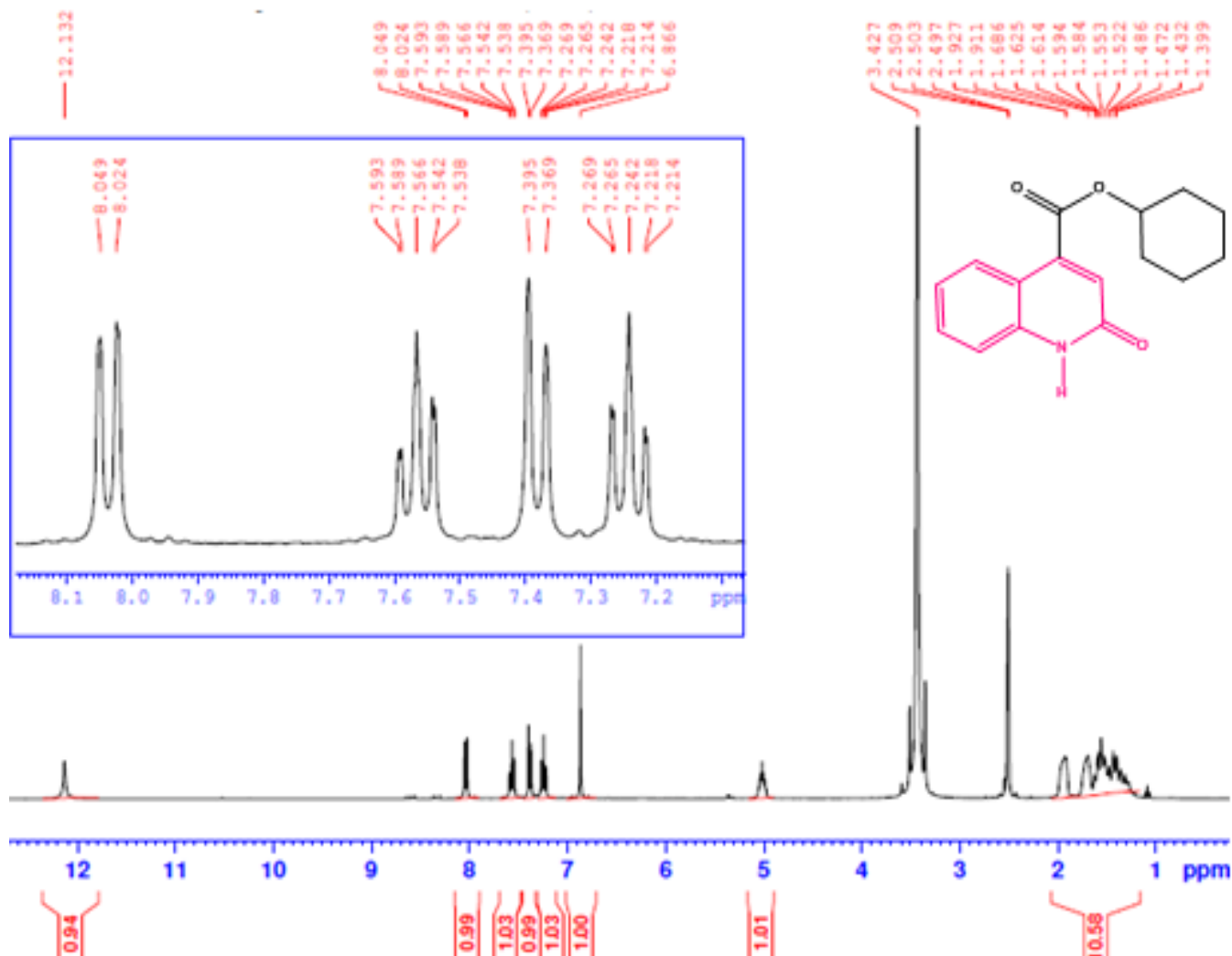


Figure 23: Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 ;300HZ) du composé **3a**.

➤ Spectroscopie RMN ^{13}C du produit **3a**:

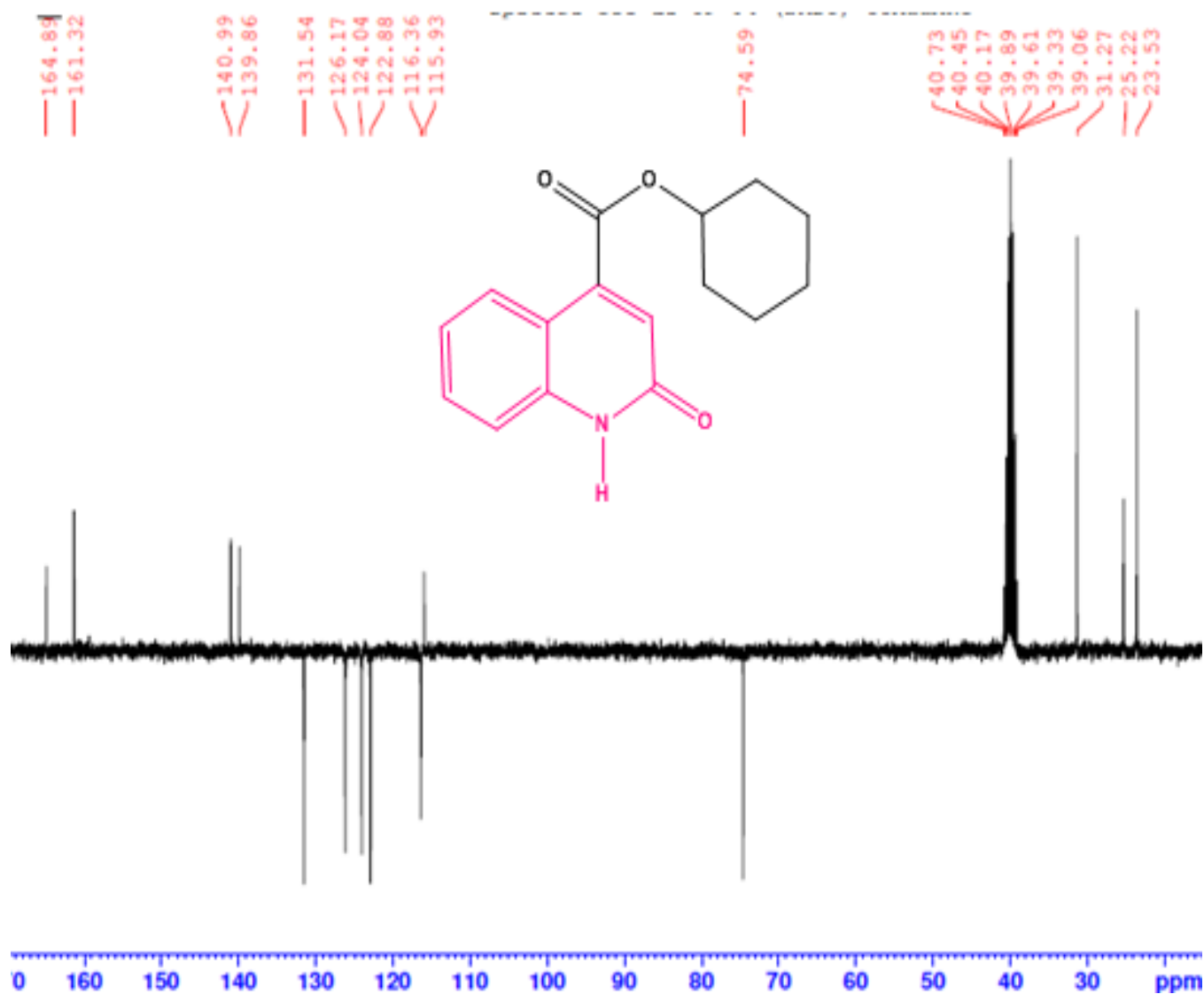


Figure 24: Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ;300HZ) du composé **3a**.

Le spectre RMN ^{13}C révèle trois signaux correspondant respectivement aux carbones secondaires réparties comme suit : 25,22ppm; 23,53ppm; 31,27; 31,91 attribuées respectivement aux carbones en position 4'; 3'; 2', et un pic à 74.59 correspond au carbone en position 1' de cyclohexanol on peut observer aussi un pic à 164.82 ppm correspond au carbone quaternaire de l'acide, à 161.32 ppm un pic relative au cétone, et un autre pic vers 139.86 ppm attribué au carbone quaternaire de benzène attaché avec l'azote et à 140.99 ppm un pic caractéristique du carbone quaternaire de cycle. On note aussi sur le spectre la présence de 4 signaux entre 131.31 ppm et 122.17 ppm attribuables aux carbones tertiaires d'aromatique.

3. Action des halogénures d'alkyle sur l'ester 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'éthyle:

On a effectuée plusieurs réactions d'alkylation par action des halogénures d'alkyle sur l'ester 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'éthyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (CTP) ce qui nous a permis de synthétiser des nouvelles structures hétérocycliques différemment substituées. Le centre réactif envisagé est l'atome d'azote de la quinoléine. Cette réaction a été réalisé en présence de K_2CO_3 comme une base et du DMF qui joue le rôle d'un solvant et du BTBA comme catalyseur de transfert de phase.

On a utilisé trois agents alkylants: bromure de propargyle et le bromoacétate d'éthyle.

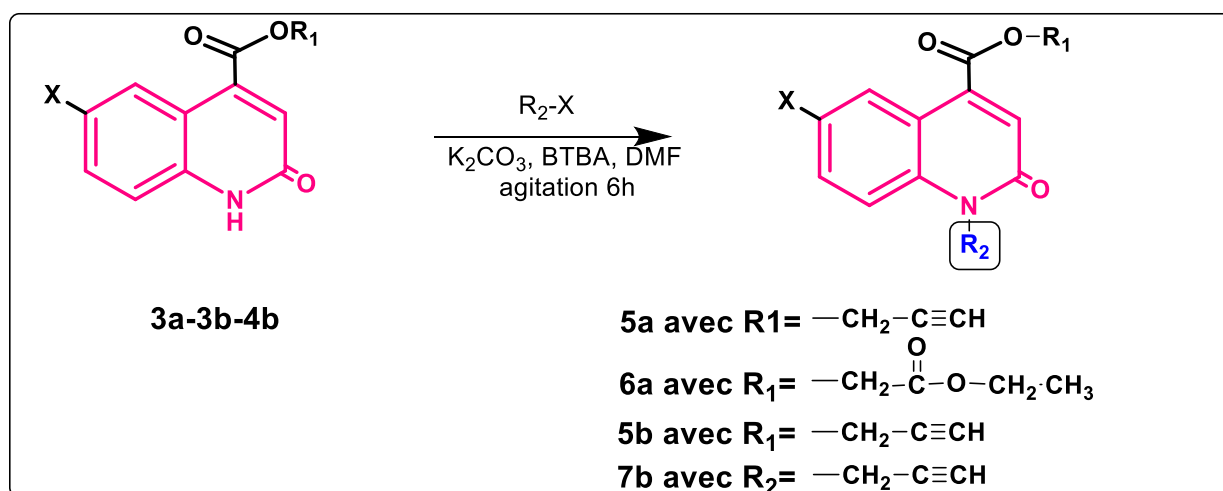


Schéma 8: Alkylations sur les esters -2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate.

Produit	X	R1	R2	Rdt(%)	Pf(°C)	Aspect
5a	H	C ₆ H ₁₂ O	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	83%	125.8	Cristaux blancs
6a			$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2\cdot\text{CH}_3$	80%	128	Poudre blanche
5b	Cl	C ₆ H ₁₂ O	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	87%	125.9	Cristaux dorées
7b		C ₅ H ₁₀ O	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	82%	125	Cristaux blancs

Tableau 3: Propriétés physico-chimiques des dérivés de l'ester 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'éthyle différemment alkylés

Tous les composés ont été purifiés par chromatographies sur colonne de gel de silice et recristallisés dans du DCM/Hexane et donc obtenus sous forme de cristaux avec de bons rendements.

Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ^1H et RMN ^{13}C .

➤ Spectroscopie RMN ^1H du produit **5a**:

Le spectre RMN ^1H du composé **5a** révèle un signal sous forme de multiplet vers 1,49 ppm correspondant au deux protons de Carbone en position 4' de cyclohexane et un autre multiplet à 1,54 correspondant au 4 protons du carbone en position 3' du cyclohexane et puis un multiplet à 1,85 et 2 ppm attribuable au 4 protons du carbone en position 2' du cyclohexane. Ainsi un triplet à 2,3 ppm relatif au proton de $\equiv\text{CH}$ et un doublet à 5,15 attribuable au 2 protons de propargyle. Les protons aromatiques sort toujours entre 7,2 et 8,4 ppm.

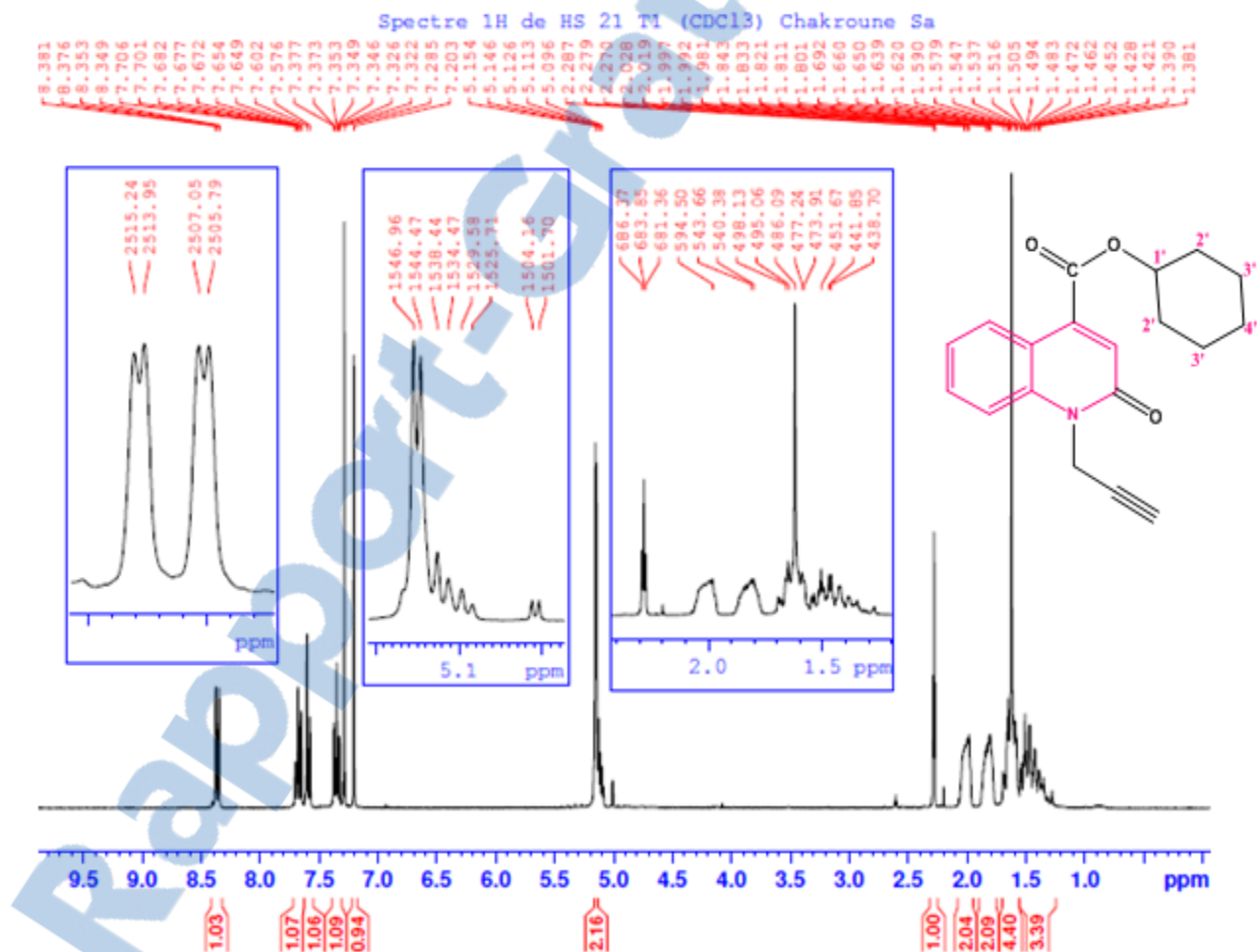


Figure 25: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé **5a**.

➤ Spectroscopie RMN ^{13}C du produit **5a**:

Le spectre RMN ^{13}C révèle quatre signaux correspondant respectivement aux carbones secondaires répartis comme suit : 25,27ppm; 23,58ppm; 31,47; 31,91 attribuées respectivement au carbones en position 4'; 3'; 2' et au carbone $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$. Aussi bien deux pics à 72,75ppm et 7473ppm attribués respectivement au carbone $\text{-C}\equiv\text{CH}$ et primaire $\text{-C}\equiv\text{CH}$. Les carbones d'aromatique sortent entre 115ppm et 131ppm. Les pics du carbone du carbone et d'ester sortent respectivement à 160,61ppm et 164,69ppm.

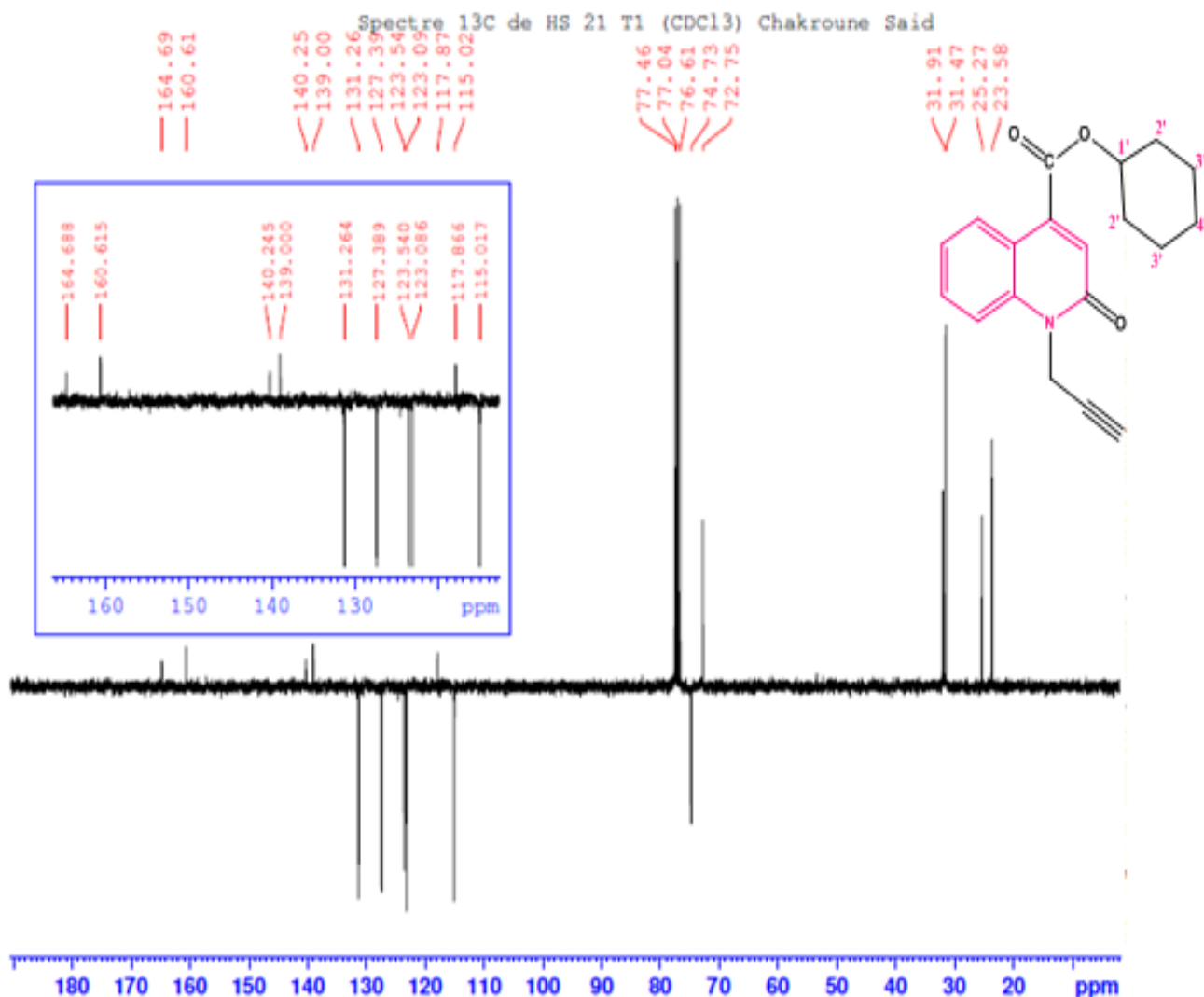


Figure 26: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl₃; 300MHz) du composé **5a**.

➤ Spectroscopie RMN ^1H du produit **6a**:

Dans le spectre RMN ^1H du composé **6a** on remarque la présence d'un triplet correspondant aux trois protons de $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ du groupement ester à 1,28ppm et des signaux sous forme de multiplet entre 1,4ppm et 2ppm correspondant au CH_2 du cyclohexanol. Ainsi que la présence d'un quadruplet attribuable au deux protons de $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ du groupement ester à 4,26ppm. Et la présence d'un signal intense et déblindé vers 5,15 attribué au deux protons du carbone attaché avec l'azote N-CH_2 et au proton du carbone en position 1' du cyclohexane. Les protons d'aromatique sortent toujours entre 7,3ppm et 8,4ppm.

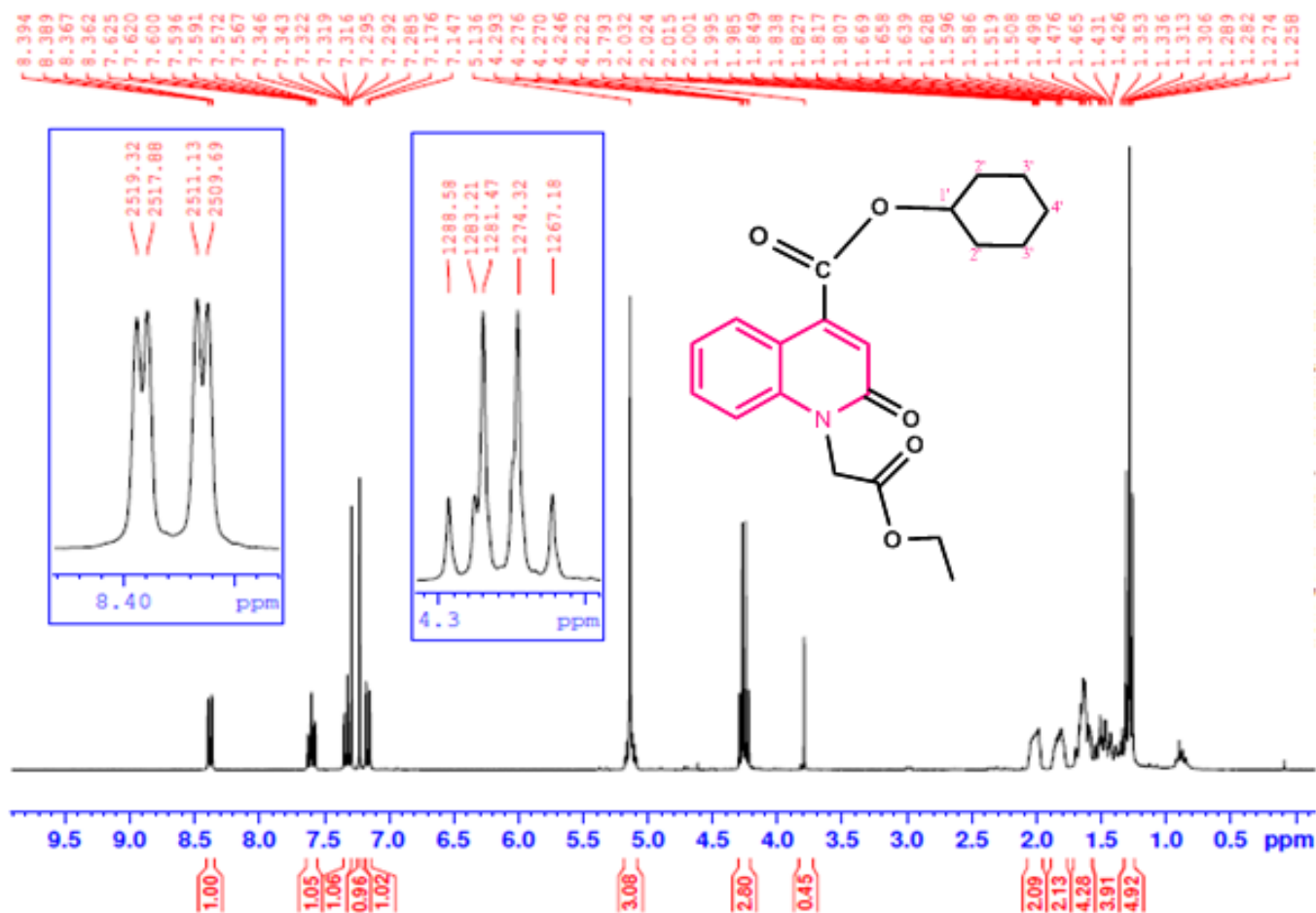


Figure 27: Spectre de RMN ^1H (CDCl₃; 300MHz) du composé **6a**

➤ Spectre RMN ^{13}C du composé **6a**:

Le spectre RMN ^{13}C révèle deux signaux correspondant aux carbone tertiaire $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ à 14,13 ppm et au carbone en position 1' du cyclohexane vers 74,72ppm. Ainsi que cinq signaux des carbones secondaires répartis comme suites : 23,1 ; 25 ; 31,47 ; 61,91 ; 68,16ppm attribués respectivement aux carbones en position 3' ; 4' ; 2' du cyclohexane et au N-CH_2 ; $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$.

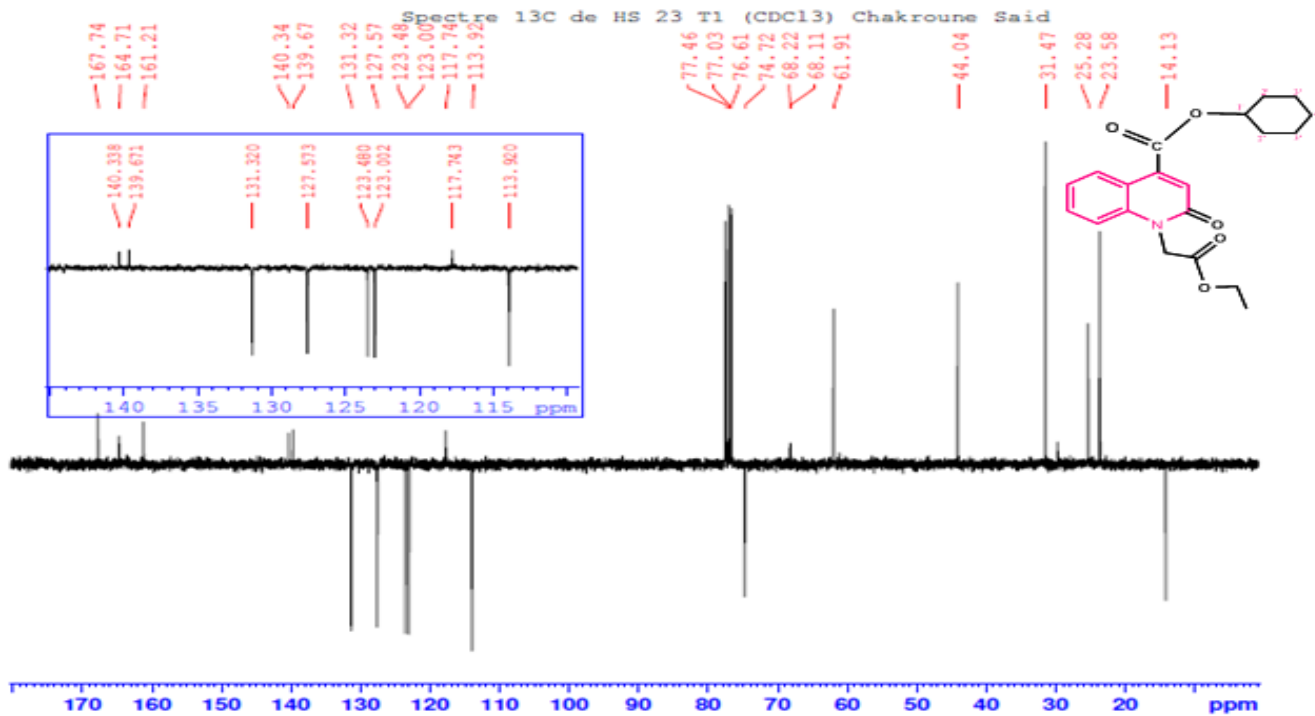


Figure 28: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 300MHz) du composé **6a**.

➤ RMN ^1H du composé **5b** :

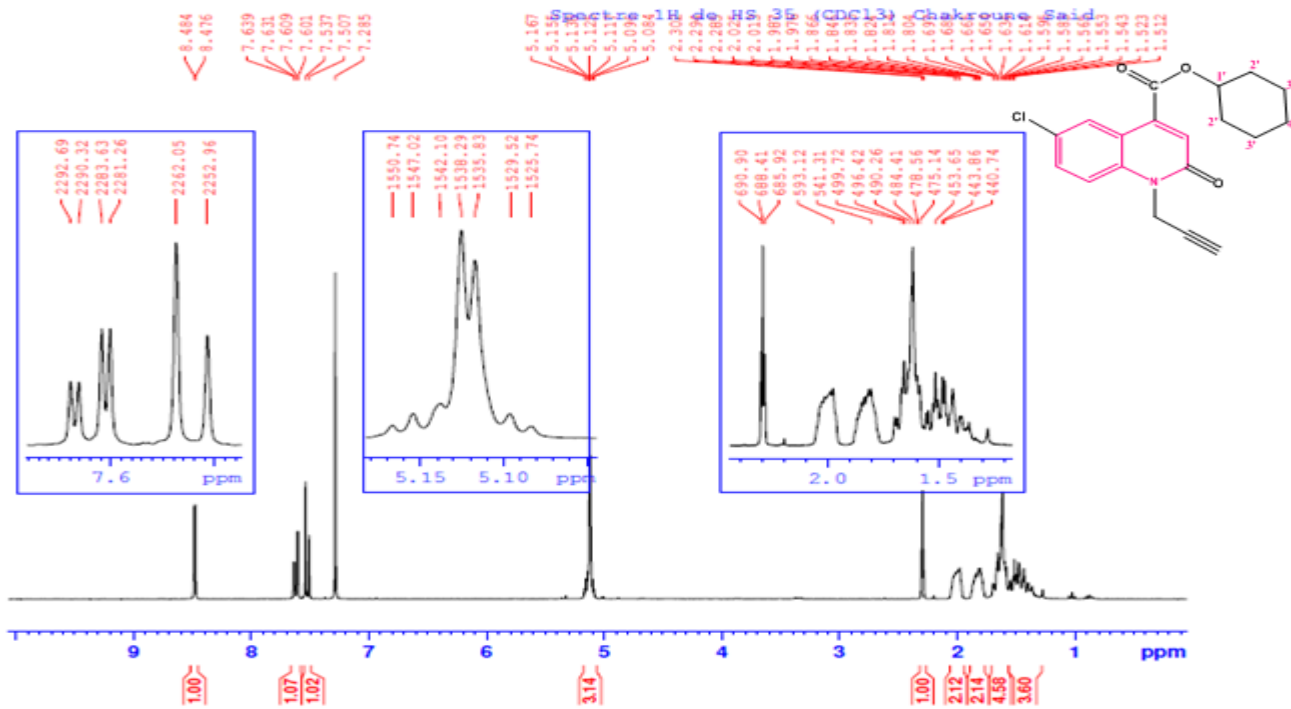


Figure 29: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 ; 300MHz) du composé **5b**.

Le spectre dévoile quatre signaux correspondant au protons de cyclohexane qui sortent entre 1,5ppm et 2ppm. Présente aussi un triplet à 2,3 correspond au $C\equiv CH$ un pic 5,12 sous forme de multiplet caractéristique au proton de cyclohexane en position 1' et au $CH_2-C\equiv CH$. les signaux des protons aromatiques sortent toujours entre 7,3 et 8,48ppm.

➤ RMN ^{13}C du composé **5b** :

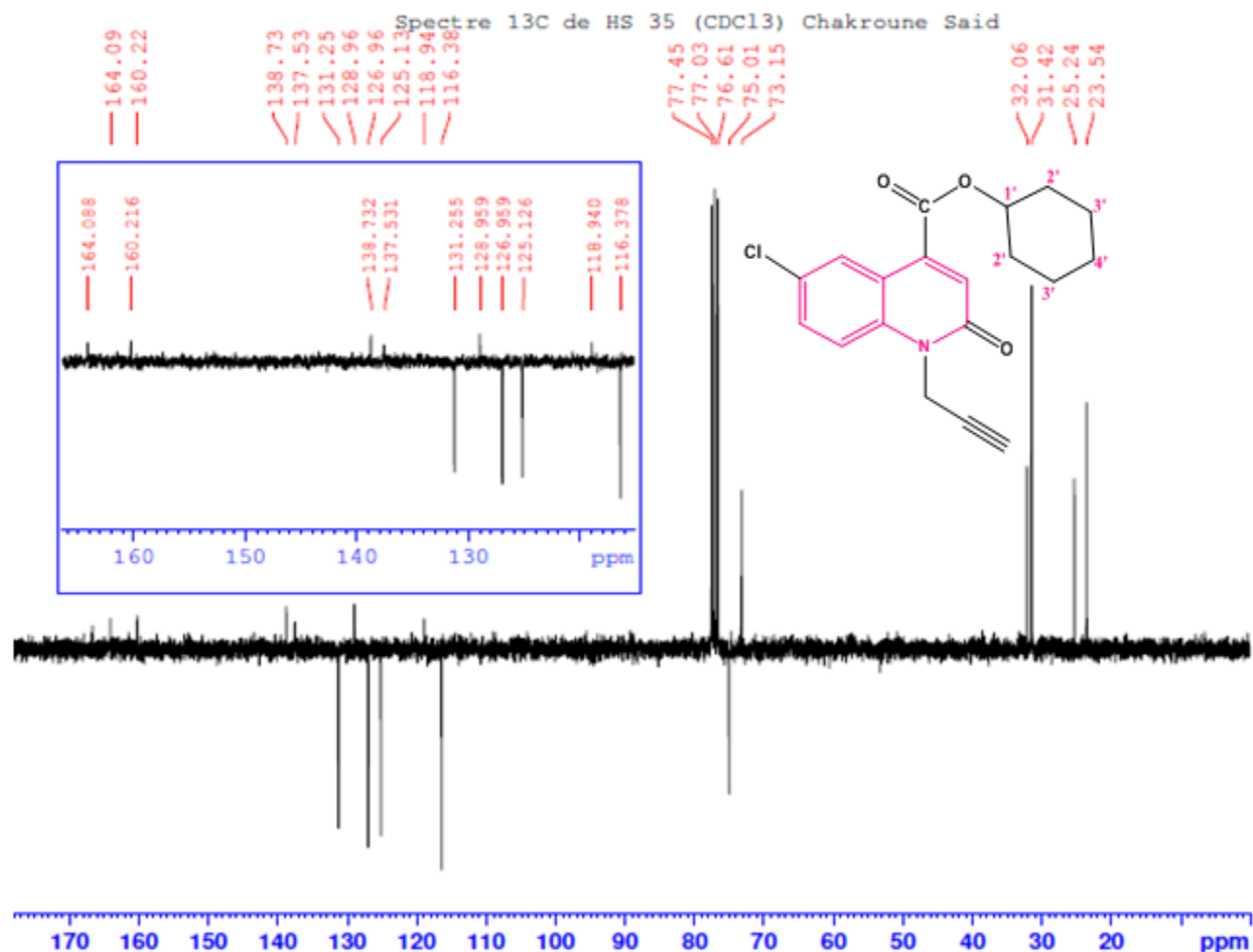


Figure 30: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl₃; 300MHz) du composé **5b**.

L'analyse du spectre RMN ^{13}C du composé préparé **5b** montre l'apparition des signaux dans la zone des carbones aromatiques 114,51-127,21ppm correspondant au noyau quinoléine. Les deux signaux des carbones secondaires ($-CH_2-N$) et tertiaire ($-CH-O$) sortant respectivement à 23,54et 76,61 ppm.

➤ RMN ¹H du composé **7b** :

Le spectre RMN ¹H révèle un doublet à 1.012 ppm correspondant aux six protons des deux méthyles, un signal sous forme de quadruplet à 1.73 ppm attribué aux protons O-CH₂-CH₂-CH-(CH₃)₂. Le spectre dévoile aussi un multiplet vers 1.87ppm relatif au proton O-(CH₂)₂-CH-(CH₃)₂, deux triplets 2,3ppm et 4,45ppm caractéristiques de ≡CH et O-CH₂-CH₂-CH-(CH₃)₂ et un autre signal sous forme de doublet attribué au proton -CH₂-N de propargyl à 5.11 ppm.

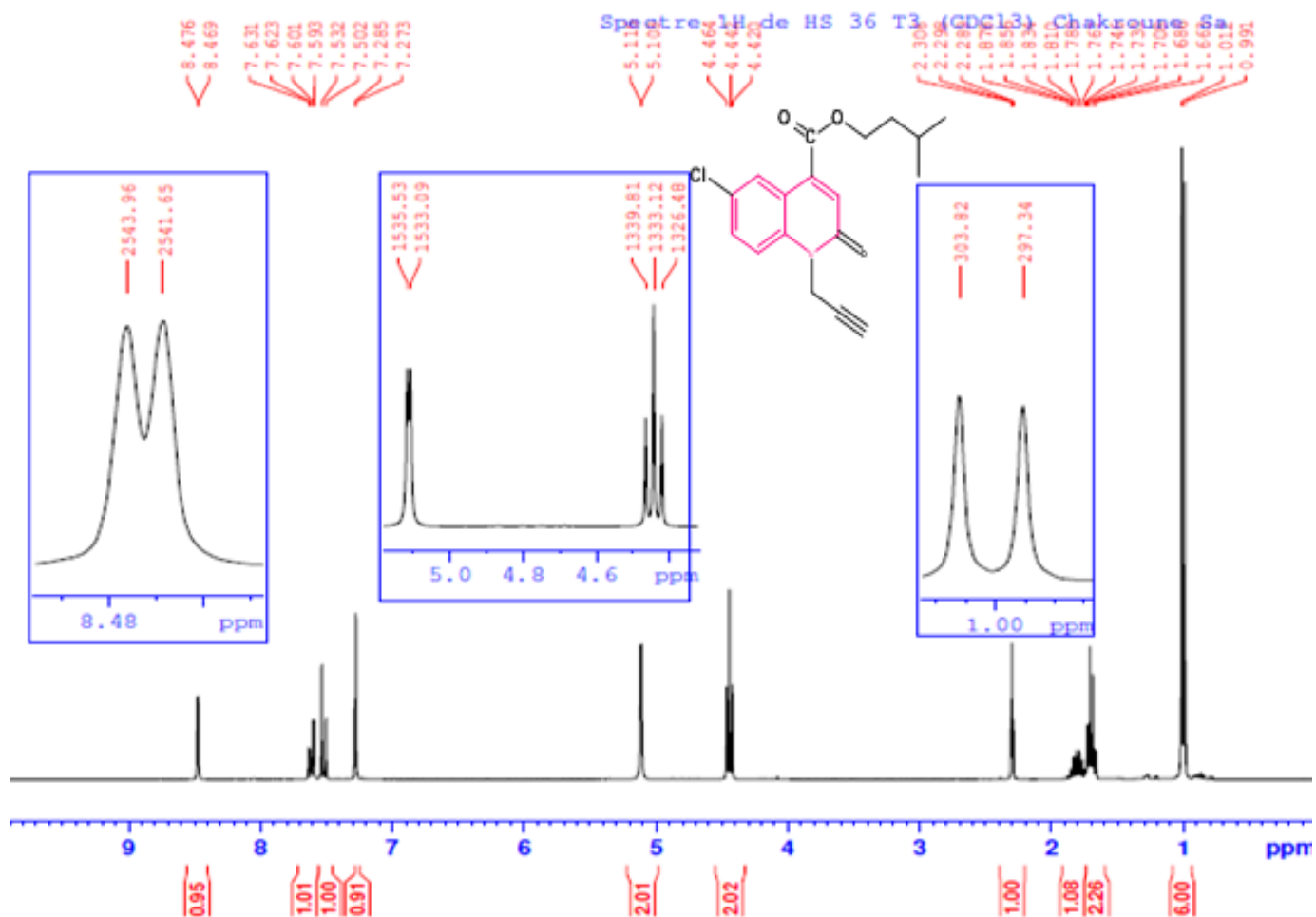
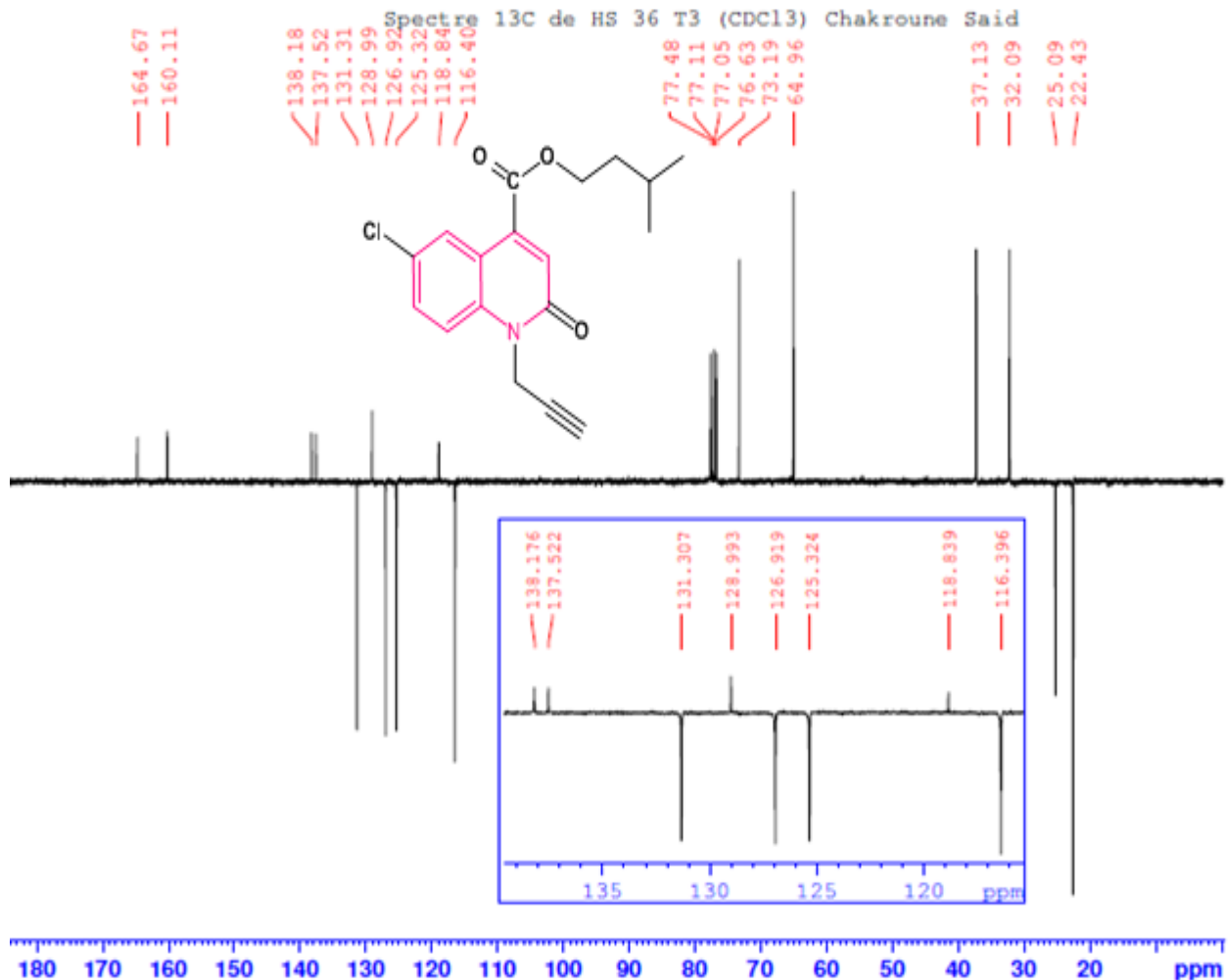


Figure 31: Spectre de RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) du composé **7b**.

➤ RMN ¹³C du composé **7b** :

Le spectre dévoile deux signaux des carbones secondaires aux déplacements chimique: 37,13ppm et 32,09 ppm caractéristiques respectivement des carbones : - O-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂ ; -CH₂ de propargyl. Présente aussi un pic à 25.03 ppm attribué au carbone tertiaire O-(CH₂)₂-CH(CH₃)₂, et un autre intense à 22.43 ppm des deux carbones primaires O-(CH₂)₂-CH(CH₃)₂, un autre pic sort à 73,12 caractéristique de carbone quaternaire -C≡CH.



4. Reaction de cycloaddition 1, 3-dipolaire:

La littérature rapporte que la cycloaddition 1,3 -dipolaire est une réaction qui s'accompli entre un dipolarophile (alcène, alcyne, carbonyle ou nitrile) et un composé 1,3-dipolaire (azoture, oxyde de nitrile, diazoalcane...). Elle représente l'une des méthodes les plus utilisées pour obtenir à des hétérocycles à cinq chaînons de structures diversifiées et hautement fonctionnalisées. De nombreux travaux ont été réalisés à partir de ces réactions depuis la découverte des 1,3- dipôles par R. Huisgen. [49]

Ainsi que la cycloaddition 1,3- dipolaire entre un alcyne vrai et un azide, conduisant à la formation d'un 1,2,3-triazole, est l'exemple le plus rencontré de chimie clic. Pour ce type de réaction, les azides et les alcynes se sont révélés être des groupes fonctionnels stables pour une large gamme de conditions

réactionnelles ainsi que dans les conditions biologiques. Un dérivé triazolique peut être ainsi obtenu facilement dans des conditions douces, de manière irréversible.

Il est à noter que de nouvelles séries de 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués ont été récemment synthétisés au sein de notre laboratoire par l'équipe de El Hadrami et al, via la chimie clic, en utilisant le sulfate de cuivre et l'ascorbate de sodium dans un mélange eau-éthanol à température ambiante pendant 24 heures [50,51,52]

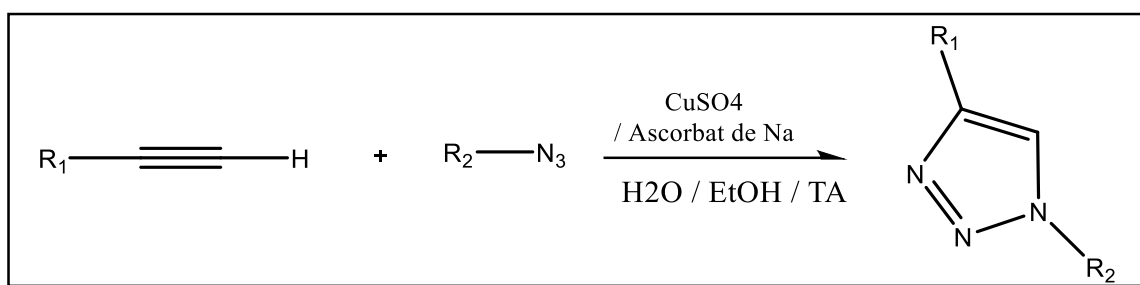


Schéma 9: Synthèse de glycosyl-1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués par CuAAC

Des chercheurs de la cycloaddition 1,3-dipolaire ont synthétisé des nouveaux triazoles d'intérêt pharmaceutique en utilisant la CuAAC. D'ailleurs Somsàk et al [52], ont synthétisé le 1-(β-D-glucopyranosyl)-1,2,3-triazoles (Schéma 24) avec un très intéressant inhibiteur de GP (Glycogène phosphorylase). [53]

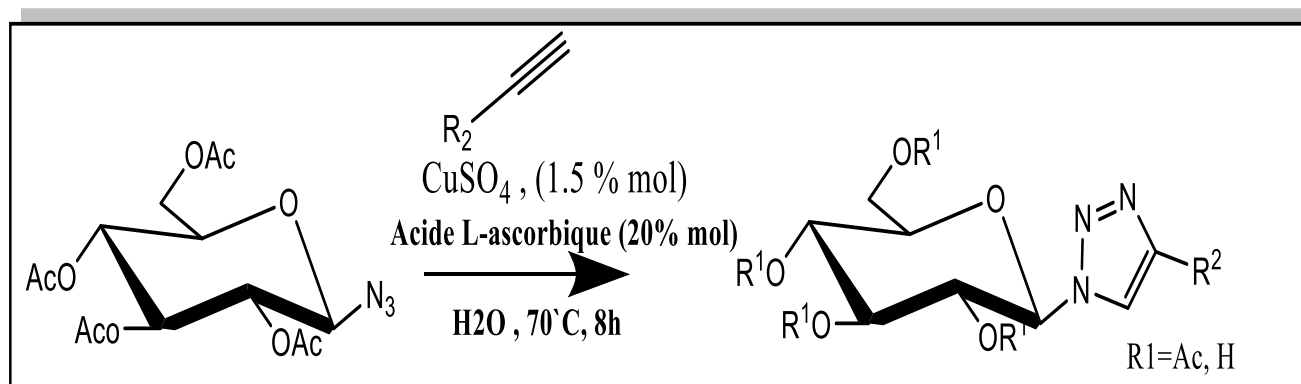


Schéma 10: Synthèse des triazoles par Somsàk et al

Dans ce contexte nous avons effectué des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire d'une manière sélective commençant par la préparation de l'azoture de benzyle et puis la réaction de celui-ci sur les différents produits alkylés

a. Préparation de l'azoture de benzyle:

L'azoture de benzyle a été préparé à partir du chlorure de benzyle et azoture de sodium dans le solvant : acétone/ eau (v/v). Il est obtenu avec un bon rendement (87%).

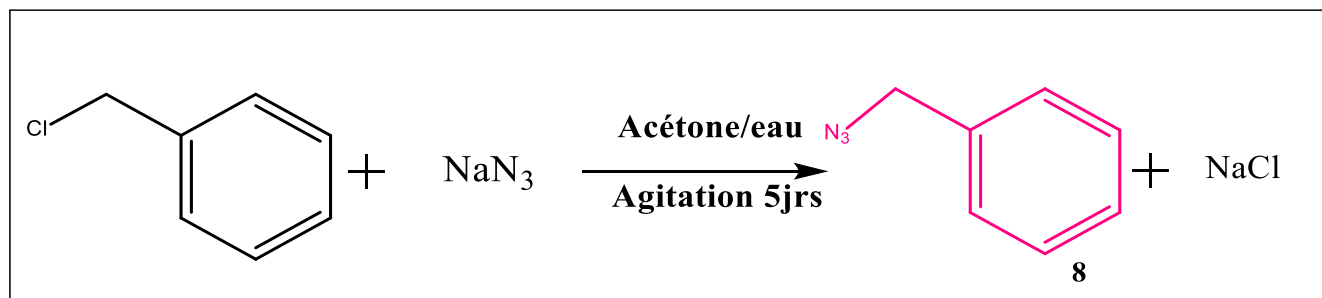


Schéma 11: Réaction de Synthèse de l'azoture de benzyle.

b. Action de l'azoture de benzyle sur isopentyl 6-chloro-2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinolin-4-carboxylate:

La réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire a été réalisée et catalysée par CuSO₄ à température ambiante.

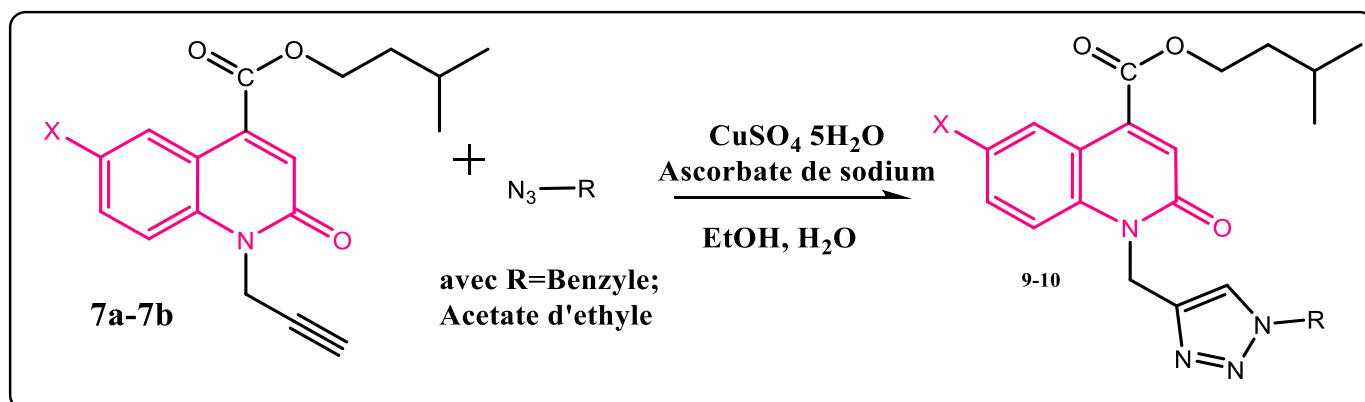


Schéma 12: Réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire

Produit	R	Rf(Hexane/Acétate d'éthyle 1/1)	Rdt(%)	Aspect
9	Acétate d'éthyle	0.5	86%	Cristaux blancs
10	Benzyle	0.66	90%	Solide blanc

Tableau 4: Propriétés physicochimiques des composés (9-10)

Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle), les produits obtenus ont été isolés avec des rendements satisfaisants (tableau 6), identifiés par RMN ¹H et ¹³C, dont toutes les données confirment la présence des produits souhaités.

➤ RMN ¹H du composé **9**:

Le spectre RMN ¹H pris dans CDCl₃ du composé **9** révèle la présence de deux doublets à 1 ppm et 0.9 correspond aux deux CH₃ de l'ester, un multiplet à 1.81 ppm correspond au proton de O-CH₂-CH₂-CH-(CH₃)₂ et à 1.71 ppm; 4,48 ppm sortent respectivement sous forme d'un quadruplet et triplet relatif au O-CH₂-CH₂-CH-(CH₃)₂; O-CH₂-CH₂-CH-(CH₃)₂. Ainsi dévoile un triplet à 1.28 ppm attribué aux protons O-CH₂-CH₃, un quadruplet à 4.24 de O-CH₂-CH₃. Deux singulet à 5.1 ppm et 5.65 ppm des deux protons éthyléniques CH₂ et un signal sous forme de singulet assigné au proton CH du triazole vers 7.8 ppm. On note la présence de plusieurs signaux entre 7.2 et 8.31 ppm correspondants aux protons aromatiques.

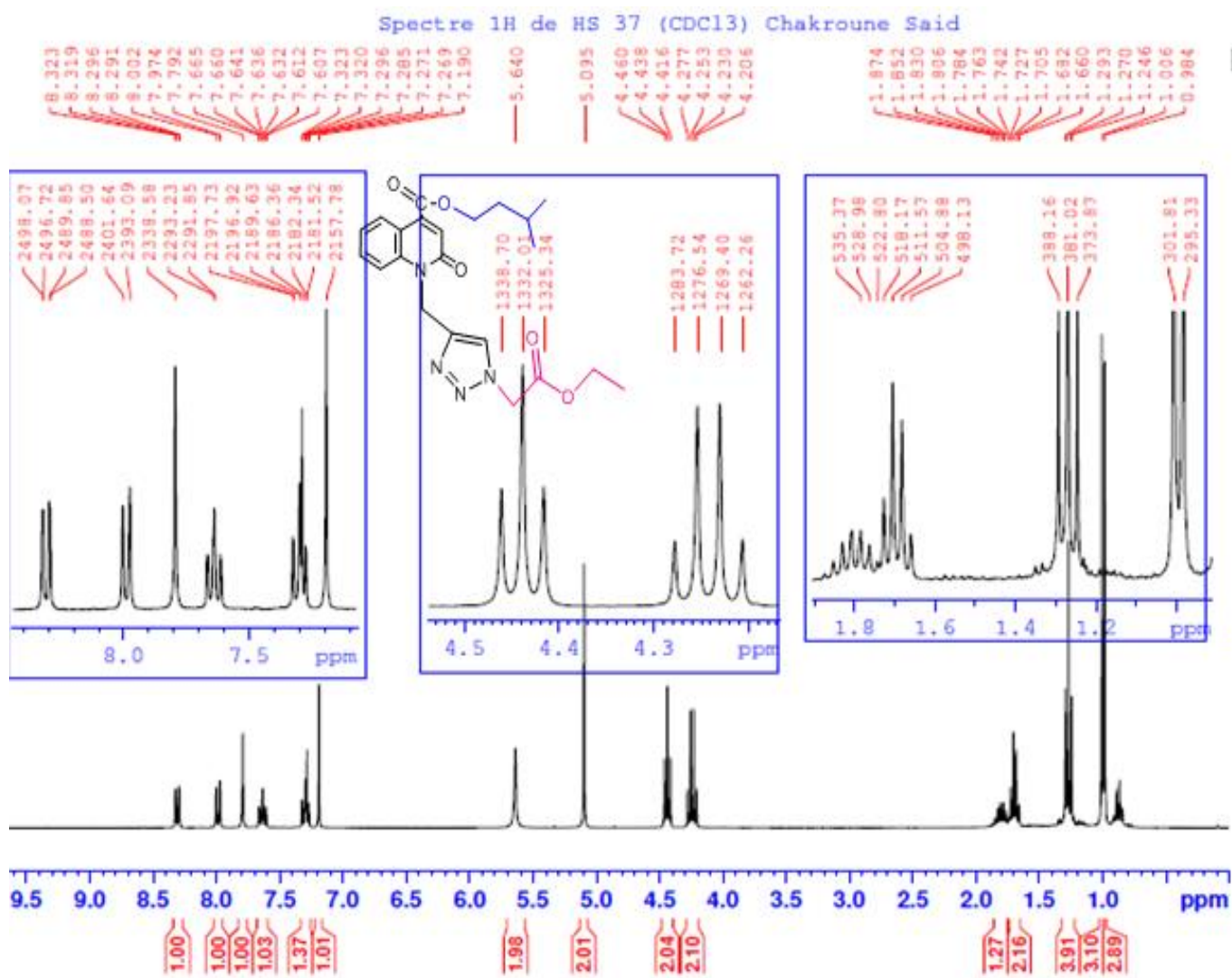


Figure 33: Spectre de RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) du composé **9**.

➤ RMN ^{13}C du composé **9**:

L'analyse du spectre RMN ^{13}C du composé **9** montre l'apparition des cinq signaux à 64.72; 62.45; 50.91; 38.75; 37.19ppm correspondant aux cinq carbones secondaires O-CH₂-CH₂-CH-(CH₃)₂; O-CH₂-CH₃; triazole N-CH₂; quinoléine N-CH₂; O-CH₂-CH₂-CH-(CH₃)₂, et deux pic à 22.44 et 14.01 caractéristiques respectivement des carbones primaires O-CH₂-CH₂-CH-(CH₃)₂ ; O-CH₂-CH₃. Les carbones quaternaires sortent à 143.64; 161.30; 165.96 correspondant respectivement aux carbones en position 4 de la quinoléine; de l'ester attaché au triazole; et de l'ester attaché au quinoléine par la position 4. Les autres signaux correspondant aux carbones aromatiques.

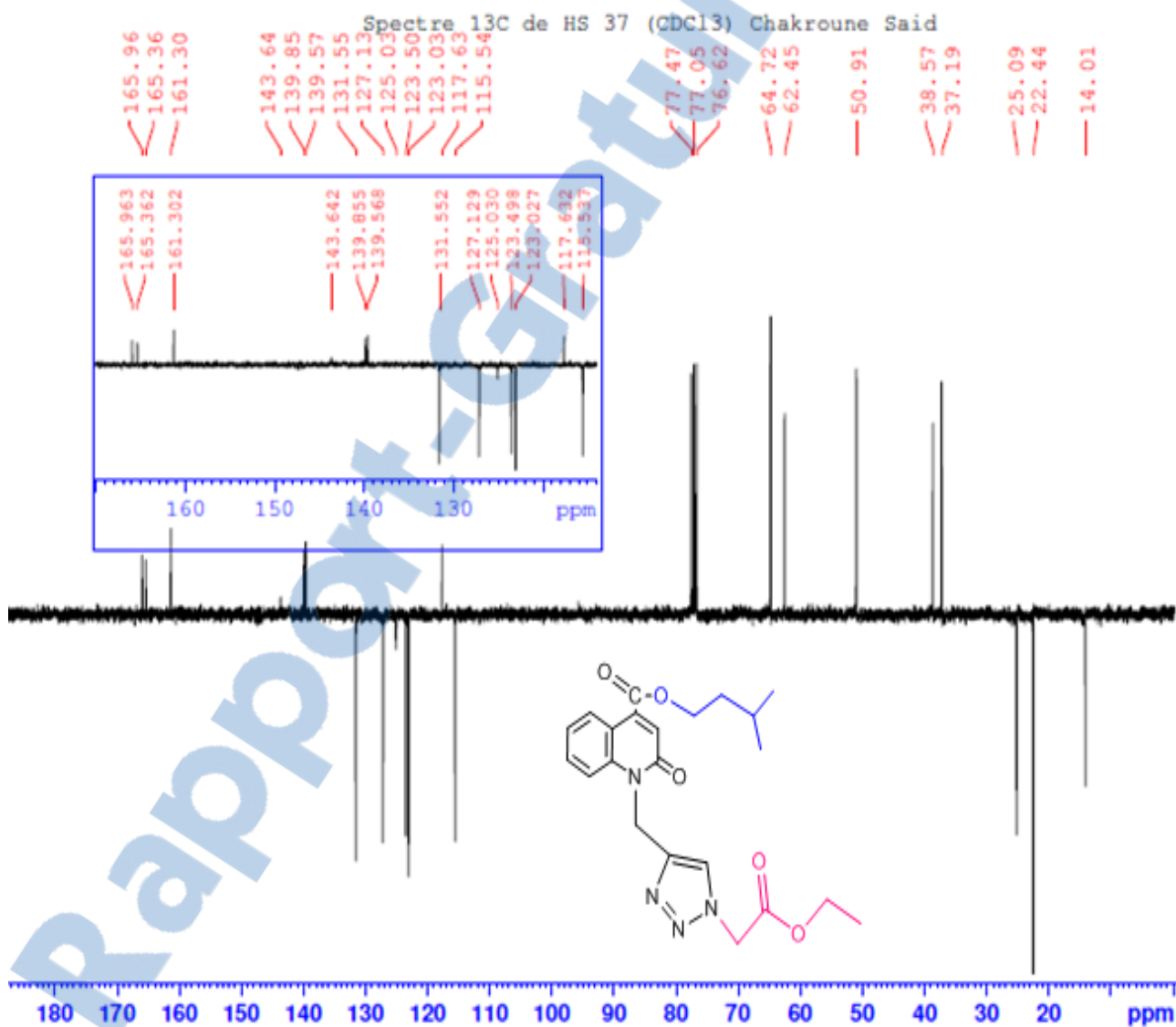


Figure 34: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl₃; 300MHz) du composé **9**.

➤ RMN ¹H du composé **10**:

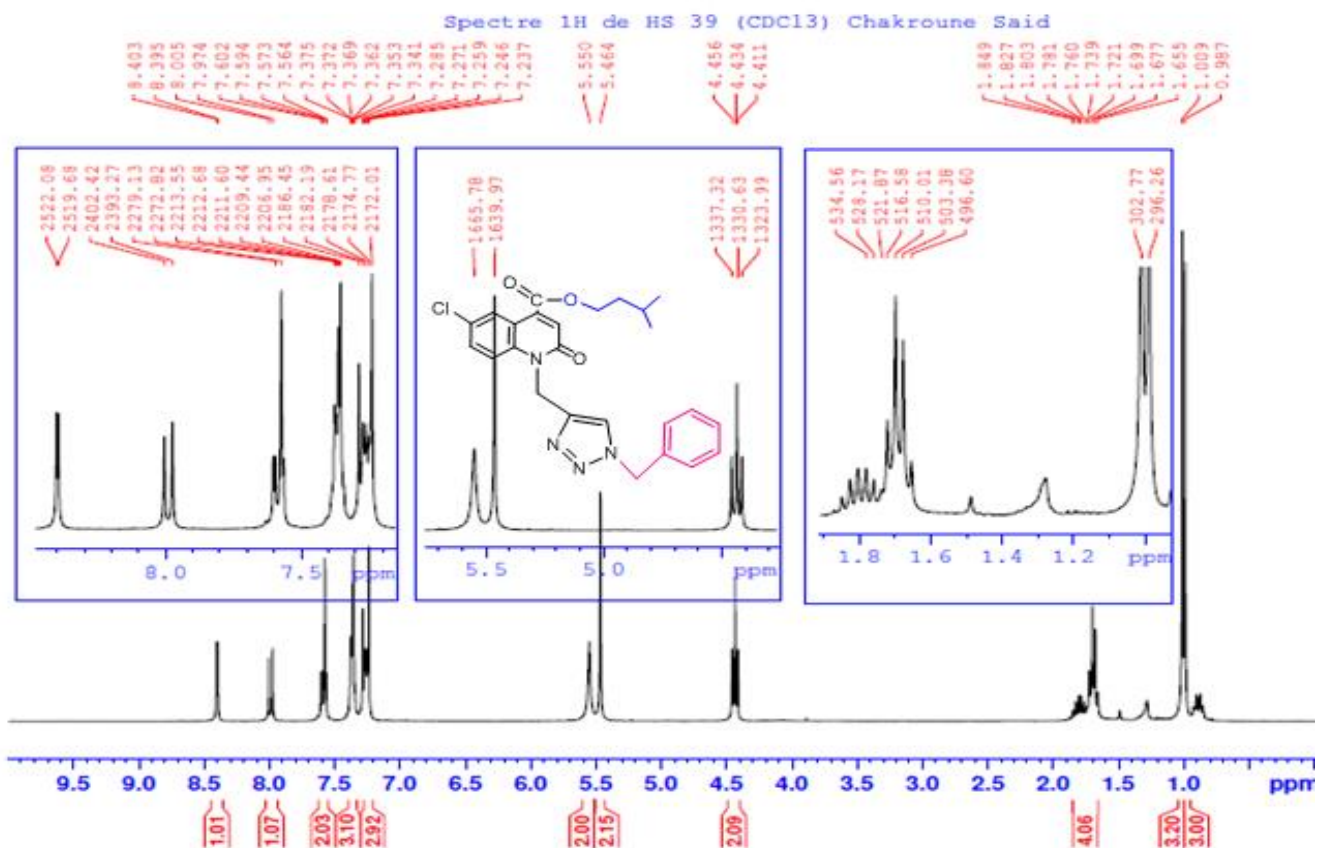


Figure 35: Spectre de RMN ¹H (CDCl₃; 300MHz) du composé **10**.

Sur le spectre RMN¹H pris dans le CDCl₃, on peut caractériser les différents signaux caractéristiques du composé **10**: deux doublets à 0,98 et 1 ppm de O-CH₂-CH₂-CH-(CH₃)₂, un multiplet à 1.8 ppm et un quadruplet à 1.61 ppm correspondants aux protons des O-CH₂-CH₂-CH-(CH₃)₂ et O-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂. On peut noter aussi un triplet à 4.42 ppm attribué aux protons O-CH₂-CH₂-CH-(CH₃)₂, deux singulet à 5.46 ppm et 5.55 ppm des deux protons éthyléniques CH₂ et un singulet relatif au proton CH du triazole vers 8.4 ppm. Une multiplicité de signaux entre 7.23 et 8.0 ppm caractéristiques aux protons aromatiques correspondant au noyau quinoléique et cycle benzylique.

➤ RMN ¹³C du composé **10**:

Sur le spectre RMN ¹³C du composé **10**, on peut observer quatre pic à 37.14; 38.75; 54.36; 64.92 correspondant respectivement aux carbones secondaires O-CH₂-CH₂-CH-(CH₃)₂ ; quinoléine-N-CH₂; triazole-N CH₂; O-CH₂-CH₂-CH-(CH₃)₂. Vers 22.42 et 25.09 ppm, on observe également la présence de deux pics correspondant au carbone tertiaire O-CH₂-CH₂-CH-(CH₃)₂; et au carbones primaires O-CH₂-CH₂-CH-(CH₃)₂. Deux pic à 143.66ppm et 134.12 correspondant aux carbones quaternaires en position

4 et en position 6 chloré de la quinoléine. Les carbones aromatiques sortent toujours entre 125.05 et 131.53ppm, les carbones de la cétone et de l'ester sortent à 160.89 et 164.79.

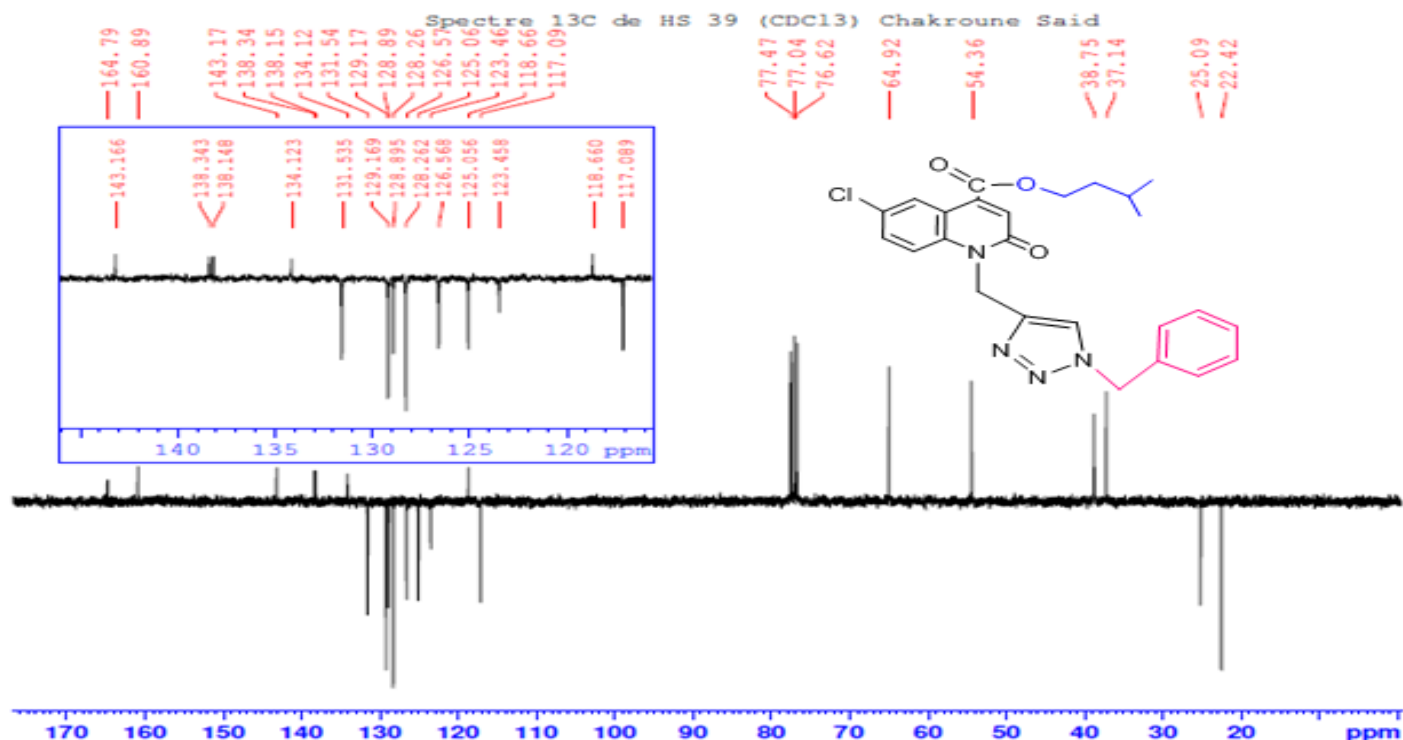


Figure 36: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 300MHz) du composé 10.

5. Action des anilines sur l'acide 1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique :

On fait réagir l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique avec un excès du chlorure de thionyle (SOCl_2), en formant un intermédiaire (chlorure d'acyle) qui sera utilisé par la suite pour l'acylation par l'aniline.

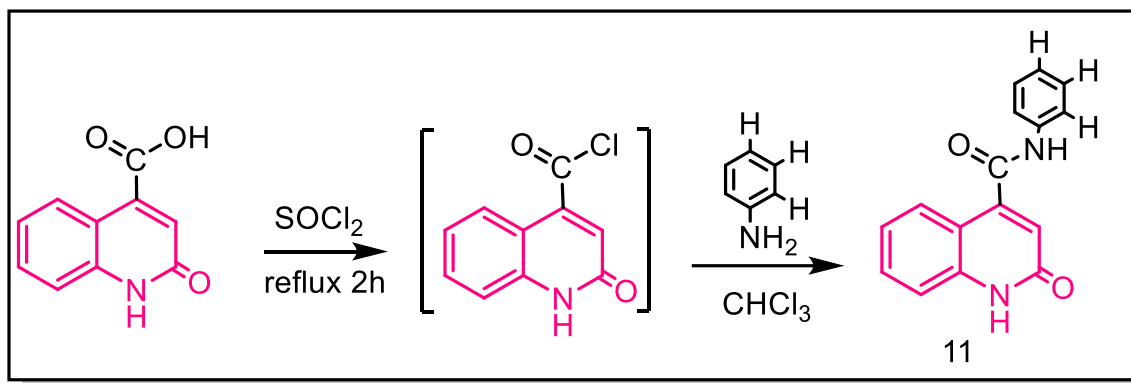


Schéma 13: L'action des anilines sur les dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique.

Le produit **11** obtenu est précité dans DMSO/eau avec un rendement de 92(%) et un point de fusion supérieur à 300⁰C. Le produit récupéré est identifié par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ¹H et RMN ¹³C.

6. Stratégies de fonctionnalisation des deux fonctions amides:

L'alkylation du composé 2-oxo-N-phényl-1,2-dihydroquinoline-4-carboxamide par le bromoacétate d'éthyle à deux équivalents conduit à des composés di-alkylés.

Cette réaction a été réalisé dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (C.T.P), du 2-oxo-N-(phényle)-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide par le bromoacétate d'éthyle à deux équivalents conduisent à un composé dialkylé avec un rendement de 91%.

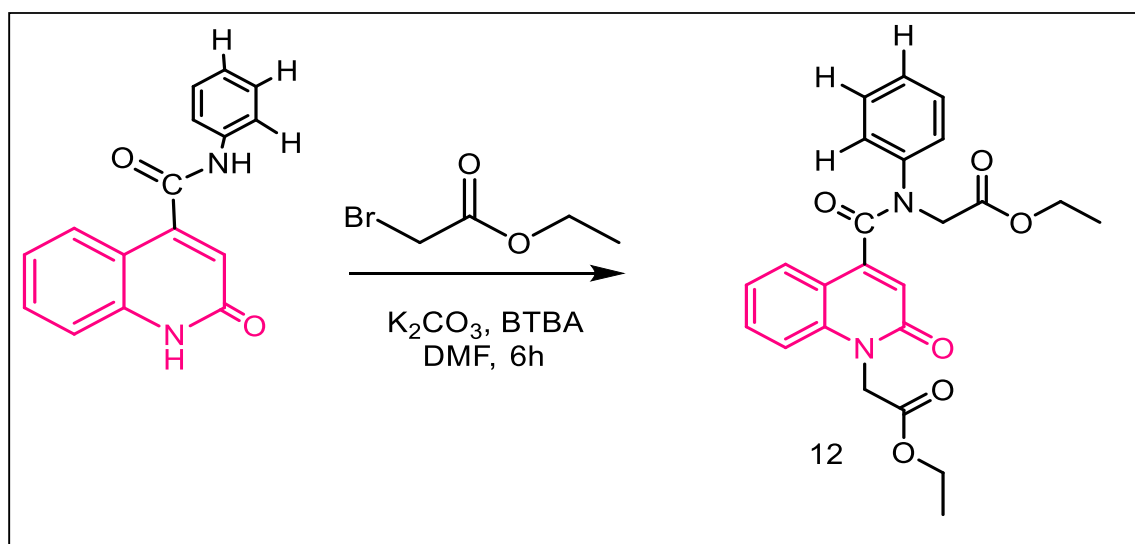


Schéma 14: Synthèse du dérivé 2-oxo-N-phényl-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide alkylés par le bromoacétate d'éthyle.

Le produit **12** est obtenu avec un rendement de 17 (%) et un point de fusion qui est de 150.9 ⁰C. Le produit récupéré est identifié par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ¹H et RMN ¹³C

CONCLUSION :

Dans ce deuxième chapitre nous avons synthétisé des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2 dihydroquinoléine-4-carboxylique, à partir d'une réaction de cyclo-condensation de l'isatine et l'acide malonique. On a aussi pu réaliser des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, d'estérification et d'acylation. Ces composés sont obtenus avec de bons rendements qui varient entre 83 et 98 %, et les structures proposées ont été confirmées par les techniques

Spectroscopiques usuelles RMN¹H, RMN¹³C.

Nous avons aussi fait un rappel bibliographique sur la cycloaddition 1,3-dipolaire, les méthodes de synthèse des triazoles et plus précisément les 1,2,3-triazoles. La Synthèse des 1,2,3-triazoles via la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysés par le cuivre(I) entre des alcynes et des azotures (CuAAC), En utilisant les dérivés de la quinoléine a donné des 1,2,3-triazoles avec de très bons rendements, sans formation des produits secondaires.

CHAPITRE 3: PARTIE EXPERIMENTALE

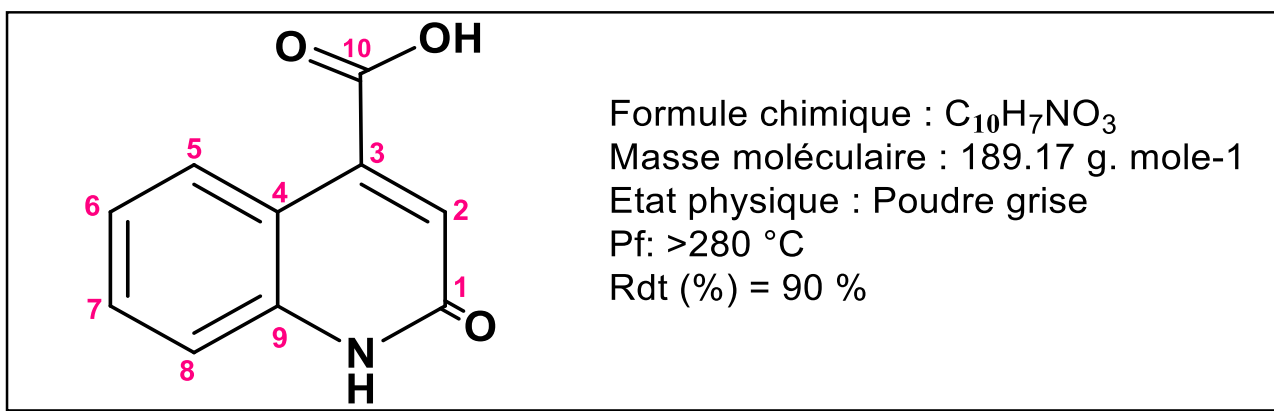
Synthèse des composés dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique:

1. Préparation de noyau de base:

- Mode opératoire générale:

Dans un ballon de 250 ml, on dissout 2g d'isatine, 1.7g d'acide malonique et 0.1g d'acétate de sodium dans un volume adéquate d'acide acétique. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24h. Après refroidissement, 100 ml d'eau glacé sont ajoutés. Le précipité obtenu est lavé plusieurs fois avec l'éthanol.

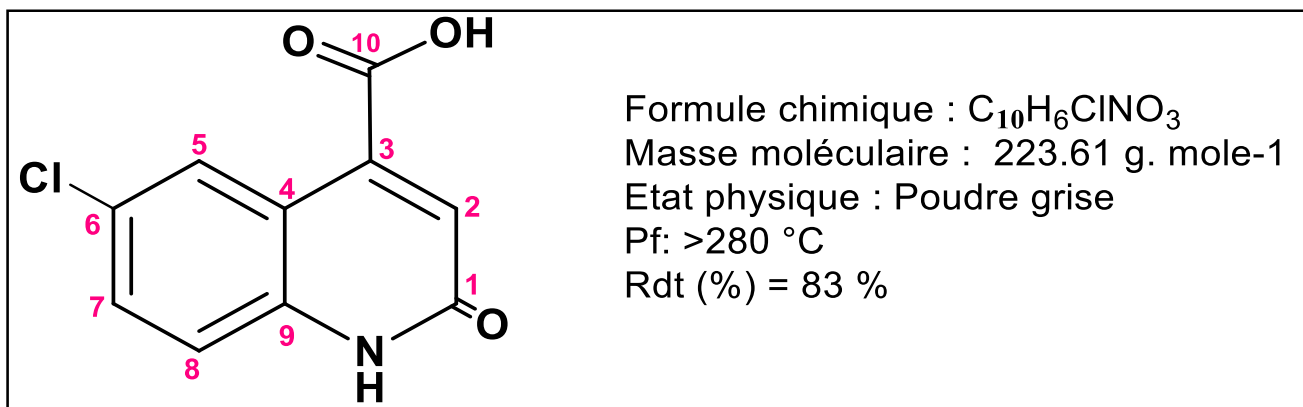
L'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique: **2a**



RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.86 (s, 1H, CH (2)); 7.23 (dd, CH_{arom}(8)); 7.36 (dd, 1H, CH_{arom}(6)); 7.63 (dd, CH_{arom}(7)); 8.15 (dd, 1H, CH_{arom}(5)); 12.17(s, 1H, NH); 13.9 (s, 1 H, OH).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 167.2 (COOH); 163. (C=O); 141.7-139.8 (C_q(9),C_q(4)); 131.3 (CH_{arom}(7)); 126.5 (CH_{arom}(6)); 123.8 (CH_{arom}(5)); 122.6 (CH(2)); 116.2 (CH_{arom}(8)).

L'acide-6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique : **2b**



RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 6.91 (s, 1H, CH), 7.32 (d, 1H, CH arom), 7.72 (d, 1H, CH_{arom}), 8.22 (d, 1H, CH_{arom}), 12.22 (s, 1H, NH), 14.05 (s, 1H, OH).**RMN ¹³C (75 MHz,**

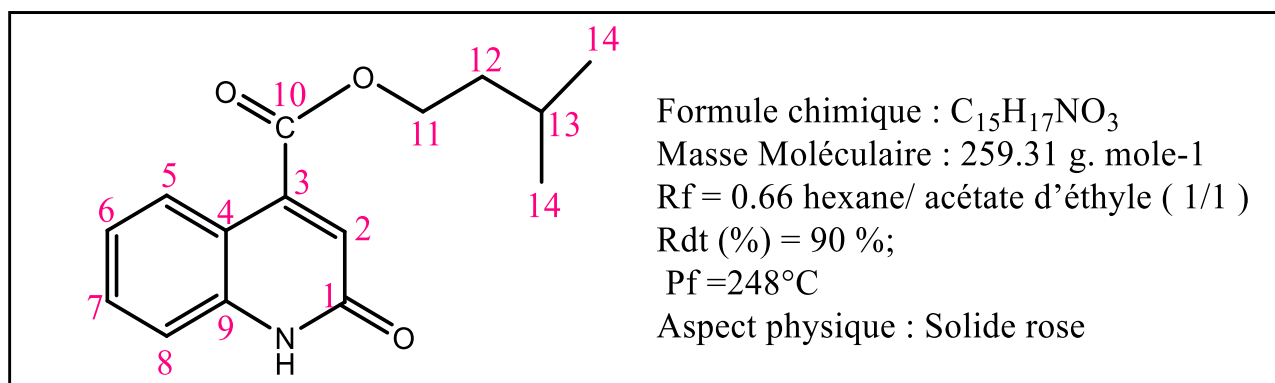
DMSO)δ(ppm) : 166.69 (COOH), 161.24 (C=O), 139.64-138.7 (Cq, Cq), 131.14 (CH_{arom}), 126.7 (Cq), 126.07 (CH_{arom}), 125.77 (CH_{arom}), 118.08 (Cq), 117.42 (CH_{arom}).

2. Réactions estérifications :

On fait dissoudre (2g, 10.0 mmol) les composés 2a (ou bien 2b) dans 20 ml d'alcool absolu, puis on ajoute cinq gouttes d'acide sulfurique qui a un rôle catalytique dans la réaction. On porte le mélange a reflux pendant 2h.

Le mélange réactionnel a été évaporé et précipité par ajout du DMSO et de l'eau est obtenu par filtration.

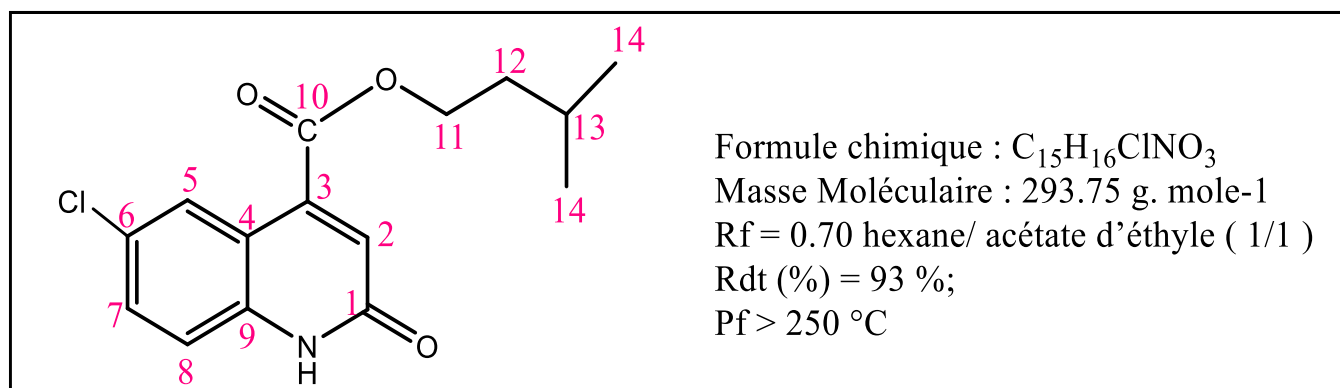
Isopentyl 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate:**4a**



RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.91 (d, 6H, 2 CH₃(14)); 1.52(q, 2H, CH₂(12)); 1,74 (m, 1H, CH(13)); 4.36 (t, 2H, CH₂(11)); 6.83 (s, 1H, CH(2)); 7.23 – 8.04 (m, 4H, CH_{arom}); 12.14 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 165.49 (-CO₂(10)); 161.38 (C=O); 140.68 - 139.78 (Cq(9) - Cq(4)); 131.60 (CH_{arom}(7)); 126.23 (CH_{arom}(6)); 124.12 (CH_{arom}(5)); 122.94 (CH(2)); 116.37 (Cq(3)); 115.92 (CH_{arom}(8)); 64.77 (CH₂(11)); 37.01(CH₂(12)); 25.12(CH(13)); 22.10 (2 CH₃(14)).

Isopentyl 6-chloro-2-oxo-1, 2-dihydroquinoline-4-carboxylate:**4b**

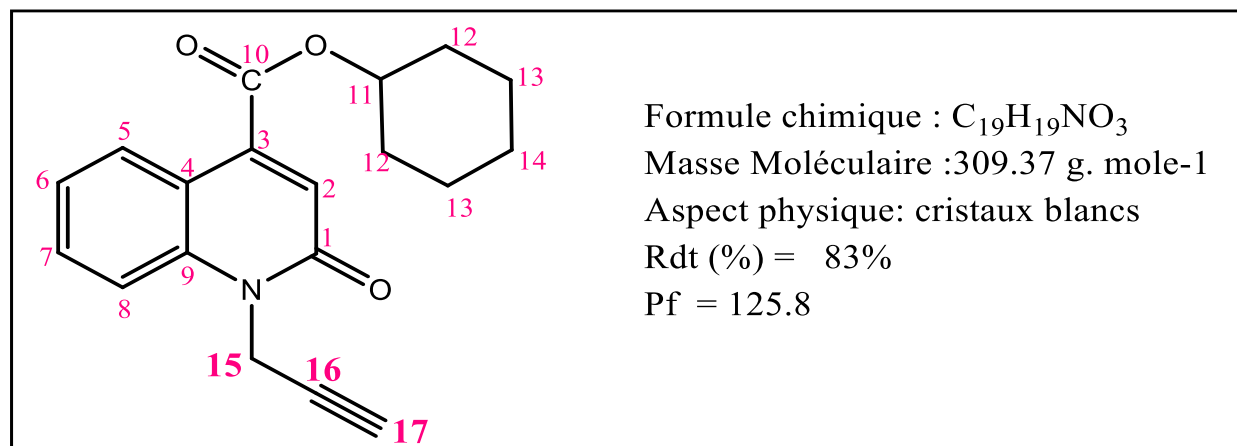


RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 0.92 (d, 6H, 2 CH₃); 1.63 (m, 3H, CH₂); 1.74 (m, 3H, CH); 4.35 (t, 2H, CH₂); 6.95 (s, 1H, CH_{arom}); 7.35 (d, 1H, CH_{arom}); 7.56 (dd, 1H, CH_{arom}); 8.13 (d, 1H, CH_{arom}); 12.21 (s, 1H, NH). **RMN¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm):** 164.87 (COOH), 161.03 (C=O), 138.69-138.63 (C_q-C_q), 131.29 (CH_{arom}), 126.86 (CH_{arom}), 126.22 (CH_{arom}), 125.47 (CH_{arom}), 118.15 (CH_{arom}), 117.02 (C_q), 64.86 (CH₂), 37.00 (CH₂), 25.14 (CH), 22.68 (2 CH₃).

3. Réaction d'alkylation:

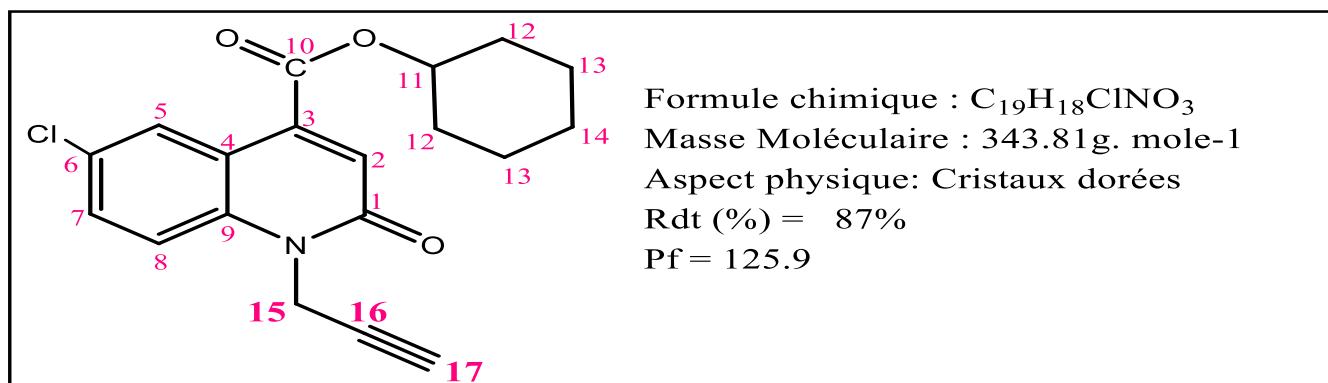
Dans un ballon de 250 ml on fait solubiliser 0.3 g d'ester -2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate a dans 10 ml de DMF, en ajoutant 1.2 équivalent d'agent alkylant, 1.2 équivalent de K₂CO₃ et 0.1 équivalent de BTBA. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 heures. Après évaporation du DMF sous pression réduite on dissout le résidu obtenu dans du dichlorométhane. Et par extraction (phase organique / phase aqueuse) on élimine des sels résiduels. La phase organique est séchée par Na₂SO₄ puis concentrée sous vide. Les composés purs ont été obtenus après séparation par chromatographie sur colonne, l'éluant utilisé : Hexane / acétate d'éthyle (3/1) et recristallisé dans dichlorométhane / hexane (1/3).

Cyclohexyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate: **5a**



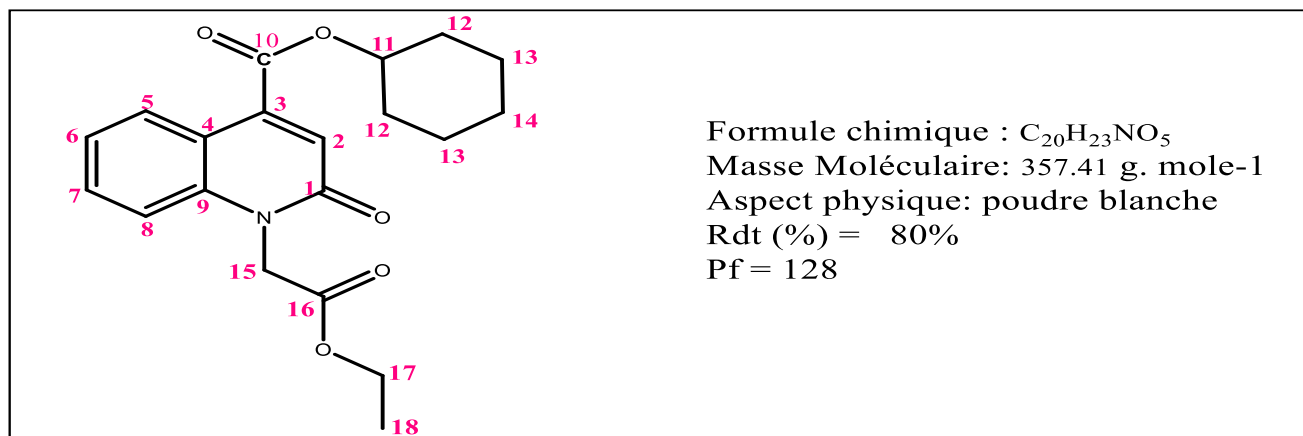
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.49(m, 2H, CH₂(14)); 1.55 (m, 4H, CH₂(13)); 1.85-2 (m, 4H, CH₂(12)); 2.3 (t, 1H, ≡CH(17)); 5.15 (d, 2H, CH₂(15)); 7.2 (s, 1H, CH(2)); 7.28 – 8.38 (m, 4H, CH_{arom}). **RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 164.69 (-CO₂); 160.61 (C=O); 127.39 (CH_{arom}(7)); 123.54 (CH_{arom}(6)); 123.09 (CH_{arom}(5)); 131.26 (CH(2)); 115.02 (CH_{arom}(8)); 74.73 (CH(17)); 72.75 (C_q(16)); 31.91 (CH₂(15)); 31.47 (2CH₂(12)); 25.27 (CH₂(14)); 23.58 (2 CH₂(13)).

Cyclohexyl 6-chloro-2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate:**5b**



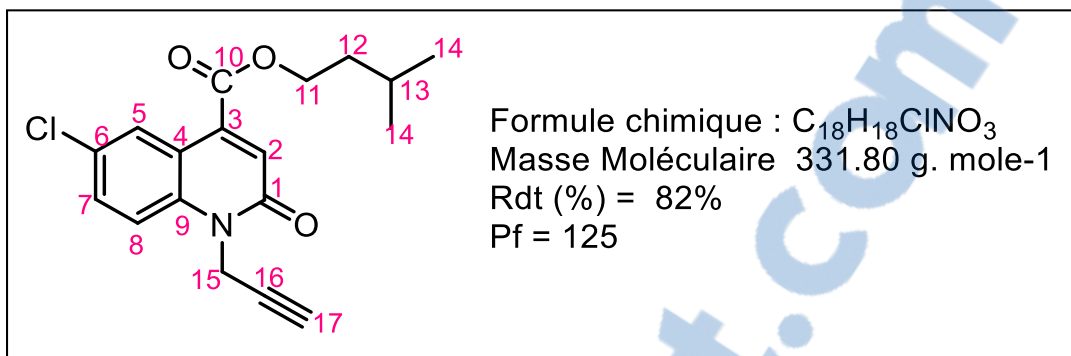
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.54(m, 2H, CH₂(14)); 1.61 (m, 4H, CH₂(13)); 1,8-2 (m, 4H, CH₂(12)); 2.3 (t, 1H, ≡CH(17)); 2.3 (m, 1H, CH(11)); 5.12 (d, 2H, CH₂(15)); 7.28 (s, 1H, CH(2)); 7.52 – 7.63- 8.48 (m, 3H, CH_{arom}).**RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 164.08 (-CO₂); 160.21 (C=O); 137.53- 128.96 (C_q(9) -C_q(4)); 128.96 (C_q,arom(6)); 126.96 (CH_{arom}(7)); 125.13 (CH_{arom}(5)); 131.25 (CH(2)); 138.73 (C_q(3)); 116.38 (CH_{arom}(8)); 76.61 (CH(11));75.01 (CH(17)); 73.15 (C_q(16)); 31.42 (2 CH₂(12)); 25.24 (CH₂(14));23.54 (3CH₂(15-13)).

Cyclohexyl 1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate:**6a**



RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.28 (t, 3H, ³JH-H = 6.8 Hz, CH₃(18));1.3(m, 2H, CH₂(14)); 1.33 (m, 4H, CH₂(13)); 1.9-2 (m, 4H, CH₂(12)); 4.25 (q, 2H, 3 JH-H = 2.1 Hz, CH₂(17)); 5.14(m, 1H, CH(11)); 5.15(s, 1H, CH₂(15)); 7.15 – 8.4 (m, 5H, CH_{arom}). **RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 167.74 (-CO₂(10)); 164.71 (-CO₂(16)); 161.21 (C=O);123.48(C_q(4)); 131.32 (CH_{arom}(7)); 127.57 (CH_{arom}(5)); 123 (CH_{arom}(6)); 113.92(CH_{arom}(8));74.72(CH(11)); 68.22 (CH₂(17)); 61.91 (CH₂(15)); 31.47(2CH₂(12)); 25.28 (CH(14)); 23.58(2 CH₂(13)); 14.13 (CH₃(18)).

Isopentyl 6-chloro-2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1, 2-dihydroquinoline-4-carboxylate **7b**

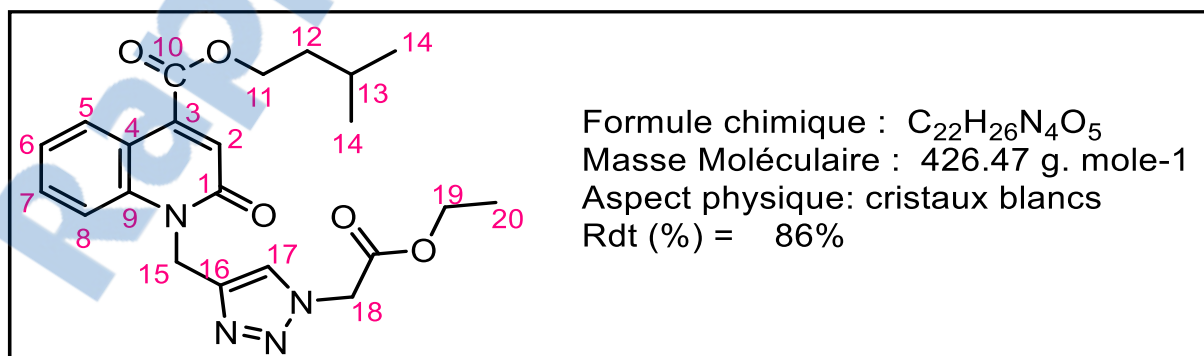


RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.012 (d, 6H, 2 CH₃(14)); 1.73 (q, 2H, CH₂(12)); 1.87 (m, 1H, CH(13)); 2.3 (t, 1H, ≡CH(17)); 4.45 (t, 2H, CH₂(11)); 5.11 (d, 2H, CH₂(15)); 8.47 (s, 1H, CH(2), CH_{arom}); 7.28 – 7.6 (m, 3H, CH_{arom}). **RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 164.7 (-CO₂); 160.11 (C=O); 138.18 -137.52- 128.99 (C_q(9) - C_q(6) -C_q(4)); 131.15 (CH(2)); 126.92 (CH_{arom}(7)); 125.32 (CH_{arom}(5)); 116.4 (CH_{arom}(8)); 37.13 (CH₂(12)); 32.09 (CH₂(15)); 25.03 (CH(13)); 22.43 (2 CH₃(14)).

4. Réaction de cycloaddition:

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 1eq du produit **7b** et 1eq d'azoture dans un mélange d'eau et d'éthanol (H₂O/ETOH) à température ambiante. On rajoute de sulfate de cuivre pentahydrate CuSO₄. 5H₂O(0.5éq) et d'ascorbate de sodium (1éq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heures, puis évaporé sous vide. De l'eau distillée est ensuite ajoutée au produit résiduel qui ensuite extrait au dichlorométhane 3 fois. La phase organique est séchée au Na₂SO₄ puis filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice. Élué par un mélange d'acétate d'éthyle/hexane (3/1).

Isopentyl 1-((1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate: **9**

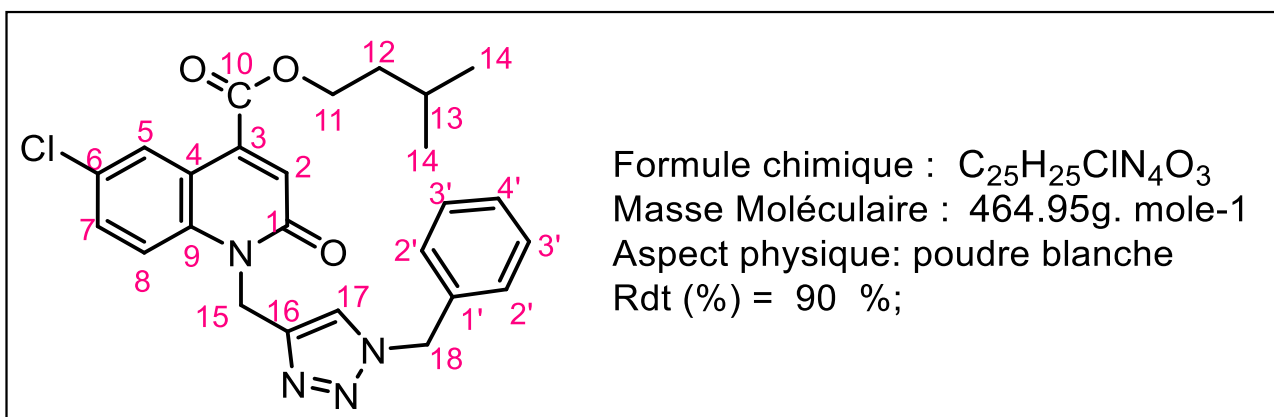


RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.89-1 (t, 6H, CH₃(14)); 1.28(t, 3H, CH(20)); 1.81 (m, 1H, CH(13)); 1.71 (t, 2H, CH₂(12)); 4.24(q, 2H, CH(19)); 4.48 (t, 2H, CH₂(11)); 5.1 (s, 2H, CH₂(15)); 5.65 (s, 2H, CH₂(18)); 7.8 (s, 1H, CH(17)); 7.2 - 8.31 (m, 9H, CH_{arom}).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 165.69(-CO₂); 161.30(C=O); 115.54-131.55 (8C, CH_{arom}); 64.72 (CH₂(11)); 50.91 (CH₂(18)); 38.57 (CH₂(15)); 37.19 (CH₂(12)); 25.03 (CH₂(13)); 22.44 (CH₃(14)).

Isopentyl 1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-6-chloro-2-oxo 1,2dihydroquinoline-4-carboxylate:

10

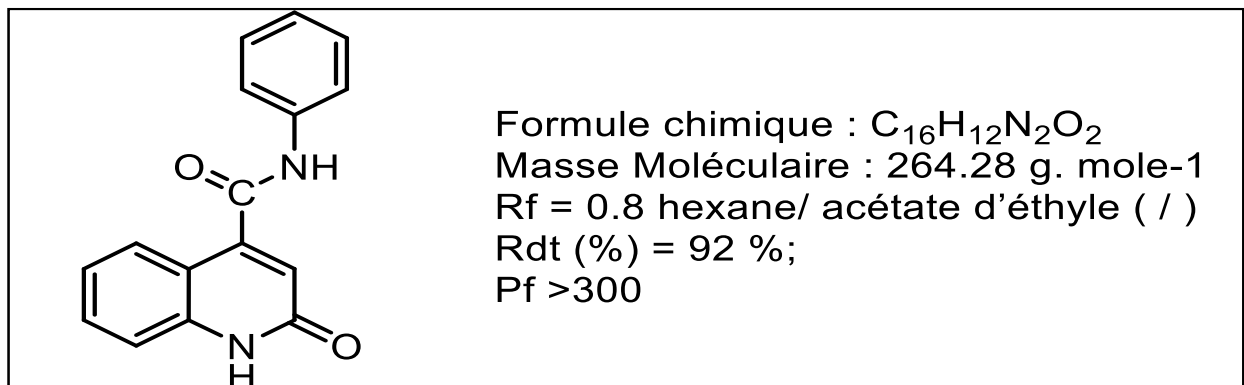


RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.98-1 (t, 6H, CH₃(14)); 1.72 (m, 1H, CH(13)); 1.61 (t, 2H, CH₂(12)); 4.42 (t, 2H, CH₂(11)); 5.45 (s, 2H, CH₂(15)); 5.59 (s, 2H, CH₂(18)); 8.4 (s, 1H, CH(17)); 7.51 - 8.4 (m, 9H, CH_{arom}). **RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 164.79 (-CO₂); 160.89 (C=O); 117.89-138.14 (15C, CH_{arom}); 64.92 (CH₂(11)); 54.36 (CH₂(18)); 38.75 (CH₂(15)); 37.14 (CH₂(12)); 25.09 (CH₂(13)); 22.42 (CH₃(14)).

5. Action des dérivés d'aniline:

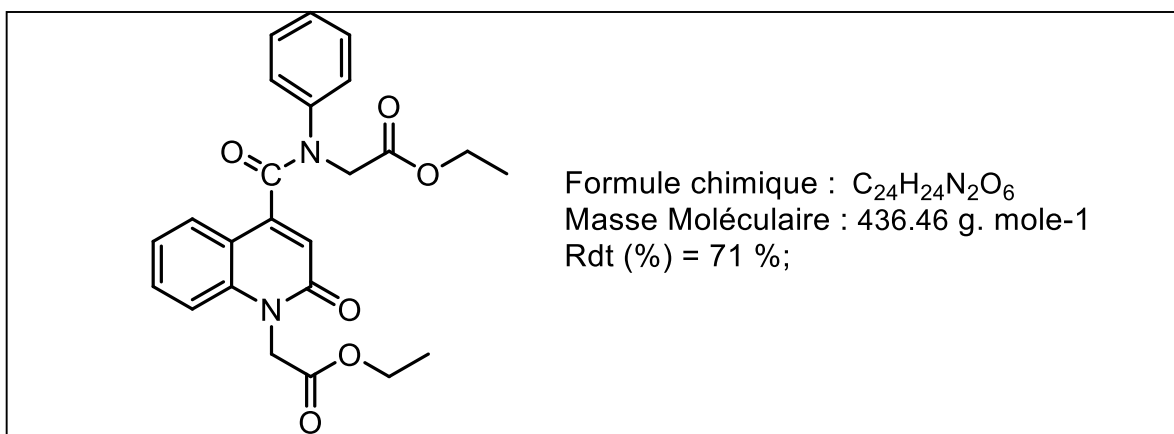
Sur (1 g, 5.29 mmol) du produit **2a** on ajoute 10 ml du chlorure de thionyle et le mélange est porté à reflux pendant 2h. L'excès de chlorure de thionyle a été éliminé, puis ce produit a été utilisé immédiatement pour l'étape suivante sans aucune purification. Ensuite on a ajouté au chlorure d'acyle (g 83 mmol) aniline dans 10 ml du chloroforme à 0°C. Le mélange réactionnel a été laissé à température ambiante pendant 2 heure. Le mélange est purifié par recristallisation (DMSO /H₂O).

2-oxo-N-phényl-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide:11



RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 6.93 (s, 1H, CH_{arom}); 7.15 (t, 1H, CH_{arom}); 7.22 (t, 1H, CH_{arom}); 7.38 (m, 3H, CH_{arom}); 7.56 (td, 1H, 4 J_{H-H} = 1.1 Hz, CH_{arom}); 7.73 (t, 1H, CH_{arom}) 10.74 (s, 1H, NH); 12.02 (s, 1H, NH). **RMN¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm):** 164.77 (COOH), 161.82 (C=O), 146.48 (C_q), 139.68-138.93 (C_q-C_q), 131.49 (CH_{arom}), 129.31 (2 CH_{arom}), 126.17 (CH_{arom}), 124.76 (CH_{arom}), 122.79 (CH_{arom}), 120.48 (2 CH_{arom}), 120.33 (CH_{arom}), 116.47 (C_q), 116.24 (CH_{arom}).

Ethyl 2-(4-((2-ethoxy-2-oxoethyl) (phenyl)carbamoyl) -2-oxoquinolin-1(2H) -yl)acetate:12



RMN 1H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.18 (t, 3H, CH₃), 1.36 (t, 3H, CH₃), 4.16 (q, 2H, CH₂), 4.32 (q, 2H, CH₂), 4.65 (s, 2H, OCH₂), 4.97 (s, 2H, OCH₂), 6.49 (s, 1H, CH), 7.03-8.08 (m, 9H, CH_{arom}). **RMN**

^{13}C (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 168.55 (C=O), 167.72 (C=O), 167.20 (C=O), 160.71 (C=O), 145.45 (Cq), 141.67-139.29 (Cq-Cq), 131.39 (CH_{arom}), 129.58 (2CH_{arom}), 128.42 (CH_{arom}), 127.63 (2CH_{arom}), 127.31 (2CH_{arom}), 123.01 (CH_{arom}), 119.47 (CH_{arom}), 118.19 (Cq), 113.81 (CH_{arom}), 61.77 (CH_2), 61.73 (CH_2), 51.53 (CH_2), 43.79 (CH_2), 14.21 (CH_3), 14.05 (CH_3).

CONCLUSION GENERALE

Le travail présenté dans ce mémoire concerne la synthèse des dérivés de la quinoléine, qui occupent une place appréciable dans plusieurs domaines, précisément sur les plans pharmaceutiques et thérapeutiques en tant qu'antibiotiques, antalgiques, anti-tumoraux, anti-inflammatoires et ils font toujours l'objet de recherches avancées.

L'objectif principal de ce travail est la synthèse de nouvelles molécules à base de la quinoléine susceptible de posséder une activité biologique.

Dans le premier chapitre nous avons présenté l'intérêt biologique de la quinoléine et ses dérivés, ainsi qu'un aperçu complet des différentes méthodes de synthèses décrites dans la littérature.

Dans un deuxième chapitre nous avons présenté le travail effectué au sein du laboratoire. D'abord nous avons préparé quelques acides carboxyliques quinoléiniques originaux, en une étape à partir de l'isatine et ses dérivés nous avons ensuite synthétisé quelques esters quinoléiniques également originaux par une première étape d'estérification après on a procédé à des alkylations en utilisant différents agents alkylants.

Nous avons pu effectuer la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire en deux étapes qui sont la préparation de l'azoture et ensuite la réaction de ce dernier avec les dérivés quinoléiniques.

Le composé 2-oxo-N-phényl-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide a été obtenu en deux étapes, la première consiste à transformer l'acide carboxylique quinoléinique en chlorure d'acyle suivie d'une acylation de l'aniline ensuite nous avons passé à la réaction d'alkylation par le bromoacétate d'éthyle.

L'ensemble des réactions utilisées tout au long de notre travail sont des réactions simples qui se déroulent dans des conditions relativement douces et sans précautions particulières et les rendements sont globalement satisfaisants.

Toutes les structures des molécules préparées ont été élucidées par les méthodes classiques d'analyse RMN ^1H , RMN ^{13}C .

Le présent travail ouvre de perspectives intéressantes : les esters quinoléiniques alkylés peuvent être testés biologiquement, ainsi qu'ils peuvent subir une réaction de saponification et servir par la suite à la préparation des molécules élaborées, ils peuvent aussi subir des tests d'activité biologique, à des acylations régiosélectives des quinoléines N-oxydes catalysés par palladium (schéma 15) [54], et à la réalisation des réactions des quinoléines à partir de la chimie de coordination (réaction de Suzuki) (schéma 16).

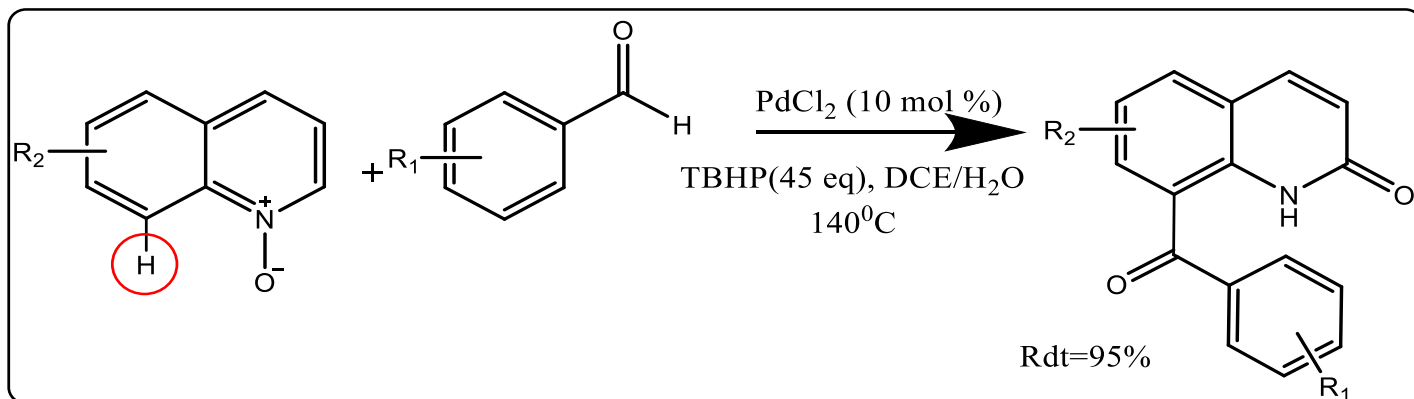


Schéma 15: Exemple d'une acylation régiosélective des quinoléines N-oxydes .

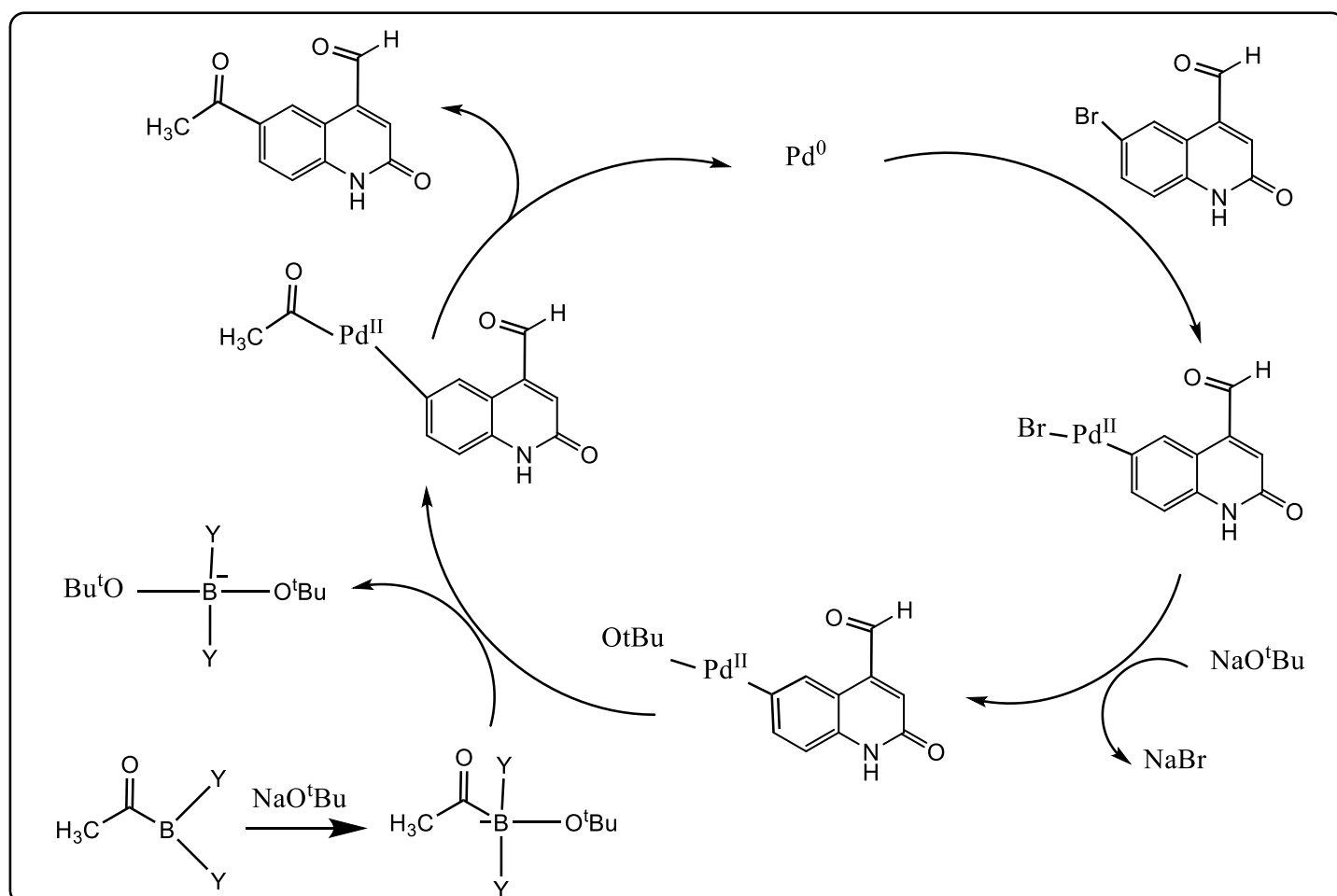


Schéma 16 : Exemple d'une réaction de suzuki réalisée sur la quinoléine.

ABSTRACT

Quinolines are heterocyclic systems, which are within the structure of a wide variety of natural products. Their importance is related to their pharmacological properties and their therapeutic effectiveness in varied domains that is why a large part of the research activity of our laboratory revolves around the preparation of a varied range of original molecules containing the quinoleic motif.

In this context, we were interested in the synthesis of derivatives from quinoline likely to present a biological activity.

The first chapter presents the biological interest of quinoline and its derivatives, as well as some methods of synthesis described in the literature.

The second chapter presents different reactions carried out on 2-oxo-1, 2-dihydroquinoline-4-carboxylic acid and we proceeded to an alkylation of quinoline esters by different alkylating agents as well as the preparation of a new derivative 2-oxo-N-phenyl-1,2-dihydroquinoline-4-carboxamide with excellent yield on the latter we dialkylated with ethyl bromoacetate under the conditions of phase transfer catalysis. Finally, a 1,3-dipolar cycloaddition reaction carried out by a selective method with one product (1, 4) was confirmed by ^1H NMR and ^{13}C NMR.

The reactions lead to the expected products with good yields and the structures of the various compounds are determined by the usual spectroscopic methods.

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

Functionalised compounds.

Key words: Quinoline derivatives, quinoline esters, dialkylation, NMR.

REFERENCES:

- [1] A.B. Battersby and B.J.T. Harper, *J. Chem. Soc.* 3526.(1962)
- [2] F.E. Halin, Ed.Antibiotics. *Springer-Verlag, New York*, 353.(1979)
- [3] N. M. Beyens, C. Guy, M. Ollagnier. Réunion de la Société Française de Pharmacologie 2, Nancy, FRANCE, , 54.(1999)
- [4]:Foley, M.Tilley, *L. Int. J. Parasitol.*27, 231, (1997)
- [5]: Foley, M. Tilley, *L. Pharmacol. Ther.* 79, 55.(1998)
- [6]: Biamonte, M. A. Wanner, J. Le Roch, K. G. Bioorg. *Med. Chem. Lett.* 23, 2829.(2013)
- [7] : P. Dorosz, *2guide pratique des médicaments²,23e Edition*, Ed Maloine, Paris , P 390. (2003)
- [8]: V.K. Agrawal, S.B. Tang, M.W. Wolowyk, E.E. Knaus, *Drug. Des. Deliv.* **6**, 101.(1990)
- [9]"8-Hydroxyquinoline Safety Data". *Oxford University*
- [10] Chillar A. K., Arya P., Mukherjee C., Kumar P., Yadav Y., Shorma A.K., Yadav V.,Gupta J., Dabur R., Jha H.N., Watterson A.C., Parmar V. S., Prasad A.K., *Bioorg. &Med.Chem.*14, 973.(2006)
- [11]-B.S.Lindsay, L R.Barrows and B.R. Copp; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 5;739. (1995)
- [12] Mosher H S, Yanko W H, Whitmore F C, *Org. Synthesis*, 568.(1955)
- [13]: P. R. Mc Guirk, M. R. Jefson, D. D. Mann, N. C. Eliot, P. Chang, *J. Med. Chem.* 35, 611.(1992)
- [14] [11] Xu, Z.; Zhang, S.; Gao, C.; Zhao, F.; Lv, Z. S.; Feng, L. S. *Chin Chem Lett*, **28**, 159.(2017)
- [15] Sriram, D.; Yogeewaria, P.; Basha, J. S.; Radha, D. R.; Nagaraja, V. *Bioorg Med Chem*,**13**, 5774.(2005)
- [16] Xu, Z.; Qiang, M.; Lv, Z. S. *Asian J Chem*, **29**, 1039.(2017)
- [17] 12. Sun X., Chen W.D., Wang Y.D. *β -Amyloid: The key peptide in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Front. Pharmacol.* **6**;221. doi: 10.3389/fphar.2015.00221. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].(2015)
- [18]Sharma AK, Pavlova ST, Kim J, Finkelstein D, Hawco NJ, Rath NP, Kim J, *Mirica LMJ Am Chem Soc.* **134(15)**:6625-36.(2012 Apr 18)
- [19]Viana da Silva S, Haberl MG, Zhang P, Bethge P, Lemos C, Gonçalves N, Gorlewicz A, Malezieux M, Gonçalves FQ, Grosjean N, Blanchet C, Frick A, Nägerl UV, Cunha RA, Mülle CNat Commun.; **7**;11915.(2016 Jun 17)
- [20]Shao H, Mi Z, Ji WG, Zhang CH, Zhang T, Ren SC, Zhu ZR*Neurochem Res*; 40(11):2365-73.(2015 Nov)

- [21] *Preparation of 4-Flexible Amino-2-Arylethenyl-Quinoline Derivatives as Multi-Target Agents for the Treatment of Alzheimer's Disease.* Xiao-Qin Wang, * Chu-Ping Zhao, Long-Cheng Zhong, De-Ling Zhu, De-Hao Mai, Mei-Gui Liang, and Ming-Hua He* . (2018 Nov 27)
- [22]. S. F. Varol, S. Sayin, S. Eymur, Z. Merdan, and D. Ünal, *Org. Electron.* **13**, 25 .(2016)
- [23]T. Serevicius, P. Adomėnas, O. Adomėnienė, K. Karpavičius, J. Bucevicius, R. Komskis, G. Kreiza, V. Jankauskas, K. Kazlauskas, and S. Juršenas, *Dyes Pigm.* 122, 147 .**24**.(2015)
- [24] Chanda, T.; Verma, R.K.; Singh, M.S. *Chem. Asian J*, **7**, 778–787.(2012)
- [25]-A. Albert; the Acridines, Edward Arnold Publishers Ltd, London, 2nd edition;434-467. (1966)
- [26]-M.Demeunynck, F.Charmantray, A. Martelli; *Current Pharmaceutical Design* **7**;1703-1724.(2001)
- [27]M. Demeunynck;*Expert Opinion on Therapeutic Patents***14**;55-70. (2004)
- [28]G.J.Finlay, G.J.Atwell, B.C. Baguley; *Oncology Research***11**;249-254. (1999)
- [29] Mandewale, M. C., Patil, U. C., Shedge, S. V., Dappadwad, U. R., & Yamgar, R. S. (2017). A review on quinoline hydrazone derivatives as a new class of potent antitubercular and anticancer agents. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*,**6(4)**, 354-366. doi:10.1016/j.bjbas.(2017.07.005)
- [30] Tseng, C.-H., Tung, C.-W., Peng, S.-I., Chen, Y.-L., Tzeng, C.-C., & Cheng, C.-M. *Discovery of Pyrazolo[4,3-c]quinolines Derivatives as Potential Anti-Inflammatory Agents through Inhibiting of NO Production. Molecules*, **23(5)**, 1036. (2018)
- [31]-M.E.Wall, M.C.Wani, C. E.Cook, K.H.Palmer, A.T.MacPhail, G.A. Sim;*Journal of the American Chemical Society***88**;3888-3890. (1966)
- [32]-W. Du;*Tetrahedron***59**;8649-8687. (2003)
- [33]-Y. H.Hsiang, R.Hertzberg, S.Hecht, L.F. Liu; *Journal of Biological Chemistry* **260**;14873-14878. (1985)
- [34]-A.Fournet, A.A.Barrios, V.Munoz, R.Hocquemiller, A.Cavé, J.Bruneton; *Antimicrobial Agents and chemotherapy***37**;859. (1993)
- [35]-A. Fournet, R. Hocquemiller, F. Roblot, A. Cavé, P. Richomme, J. Bruneton; *Journal of Natural Products***56** ;1547-1552. (1993)
- [36]-A. Fournet, J. C. Gantier, A. Gautheret, L. Leysalles, M. H. Munos, J. Mayrargue, H. Moskowitz, A. Cavé, R. Hocquemiller; *Journal of Antimicrobial Chemotherapy***33**;537-544. (1994)
- [37]-C.S. Lee, N. Choy, C. Park, H. Choi, Y.C.Son, S. Kim, J.H. Ok, H. Yoon, S.C. Kim; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **6**; 589-594. (1996)

- [38]Fournet, A.; Barrios, A.; Muñoz, A. V.; Hocquemiller, R.; Roblot, F.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J. *Phyt. Res***8**, 174-178. (1994)
- [39]-J. Kobayashi, J. Cheng, H. Nakamura, Y. Ohizumi, Y. Hirata, T. Sasaki, T. Ohta, S. Nozoe; *Tetrahedron Letters* **29**;1177-1180.(1988)
- [40]-C. Christopherson; in the *Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*. A. Brossi, editor; Academic Press, Inc., New York,**24**;25-111. (1985)
- [41]-C. Eder, P. Schupp, P. Proksch, V. Wray, K. Steube, C. E. Müller, W. Frobenius, M. Herderich, RW Van Soest; *Journal of Natural Products***61**; 301-305.(1998)
- [42]-B.S. Lindsay, L R. Barrows and B.R. Copp; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters***5**;739-742. (1995)
- [43] Manske R H F, Kulka M, *Org. React.* 7.(1953)
- [44] Manske R H F, Kulka M, *Org. React.* 59. (1953)
- [45] Laucr W M, Kaslow C E, *Org. Synthesis*, 580, 1955.
- [46]P. Friedlander, *Ber.* 15, 2572.(1882)
- [47] Calaway P K, Henze H R, *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 1355, 1939. *University of Science and Technology*, Xianning, published in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). (2018)
- [48]Heindel N D, Brodof T A, Kogelschatz J E, *J. Het. Chem.*, 3, 222.(1966)
- [49] (en) Rolf Huisgen, « 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future », *Angewandte Chemie International Edition*, **2**, 565–598.(1963)
- [50] I. Fichtali, M. Chraïbi, F. El Aroussi, A. Ben-tama, E.M. El Hadrami, K.F. Benbrahim, S. Stiriba., *Synthesis of some 1,2,3-triazoles derivatives and evaluation of their antimicrobial activity*, *Der Pharma Chem*,**8**, 236–242.(2016)
- [51] I. Fichtali, W. Laaboudi, E.M. El Hadrami, F. ElAroussi, A. Ben-Tama, M. Benlemlih, S. Stiriba., *Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel benzophenone derived 1,2,3-triazoles*, *J. Mater. Environ. Sci*, **7**, 1633–1641.(2016)
- [52] I. Gaamoussi, I. Fichtali, A. Ben Tama, E.M. El Hadrami, D. Armentano, G. De Munno, M. Julve, S.-E. Stiriba, , *J. Mol. Struct.* 1048, 130–137.(2013)
- [53] Bokor, E.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsak, L. , *Bioorg. Med. Chem.* 18, 1171-1180.(2010)
- [54]Chen, X., Cui, X., & Wu, Y. “One-Pot” Approach to 8-Acylated 2-Quinolinones via Palladium-Catalyzed Regioselective Acylation of Quinoline N-Oxides. *Organic Letters*, **18**(10), 2411–2414. (2016).