

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



Ministère De L'enseignement Supérieur
Et De La Recherche Scientifique
Université Mohamed Seddik Ben Yahia- JIJEL
Faculté des Sciences Exactes & Informatique
Département de Chimie



THÈSE

Présentée pour obtenir le diplôme de Doctorat en Sciences

Spécialité : Chimie

Option : Chimie organique

Par

BELFERDI Fatiha

THEME

Variations méthodologiques autour de la quinoléine

Soutenue le 20 Avril 2017

Devant le jury:

Président	KHELILI Smail	Pr. U. M. Seddik Ben Yahia-Jijel
Directrice de Thèse	MERABET Naima	M. C. A. U. M ^{ed} Seddik Ben Yahia-Jijel
Examineur	BOUCHEMMA Ahcene	Pr. U. Larbi Ben M'hidi-Oum.El.Bouaghi
Examineur	AKKAL Salah	Pr. U. Constantine 1
Examineur	SEGHIRI Ramdane	Pr. U. Constantine 1
Examineur	BELGHOBSI Mabrouk	M. C. A. U. M ^{ed} Seddik Ben Yahia-Jijel
Invité	BELKHIRI Lotfi	Pr. U. Constantine 1

A la mémoire de mon père ...

&

A la mémoire de mon frère ...

Remerciements

Je remercie avant tout, évidemment, Dieu tout puissant pour m'avoir donné la force, le courage et la foi qui m'ont permis de finaliser cette thèse dans les meilleures conditions.

*Pour ses compétences, ses précieux conseils de tout ordre, sa disponibilité, sa rigueur scientifique, sa grande motivation pour le sujet tout au long de ces années, son grand amour pour la science et son franc parlé, je remercie tout particulièrement Madame **MERABET Naima**, ma directrice de thèse.*

*Sincères remerciements à Monsieur **KHELILI Smail**, Professeur à l'Université de Jijel pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse.*

*Je suis très sensible à l'honneur que me font Messieurs, **AKKAL Salah**, Professeur à l'Université de Constantine 1, **SEGHIRI Ramdane**, Professeur à l'Université de Constantine 1, et **BOUCHEMMA Ahcene**, Professeur à l'Université d'Oum El Bouaghi en acceptant de juger ce travail. Je suis très heureuse de bénéficier de leurs recommandations et je tiens à leur exprimer ma sincère reconnaissance pour cette marque d'intérêt.*

*Un grand merci également à Monsieur **BELGHOBSSI Mabrouk**, Maître de conférences à l'Université de Jijel, qui a toujours manifesté à mon égard sympathie et bienveillance. Qu'il trouve ici l'expression de mes remerciements les plus sincères pour avoir accepté de faire partie de ce jury.*

*J'aimerais aussi remercier vivement Monsieur **BELKHIRI Lotfi**, Professeur à l'Université de Constantine 1, pour sa précieuse contribution à l'étude théorique dans la première partie de ma thèse, pour le temps qu'il m'a consacré et ses efforts déployés. Je le remercie également pour ses encouragements, sa gentillesse et les conseils qu'il m'a prodigués.*

*Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur **Gilles HANQUET**, Directeur de recherche à l'Université de Strasbourg, pour m'avoir fait l'honneur de*

m'accueillir au sein de son laboratoire afin d'y effectuer un travail expérimental et des analyses spectrales. Je lui dois beaucoup et lui serai éternellement reconnaissante pour son humanisme.

*Mes remerciements vont également à Monsieur **Armen PANNASIAN**, chargé de recherche à l'université de Strasbourg, pour sa bonne humeur, sa gentillesse, sa disponibilité et la réalisation des spectres RMN et IR.*

*J'exprime ma profonde gratitude à Monsieur **ZERTAL Abdennour**, Professeur à l'Université de Constantine 1, pour son aide, ses précieux conseils, sa sympathie et sa disponibilité.*

*Je remercie Madame **ROULA Sadjia**, Maître de conférences à l'Université de Jijel, pour avoir accepté de participer aux tests antibactériens de certaines de mes molécules.*

*Mes vifs remerciements vont également à Monsieur **MENHOUR Boudjema**, Docteur à l'Université de Rennes pour ses encouragements, ses sages conseils tout au long de ma thèse, ainsi que la réalisation de quelques analyses spectrales.*

*Je remercie aussi mes collègues de laboratoire, les jeunes chercheurs **Bachir Douara, Djamila Kimouche, Meryem Chemchem, Karima Boussafi, Tahar Habila et Med Zakaria Stiti** pour toute leur aide et leur soutien.*

Je ne manquerai pas également d'associer à ces remerciements tous mes collègues enseignants du département de génie des procédés de l'Université de Jijel sans qui je n'aurai pas autant apprécié ces années d'enseignement.

Ce travail a été réalisé au laboratoire de chimie organique du Département de génie des procédés à la Faculté des sciences et techniques, au laboratoire de chimie organique du Département de chimie à la Faculté des sciences exactes et informatiques et au laboratoire de Pharmacologie et de Phytochimie de l'Université de Jijel. Je tiens donc à remercier tout le personnel de ces trois laboratoires.

*Et enfin, je remercie ma famille : j'adresse mes remerciements à mes deux frères « **Farid et Azzedine** », mes deux sœurs « **Nora et Farida** », mes nièces et mes neveux, pour leur soutien à l'accomplissement de cette thèse.*

*Un remerciement particulier à ma nièce l'Alsacienne **Amel Belferdi** pour les corrections et commentaires constructifs qu'elle a apporté à ce manuscrit.*

*Un remerciement également **tout particulier** à mes deux enfants « **Tesnime** » et « **Mohamed Zakaria** » qui ont été ma lumière dans les moments les plus sombres.*

*Je dis également merci à mon mari « **Mohamed** », qui a fait preuve de beaucoup de patience, qui m'a toujours soutenu durant toutes ces années.*

*Enfin je termine par remercier celle que j'ai de **plus chère**, ma **Mère**, à qui je souhaite une longue vie...*

Liste des abréviations

AcONa	Acétate de sodium
Ac ₂ O	Anhydride acétique
AcOEt	Acétate d'éthyle
Ar	Aromatique
ATCC	American Type Culture Collection
B3LYP	Becke, les 3 paramètres de Lee, Yang et Parr
°C	Degré Celsius
Cq	Carbone quaternaire
CCM	Chromatographie sur couche mince
CTAB	Cetyltriméthylammonium bromide
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2] octane
DCM	Dichlorométhane
DFT	Density Functional Theory
DMF	N, N-diméthyle formamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
	Déplacement chimique
Eq	Équivalent
Et	Éthyle
Et ₃ N	Triéthylamine
J	Constante de couplage
HR	Haute résolution
IR	Infrarouge
MeOH	Méthanol
mg	Milligramme
mL	Millilitre
mn	Minute
MHz	Mégahertz
MS	Spectroscopie de masse
MO	Micro onde

Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium
NOE	Effet Overhauser Nucléaire
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORS	Observatoire Régionale de la Santé
POCl ₃	Oxychlorure de phosphore
PPA	Acide polyphosphorique
ppm	Parties par million
p-TSA	Acide para toluène sulfonique
Ph	Phényle
Py	Pyridine
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SM	Spectrométrie de masse
Tfus	Température de fusion
THF	Tétrahydrofurane
TA	Température ambiante.
TMS	Tétraméthylsilane
TZP	Triple zéta de Polarisation
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
W	Watt
μl	Micro litre
	Chauffage à température de reflux

Généralités expérimentales

Spectrométrie de Résonance Magnétique (RMN)

Les spectres ont été enregistrés sur des appareils à transformée de Fourier : Brüker avance (250, 300, 400, 450 et 500 MHz) au département de Chimie de l'université Constantine 1, ECPM de l'université de Strasbourg (France) et au centre d'analyse Spectropole-Campus Scientifique de Saint Jérôme de l'université de Marseille (France).

Les positions des pics (déplacement chimique) sont données en échelle et exprimées en partie par millions (ppm), le TMS est utilisé comme référence interne ($\delta = 0$). Les spectres sont enregistrés dans le CDCl_3 ou le DMSO (sauf indication contraire). Les notations suivantes sont utilisées: **s**: singulet, **s_L**: singulet large, **d**: doublet, **t**: triplet, **q**: quadruplet, **quint**: quintuplet, **sext**: sextuplet, **m**: multiplet, **dd**: doublet dédoublé, **td**: triplet dédoublé, **ddd**: doublet de doublet dédoublé.

Spectrométrie Infrarouge (IR)

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Shimadzu F IR-8201 au laboratoire de pharmacologie et phytochimie, au laboratoire MPCA du département de Génie des Procédés de l'université Jijel, et sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer muni d'un dispositif ATR (Attenuated Transmitted Reflectance) à l'université de strasbourg (France). Les nombres d'onde d'absorption sont donnés en cm^{-1} .

Spectrométrie de masse et analyse élémentaire

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre à haute résolution « Bruker Daltonics micr OTOF » au service de spectrométrie de masse du département de chimie de l'université de Strasbourg (France). Les analyses élémentaires sur un appareil Flash 2000, au service de la micro analyse du département de chimie de l'université de Strasbourg (France) et au centre d'analyse Spectropole-Campus Scientifique de Saint Jérôme de l'université de Marseille.

Technique des micro-ondes

Les irradiations MO ont été réalisées dans un four micro onde domestique (Samsung GE614ST). Cependant, l'emploi d'un four domestique ne donne pas d'indications sur les paramètres de pression et de température. Les résultats des réactions par micro-ondes que nous présentons dans ces travaux sont présentés sans indications de température.

Points de fusion

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et/ou d'un appareil pour point de fusion à capillaire «Büchi Melting Point M-560» du laboratoire de pharmacologie et phytochimie de l'université Jijel, et n'ont pas été corrigés.

Chromatographies

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice Merck 60 (230-400 Mesh). Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (Merck 60 F254, épaisseur : 0.2 mm) et ont été révélées par une lampe UV (254 -264 nm).

DFT (et logiciels utilisés)

Au plan théorique et calcul, nous avons mis en œuvre, la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) qui s'est avérée particulièrement avantageuse et bien adaptée au calcul des propriétés et structures moléculaire. Nous avons utilisé le code ADF (Amsterdam Density Functional) et la méthode B3LYP/TZP basée sur la fonctionnelle hybride B3LYP dont la performance dans l'étude des systèmes organiques est bien établie. La visualisation graphique 3D est menée au moyen du programme auxiliaire ADFGUI. Les fréquences de vibrations ont été calculées pour l'état fondamental pour s'assurer des minimas locaux. Ces calculs théoriques ont été effectués par le Professeur **BELKHIRI. L** au laboratoire URCHEMS, du Département de Chimie, Université de Constantine 1.

Table des matières

Introduction générale	1
Chapitre I : Méthodes de synthèse et intérêts biologiques des dérivés de la quinoléine	
Un peu d'histoire	3
I. 1. Méthode de synthèse des quinoléines	4
I. 1. 1. Anciennes méthodes	4
I. 1. 1. 1. A partir de l'aniline	4
I. 1. 1. 2. A partir de l'aniline ortho substituée	5
I. 1. 2. Méthodes récentes	7
I. 1. 2. 1. Réactions assistées par micro-ondes	7
I. 1. 2. 2. Réactions catalysées	7
I. 1. 2. 3. Réactions multi composants	10
I. 1. 2. 4. Réactions assistées par ultrasons	11
I. 1. 3. Autres méthodes	11
I. 2. Intérêts biologiques des dérivés quinoléiques	12
I. 2. 1. Activité anti-malarique	12
I. 2. 2. Activité antiparasitaire	14
I. 2. 3. Activité antibactérienne	15
I. 2. 4. Activité anti-inflammatoire	17
I. 2. 5. Activité antalgique	17
I. 2. 6. Activité vasodilatatrice	18
I. 2. 7. Activité anti-arythmique	18
I. 2. 8. Activité anti leishmaniose	19
I. 2. 10. Activité anti- Alzheimer	20

I. 2. 11. Activité anti cancéreuse	21
I. 2. 12. Activité anti-cholestérol	23
I. 2. 13. Activité anti tuberculose	23
I. 2. 14. Activité antivirale	25
I. 2. 15. Activité anti-dépressive	25
I. 2. 16. Activité contre l'insuffisance cardiaque	26
I. 2. 17. Utilisation des dérivés quinoléiques en médecine vétérinaire	26
I. 3. Utilisation des dérivés quinoléiques en agrochimie	27
I. 4. Application des dérivés quinoléiques comme Inhibiteurs de la corrosion	28
I. 5. Conclusion	28

**Chapitre II : Déméthylation régiosélective des dérivés de la quinoléine
une rationalisation DFT**

II. 1. Introduction	29
II. 2. Déméthylation par les acides de Lewis (AX_3)	29
II. 2. 1. Déméthylation par BBr_3	29
II. 2. 2. Déméthylation par $AlCl_3$	31
II. 2. 3. Déméthylation par les liquides ioniques	33
II. 2. 4. Déméthylation par $BeCl_2$	33
II. 2. 6. Déméthylation par MgI_2	34
II. 3. Déméthylation par les acides de Bronsted	35
II. 3. 1. Déméthylation par HCl	35
II. 3. 2. Déméthylation par HBr	36
II. 3. 3. Déméthylation par HI	37
II. 4. Autre méthodes	38
II. 5. But et objectif du travail	38

II. 6. Résultats et discussion	39
II. 6. 1. Préparation du 3-méthoxy phényle acétamide <u>2</u>	39
II. 6. 2. Préparation du 3-carbaldéhyde-2-chloro-7-méthoxy quinoléine <u>3</u>	40
II. 6. 3. Préparation du 3-carbaldéhyde-2,7-diméthoxy quinoléine <u>4</u>	41
II. 6. 4. Déméthylation par le BBr ₃	41
II. 6. 5. Utilisation d'autres systèmes de déméthylation	42
II. 6. 6. Transformation du (CHO) en (CN)	44
II. 6. 6. 1. Déméthylation du 2,7-diméthoxyquinoléine-3-carbonitrile	46
II. 7. Analyse théorique	48
II. 7. 1. Optimisation des géométries moléculaires	48
II. 7. 2. Analyse de structure électronique	49
II. 7. 3. Analyse énergétique	50
II. 8. Conclusion	53
II. 9. Partie expérimentale	54

Chapitre III : Préparation par chauffage conventionnel et par micro-onde de nouveaux précurseurs synthétiques

III. 1. Aperçu sur la technique micro-onde	62
III. 2. But et objectif du travail	64
III. 3. Résultats et discussion	67
III. 3. 1. Préparation des dérivés des -aminoénone <u>2</u>	67
III. 3. 2. Préparation des dérivés -cétoester anilide <u>3</u> et <u>4</u>	70
III. 3. 3. Préparation des dérivés de cinnamanilides <u>5</u>	73
III. 3. 4. Préparations des dérivés des acétanilides <u>6</u>	75
III. 4. Tentatives de préparation de nouveaux dérivés de la quinoléine	76
III. 4. 1. Première tentative: cyclisation par H ₂ SO ₄	76

III. 4. 2. Deuxième tentative : cyclisation par H ₃ PO ₄	77
III. 4. 3. Troisième tentative : cyclisation par la méthode de wang	77
III. 5. Conclusion	81
III. 6. Partie expérimentale	82

Chapitre IV : Effets des micro-ondes sur le réarrangement de Claisen dans la synthèse de nouvelles quinoléines

IV. 1. Le réarrangement sigmatropique	105
IV. 2. Le réarrangement de Claisen	106
IV. 3. But et objectif du travail	109
IV. 4. Résultats et discussion	109
IV. 4. 1. Préparation des dérivés 2-Méthylquinoléine carboxylique	109
IV. 4. 1. 1. Préparation des deux dérivés <u>1</u> et <u>2</u>	111
IV. 4. 1. 2. Préparation du 2,3-diméthylquinoléine-4-carboxylique <u>3</u> et 2-éthylquinoléine-4-carboxylique <u>4</u>	111
IV. 4. 1. 3. Préparation du 3-(éthoxycarbonyl)-2-méthyl-4-carboxylique <u>5</u>	113
IV. 4. 2. Estérification des quinoléines	113
IV. 4. 3. Préparation des N-Oxydes	115
IV. 4. 4. Préparation des dérivés 2-(acéthoxyméthyl) quinoléine	117
IV. 5. Tests antibactériens	119
IV. 6. Conclusion	120
IV. 7. Partie expérimentale	121
Conclusion générale	143
Références bibliographiques	145
Annexe	155

Introduction Générale

Introduction générale

Aujourd'hui des millions de personnes sont exposées au paludisme et à la leishmaniose (une des six maladies parasitaires majeures) dans un grand nombre de pays sous développés. La tuberculose continue à tuer chaque année des milliers de malades à travers le monde [OMS, 2014].

Face à ces fléaux et bien d'autres encore, les chimistes organiciens se sont vus dans le devoir de développer et de synthétiser de nouvelles molécules pour lutter contre ces menaces, grâce aux nouvelles méthodologies de synthèse [Madapa et coll., 2008].

Les Quinoléines sont des composés hétérocycliques qui forment la structure de base d'un grand nombre de produits naturels et synthétiques, ayant des caractéristiques biologiques et thérapeutiques très utiles [Eicher et coll., 2003]. Plusieurs médicaments (antibiotiques, anti-malariques, anti leishmaniose, anti-tuberculose, anti-inflammatoire, ...) commercialisés comportent dans leurs structure un noyau quinoléique [Anjali et coll., 2016; Marella et coll., 2013].

L'objectif de notre travail, qui s'organise en quatre chapitres distincts, porte sur des variations méthodologiques autour du noyau quinoléine. Le premier chapitre est un rappel bibliographique qui couvre quelques méthodes, anciennes et récentes de la synthèse des dérivés de la quinoléine, les différentes applications ainsi que les médicaments à base de quinoléine commercialisés.

L'étude que nous présentons dans le deuxième chapitre est la déméthylation régiosélective de la 2,7-diméthoxy quinoline, appuyée par une étude théorique DFT (Density Functional Theory) pour confirmer les résultats expérimentaux.

Dans le but de synthétiser de nouveaux dérivés de la quinoline diversement substitués sur le noyau benzénique et pyridinique et de tester leur activité antibactérienne et leur activité anti corrosion, nous avons préparé de nouveaux précurseurs synthétiques. Les résultats obtenus sont reportés dans le troisième chapitre.

Le quatrième chapitre porte sur l'exploration des effets des micro-ondes sur le réarrangement de Claisen dans la synthèse de nouveaux dérivés simples de la quinoléine, préparés également sous chauffage conventionnel.

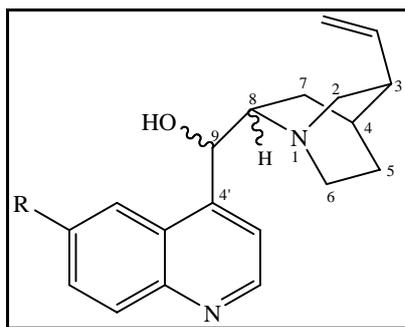
Les travaux réalisés au cours de la première partie ont conduit à une publication dans « Journal of Molecular Structure » en 2016, dont une copie figure en annexe.

Chapitre I

**Méthodes de synthèse et intérêts biologiques
des dérivés de la quinoléine**

Un peu d'histoire ...

En 1817 les pharmaciens Pierre Joseph Pelletier et Joseph Caventou ont isolé pour la première fois la quinine dans l'écorce d'un arbuste originaire d'Amérique du Sud, les plus importants étant la quinine et la cinchonine, et leurs isomères la quinidine et la cinchonidine. (Figure 1). **F. Runge (1834)** a pu extraire la quinoléine pour la première fois du goudron de houille dans lequel elle est naturellement présente.



R= OCH ₃ ; C9 (R) / C8 (S) :	quinine
R= OCH ₃ ; C9 (S) / C8 (R) :	quinidine
R= H ; C9 (S) / C8 (R) :	cinchonine
R= H ; C9 (R) / C8 (S) :	cinchonidine

Figure 1

Inversement aux travaux de **Louis Pasteur (1853)** qui a obtenu la quinotoxine par un réarrangement de la quinine, **Rabe et Kindler (1918)** ont synthétisé la quinine à partir de la quinotoxine, et ils ont pu isoler de nouveau la quinine (en 1939) avec d'autres diastereoisomères : quinidine, l'epi-quinine et epi-quinidine.

En **1943, Prelog** a réussi à dégrader la cinchotoxine en homomeroquinene et à la reconstruction de la quinotoxine, ce qui a simplifié l'élaboration d'une synthèse totale de la quinine [Kaufman, 2004]. En **1944, Woodward et Doering** ont réussi la synthèse de la quinine, en se basant sur le protocole de Rabe et Prelog. La quinine obtenue par ces synthèses coûtant beaucoup trop cher. La vraie synthèse totale et stéréosélective a été effectuée par **Gilbert Stork** en **2001**. (Schéma 1)

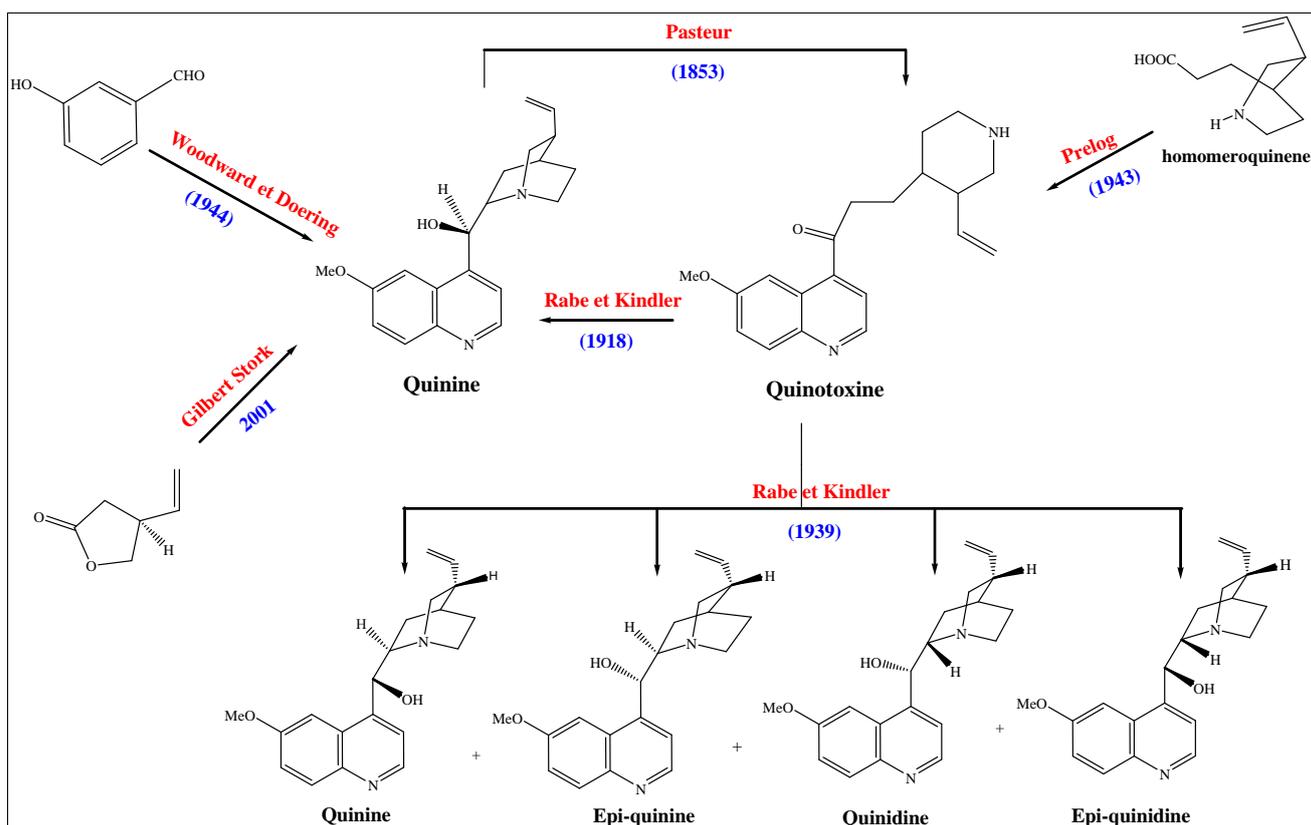


Schéma 1

I. 1. Méthode de synthèse des quinoléines

I. 1. 1. Anciennes méthodes

L'analyse de la structure de la quinoléine suggère deux grandes voies de synthèse. La première implique la condensation d'une aniline (Schéma 2), et la deuxième celle d'une aniline ortho-substituée (Schéma 3)

I. 1. 1. 1. A partir de l'aniline

Les synthèses classiques de **Knorr (1886)** et de **Conrad-Limpach (1888)** sont très semblables, elles sont basées sur le chauffage des anilines avec les dérivés carbonylés mais à des températures différentes : la première s'effectue à haute température (250°C), tandis que la deuxième s'effectue à température ambiante (25°C).

La synthèse classique de **Skraup (1880)** et celle de **Doebner-VonMiller (1881)** sont très semblables aussi, la méthode de Skraup implique le chauffage des anilines avec l'acroléine générée in situ à partir du glycérol, et celle de Doebner-VonMiller est basée sur

la réaction entre les anilines et les dérivés carbonylés, insaturé. La méthode de **Combes (1888)** est parmi les méthodes anciennes les plus utilisés aussi, elle consiste à chauffer des anilines avec l'acétylacétone. (Schéma 2)

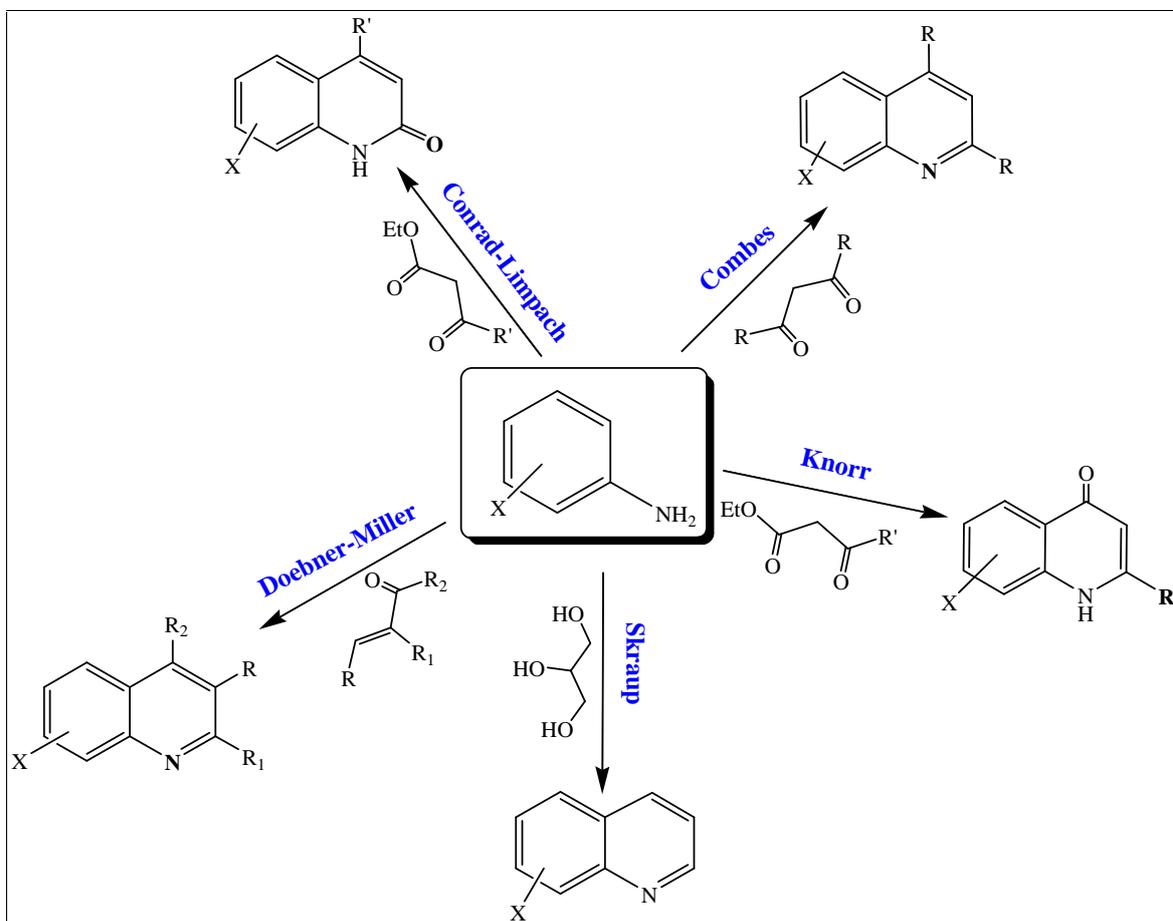


Schéma 2

I. 1. 1. 2. A partir de l'aniline ortho substituée

La deuxième voie de synthèse des dérivés de la quinoléine est la condensation des dérivés d'aniline substitués en position 2 avec les aldéhydes (ou cétones) portant un hydrogène mobile. (Figure 2).

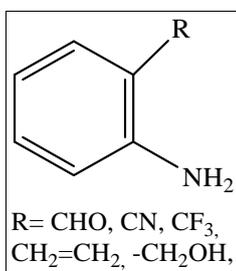


Figure 2

La synthèse de **Friedländer (1882)** est la réaction de base pour préparer les quinoléines à partir de l'ortho-aminobenzaldéhydes (Schéma 3).

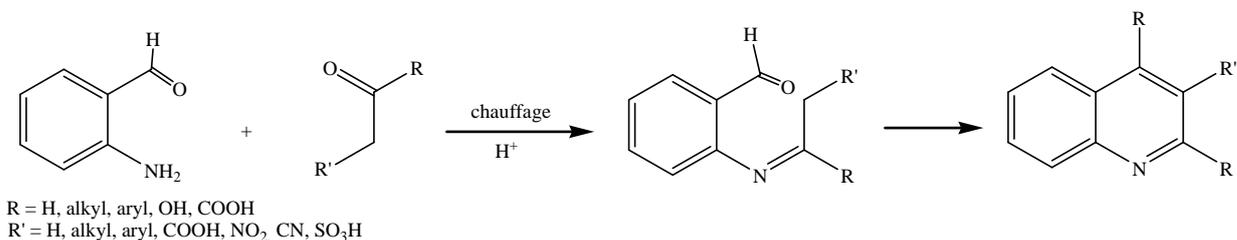


Schéma 3

Les inconvénients de cette réaction sont d'une part l'instabilité de l'ortho-aminoaldéhyde, qui peut facilement subir une réaction d'auto condensation, et d'autre part l'accès difficile aux ortho amino benzaldéhydes. Les synthèses de **Pfitzinger (1886)**, **Niemantowski (1894)** et de **Borsche (1943)** ont apporté quelques améliorations. (Schéma 4).

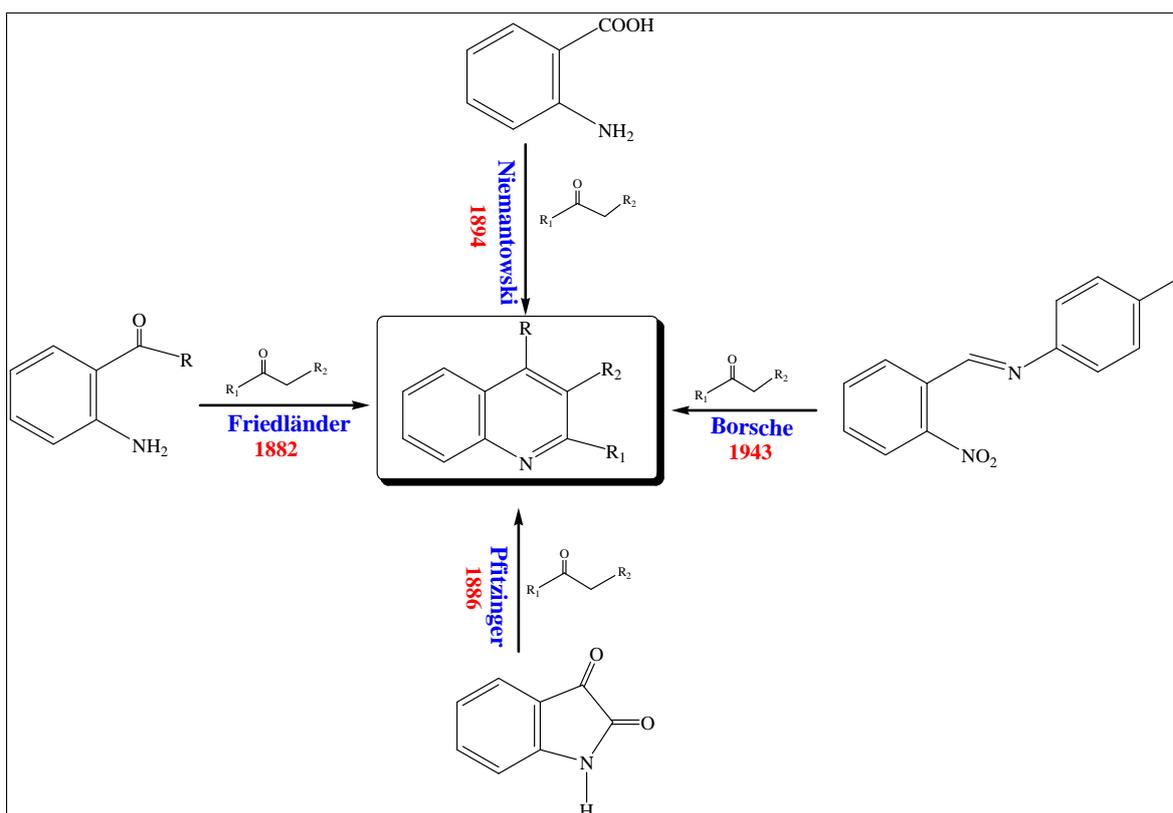


Schéma 4

Ces voies de synthèses classiques, présentent des inconvénients considérables dont principalement les conditions drastiques et le manque de diversité de substitutions dans le système quinoléine obtenu, d'où la nécessité de réaliser des synthèses douces et

régiosélectives avec de bons rendements. La grande importance biologique de quinoléines substituées a poussé les chercheurs à s'orienter vers d'autres stratégies dont la plupart sont basées sur la synthèse assistée par micro onde ou par ultrasons, des réactions catalysées ou bien des réactions multicomposantes.

I. 1. 2. Méthodes récentes

La stratégie de synthèse reste globalement la même, mais les approches récentes se sont penchées sur l'amélioration des conditions de la réaction.

I. 1. 2. 1. Réactions assistées par micro-onde

Au cours des dernières années, l'application de micro ondes dans la synthèse organique est devenue le sujet de différentes revues et articles en raison de ses avantages: Pureté des produits finaux, rendements améliorés et temps de réactions raccourcis en raison du chauffage à des températures élevées dans un temps très court.

Stya Paul et coll. (2000) ont repris, sous irradiation micro-onde, la méthode de **Meth-Cohn (1981)** qui est une méthode très efficace et qui a permis de synthétiser plusieurs dérivés de la quinoléine. Les quinoléines sont obtenues après 2.5 mn (contre 8 à 16 heures sous chauffage classique). Schéma 5

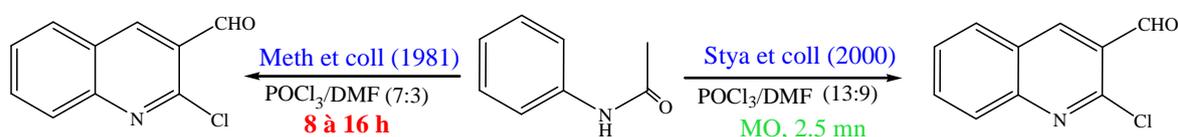


Schéma 5

Goswami et coll. (2007) ont aussi rapporté une synthèse de la quinoléine sous irradiation micro onde en faisant réagir l'aniline et le -aryl-cétone de vinyle (Schéma 6).

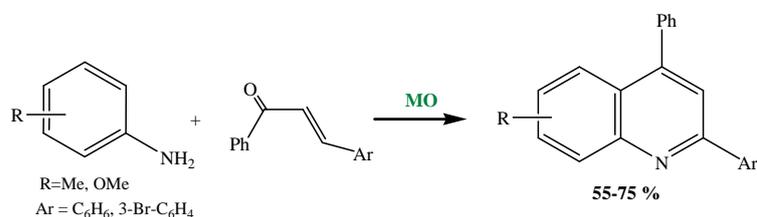


Schéma 6

I. 1. 2. 2. Réactions catalysées

Vu l'intérêt de la réaction de Vilsmeier-Haack, **Rajanna et coll. (2002)** ont repris

cette réaction avec le bromure de Cétyltriméthyleammonium (CTAB) comme catalyseur. Les acétanilides ont été cyclisés entre 45 à 90 minutes (Schéma 7)

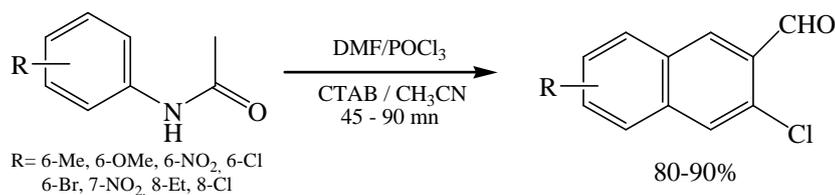


Schéma 7

Wang et coll. (2006) ont décrit une procédure très efficace pour la synthèse de Friedlander par une simple réaction du 2-aminoarylcétone ou 2-aminoarylaldéhyde avec des composés carbonylés en présence de HCl. Par la suite ils ont utilisé l'acide p-TSA comme catalyseur et ils ont effectué leur réaction sous micro-ondes et sous chauffage classique. Bien que les rendements en produits soient excellents dans les deux conditions, la réaction réalisée sous micro-ondes était achevée en quelques secondes seulement. Par ailleurs, **Asis et coll. (2006)** ont utilisé le HCl en tant que catalyseur dans une réaction semblable mais sous micro-ondes, l'utilisation de micro-ondes a accéléré la réaction de 1.5 à 12 min. **Perumal et coll. (2006)** ont utilisé le KHSO₄ comme catalyseur. (Schéma 8)

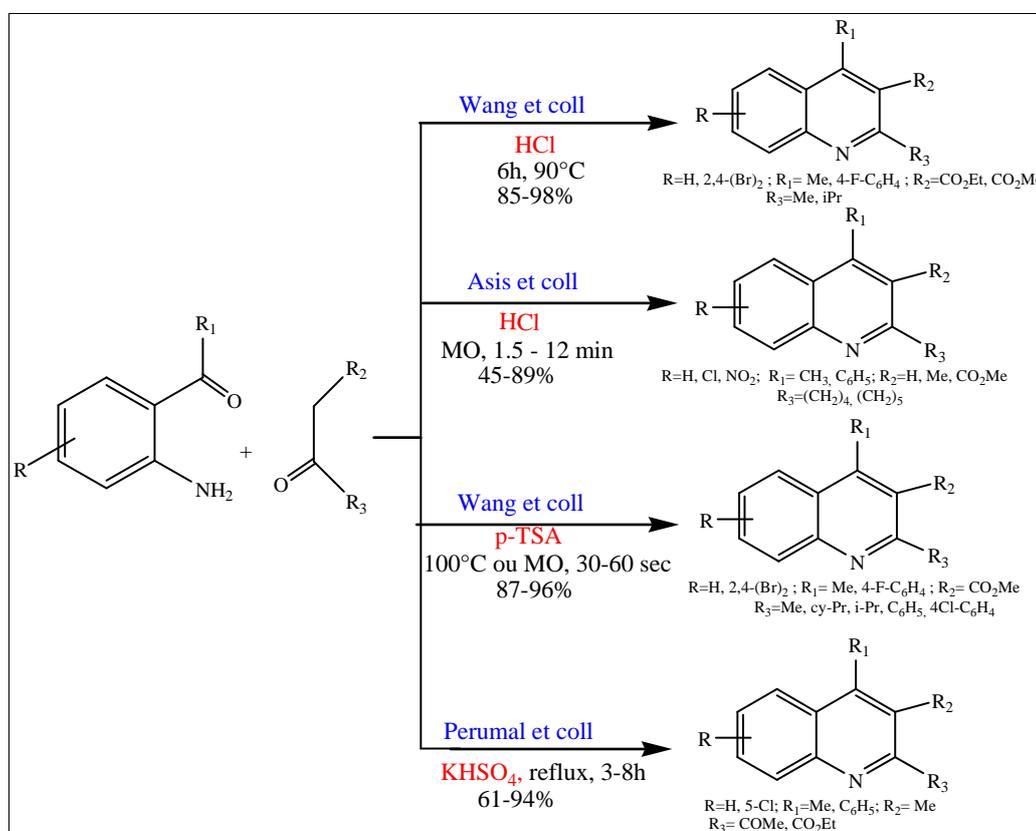


Schéma 8

Au cours de ces dernières années, plusieurs acides de Lewis ont été utilisés avec succès pour catalyser la réaction de Friedlander (Schéma 9)

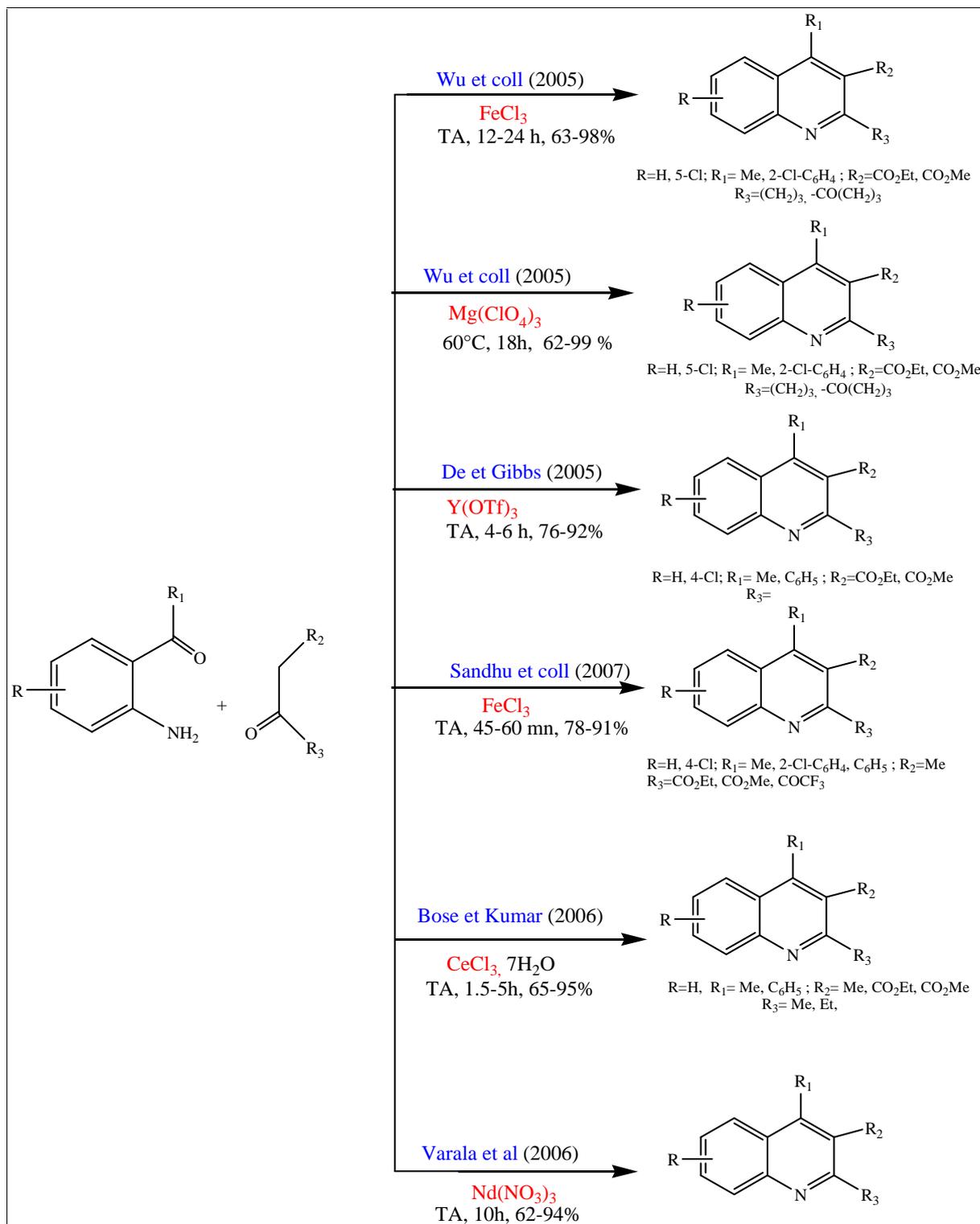


Schéma 9

I. 1. 2. 3. Réactions multi composants.

Shimizu et coll. (2005) ont décrit des réactions en trois composants en utilisant plusieurs acides de Lewis comme catalyseurs tel que: SnCl_2 , ZnCl_2 , TiCl_4 , et $\text{Yb}(\text{OTf})_3$:

Schéma 10

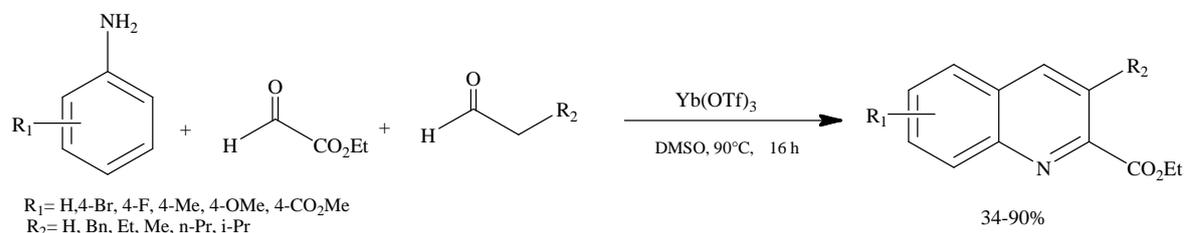


Schéma 10

Au cours de la préparation des quinoléines 2,3-disubstituées, l'influence catalytique de plusieurs acides de Lewis a été étudiée: $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, InBr_3 , AlCl_3 , BF_3 , $\text{Ga}(\text{OTf})_3$, $\text{In}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. Les deux acides $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ et $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ont montré une grande efficacité et l'aniline para-substituée a donné des meilleurs rendements (Schéma 11). [Fukuzawa, 2007].

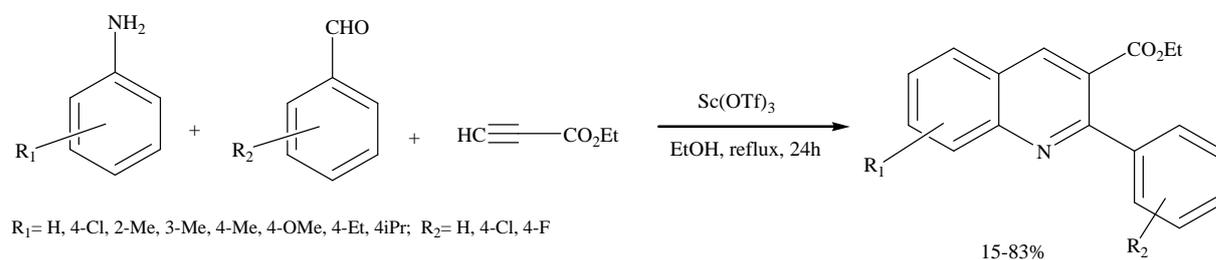


Schéma 11

Tu et coll. (2007) ont synthétisé des dérivés du 2-amino quinoléine-3-carbonitrile par condensation d'un aldéhyde aromatique, naphtalamine et malononitrile sans catalyseur (Schéma 12)

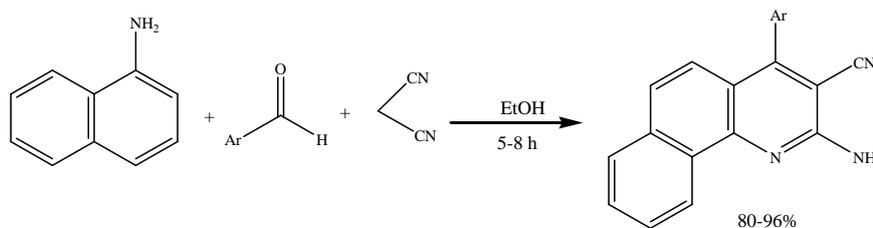


Schéma 12

I. 1. 2. 4. Réactions assistées par ultrasons

Kowsari et coll. (2011) ont synthétisé des dérivés de la quinoléine à partir de la réaction de l'isatine avec des méthylcétones aromatiques sous irradiation ultrasonique de 20 à 50 kHz. (Schéma 13)

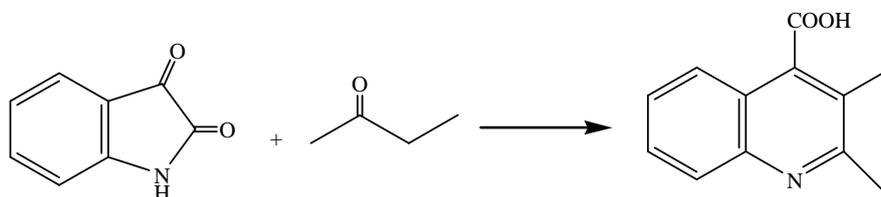


Schéma 13

I. 1. 3. Autres méthodes

A partir de la réaction de Wittig

Mukund et coll. (2012) ont décrit la réaction de Wittig suivie d'un réarrangement de Claisen pour la synthèse du 3-méthylquinoléine-4-carbaldéhyde à partir du nitrobenzaldéhyde. (Schéma 14)

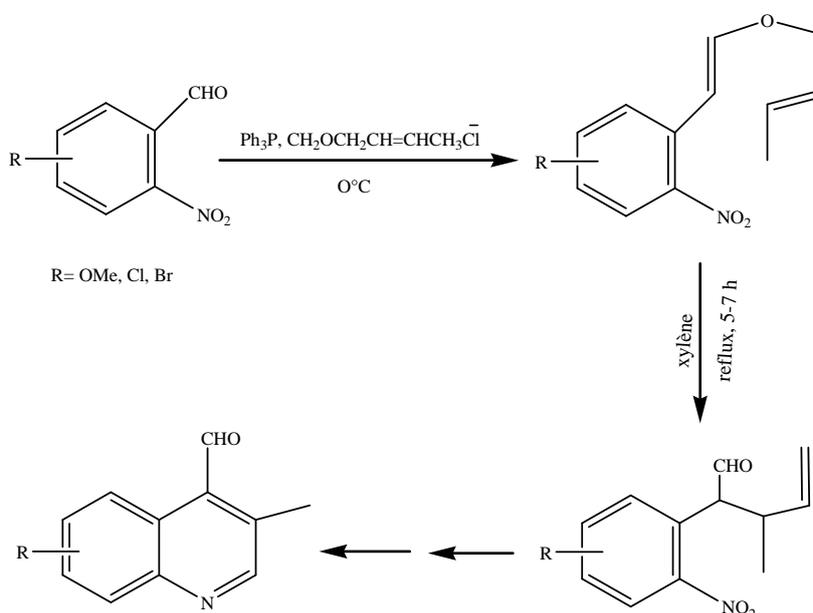


Schéma 14

I. 2. Intérêts biologiques des dérivés quinoléiques

Les composés de la famille des quinoléines présentent des activités biologiques dans de nombreux domaines conduisant à leur large exploitation depuis le 19^{ème} siècle. En effet ces produits présentent généralement des activités antimalarique, anti-tumorale, anti-inflammatoire, antibactérienne et antivirale. Les dérivés de la quinoléine sont avérés aussi comme des inhibiteurs efficaces de la corrosion.

Dans ce qui suit, nous allons présenter les différents intérêts des dérivés de la quinoléine ainsi que quelques médicaments à base de quinoléine et leurs synthèses chimiques.

I. 2. 1. Activité anti-malarique

Le paludisme est dû à un parasite, le Plasmodium, transmis par les moustiques qui en sont porteurs. Chez l'être humain, ces parasites se multiplient dans le foie puis s'attaquent aux globules rouges. Le paludisme est l'une des trois maladies affectant le plus le continent Africain selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). C'est une cause majeure de mortalité dans le monde, particulièrement dans les pays en voie de développement où la maladie a un impact économique et social important. (Figure 3)

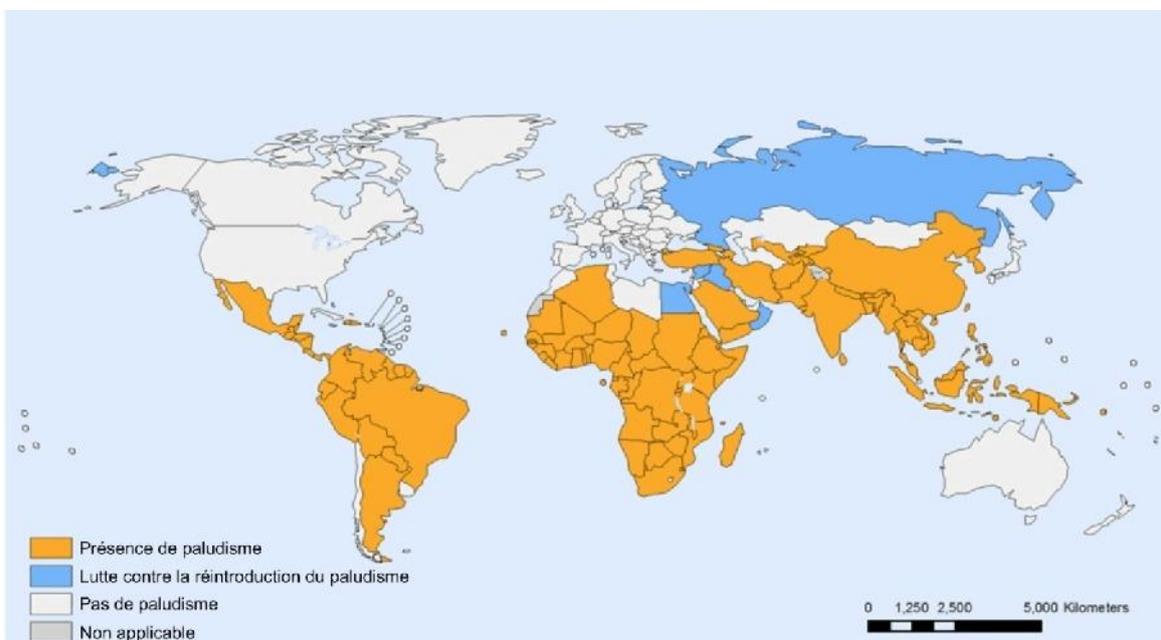


Figure 3: Répartition géographique des zones de paludisme [OMS, 2012]

Parmi les médicaments qui traitent cette maladie, nous citons :

La quinine : La quinine (Figure 1) était utilisée depuis 1638 par les médecins avant même que le paludisme soit une pathologie reconnue. C'est le plus ancien dérivé, isolé de l'écorce de Quinquina, utilisé comme remède traditionnel anti-malarique [Batterbsy et coll, 1962], [Halin et coll, 1979]. Elle est commercialisée sous les noms Quinimax®, Quinoforme®, Surquina®), elle a une bonne résorption au niveau de l'intestin grêle, et possède une action aussi bien préventive que curative contre le paludisme.

La chloroquine : Découverte en 1940 commercialisée sous le nom de Nivaquine®, Resochin®, Aralen® et Avlochlor®. La chloroquine est le premier antimalarique de synthèse [Surrey et coll., 1946]. Elle a été également utilisée dans des affections dermatologiques et hématologiques [Spinorin, 1989], et pour lutter contre certaines infections virales. Sa synthèse est présentée dans le schéma 15.

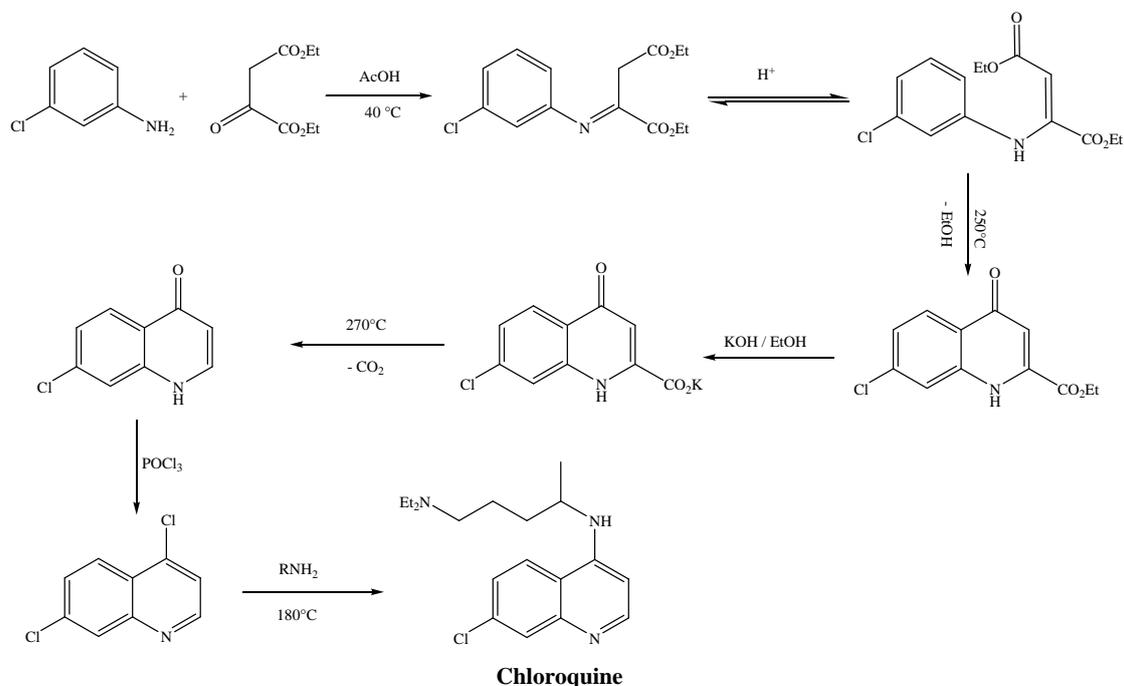


Schéma 15

La chloroquine a été utilisée comme médicament anti-malarique durant quelques années à cause de sa bonne efficacité et sa faible toxicité. Par ailleurs, à cause de l'apparition de résistance des parasites de la malaria, l'activité de la chloroquine et autres dérivés analogues a diminué [Whit, 1998]. Par conséquent, la découverte de nouveaux agents anti-malariques efficaces et peu toxiques constitue un autre défi pour les chimistes.

La **méfloquine** commercialisée sous le nom **Lariam®** ou **Mephaquin®**, est un agent antimalarique très efficace [Ohnmacht et coll., 1971], qui a été retiré du marché en 2005 pour sa toxicité sur le système auditif. Sa synthèse est présentée dans le schéma 16.

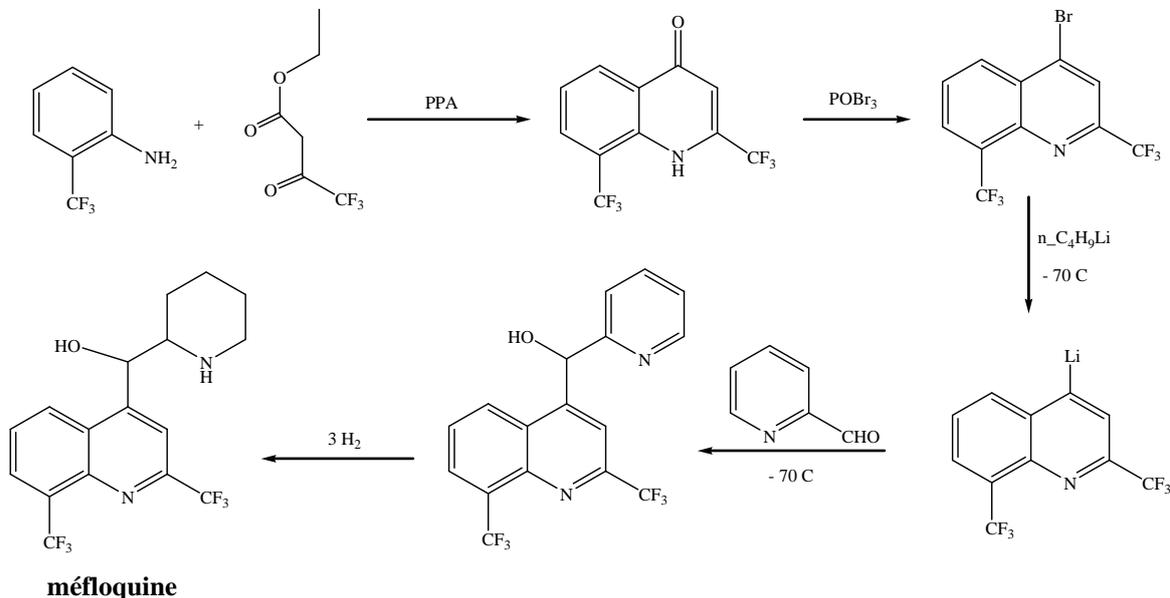


Schéma 16

La Ferroquine : La Ferroquine ® est un médicament antimalarique (Figure 4) préparé à partir de l'association du ferrocène et la chloroquine. [Biot et coll, 1997]

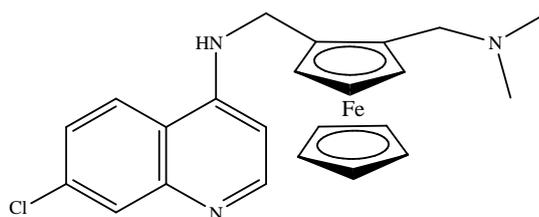


Figure 4

I. 2. 2. Activité antiparasitaire

Povanyl® : Povanyl® est le pyrvinium® (Figure 5) est un médicament contre les infections parasitaires du tube digestif efficace pour les oxyures, parasitose intestinale.

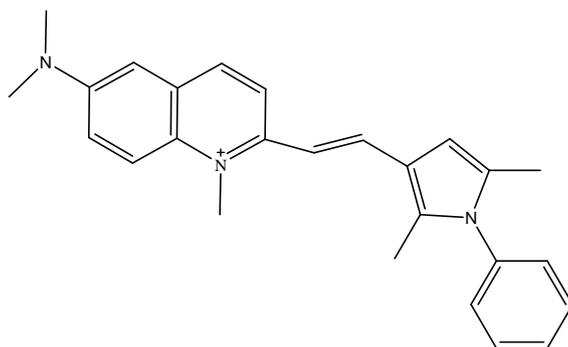


Figure 5

Intetrix® : C'est le Tiliquinol et le Tilbroquinol utilisés en association (Figure 6), ils permettent de soigner les infections intestinales. Il est utilisé pour traiter l'amibiase intestinale (inflammation de la paroi du colon causée par un parasite, une amibe particulière) [Bouchaud et coll., 2006]

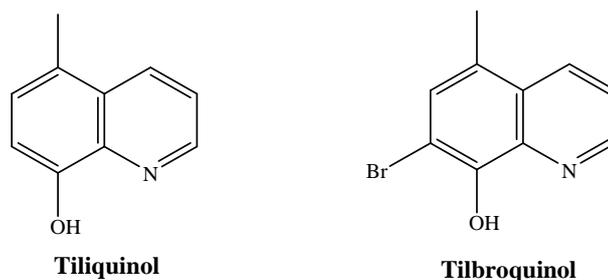


Figure 6

I. 2. 3. Activité antibactérienne

Negram® : c'est l'acide nalidixique (chef de file des quinolones) qui est un antibiotique de la classe des quinolones introduit en 1965. (Figure 7) [Lecaillon et coll., 2004]

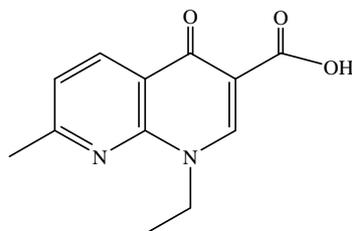


Figure 7

Dans le but d'augmenter l'activité bactéricide, des modifications ont été faites sur l'acide nalidixique, comme l'introduction du Fluor en position 6 et un cycle diaminé en position 7. Plusieurs composés ont été développés :

Norfloxacin® : commercialisé aussi sous le nom (Noroxine®) il est utilisé contre les infections des voies urinaires, la prostate, voies gastro-intestinales et contre la diarrhée; sa synthèse est présentée dans le schéma 17 [Irikura, 1979]

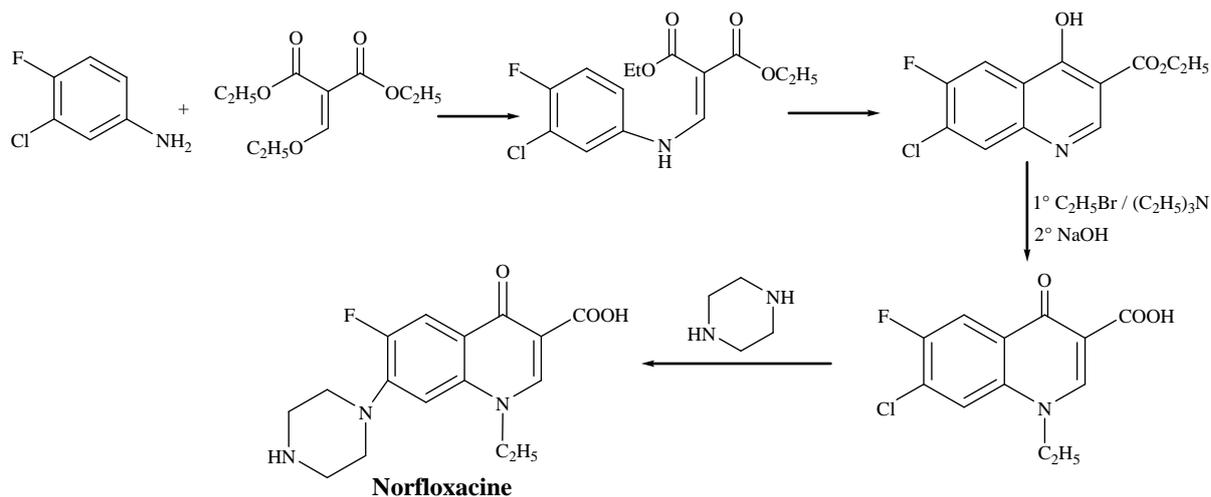


Schéma 17

Ciprofloxacine® commercialisé aussi sous les noms : Ciflox®, Ciproxine®, Ciprinol® et Cipro® sa synthèse est présentée dans le schéma 18. [Chen et coll., 2001].

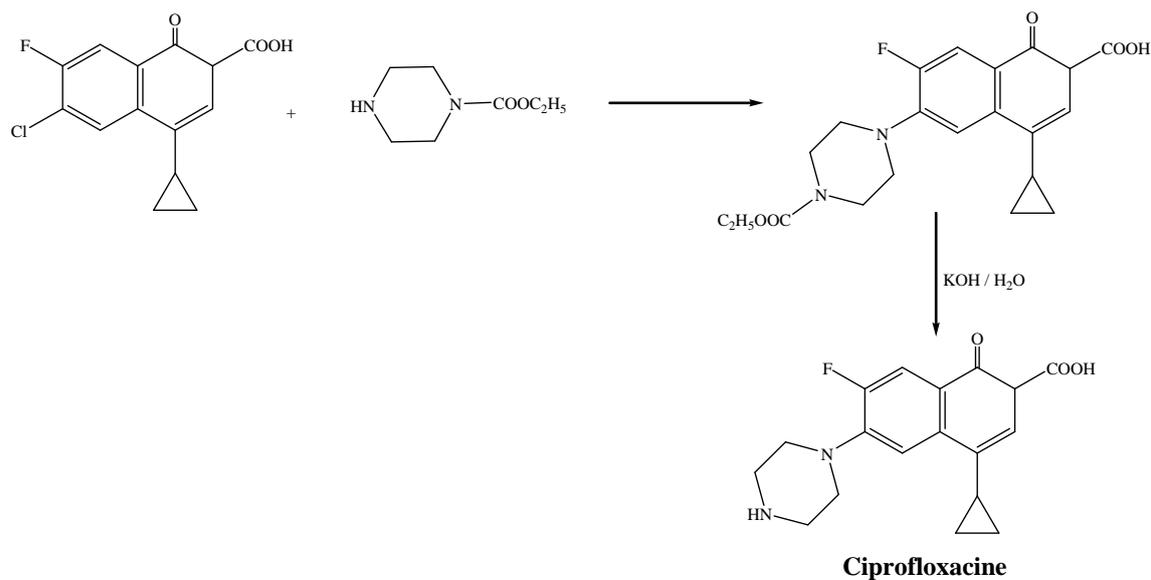


Schéma 18

Ofloxacin : Découverte en 1980, commercialisée sous le nom Oflocet® Tarivid®, Floxin® et Monoflocet®). L'ofloxacin est souvent utilisée dans les infections urinaires et digestives. C'est un antibiotique bactéricide à large spectre [Hayakawa et coll., 1986], sa synthèse est présentée dans le schéma 19.

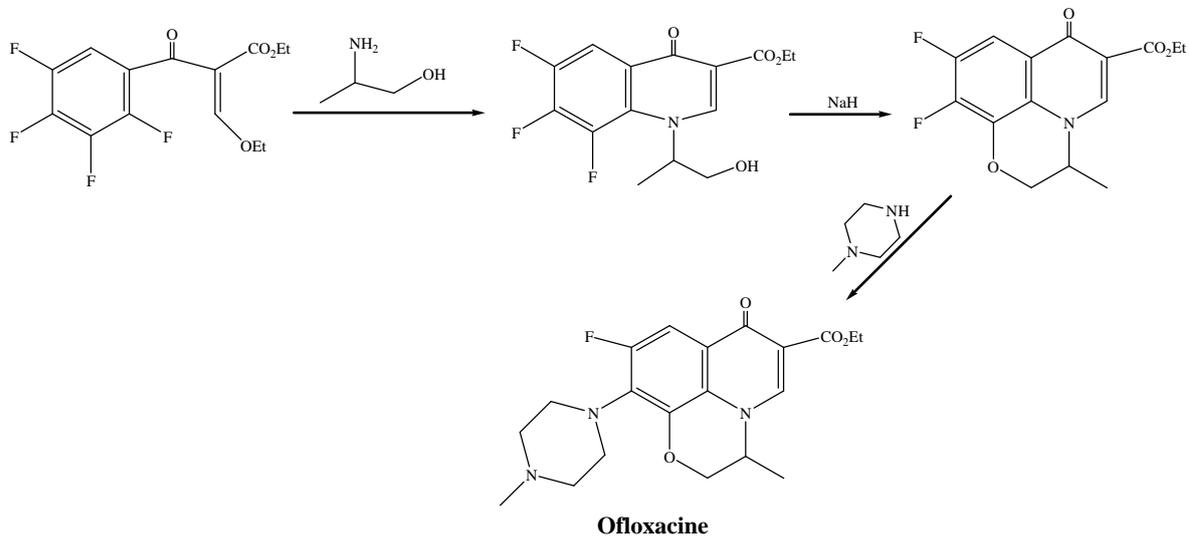
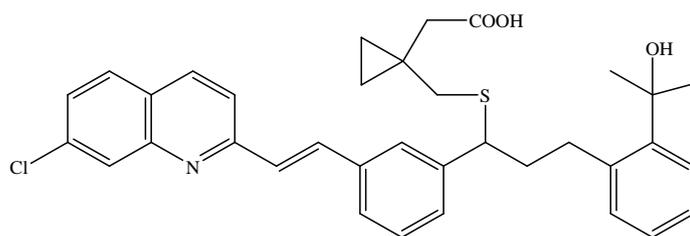


Schéma 19

I. 2. 4. Activité anti-inflammatoire

Le **Montélukast** commercialisé sous le nom **Singulair®** est l'un des premiers traitements pour soulager les symptômes d'asthme [Halama et coll., 2010]. (Figure 8)



I. 2. 5. Activité antalgique

Floctafénine : commercialisée sous le nom **Idarac®** est utilisé comme antalgique dans le traitement symptomatique des douleurs légères et modérées [Mouzin et coll., 1980]. (Figure 9)

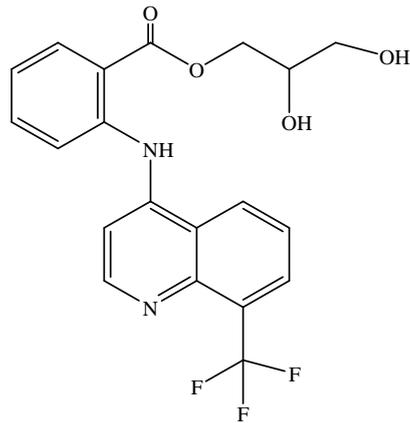


Figure 9

I. 2. 6. Activité vasodilatatrice

Le **viquidil** (Figure 10) commercialisé sous le nom **Xitadil®** est utilisé dans de nombreux pays pour ses propriétés vasodilatatrices cérébrales. Il est indiqué dans la prise en charge de l'insuffisance circulatoire cérébrale [Grethe, 1973].

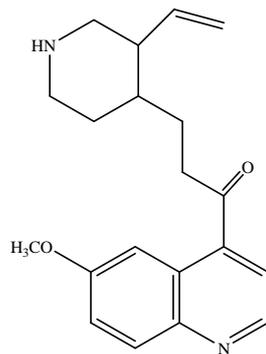


Figure 10

I. 2. 7. Activité anti-arythmique

Sérécór® : c'est la dihydroquinidine (Figure 11), il modifie la vitesse de transmission de l'influx nerveux au sein du muscle cardiaque. Il est utilisé dans le traitement de certains troubles du rythme cardiaque. [Lapraz et coll., 2012]

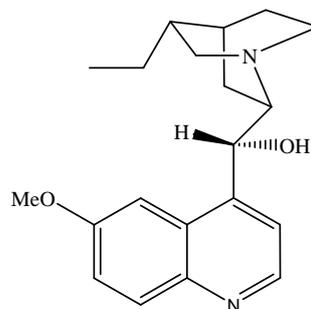


Figure 11

I. 2. 8. Activité anti leishmaniose

La leishmaniose est une maladie parasitaire causée par un protozoaire (petit animal microscopique) appelé leishmania. Il provoque des ulcérations sur la peau (leishmaniose cutanéomuqueuse) et dans certains organes (leishmaniose viscérale). Cette maladie est considérée par l'O.M.S, comme faisant partie des six maladies parasitaires majeures présentes dans le monde. [Desjeux et coll, 2001] (Figure 12)

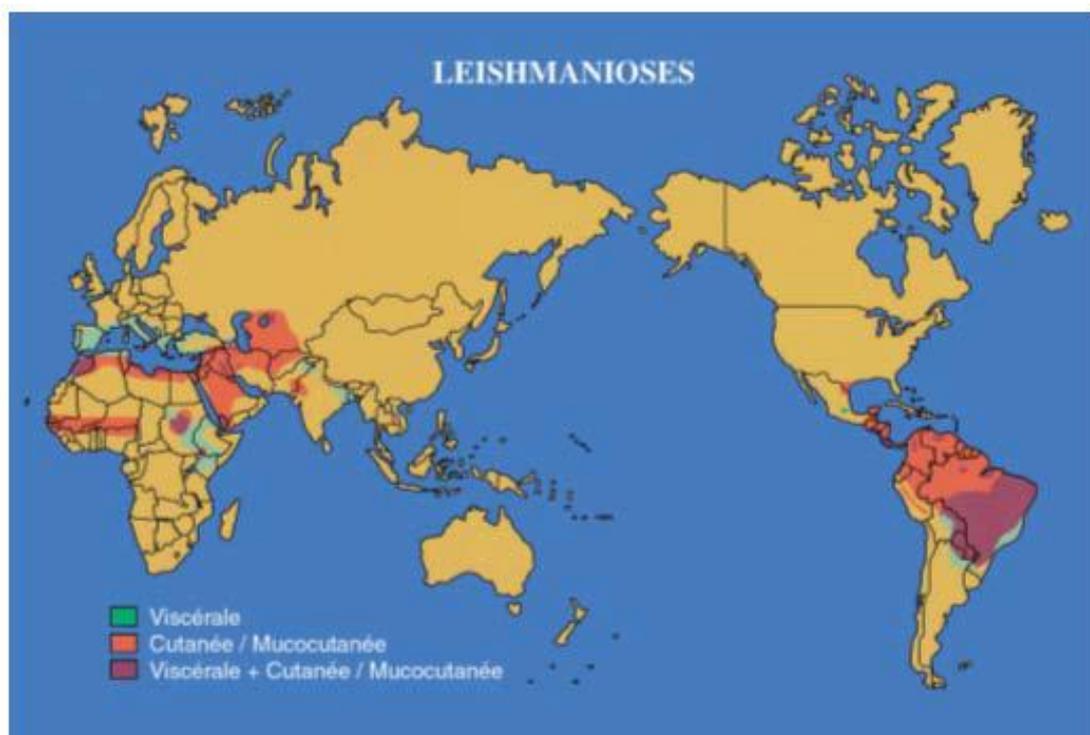


Figure 12: Régions endémiques des leishmanioses [Handman, 2001]

Il existe différents médicaments traitant la leishmaniose citons :

L'imiquimod (Figure 13), commercialisé sous le nom Aldara¹ l'activité antileishmanienne a été démontrée [Buato et coll, 2001].

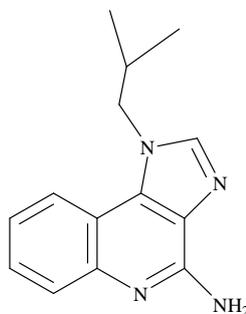


Figure 13

La **Sitamaquine®** : **Garnier et coll. (2006)** ont confirmé les propriétés antileishmaniennes de la sitamaquine qui est un analogue de la primaquine. (Figure 14).

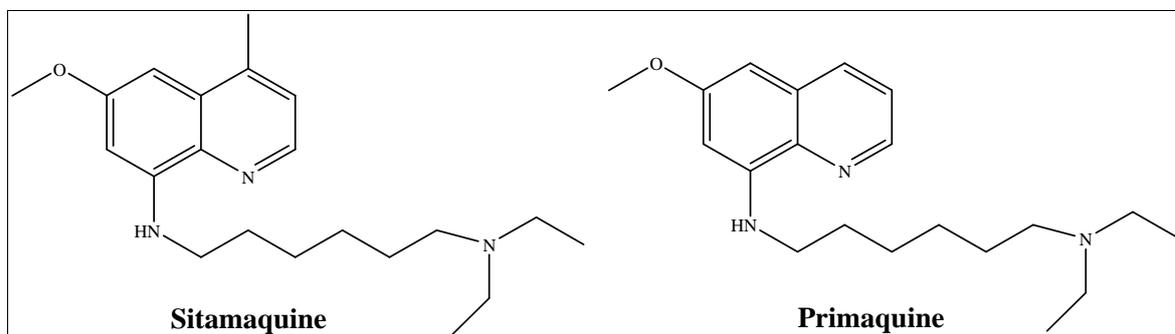


Figure 14

I. 2. 10. Activité anti- Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une démence neurodégénérative qui résulte de l'installation progressive, de lésions au niveau du système nerveux central. Ces lésions envahissent progressivement les différentes zones du cortex cérébral [ORS, 2016].

Tacrine® commercialisé aussi sous le nom Cognex®, (en France, il a été retiré du marché en 2004, principalement pour ces effets indésirables), sa synthèse est présentée dans le schéma 20. [Bielavsky, 1977].

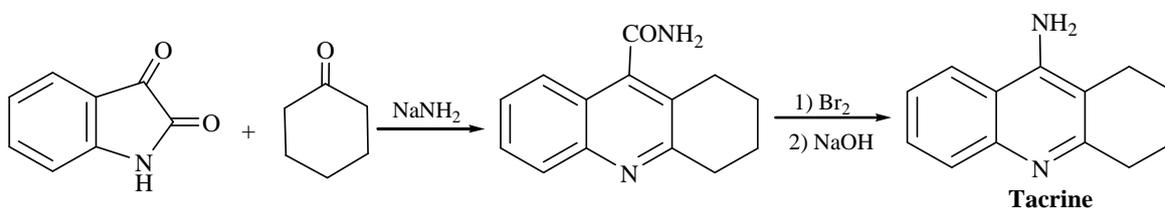


Schéma 20

Clioquinol, a été démontré comme un agent thérapeutique pour la maladie d'Alzheimer [Chen et coll., 2007 ; Deraeve et coll., 2007].

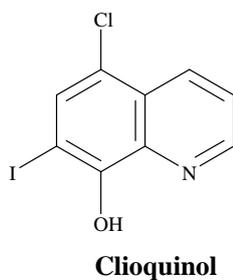


Figure 15

I. 2. 11. Activité anti cancéreuse.

Plusieurs structures poly hétérocycliques anti cancéreuse ont été synthétisées et plus particulièrement des structures pyrroloquinoléiques :

Camptothecin est un alcaloïde isolé pour la première fois en 1966 par **Wall et coll.** du *Camptotheca acuminata*, un arbre ornemental très répandu en Chine, il est connu par ces propriétés antitumorales. Sa découverte a permis la synthèse, du premier médicament l'Irinotecan® [Sawada et coll, 1991], connu aussi sous les noms Campto® et Camptosar®, il est prescrit en clinique pour traiter le cancer du côlon. En 1989 un autre dérivé a été synthétisé, le Topotécan connu sous le nom Hycamtin®. (Figure 16)

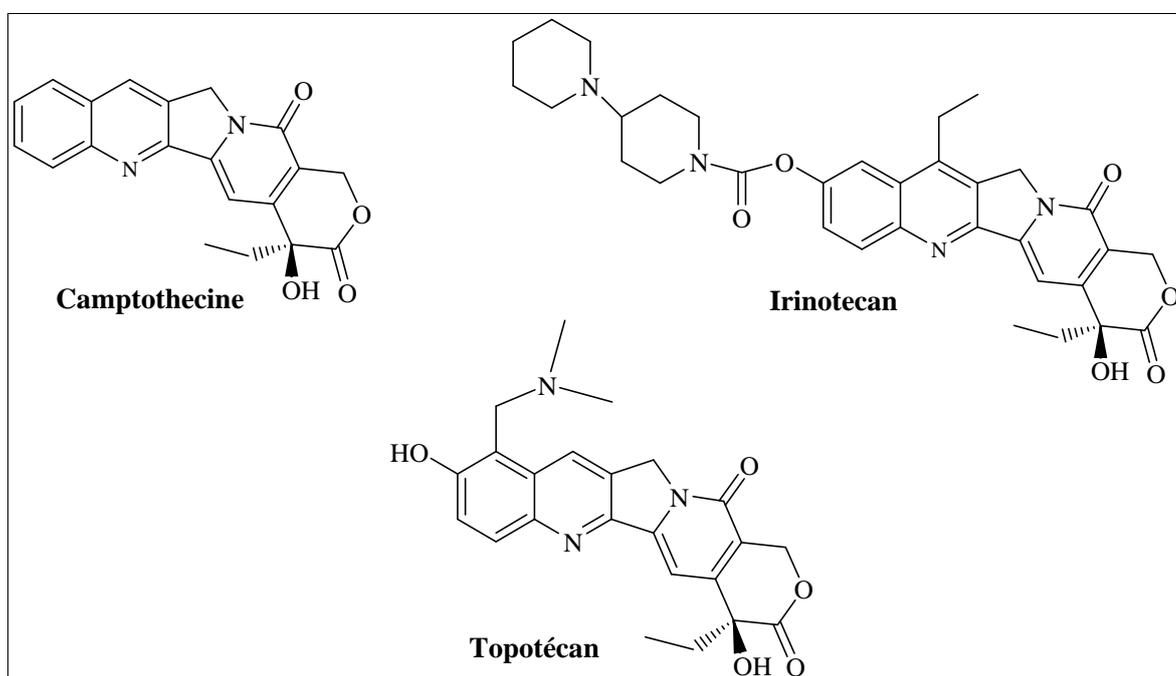


Figure 16

Lavendamycine® : En 2005, **Hassani et coll.** ont préparé de nouveaux analogues de lavendamycine, évalués en tant qu'agents antitumoraux. La synthèse de la lavendamycine est présentée dans le schéma 21.

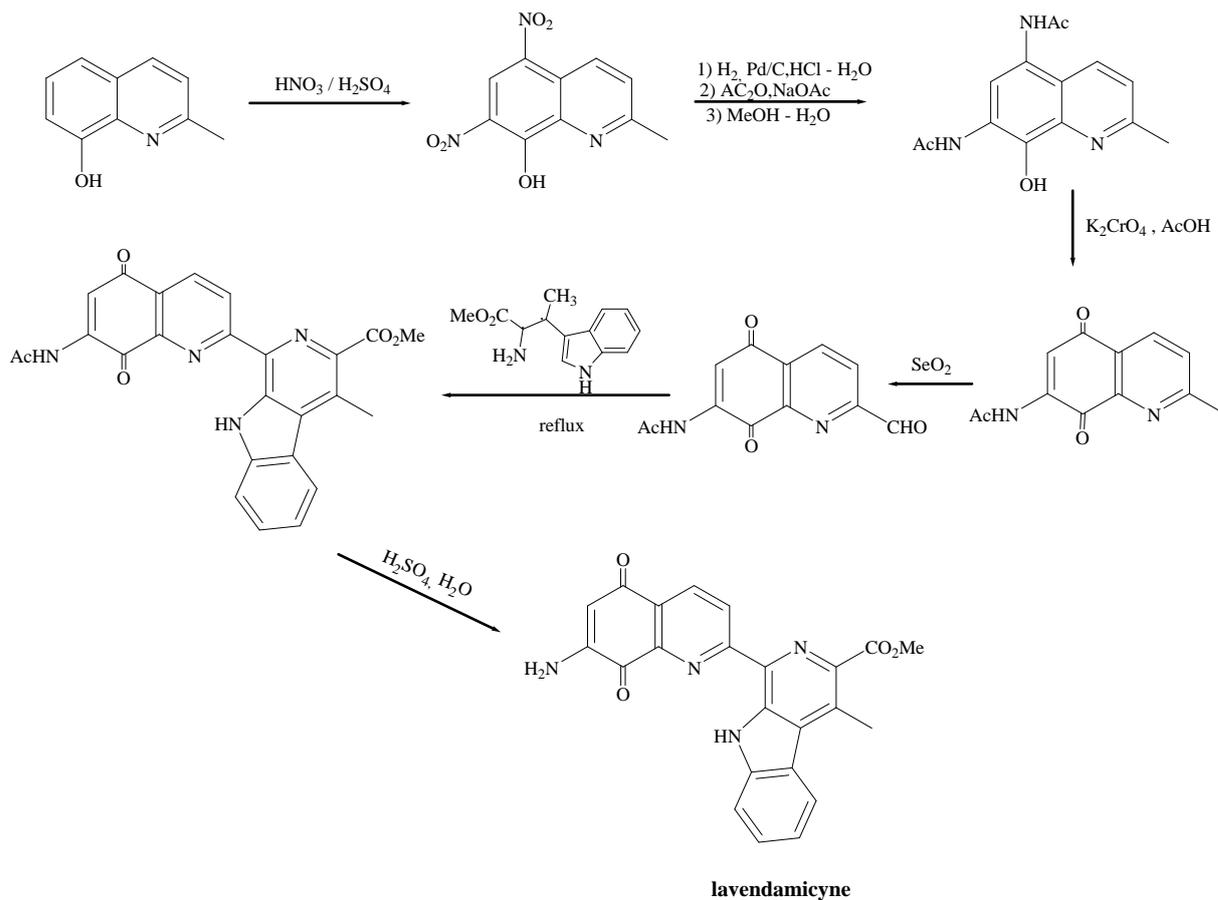


Schéma 21

En 2007, **Behforouz et coll.** ont synthétisé de nouveaux dérivés de la lavendamicyne® (figure 17) qui sont également dotés d'une activité anticancéreuse.

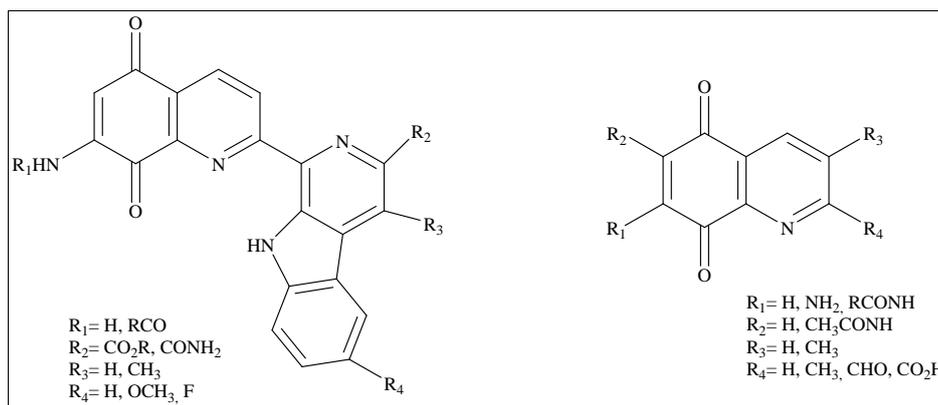


Figure 17

En 2015, Mrozek et coll. ont préparé des dérivés Styrylquinolines présentant une activité anticancéreuse. (Figure 18)

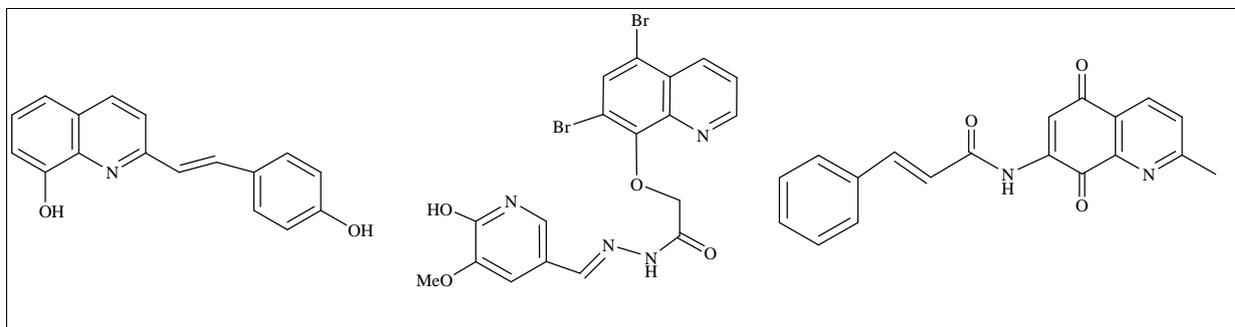


Figure 18

I. 2. 12. Activité anti-cholestérol

Torcetrapib® : est un médicament très efficace pour diminuer le cholestérol (Figure 19)
[Damon et coll, 2006].

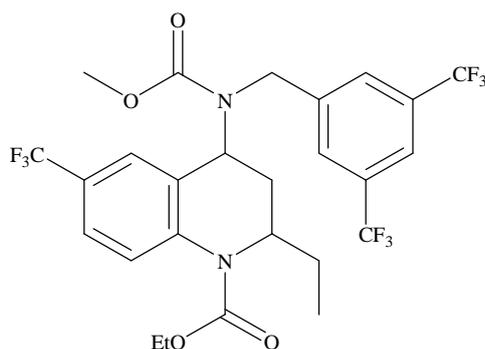


Figure 19

I. 2. 13. Activité Anti tuberculose

La tuberculose est une maladie infectieuse et malgré l'existence d'un vaccin et d'antibiotiques, elle est une des principales causes de mortalité d'après l'OMS. (Figure 20)

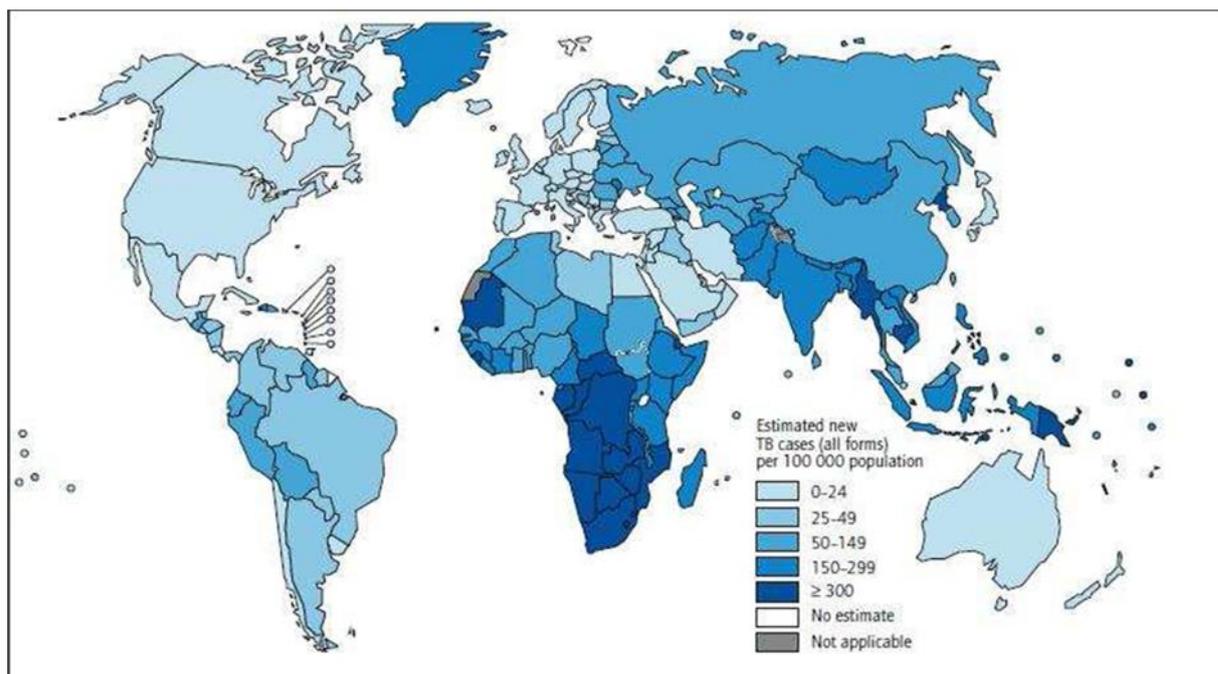


Figure 20: Taux d'incidence estimé (pour 100 000) de la tuberculose [OMS, 2011]

Bedaquiline® commercialisé aussi sous le nom **Sirturo®** est le premier médicament conçu pour le traitement de la tuberculose pendant plus de 40 ans, il est spécifiquement approuvé pour traiter la tuberculose multi-résistante [Andries et coll., 2005]. Sa synthèse est présentée dans le schéma 22.

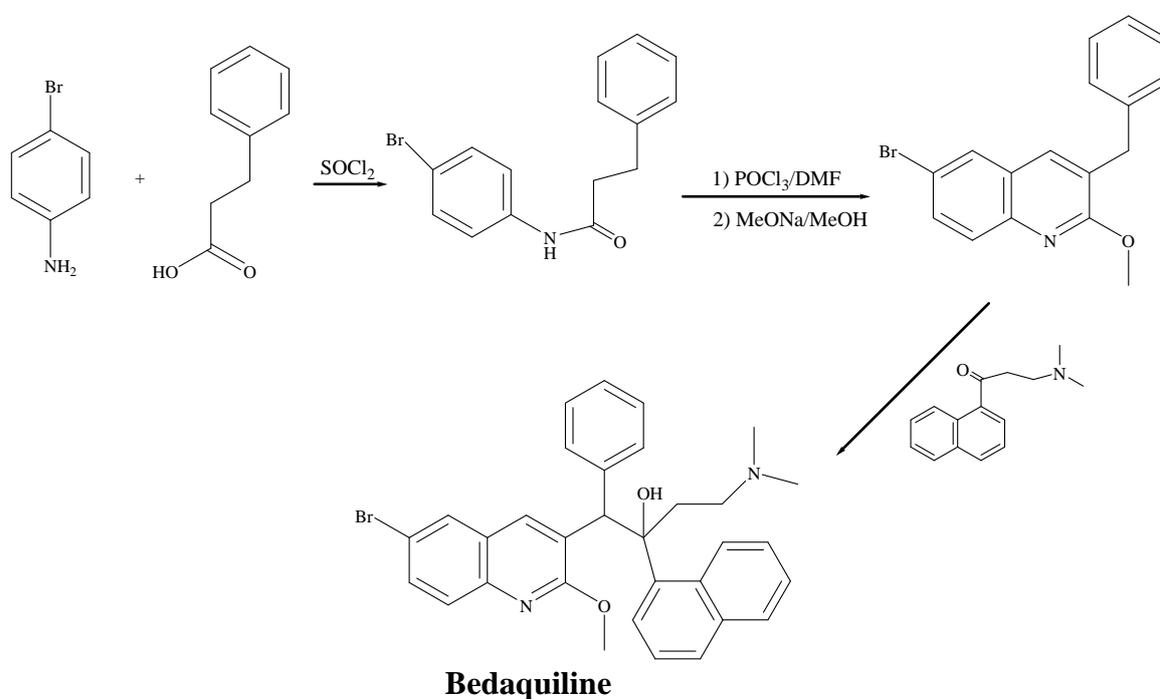


Schéma 22

I. 2. 14. Activité antivirale

Les dérivés styrylquinoléine ont montré des propriétés inhibitrices du VIH-1 [Mekouar et coll., 1998], [Polanski et coll., 2002], et [Zouhiri et coll., 2004].

De nouveaux inhibiteurs du VIH-1 de la classe styrylquinoléine portant un groupe acide supplémentaire en C-5 ont été reportés [Zouhiri et coll., 2005]. Figure 21

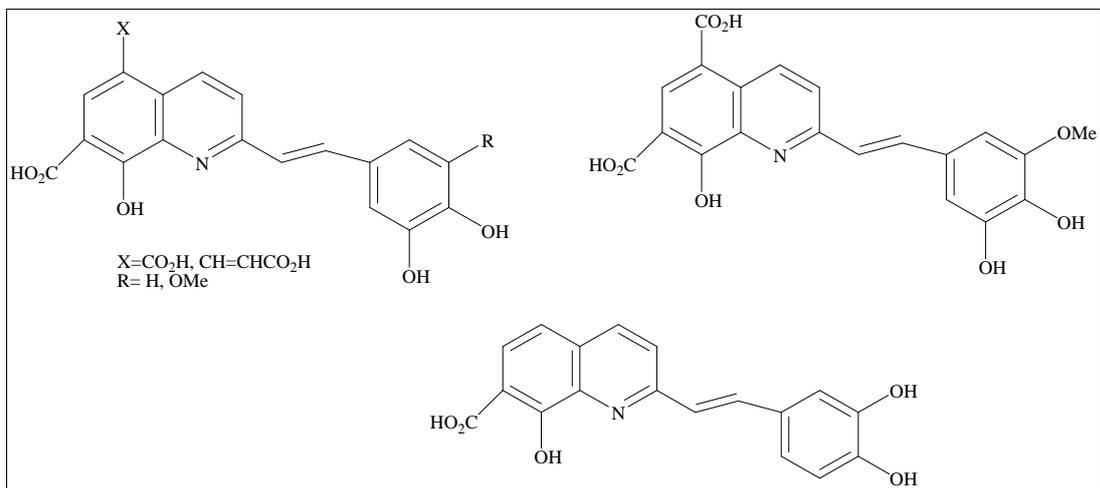


Figure 21

I. 2. 15. Activité anti-dépressive

La dépression est une maladie psychologique qui déséquilibre le moral d'une personne. Parmi les médicaments qui traitent cette maladie on peut citer

Talnetant : dont la synthèse est présentée dans le schéma 23. [Giardina et coll., 1999]

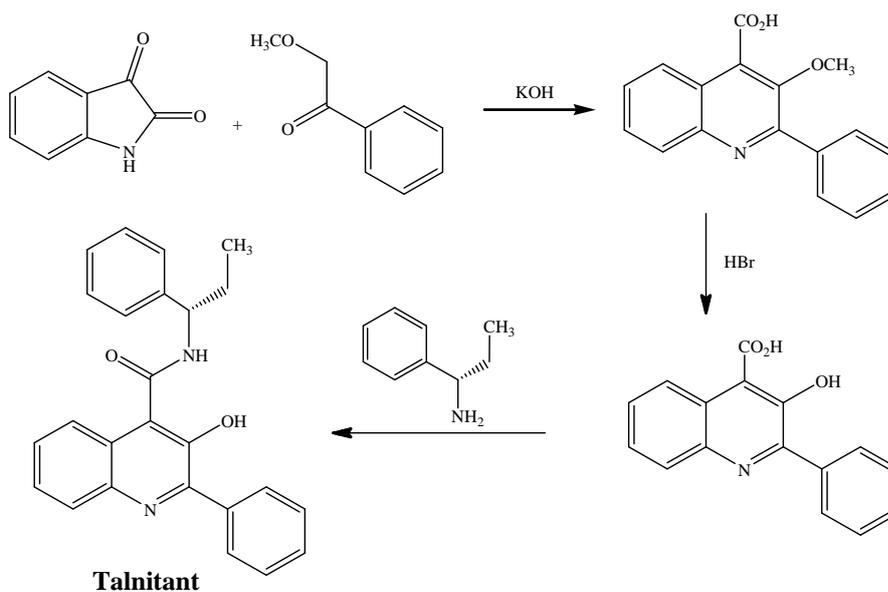


Schéma 23

I. 2. 16. Activité contre l'insuffisance cardiaque

Une insuffisance cardiaque survient lorsque le cœur ne réussit pas à pomper suffisamment de sang pour répondre à tous les besoins énergétiques du corps.

La Torborinone® est l'un des traitements de cette maladie dont la synthèse est présentée dans le schéma 24. [Fujioka et coll., 1999].

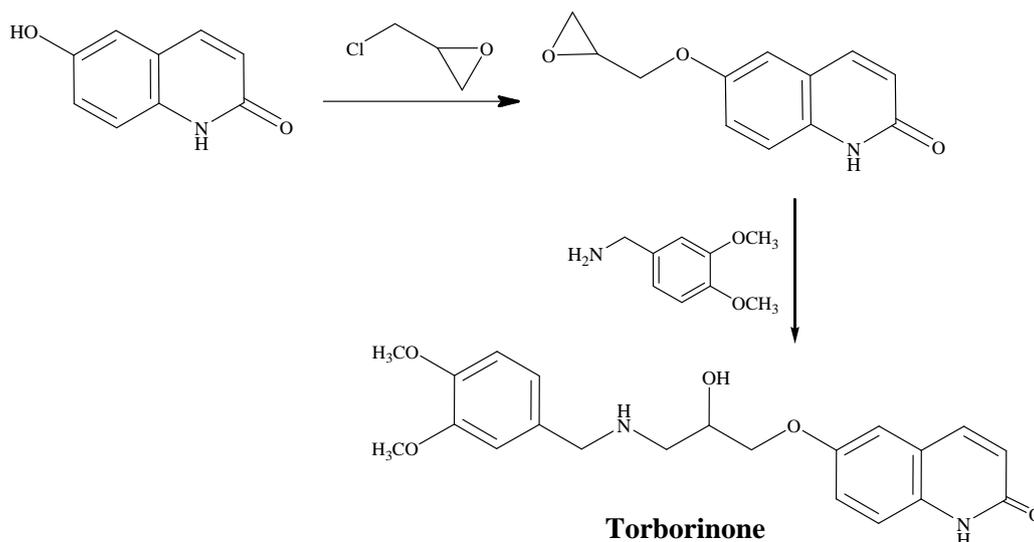


Schéma 24

I. 2. 17. Utilisation des dérivés quinoléiques en médecine vétérinaire

Dans le domaine de la médecine vétérinaire, certains dérivés des acides quinoléiques présentent également une activité biologique anti-bactérienne, on cite par exemple la Niferoquine®. On trouve aussi les anti-parasites comme la Decoquinatate®, et la Ciproquinatate® (Figure 22)

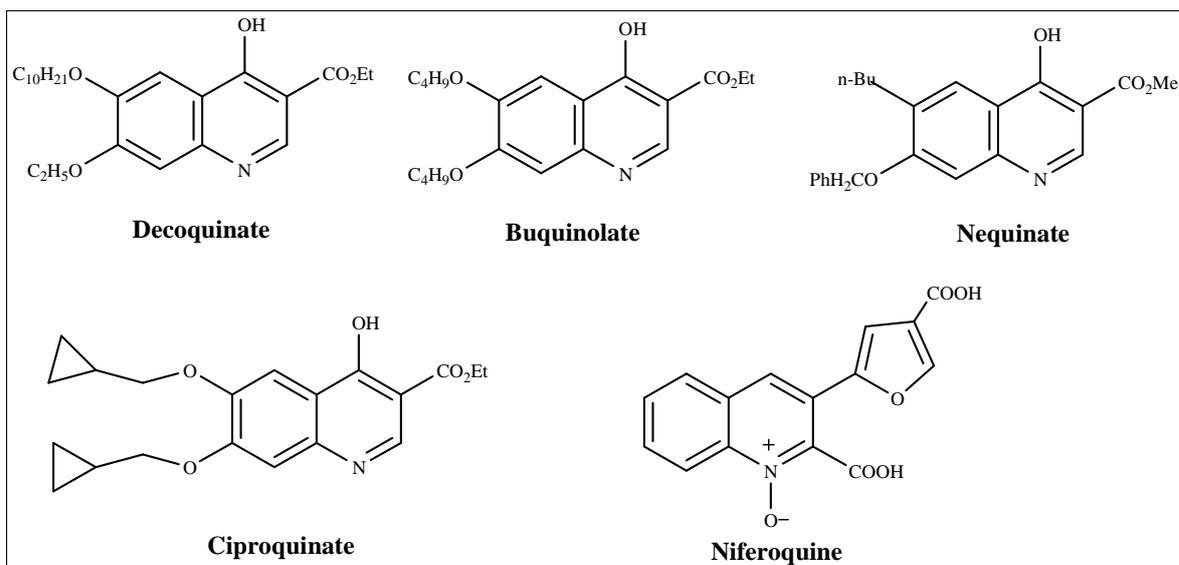


Figure 22

I. 3. Utilisation des dérivés quinoléiques en agrochimie

Des composés comportant le noyau de la quinoléine sont utilisés également dans le domaine de l'agrochimie. L'**Imazaquine** est un herbicide très puissant prometteur pour la lutte curative contre la cuscute dans les cultures de soja [Worthing, 1987], **Halacrinatate** est parmi les agents antifongiques les plus employés en agriculture et le **Quinclorac** est utilisé pour lutter contre les mauvaises herbes dans les cultures de riz et il a également été développé pour être appliqué dans les zones de gazon et du blé. [Grossmann, 1998]. Figure 23.

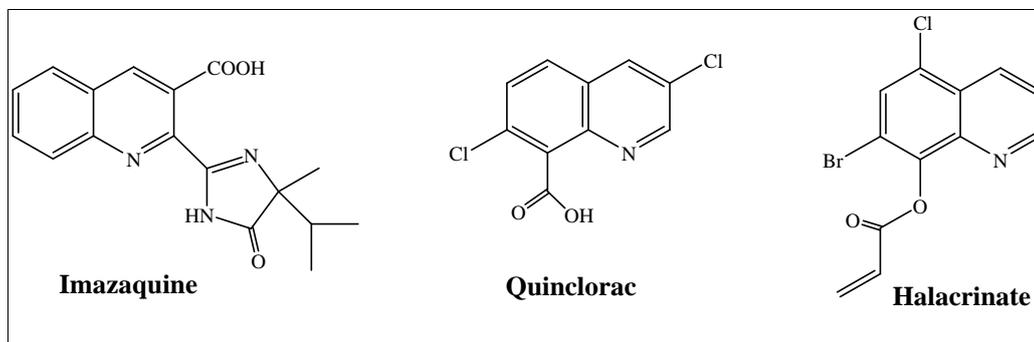


Figure 23

I. 4. Application des dérivés quinoléiques comme Inhibiteurs de la corrosion

Ebenso et coll. (2010) ont montré que la 2-méthylquinoléine et la quinoléine-2-carboxylique (Figure 24) sont des inhibiteurs efficaces de la corrosion de l'acier.

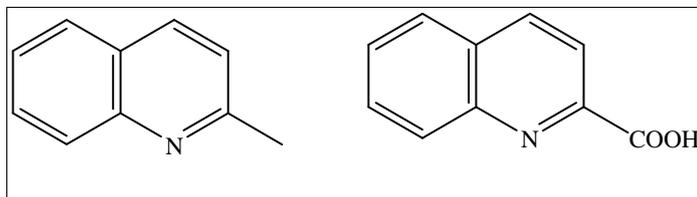


Figure 24

Rezaierod et coll. (2014) ont montré aussi que le chlorure 1-(1-Naphthalenylméthyl)quinolinium (Figure 25) est un inhibiteur de corrosion. Par la suite, **Zhen Yang et coll. (2015)** ont montré que l'ammonium quaternaire de la quinoléine (Figure 26) présente une excellente propriété anti-corrosion.

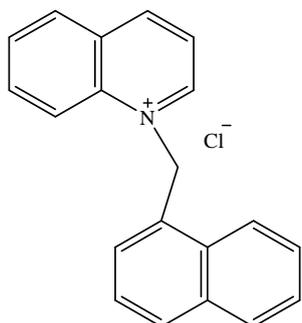


Figure 25

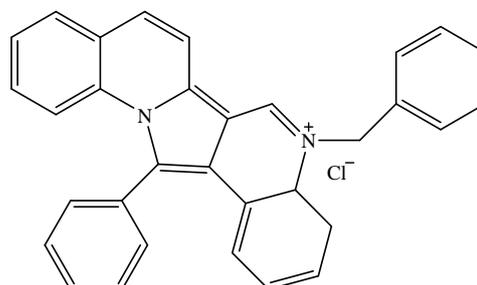


Figure 26

I. 5. Conclusion

Dans le présent chapitre nous avons donné un aperçu bibliographique sur des méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine par les méthodes classiques et les méthodes récentes comme l'utilisation des micro-ondes, des ultrasons et de catalyseurs et l'importance de ces dérivés dans de nombreux domaines notamment le domaine pharmaceutique.

Chapitre II

Déméthylation régiosélective des dérivés de la quinoléine : une rationalisation DFT

I. 1. Introduction

La déméthylation est une réaction chimique menant à l'élimination d'un groupe méthyle (CH_3) d'une molécule. D'une manière générale, la déméthylation est le remplacement d'un groupe méthyle par un atome d'hydrogène. C'est une méthodologie qui a pour but de faciliter les synthèses de nouveaux produits.

La déméthylation des éthers aromatiques joue un rôle clé dans la synthèse, elle est souvent rencontrée en chimie hétérocyclique et a été intensivement étudiée, ceci est illustré par la littérature disponible depuis 1954 [Burwell, 1954].

Les acides de Lewis tels que BBr_3 , BCl_3 , BeCl_2 , AlCl_3 , AlI_3 , AlBr_3 , MgI_2 , sont parmi les agents de déméthylation les plus utilisés. D'autres méthodes utilisent des acides de Bronsted tels que HBr , H_2SO_4 , HCl ou HI .

Des systèmes de déméthylation à base de silicium, d'étain et du soufre sont également utilisés, par exemple, SnO_2 , SiCl_4/NaI , PhSSiMe_3 , NaCN/DMSO , Me_3SiI , iPrSNa , $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ et $\text{DABCO}/\text{Me}_3\text{SiI}$

II. 2. Déméthylation par les acides de Lewis (AX_3)

Un mécanisme général de cette déméthylation est donné dans le schéma suivant :

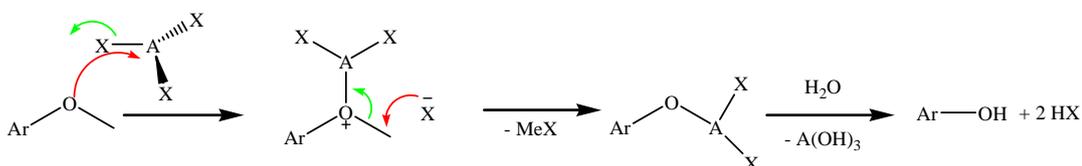


Schéma 1

II. 2. 1. Déméthylation par BBr_3

Le BBr_3 est l'acide de Lewis le plus utilisé pour la déméthylation, ceci est illustré par le nombre de travaux réalisés depuis 1968 [McOMIE et coll. 1968] dont quelques exemples sont cités ci-dessous :

- **Rice (1977)** a réussi à convertir la codéine en morphine avec un très bon rendement par la déméthylation au BBr_3 (schéma 2)

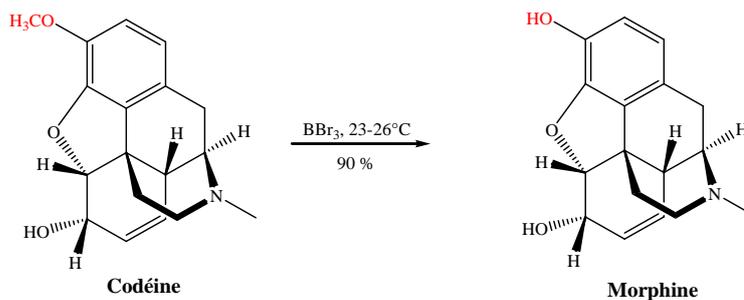


Schéma 2

- **Markovich et coll. (1992)** ont réalisé une déméthylation par le BBr_3 dans la première étape d'une synthèse des dérivés de la Trimétoquinol (TMQ) qui est un agoniste adrénergique.

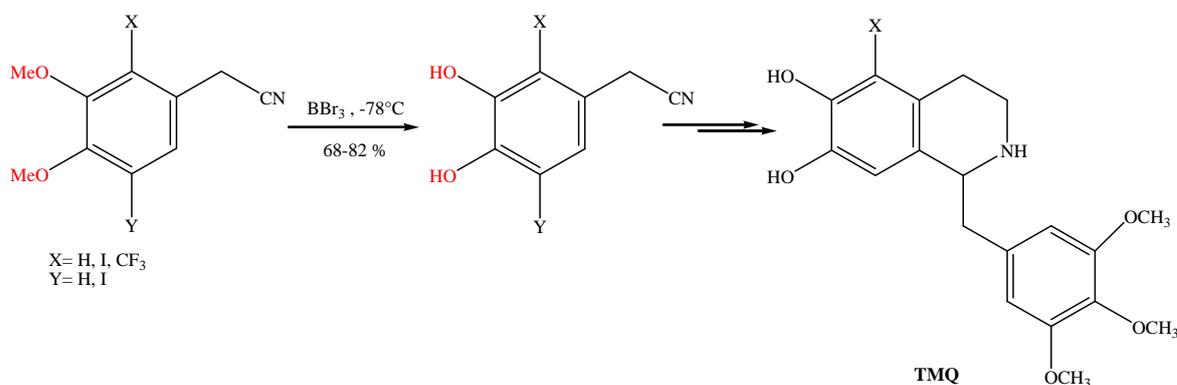


Schéma 3

- **Liu et coll. (2001)**, ont utilisé le BBr_3 comme agent de déméthylation au cours de leur préparation de nouvelles quinoléines carboxamide (inhibiteurs de la phospholipase A2 (sPLA₂)) (Schéma 4)

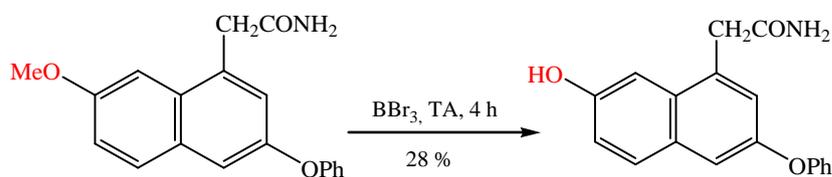


Schéma 4

- **Clark et coll. (2012)** ont préparé une nouvelle classe d'octahydrobenzo quinoléines après déméthylation avec le BBr_3 . (schéma 5)

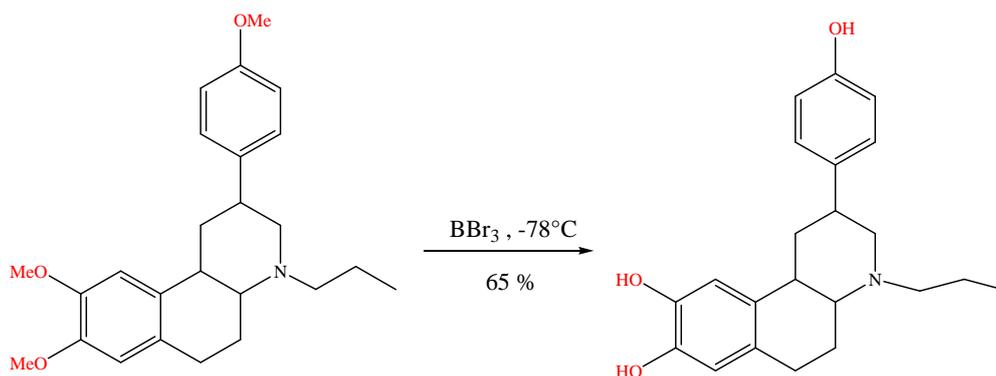


Schéma 5

- L'utilisation du BBr_3 comme agent de déméthylation est mise en évidence par **Che et coll. (2007)** dans la synthèse d'une gamme de structure intéressante à base de quinoléine qui peut servir d'inhibiteurs de la kinase. (schéma 6)

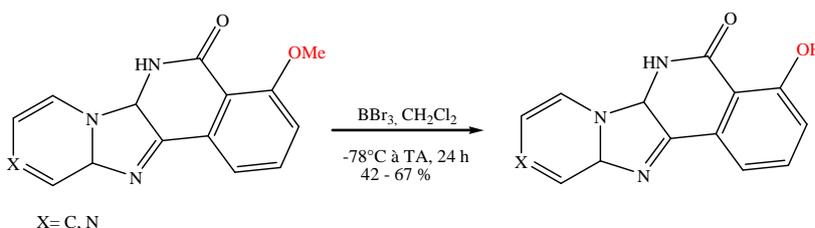


Schéma 6

II. 2. 2. Déméthylation par AlCl_3

Le AlCl_3 est parmi les acides de Lewis les plus utilisés depuis 1944 [Bad-deley et coll.] dans la déméthylation, ceci est illustré par les travaux cités ci-dessous :

- **Budi Arifin et coll. (2015)** et dans le but de préparer l'hydroxychavicol, ils ont déméthylé l'eugénol en utilisant le AlCl_3 comme agent de déméthylation :

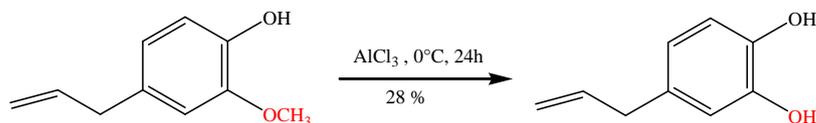


Schéma 7

- **Asnawi et coll. (2011)** ont reporté la déméthylation de la quinoline dans des conditions relativement douces en utilisant le trichlorure d'aluminium anhydre :

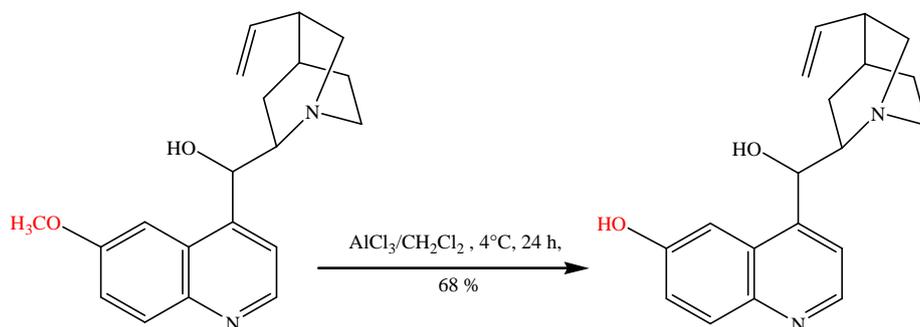


Schéma 8

- **Vass et coll. (2008)** ont montré que la thiourée et le AlCl_3 forment ensemble un liquide incolore et inodore avec une viscosité modérée, facilement soluble dans certains solvants organiques, ils ont alors décrit un processus utilisant le système AlCl_3 /thiourée pour la déméthylation d'une série d'éthers aromatiques avec de bons à excellents rendements (schéma 9).

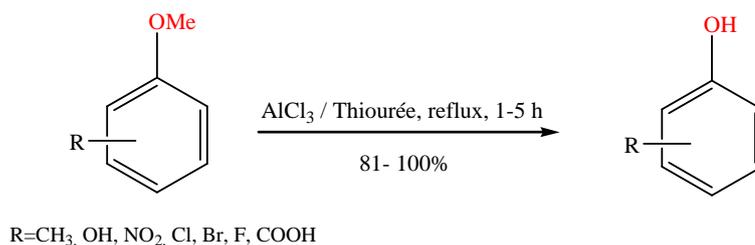


Schéma 9

- l'Osthol est un produit naturel utilisé depuis longtemps comme anti-allergique, anti-ostéoporotique, antifongique, anti-inflammatoire et anti-tumoral [Pavithra et coll., 2014]), il a été converti à l'Osthénol par traitement avec le AlCl_3 [Gopalakrishnan et coll. 2000] (schéma 10)

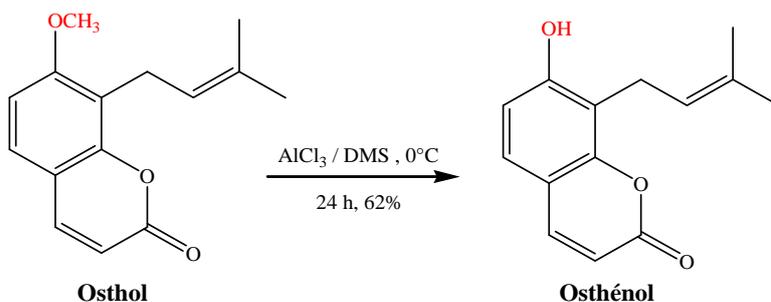


Schéma 10

II. 2. 3. Déméthylation par les liquides ioniques

Récemment, le clivage des éthers aromatiques par les liquides ioniques a attiré l'attention des chercheurs, pour leurs propriétés remarquables (faible pression de vapeur, recyclabilité, haute stabilité thermique, la facilité de manipulation, procédé propre). Cette méthode présente une sélectivité élevée en comparaison avec le chlorure d'aluminium [Jorapur et coll. 2006].

- **Kemperman et coll.** (2003) ont utilisé le liquide ionique [TMAH] [Al₂Cl₇] (triméthylammonium chloroaluminate) pour démétayer le 5-méthoxy indole avec de bon rendement de 99%. (schéma 11).

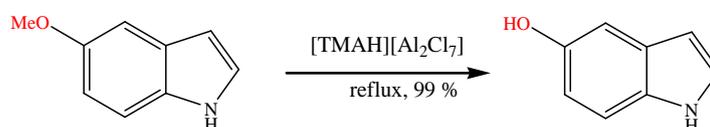


Schéma 11

- **Shinde et coll.** (2009) ont réalisé une déméthylation par le liquide ionique dans la dernière étape de la synthèse du Raloxifène (schéma 12)

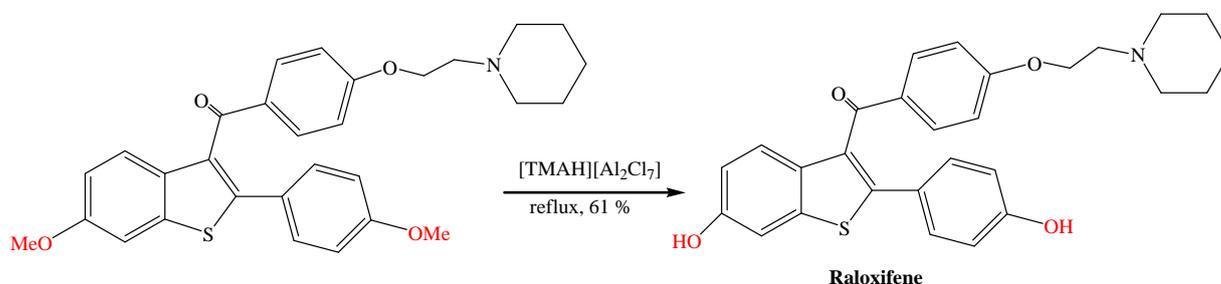


Schéma 12

II. 2. 4. Déméthylation par BeCl₂

Sharghi et coll. (1996) ont rapporté une nouvelle méthodologie pour une déméthylation simple et sélective par le BeCl₂ des dérivés benzophénones, xanthonnes, anthraquinones, esters aryliques, et nitroanisoles. Le groupe méthoxy adjacent au groupe carbonyle est sélectivement déméthylé. (Figure 1)

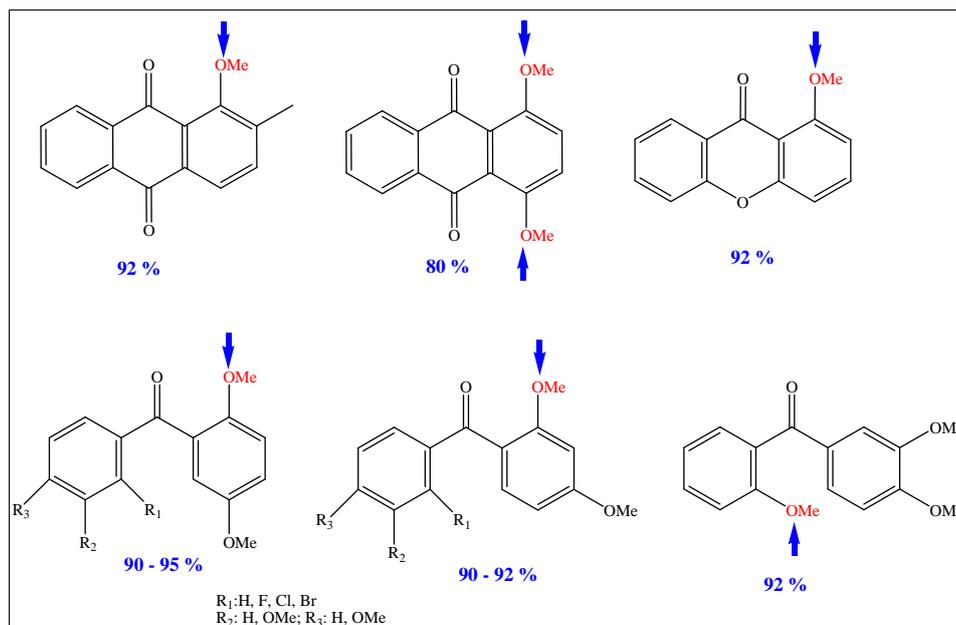


Figure 1

II. 2. 6. Déméthylation par MgI_2

En 1987, **Yamaguchi et coll.** ont utilisé le MgI_2 dans une déméthylation régiosélective de l'acide 5-acétyl-4,6-diméthoxy-2-isopropényl-2,3-dihydrobenzofuranne, ayant deux groupes méthoxy en position ortho à la fois du groupe acétyle comme montre le schéma 13.

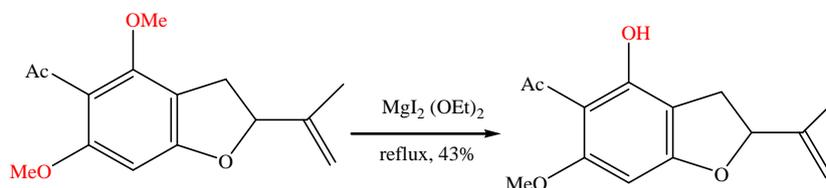


Schéma 13

En 1999, la même équipe a reporté la déméthylation sélective d'une autre série de 2,6-diméthoxy benzaldéhyde (schéma 14) en particulier en position ortho par rapport au groupe carbonyle [Yamaguchi et coll. 1999]

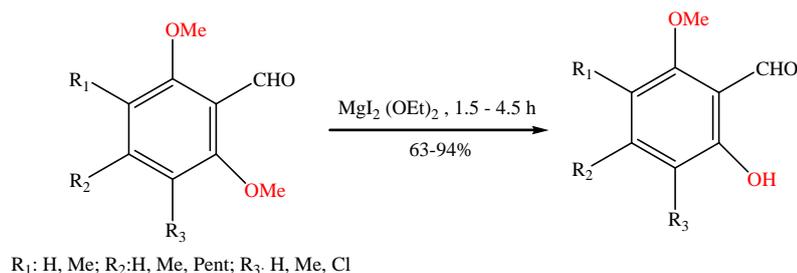


Schéma 14

II. 3. Déméthylation par les acides de Bronsted

En présence des acides halogénés, les éthers aromatiques sont convertis en phénol en halogénure de méthyle comme le montre le schéma 15.



Schéma 15

II. 3. 1. Déméthylation par HCl

En raison de son faible cout et sa disponibilité le HCl est un agent de déméthylation très utilisé. Il est utilisé soit, sous sa forme concentré ou sous forme de chlorhydrate de pyridine (Py/HCl).

L'un des exemples les plus connus est l'utilisation de Py/HCl pour la conversion de la codéine en morphine [H. Rapoport, 1951]. (Schéma 16).

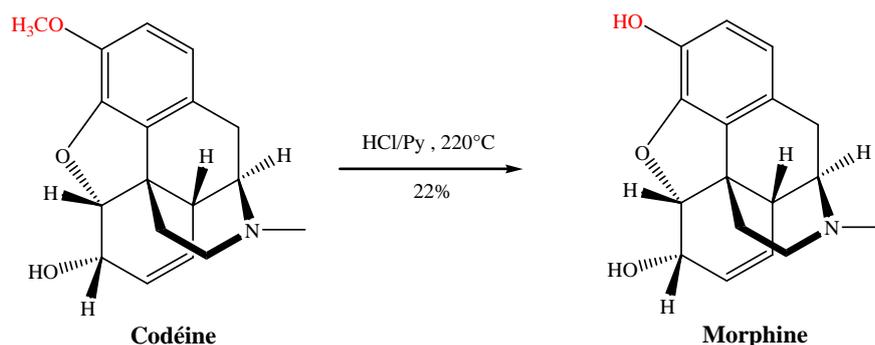


Schéma 16

- **Sugaya et coll. (1994)** ont utilisé le HCl concentré comme agent de déméthylation avec de bons rendements dans la dernière étape de la synthèse d'une nouvelle classe d'agents anti tumoraux. (schéma 17)

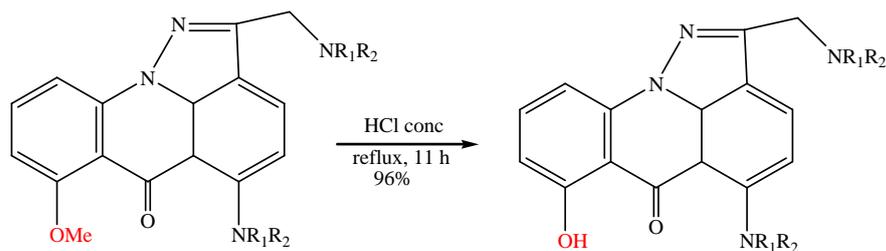


Schéma 17

- **Kulkarni et coll. (1999)** ont rapporté la déméthylation par Py/HCl aussi bien par chauffage traditionnel (185-190°C) que sous irradiation micro onde. Ils ont obtenu les produits désirés avec de bons rendements dans un temps très court (Schémas 18-19).

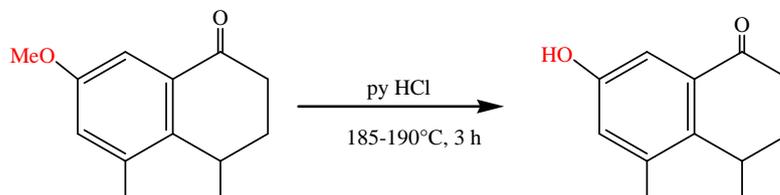


Schéma 18

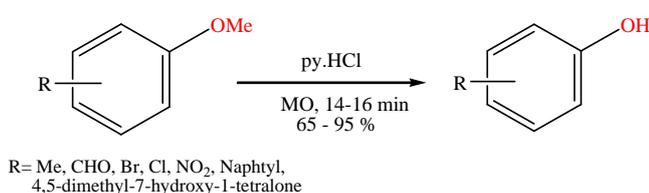


Schéma 19

- **Zhang et coll. (2002)** : lors de leur préparation d'une série d'anilino-3-cyanobenzoquinoline (inhibiteurs de la kinase) ils ont utilisé dans la dernière étape de cette synthèse chlorhydrate de pyridine comme agent de déméthylation

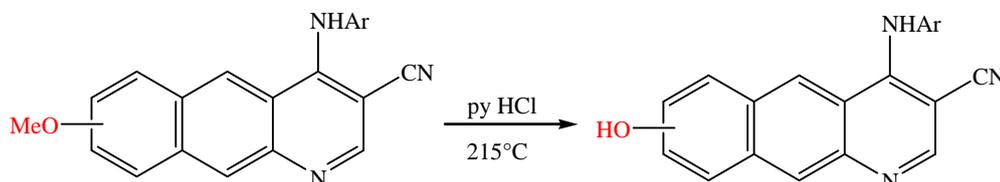


Schéma 20

II. 3. 2. Déméthylation par HBr

Une déméthylation régiosélective par le HBr a été effectuée avec un bon rendement au cours de la synthèse de l'isoaptamine [Pettit et coll., 2004] (schéma 21)

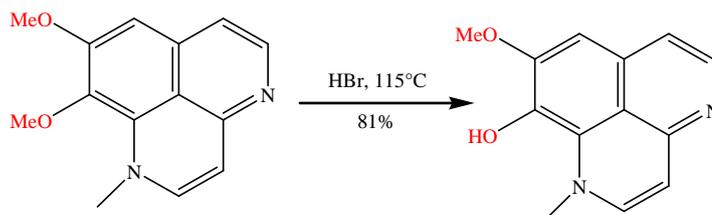


Schéma 21

II. 3. 3. Déméthylation par HI

Vu le faible rendement obtenu lors de la déméthylation par HI concentré, **Zuo et coll. (2008)** ont rapporté une nouvelle méthode pour la déméthylation dans des conditions douces et avec de très bons rendements (88-93%), cette déméthylation est obtenue par un traitement au reflux de l'iodocyclohexane dans le DMF. (Schémas 22-23)

Il est connu que HI peut être produit in situ à partir d'iodoalcanes via un processus d'élimination, par conséquent, différentes réactions ont été réalisées avec plusieurs iodoalcanes, l'iodocyclohexane était le plus efficace.

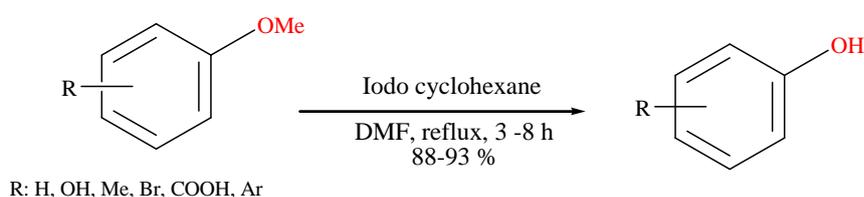


Schéma 22

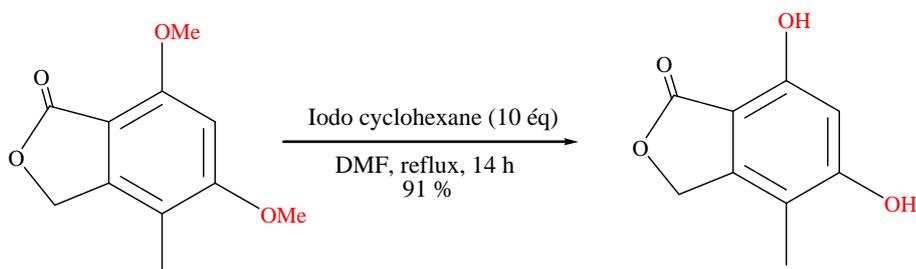


Schéma 23

Rappelons en effet, que cette dernière réaction a été initialement réalisée par le BBr_3 [Canonica et coll., 1971] et a duré 8 jours, dans le but de réduire le temps de réaction, les auteurs ont utilisé le HI à 57 %, mais le rendement de la déméthylation était moyen (49 %) [Canonica et coll., 1972]. (Schéma 24).

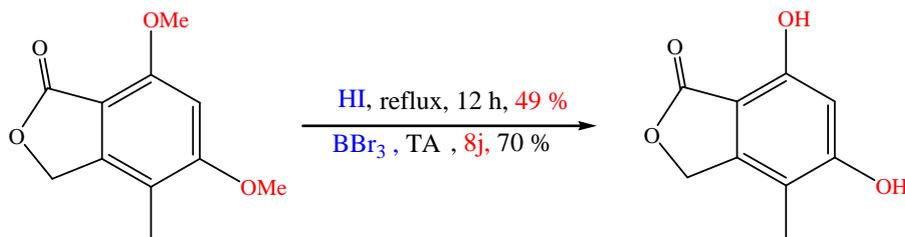


Schéma 24

II. 4. Autre méthodes

II. 4. 1. Déméthylation par NaCN/DMSO

Dans le cadre des travaux de synthèse d'un antidépresseur, **McCarty et coll. (1978)** ont rapporté une déméthylation par le cyanure de sodium-sulfoxyde de diméthyle (NaCN/DMSO) de certains composés qui contiennent un groupe cyano (schémas 25-26). Les rendements étaient bons.

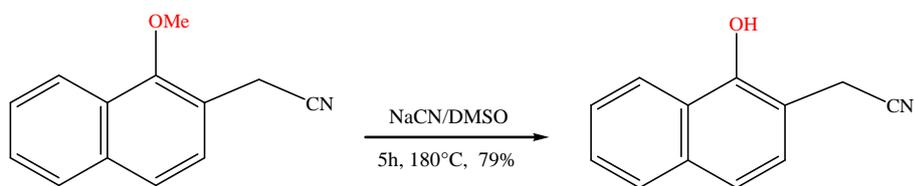


Schéma 25

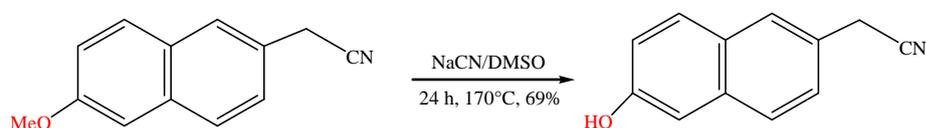


Schéma 26

II. 5. But et objectif du travail

Vu la grande importance des dérivés de la quinoléine dans divers domaines notamment le domaine pharmaceutique, nous nous sommes proposés d'étudier des variations méthodologiques notamment autour du noyau de la quinoléine. Ces variations concernent aussi bien des modifications des modes opératoires de synthèse des quinoléines symétriques ($R=R'$) ou dissymétriques, que la recherche de nouvelles stratégies de synthèse (figure 2).

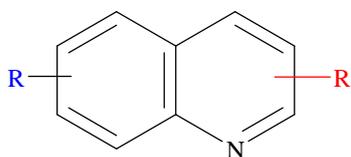


Figure 2

C'est dans ce cadre de travail que nous sommes orientés vers l'étude de la déméthylation totale (ou régiosélective) des dérivés quinoléiques (Figure 3) et l'exploration des agents de déméthylation adéquats. Nous nous sommes aussi proposés de rationaliser la déméthylation (régiosélective ou totale) par une étude DFT.

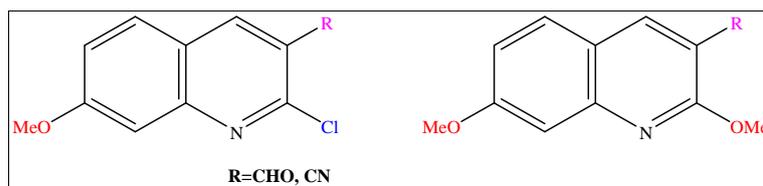


Figure 3

Pour cela, nous avons proposé le schéma rétro synthétique suivant :

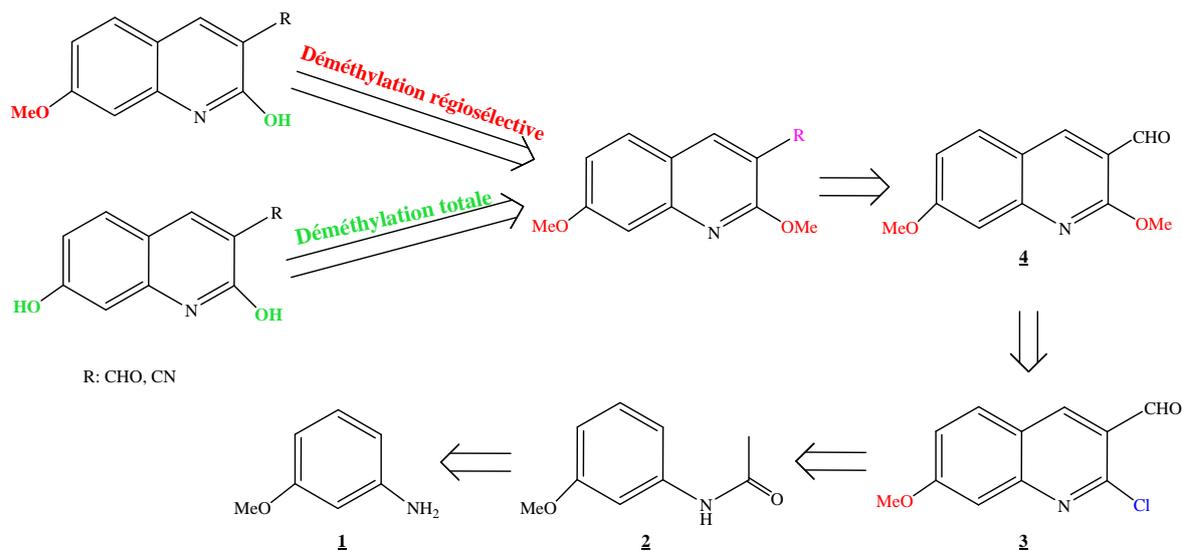


Schéma 27

II. 6. Résultats et discussion

II. 6. 1. Préparation du 3-méthoxy phényle acétamide 2

La première étape de cette synthèse consiste à acétyler la *m*-anisidine **1**. Le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 71 %.

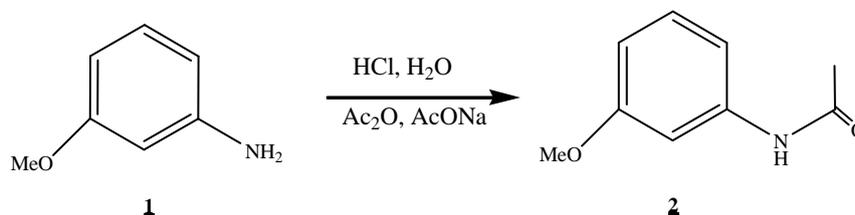


Schéma 28

II. 6. 2. Préparation du 3- carbaldéhyde -2-chloro-7-méthoxy quinoléine **3**

Nous avons utilisé la méthode décrite par **O-Meth-Cohn (1981)** qui est une voie d'accès simple et efficace pour la synthèse du 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde **3** à partir du 3-méthoxy acétamide **2** par action du réactif de Veilsmeier Haack (DMF/ POCl₃) dans les proportions (3:7). Cette réaction a été réalisée au reflux pendant 16 heures à 75°C, le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 63%. (Schéma 29)

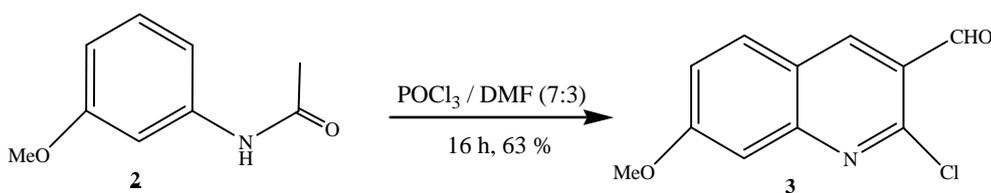


Schéma 29

Le mécanisme détaillé de cette réaction est montré dans le schéma 30.

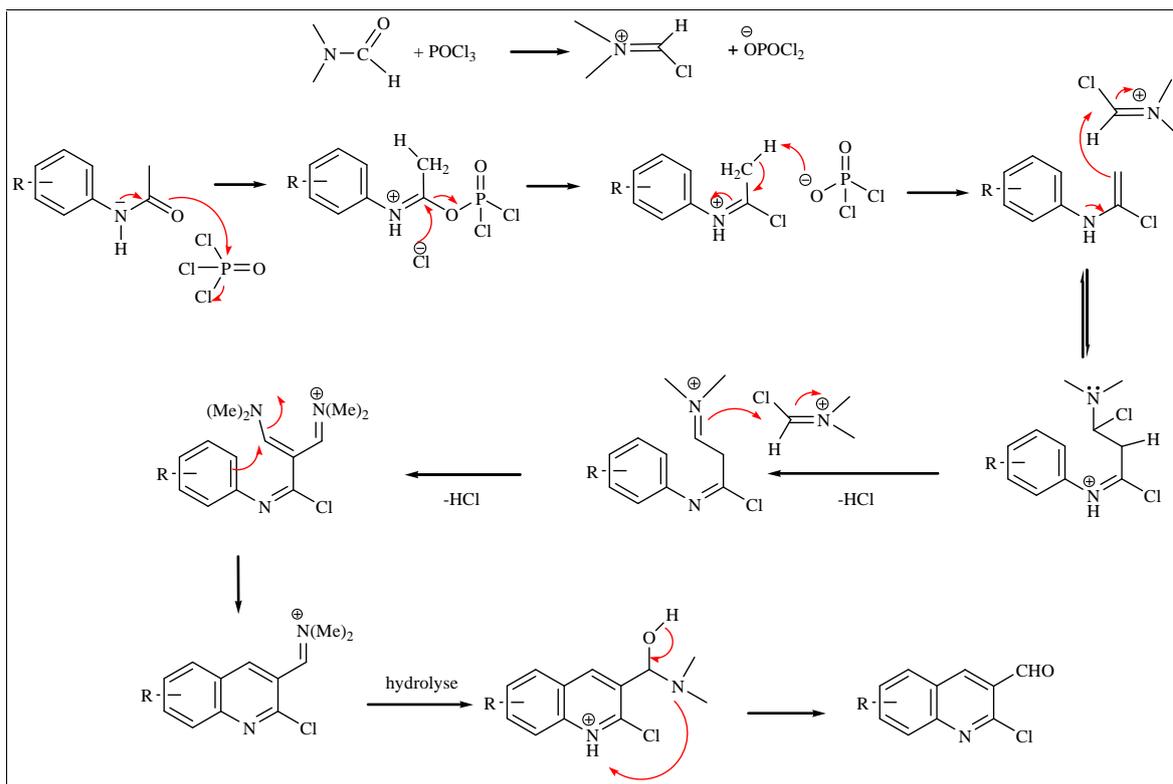


Schéma 30

Le produit a été purifié par cristallisation dans l'acétate d'éthyle et identifié par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN ¹H et RMN¹³C. En spectroscopie RMN ¹H,

le spectre montre la présence d'un signal sous forme d'un singulet à 3.9 ppm qui confirme la présence des trois protons du groupe méthoxy (7-OCH₃), les protons aromatiques sont présents dans l'intervalle [7.20-8.60] ppm. Le proton du groupement (CHO) est présent sous forme d'un singulet à 10.42 ppm.

II. 6. 3. Préparation du 3- carbaldéhyde -2,7- diméthoxy quinoléine **4**

Une substitution nucléophile selon la méthode de **Gatti et coll. (1984)**, nous a permis d'obtenir la quinoléine **4** avec un excellent rendement (95%). Schéma 31.

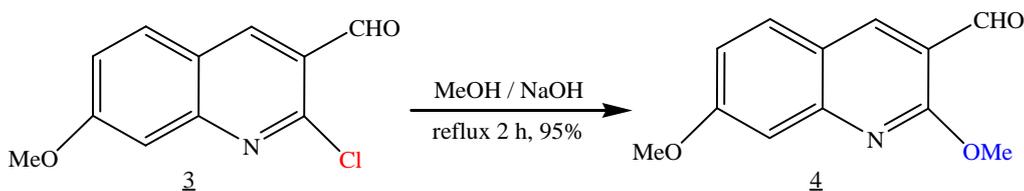


Schéma 31

En spectroscopie RMN ¹H, le spectre montre l'apparition d'un nouveau signal sous forme d'un singulet à 4.1 ppm qui confirme la présence des trois protons du nouveau groupe méthoxy (2-OCH₃).

II. 6. 4. Déméthylation par le BBr₃

La première tentative de déméthylation a été réalisée par le BBr₃. En effet, il est décrit dans la littérature des exemples de ce type de déméthylation sur des structures quinoléïques, mais, dans notre cas, la déméthylation complète n'a pas eu lieu, c'est-à-dire. Seul le groupement méthoxy pyridinique a été déméthylé (Schéma 32).

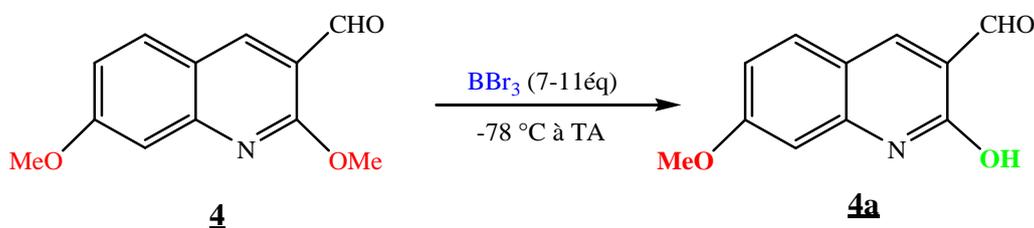


Schéma 32

Les différents conditions de la déméthylation par le BBr₃ sont regroupées dans le tableau 1

Tableau 1 : Conditions opératoires et rendements de la déméthylation du produit de départ **4**

	Produit de départ	Réactifs	Température	Temps	Produit obtenu
Entrée 1	4	BBr ₃ , 7 éq	-78°C à TA	26 h	4a (50%)
Entrée 2	4	BBr ₃ , 11 éq	-25°C à TA	74 h	4a
Entrée 3	4	BBr ₃ , 11 éq	Reflux (40°C)	8 h	4a (53%)

- Dans l'entrée 1, la réaction a été réalisée selon la littérature, à une température très basse (-78°C à TA) avec 7 équivalent du BBr₃, mais après 26 heures seul le groupe méthoxy en position 2 a été déméthylé.
- Dans l'entrée 2, nous avons rajouté un excès de BBr₃ (11 éq) et augmenté légèrement la température (-25°C), la réaction est laissée jusqu'à 74 heures, sans aucune évolution.
- Dans l'entrée 3 nous avons chauffé à reflux, le produit **4a** a été obtenu après 8 heures.

En spectroscopie RMN ¹H, les spectres montrent la disparition du pic correspond aux trois protons du groupe (2-OCH₃), par contre les trois protons du groupe (7-OCH₃) sont toujours présents toujours sous forme d'un singulet à 3.9 ppm.

II. 6. 5. Utilisation d'autres systèmes de déméthylation

Comme la déméthylation par le BBr₃ qui est le réactif de déméthylation le plus utilisé n'a pas donné le produit désiré, même en variant les conditions opératoires, nous avons essayé d'autres méthodes, mais cette fois nous avons choisi de réaliser la déméthylation directement sur le composé **3** (composé avec un seul groupe OCH₃ dans la position 7), dans le but de concentrer notre effort sur la déméthylation en position 7 puisque la déméthylation en position 2 semble facile.

Les différentes conditions de la déméthylation sont regroupées dans le tableau 2.

Tableau 2: Conditions opératoires et rendements de la déméthylation du produit de départ 3

	Produit de départ	Réactifs	Conditions opératoires	Produits obtenus
<u>Entrée 1</u>	<u>3</u>	HBr/ AcOH (33%)	Reflux, 8 h	Produit de départ
<u>Entrée 2</u>	<u>3</u>	HBr/AcOH (33%)	Reflux, 20 h	4a (31 %)
<u>Entrée 3</u>	<u>3</u>	HCl (2N)	Reflux, 1h 30	Produit de départ
<u>Entrée 4</u>	<u>3</u>	HCl (4N)	Reflux, 2 h	4a (60 %)
<u>Entrée 5</u>	<u>3</u>	HCl (37%)	Reflux 2 h, puis TA, 12 h	4a (67 %)
<u>Entrée 6</u>	<u>3</u>	CyI/DMF	Reflux, 14 h	Mélange de produits
<u>Entrée 7</u>	<u>3</u>	AlCl ₃ /CH ₂ Cl ₂ (4 éq)	TA, 48 h	Produit de départ
<u>Entrée 8</u>	<u>3</u>	AlCl ₃ /CH ₂ Cl ₂ (5 éq)	TA, 24 h	Produit de départ
<u>Entrée 9</u>	<u>3</u>	AlCl ₃ /DMS	0°C à TA, 24 h	Produit de départ
<u>Entrée 10</u>	<u>3</u>	AlCl ₃ /thiourea	Reflux, 5 h	Produit de départ
<u>Entrée 11</u>	<u>3</u>	[TMAH][Al ₂ Cl ₇]	Reflux (50°C) 20 h	Produit de départ
<u>Entrée 12</u>	<u>3</u>	NaCN/DMSO	Reflux (180°C) 5 h	Produit de départ

Dans ces cas, nous avons utilisé trois familles d'agents de déméthylation :

- Acides de Bronsted (HBr, HCl and HI) (Entrées 1-6) :

Entrée 1 et 2 : le HBr a été utilisé conformément à la littérature, c'est-à-dire sous chauffage au reflux pendant 8 heures, mais dans ces conditions seul le produit de départ a été obtenu. Le temps de réaction a été augmenté graduellement (suivi par CCM) jusqu'à

20 heures où le produit **4a** (produit d'hydrolyse de la liaison C-Cl) a été obtenu. La déméthylation du (7-OCH₃) n'a pas eu lieu.

Entrées 3-5 : un autre acide de Bronsted, le HCl a été utilisé en changeant graduellement les concentrations (2N, 4N, 37 %), la température (TA au Reflux) et le temps. Le produit de départ ou **4a** a été obtenu.

Entrée 6 : nous avons essayé un autre acide de Bronsted qui est le HI via le CyI, cependant la réaction a donné un mélange de produits.

- Acides de Lewis : AlCl₃ avec différents solvants (Entrées 7-10), le temps de réaction, et la température ont été variés mais aucune de ces tentatives n'a donné la déméthylation en position 7, seul le produit de départ était retrouvé à chaque fois.
- Enfin d'autre système ont été testés (Entrées 11-12), mais sans conduire à la déméthylation en position 7.

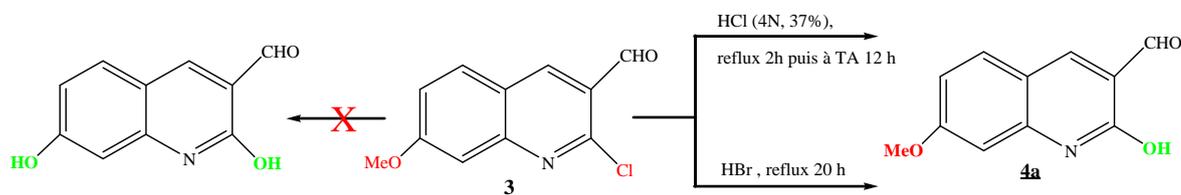
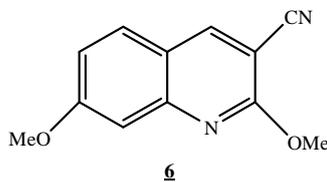


Schéma 33

Dans la plupart des cas, nous avons observé que la déméthylation en position 7 n'a pas eu lieu, par conséquent, nous nous sommes proposés de transformer le groupe (CHO) en un autre groupe attracteur comme le (-CN) dans le but de voir l'effet de ce changement sur la déméthylation. La déméthylation a été donc effectuée sur le 2,7-diméthoxyquinoléine-3-carbonitrile **6**.



II. 6. 6. Transformation du (CHO) en (CN)

Cette transformation a été réalisée par le NH₃ (20%) et I₂ (100%.) [Upadhyay et coll., 2009].

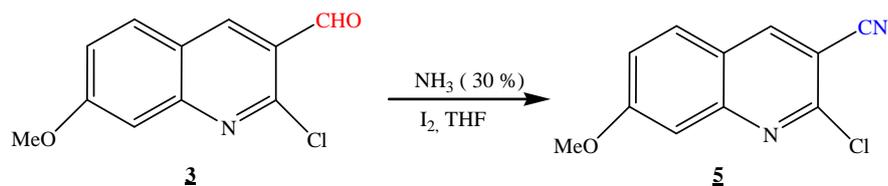


Schéma 34

Le mécanisme de cette transformation est donné dans le schéma 35

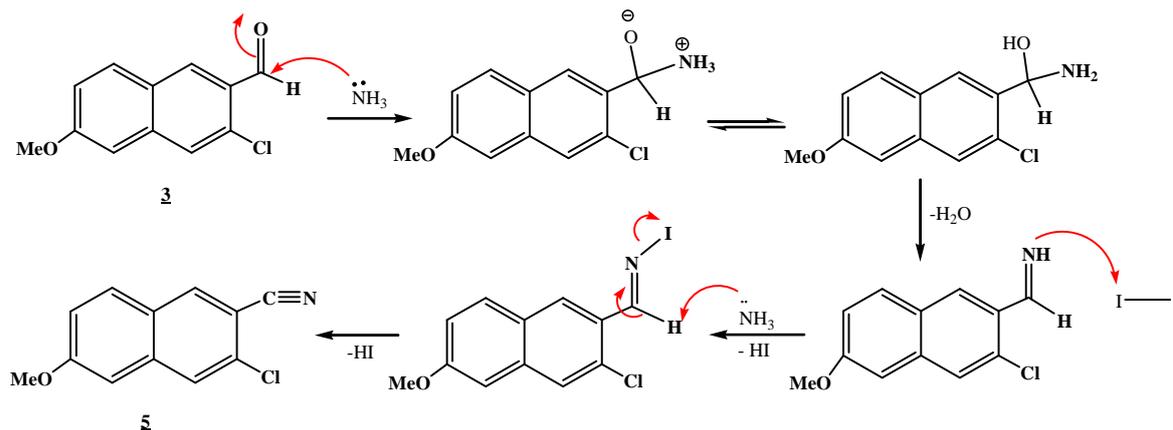


Schéma. 35

Une substitution nucléophile par le MeOH sur le composé **5** a permis d'obtenir le 2,7-diméthoxyquinoléine-3-carbonitrile **6** avec d'autres produits non identifiés, et en faisant réagir directement le 2,7- diméthoxy quinoléine-3-carbaldéhyde **4** avec NH_3 le produit désiré **6** a été obtenu. (Schéma 36)

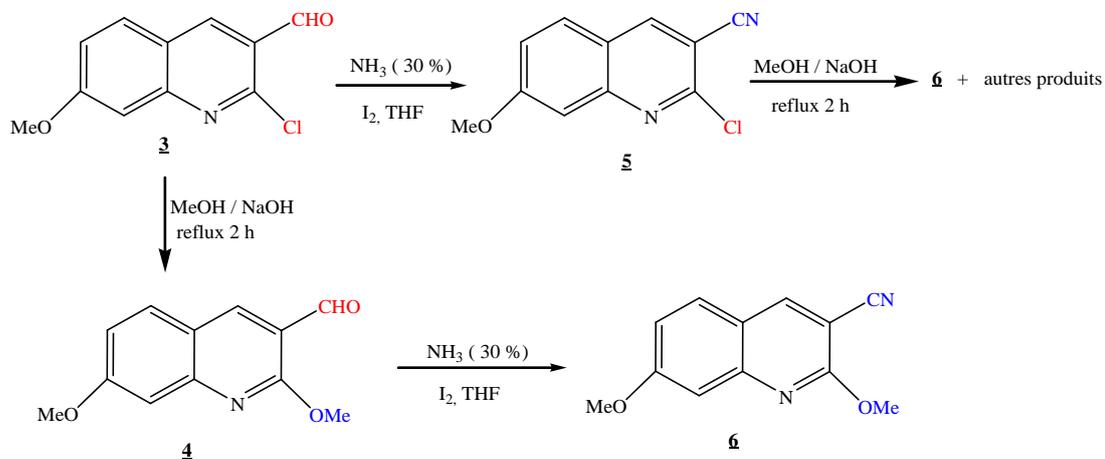


Schéma 36

En spectroscopie RMN ^1H , le spectre montre la disparition du proton aldéhyde (CHO) ce qui confirme sa transformation en groupe nitrile, la présence d'un signal sous forme d'un singulet à 3.9 ppm qui correspond aux trois protons groupe méthoxy (7-OCH₃), un signal sous forme d'un singulet à 4.1 ppm qui correspond aux trois protons groupe méthoxy (2-OCH₃) et les protons aromatiques présents dans l'intervalle [7.10-8.26] ppm.

II.6. 6. 1. Déméthylation du 2,7-diméthoxyquinoléine-3-carbonitrile 6

Les résultats de différentes tentatives sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau. 3: Conditions opératoires et rendements de la déméthylation du produit de départ 14

	Produit de départ	Réactif	Température	Temps	Produits obtenus
Entrée1	<u>6</u>	AlCl ₃ /CH ₂ Cl ₂	TA	22 h	<u>7</u>
Entrée2	<u>6</u>	HCl	Reflux	2 h	Mélange de produits
Entrée3	<u>6</u>	CyI/DMF	Reflux	14 h	Mélange de produits
Entrée4	<u>6</u>	NaCN/DMSO	Reflux	8 h	Mélange de produits

Nous avons commencé par l'utilisation de AlCl₃ (l'un des agents fort de la demethylation), après 22 heures à TA nous avons obtenu le composé 7, nous avons procédé comme précédemment en changeant les agents de déméthylation et les conditions opératoires (température, temps de réaction) dans les entrées 2-4

Seul le AlCl₃ a donné une déméthylation régiosélective, c'est-à-dire au niveau du groupe méthoxy pyridinique avec un rendement de 85%. Cette déméthylation a été confirmée par RMN ^1H qui montre la disparition du singulet des 3H (OCH₃) pyridinique et la présence d'un pic large à 12 ppm (OH). Schéma 37

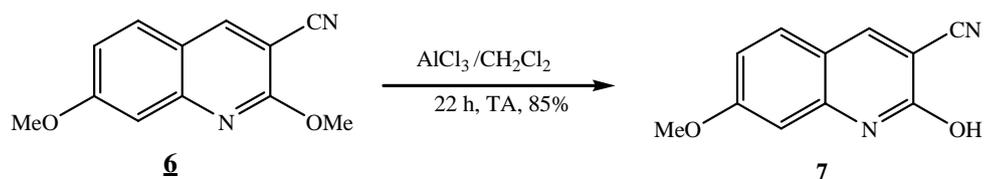


Schéma 37

Compte tenu des résultats précédents, nous avons supposé que la déméthylation du méthoxy benzénique n'a pas pu s'effectuer à cause de l'existence d'un groupe attracteur (CHO) ou (CN) sur la position 3 de la quinoléine. Cela peut être expliqué par l'effet mésomère attracteur de ce groupe, qui rend la densité électronique sur l'oxygène du groupement méthoxy benzénique moins disponible, et empêche la déméthylation sur ce groupe. (Schéma 38)

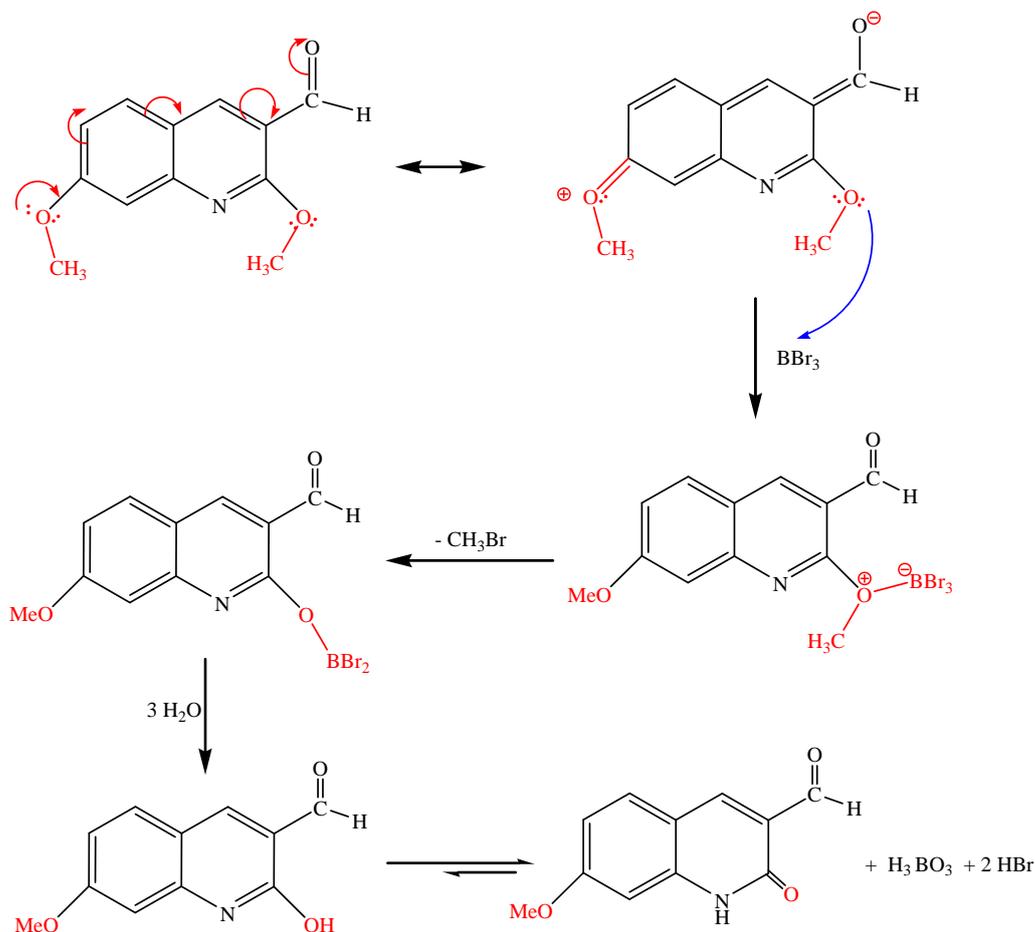


Schéma 38

D'après la littérature, en présence de groupes électro-donneurs, aucune influence de ce type n'a été rapportée et une déméthylation complète des groupements méthoxy peut avoir lieu. Par conséquent, nous n'avons pas réalisé des expériences supplémentaires concernant les groupements électro-donneurs, seule une étude prévisionnelle de ces effets a été effectuée par des calculs théoriques.

II. 7. Analyse théorique

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est une méthode de calcul quantique permettant l'étude de la structure électronique à l'aide de la seule connaissance de la densité électronique [Baerends et coll., 1973 ; Versluis et coll., 1988; Velde et coll., 1992; Fonseca et coll., 1998; van Lenthe et coll. 1999]. C'est une méthode particulièrement avantageuse et bien adaptée au calcul des propriétés et structures moléculaire.

II. 7. 1. Optimisation des géométries moléculaires

Les géométries optimisées ont été calculées par la méthode DFT/B3LYP/TZP [Guerra et coll. 1998; Velde et coll. 2001; Becke et coll. 1993; Lee et coll. 1988] et sont représentées sur la figure 5. Les paramètres optimisés les plus significatifs sont les distances en (Å), les angles en(°) et l'énergie de fragments TBE_{frag} (Total Bonding Energy) et concernent trois groupements attracteurs (A) pour R=CN, CHO, NO₂ et trois groupements donneurs (D) pour R=CH₂CN, CH₂OH, NHCH₃.

Tableau 4: Paramètres géométriques distances en (Å), les angles en(°) et énergies TBE_{frag} .

R	C7-O	O-Me	C7-O-Me	UE_{frag}	
				(eV)	kcal/mol
CN (A)	1.350	1.411	118.6	-5.043	-116.29
CHO (A)	1.338	1.406	116.5	-5.276	-121.66
NO ₂ (A)	1.337	1.407	116.6	-7.709	-122.47
CH ₂ CN (D)	1.342	1.405	116.2	-5.200	-119.91
CH ₂ OH (D)	1.343	1.404	116.3	-5.149	-118.73
NHCH ₃ (D)	1.354	1.400	116.1	-3.286	-75.77

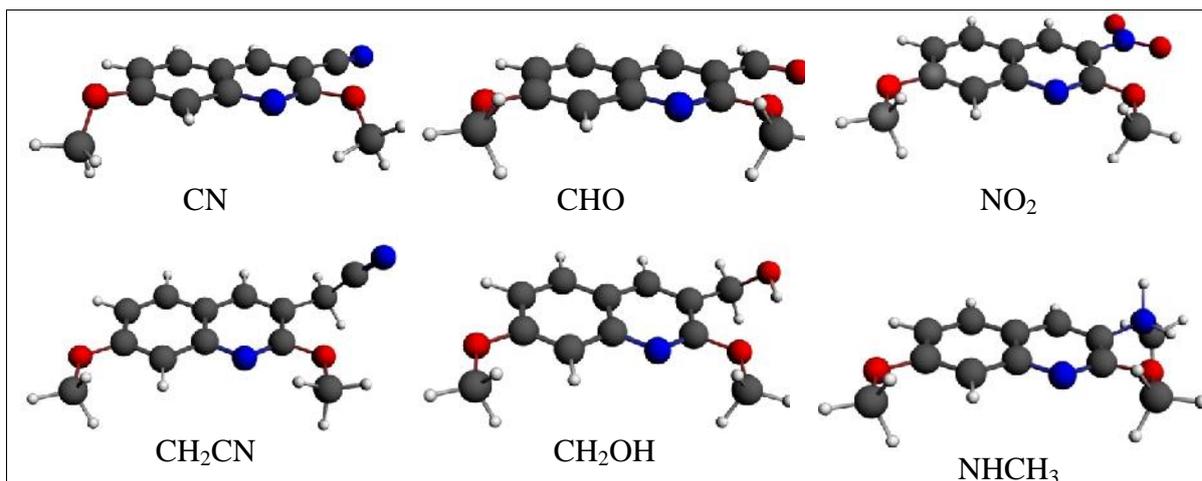


Figure 5: Structures moléculaires de la série R-Quinoléine optimisées en DFT/B3LYP

Selon les résultats indiqués dans le tableau 4, lorsque R est accepteur, les longueurs de la liaison C7–O diminuent légèrement selon l'ordre: CN>CHO>NO₂ (de 1.350 à 1.337Å). Par contre, le TBE_{frag} augmente en valeur absolue indiquant, que le dérivé NO₂ mène à la liaison méthoxy de C7-O la plus stable ou la plus exothermique (-122,47 kcal/mole).

Dans le cas des groupements donneur (R=CH₂CN, CH₂OH, NHCH₃), les longueurs de la liaison C7–O augmentent légèrement mais de manière significative (de 1.342 à 1.354 Å) selon la variation de l'effet donneur CH₂CN<CH₂OH<NHCH₃. Ces résultats montrent que le groupe donneur NHCH₃ mène à la plus longue liaison C7–O correspondant à la plus basse TBE_{frag} en valeur absolue (-75,77 kcal/mole). Ceci suggère que la liaison est simple à caractère σ dominant. Ce résultat est en accord avec les paires électroniques libres sur l'atome de C7-O selon que le groupe R est donneur ou accepteur (voir schéma 38). Ceci, sera confirmé par l'analyse de la structure électronique.

II. 7. 2. Analyse de la structure électronique

Pour mieux comprendre l'effet donneur/accepteur du groupe R sur la liaison C7–O méthoxy, nous avons analysé la structure électronique utilisant au moyen des populations de Mulliken (MPA) [Mulliken, 1955] au niveau DFT/B3LYP/TZP. Malgré ses lacunes, l'analyse MPA reste utile pour des études comparatives. Les résultats MPA sont rapportés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Analyse de structure électronique de Mulliken

R	charges nettes	population de recouvrement
	O(C7)	C7-O
CN (A)	-0.68	0.207
CHO (A)	-0.66	0.204
NO ₂ (A)	-0.66	0.204
CH ₂ CN (D)	-0.66	0.197
CH ₂ OH (D)	-0.66	0.203
NHCH ₃ (D)	-0.67	0.198

Les résultats du tableau 5, montrent que la comparaison des charges nettes portées par les groupes oxygène-méthoxy O-C7, ne montre aucune différence significative entre les groupements donneurs et accepteurs. Cependant, les populations de recouvrement de la liaison C7–O, sont légèrement plus grandes pour les groupements accepteurs que pour les groupements donneurs. A titre d'exemple : 0.207 pour le CN et 0.197 pour CH₂CN. Ceci est en bon accord avec la faible augmentation du caractère multiple de la liaison C7–O.

II. 7. 3. Analyse énergétique

Afin de rationaliser les effets électroniques sur la déméthylation du site C7-méthoxy, nous avons effectué des calculs de fragmentation de la liaison en question et nous avons obtenu l'énergie de formation TBE_{frag} selon le plan suivant:



Avec R= NC, CHO, NO₂ pour les groupements accepteurs et CH₂CN, CH₂OH et NH₂CH₃ pour les groupements donneurs.

Les résultats des calculs de fréquences et de variation des énergies de fragmentation de liaison (ΔE_{frag}) sont rapportés dans le tableau 6.

$$\Delta E_{\text{frag}} = TBE_{\text{frag}}^{\text{Q-OH}} - TBE_{\text{frag}}^{\text{Q-OCH}_3}$$

$TBE_{\text{frag}}^{\text{Q-OH}}$ et $TBE_{\text{frag}}^{\text{Q-OCH}_3}$ correspondent respectivement aux énergies de fragmentation de liaison du Q-OH et Q-OCH₃, dans la molécule de quinoline comme il est montré dans la figure 6.

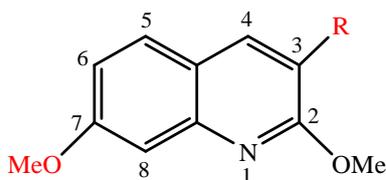


Figure 6: R = CN, CHO, NO₂ pour groupes accepteurs et CH₂CN, CH₂OH, NHCH₃ pour groupes donneurs

Le résultat obtenus montrent que l'énergie ΔE_{frag} (kcal/mol) des groupements accepteurs est légèrement plus importante en valeur absolue (plus exothermique) que dans les cas de groupements donneurs.

Ceci est soutenu par les valeurs d'enthalpie ΔH (vide infra) de la réaction qui sont également plus négatives dans le cas des groupements accepteurs, suggérant que la fragmentation (clivage Me-O) est légèrement plus favorable quand R est un groupement donneur, en accord avec les résultats expérimentaux.

Comme il est montré dans le tableau 6, l'enthalpie de la réaction augmente de manière significative dans l'ordre NHCH₃>CH₂CN>CH₂OH pour les groupements donneurs et diminue pour les groupements accepteurs selon l'ordre CHO>NC>NO₂. Ces résultats indiquent que le NHCH₃ est le donneur le plus fort et que le CHO, est le groupe le plus attracteur.

Tableau 6: Données thermodynamiques (kcal/mole), énergie interne, enthalpie, entropie et énergie libre de Gibbs pour les dérivés MeO-quinoline et le produit HO-quinoline avec différents substituant R (donneurs et attracteurs).

R	Energie							
	Interne	UE _{frag}	U	H	UH	S	G	UG
Accepteur								
CHO	137.12	-120.94	16.18	16.77	-45.98	118.14	-18.45	-43.97
CN	130.68	-116.20	14.48	15.07	-38.28	117.51	-19.96	-36.19
NO ₂	132.96	-122.47	10.49	11.08	-31.95	116.67	-23.70	-31.89
Donneur								
NHCH ₃	159.36	-112.68	46.68	47.27	-30.20	123.01	10.59	-28.31

CH ₂ CN	201.31	-119.98	81.33	81.92	-30.93	130.88	42.89	-28.98
CH ₂ OH	151.99	-118.74	33.25	33.84	-32.74	119.32	-1.72	-30.72

En outre, quand R est un groupement attracteur, les valeurs d'enthalpie de la réaction (ΔH) sont plus négatives (plus exothermiques) que dans le cas de groupements donneurs. Ceci montre de nouveau que la déméthylation est plus difficile avec des groupes accepteurs qu'avec les groupements donneurs.

La comparaison des variations de l'énergie libre de Gibbs (ΔG) entre les groupements accepteurs (A) et les groupements donneurs (D), révèle que les valeurs de (ΔG) sont plus négatives. Ce qui indique que la formation de la liaison Me-O (Me + quinoline-R \rightarrow Me-quinoline-R) est plus forte quand R est un accepteur que donneur. Ceci peut être illustré par l'histogramme représenté dans la figure 7 qui montre que ($-\Delta G$) change en valeur absolue pour le groupement donneur que pour un groupement accepteur.

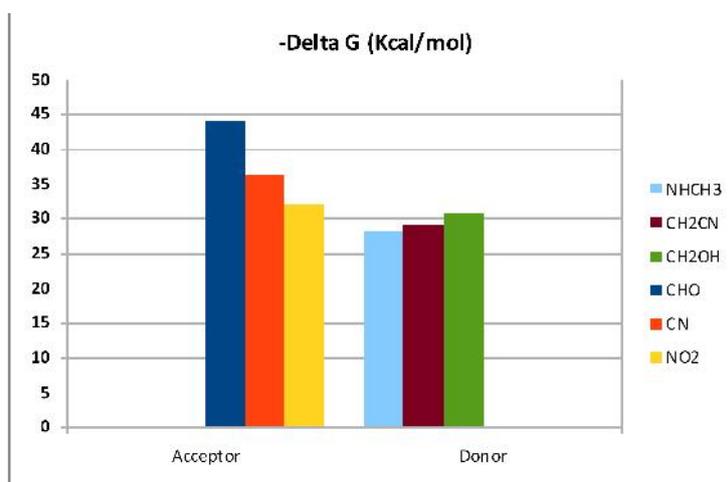


Figure 7: variation du changement d'énergie de Gibbs ($-\Delta G$)

Enfin, nos résultats théoriques DFT en accord avec l'expérience, ont pu expliquer la dépendance de la déméthylation régiosélective observée selon la capacité de l'effet donneur/accepteur du substituant R. Il est intéressant de noter que l'énergie de liaison et l'analyse thermodynamique confirment l'analyse électronique structurale. Les deux grandeurs thermodynamiques, enthalpie (ΔH) et énergie libre de Gibbs (ΔG), varient entre groupe accepteur (A) et donneur (D), confirmant la préférence de déméthylation liée à

l'effet accepteur ou donneur du substituant R de la quinoline, en accord avec les résultats expérimentaux.

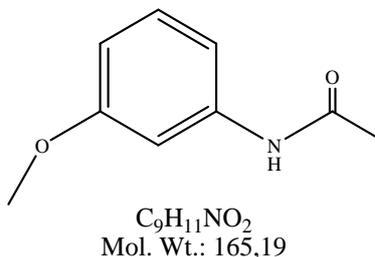
II. 8. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons donné un aperçu bibliographique sur les méthodes les plus utilisées pour la déméthylation des éthers aromatiques. Une déméthylation régiosélective du 2,7-diméthoxyquinoline-3-carbaldéhyde et 2,7-diméthoxyquinoline-3-carbonitrile a été réalisée par BBr_3 et AlCl_3 . La déméthylation complète de ces composés n'a pas eu lieu, seule la déméthylation régiosélective (en position 2) a eu lieu.

Une étude théorique (DFT) a été réalisée en utilisant la méthode de B3LYP sur différents groupes donneurs et attracteurs. Les résultats obtenus sont en bon accord avec les résultats expérimentaux. Ces résultats ont montré que la déméthylation serait plus facile avec un groupement donneur qu'avec un groupement attracteur.

II. 9. Partie expérimentale

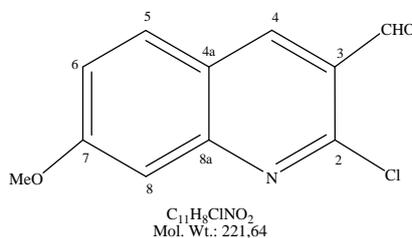
N-(3-méthoxyphényl) acétamide 2



Dans un ballon de 500 ml, 250 ml d'eau distillée, 9.2 ml (109 mmol, 1.01 éq) d'acide chlorhydrique concentré puis 12.17 ml (108 mmol, 1 éq) du 3-méthoxy aniline ont été introduits. Le mélange réactionnel a été chauffé à 50° C pendant 10 minutes. Après refroidissement à température ambiante, 10.2 ml (108 mmol, 1.0 éq) d'anhydride acétique et 16.40 g d'acétate de sodium (200 mmol, 1.85 éq) ont été ajoutés, puis le mélange a été laissé sous agitation pendant 20 minutes. Le solide a été filtré, séché et recristallisé dans l'eau/éthanol (80 : 20) pour donner une poudre marron.

- **Rdt** : 75 %
- **R_f** : 0.40 (AcOEt/cyclohexane (6:4))
- **T_{fus}** : 82-83° C
- **IR** (KBr ; cm^{-1}) : 3255 (NH); 1760 (C=O).
- **RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃) ppm: 2.2 (s, 3H, COCH₃); 3.9 (s, 3H, OCH₃); 6.5-7.4 (m, 4H aromatiques).

2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine 3

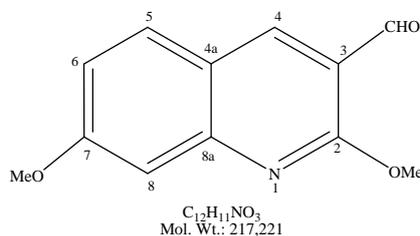


A 10.45 ml du *N, N*-Diméthylformamide sec (135 mmol, 2.5 éq) refroidit à 0°C, ont été ajoutés goutte à gouttes sous agitation magnétique 35.34 mL (378 mmol, 7.0 éq) d'oxychlorure de phosphore (POCl₃). Une fois l'addition terminée, le mélange a été laissé à température ambiante pendant 30 minutes. Ensuite, 8.92 g (54 mmol, 1 éq) du 3-méthoxy

acétanilide ont été ajoutés, et le mélange a été chauffé à 75° C pendant 16 h. Le mélange a été versé lentement dans de l'eau glacée pendant 30 mn à $0 < T < 10$ °C. Le solide résultant a été filtré, bien lavé avec de l'eau, séché, et recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour donner une poudre jaune.

- **Rdt:** 62 %
- **T_{fus}:** 193° C.
- **R_f:** 0.81 (AcOEt:cyclohexane (6/4))
- **IR** (KBr; cm^{-1}): 1675 (C=O); 1230; 680 (C-Cl)
- **RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃) ppm: 3.90 (s, 3H, OCH₃); 7.20 (d, 1H, H₆); 7.35 (s, 1H, H₈); 7.78 (d, 1H, H₅); 8.60 (s, 1H, H₄); 10.42 (s, 1H, CHO).
- **RMN¹³C** (75 MHz; CDCl₃) ppm: 56 (OCH₃); 121.4 (CH arom); 121.5 (CH arom); 121.7 (Cq arom); 124.3 (Cq arom); 130.9 (CH arom); 139.5 (CH arom); 151 (Cq arom); 152 (C-2); 164.2 (C-7); 189 (CHO).

2,7- diméthoxyquinoléine -3- carbaldéhyde 4



A 0.23 g (1.04 mmol, 1 éq) du 2- chloro-7-méthoxyquinoléine-3-carbaldéhyde, ont été ajoutés le méthanol (6 ml) et 0.2 g du NaOH (5 mmol, 4.8 éq). Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 2 heures. La solution a été versée dans l'eau glacée. Le précipité formé a été filtré et recristallisé dans le méthanol pour donner une poudre jaune.

- **Rdt :** 95 %.
- **T_{fus} :** 160° C.
- **R_f :** 0.8 (AcOEt:cyclohexane (6/4))
- **IR** (KBr; cm^{-1}): 1676; 1236; 1161.
- **RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃): ppm, 3.90 (s, 3H, 7-OCH₃); 4.10 (s, 3H, 2-OCH₃); 7.0 (d, 1H, H₆); 7.18 (d, 1H, H₈); 7.68 (d, 1H, H₅); 8.45 (s, 1H, H₄); 10.35 (s, 1H, CHO).

Déméthylation avec BBr₃

Une solution de 2,7-diméthoxyquinoléine -3 -carbaldéhyde (0.42 g, 1.97 mmol, 1 éq) dans du dichlorométhane (20 ml) a été refroidit à -78° C. Tribromure de bore (1.5 mL, 13.8 mmol, 7 éq) dans du dichlorométhane a été ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel a été laissé revenir à température ambiante puis laissé sous agitation pendant une nuit. Le mélange réactionnel a été concentré sous pression réduite pour donner un solide. Le solide a été traité avec 25 ml de HCl (5 %), dissous dans de l'acétate d'éthyle (50 mL), lavé avec de la saumure (3 x 50 mL), et de l'eau (3 x 50 mL), séchée (MgSO₄), et concentré sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne, 0.26 g de 2-hydroxy-7-méthoxy quinoléine-3-carbaldéhyde **4a** ont été obtenus sous forme d'une poudre blanche.

- **Rdt** : 50 %
- **R_f** : 0.25 (AcOEt : cyclohexane (8/2))
- **T_{fus}** : 241.5°C
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) ppm: 3.90 (s, 3H, 7-OCH₃). 6.60 (m, 1H, H6); 6.80 (s, 1H, H8); 7.58 (d, 1H, H5); 8.35 (s, 1H, H4); 10.10 (s, 1H, NH forme lactame) 10.35 (s, 1H, CHO).

Déméthylation avec HBr

Une solution du 2-Chloro- 7-méthoxyquinoléine-3-carbaldéhyde (0.10 g, 0.45 mmol) et 1.03 ml de HBr dans l'acide acétique à 33% a été chauffé à reflux. (la réaction a été contrôlée par CCM). Le mélange réactionnel a été traité par H₂O et extrait avec l'acétate d'éthyle pour donner la 2-hydroxy- 7-méthoxy quinoléine-3-carbaldéhyde **4a** avec un rendement de 31 %.

Déméthylation avec HCl

Une solution de 2-Chloro-7-méthoxy quinoléine -3- carbaldéhyde (0.1 g, 0.45 mmol) et 2 ml de HCl (37 %) a été chauffée au reflux à 120°C. La réaction a été contrôlée par CCM. Le mélange réactionnel a été traité avec H₂O et extrait avec de l'OAcEt pour donner la 2-hydroxy-7-méthoxyquinoléine-3-carbaldéhyde **4a** avec un rendement de 67 %.

Déméthylation avec iodocyclohexane/DMF

Le 2-chloro-7-méthoxy quinoléine-3- carbaldéhyde (0.25 g, 1.13 mmol, 1 éq) a été dissout dans du DMF et iodocyclohexane (1.52 mL, 11.30 mmol, 10 éq) a été ajouté. Le mélange a été chauffé au reflux sous argon pendant 14 heures, refroidi, versé sur l'eau (25 ml) et extrait avec de l'EtOAc (20 ml x 3). La phase organique a été lavée avec NaHCO₃ saturée et de la saumure, séchée et filtrée. Le filtrat a été concentré et séché sous vide pour donner un mélange de composés (non identifiés).

Déméthylation avec AlCl₃

Le 2-Chloro- 7-méthoxy quinoléine-3-carbaldéhyde (0.09 g, 0.40 mmol, 1 éq) a été dissout dans 2 mL de chlorure de méthylène puis refroidit à 0°C. Le trichlorure d'aluminium (0.21 g, 1.60 mmol, 4 éq) dans 0.5 ml de chlorure de méthylène est ensuite ajoutée goutte à goutte à la solution sous agitation pendant 4 h. Le mélange réactionnel a été laissé revenir à température ambiante, et laissé sous agitation pendant 24 h. L'eau a été ajoutée pour décomposer l'excès du AlCl₃. Le mélange réactionnel a été basifié à un pH 11-12 par l'addition du NaOH (1N). La phase aqueuse a été traitée par HCl (1N) à un pH de 8-9. Le précipité formé est filtré, lavé avec le chlorure de méthylène et séché pour donner le produit de départ.

Déméthylation avec AlCl₃/DMS

A une suspension du AlCl₃ anhydre (0.73 g, 5.65 mmol, 2.5 éq) dans du CH₂Cl₂ à 0° C a été ajoutée goutte à goutte et sous agitation 6 ml du DMS. A cette solution, la 2-Chloro- 7-méthoxy quinoléine (0.50 g, 2.26 mmol, 1éq) dans le CH₂Cl₂ (9 ml) a été ajoutée dans une durée de 10 min. Ensuite, le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante puis laissé sous agitation (24 heures). Le mélange réactionnel est traité avec 10 ml d'HCl froid (1 N) et extrait avec CH₂Cl₂ (2 x 15 ml) pour donner le produit de départ.

Déméthylation avec AlCl₃/Thiourea

A un mélange de chlorure d'aluminium (0.24 g, 18 mmol, 4 éq) et thiourea (0.068 g, 0.90 mmol, 2 éq) a été ajouté 2- chloro- 7-méthoxy quinoléine-3-carbaldéhyde (0.1 g, 0.45 mmol, 1éq). Le mélange réactionnel a été chauffé à 90 °C pendant 1 heure, puis refroidi à température ambiante et 20 ml de HCl ont été ajoutés. Le produit précipité a été lavé puis séché pour donner le produit de départ.

Déméthylation par [TMAH] [Al₂Cl₇]

a-Préparation de liquide ionique [TMAH] [Al₂Cl₇]

Le chlorure d'aluminium anhydre (1.73 g, 13.35 mM, 2 éq) a été dissout dans du dichlorométhane sec puis placé dans un bain de glace. Lorsque le mélange est refroidi, le chlorhydrate de triméthylamine (0.62 g, 6.48 mM, 1 éq) a été ajouté lentement. Ce mélange réactionnel a été agité pendant 2 heures à température ambiante. Le dichlorométhane a été éliminé sous vide. Ce liquide ionique [TMAH] [Al₂Cl₇] a été utilisé pour la réaction de déméthylation.

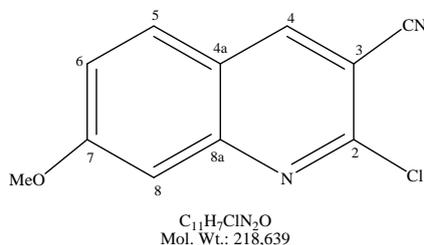
b- Déméthylation:

le 2-chloro-7-méthoxy quinoléine (0.30 g, 1.35 mmol) a été mélangé avec du dichlorométhane sec, le liquide ionique préparé, [TMAH] [Al₂Cl₇] (6.2 ml) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux à 50 °C. (La réaction a été contrôlée par CCM). Après 20 heures, le mélange réactionnel a été refroidi à température ambiante, traité avec de l'acide chlorhydrique dilué, extrait avec le dichlorométhane et séchée sur du sulfate de sodium anhydre pour donner le produit de départ.

Déméthylation par NaCN/DMSO

2-Chloro-7-méthoxy quinoléine-3- carbaldéhyde (0.20 g, 0.90 mmol, 1 éq) et du NaCN (0.25 g, 5.10 mmol, 5.6 éq) ont été ajoutés à 1.35 mL de DMSO. Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux sous atmosphère d'argon à 180°C pendant 5 heures, puis acidifié avec du HCl (6N). Le précipité obtenu est lavé avec de l'eau, filtré puis séché pour donner le produit de départ.

2-chloro-7-méthoxyquinoline-3-carbonitrile 5

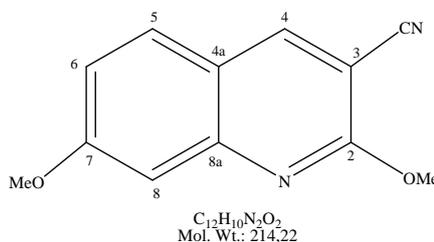


A une solution de (0.5 g; 2.26 mmol; 1 éq) de 2-chloro-7-méthoxyquinoline-3-carbaldehyde dans THF (11.5 ml), a été ajoutée une solution de NH₃ (14 ml) à 30 % et I₂ (0.64 g; 2.48 mmol; 1.1 éq) et laissée sous agitation pendant 10 heures. 20 ml d'eau glacé

ont été versés sur le milieu réactionnel. Le précipité est filtré puis séché pour donner un solide beige.

- **Rdt** : 100 %
- **T_{fus}** : 205 °C
- **R_f** : 0,8 (AcOEt:Ether de pétrole (50/50))
- **IR** (KBr; cm^{-1}): 2230.77 (CN); 1132.9; 693 (C-Cl)
- **RMN¹H** (300MHz, CDCl₃) ppm: 3.91 (s, OCH₃); 7.20 (d, 1H, H₆); 7.29 (s, 1H, H₈); 7.68 (d, 1H, H₅); 8.34 (s, 1H, H₄).

2,7-diméthoxyquinoléine-3-carbonitrile **6**



Méthode A

Une solution du 2,7 diméthoxy-quinoline-3-carbaldéhyde (0.25 g, 0.001 mmol) dans le THF (6 ml), a été ajoutée une solution du NH₃ (7 ml) 33 % et I₂ (0.32 g, 1.24 mmol, 1.1 éq). Le mélange a été laissé sous agitation à TA pendant 11 heures. 20 ml d'eau glacée ont été versés sur le milieu réactionnel et le solide formé est filtré puis séché pour donner un solide orange

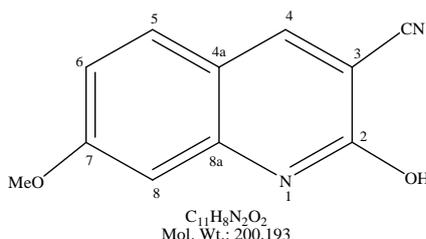
- **Rdt**: 100%
- **T_{fus}** : 139.7 °C
- **R_f** : 0.86 (AcOEt: cyclohexane (6/4))
- **IR** (KBr ; cm^{-1}) : 2236 (CN), 1137, 1195.
- **RMN¹H** (500MHz, CDCl₃) ppm: 3.91 (s, 7-OCH₃); 4.1 (s, 2-OCH₃); 7.1 (d, 1H, H₆); 7.2 (s, 1H, H₈); 7.6 (d, 1H, H₅); 8.29 (s, 1H, H₄).
- **RMN¹³C** (125 MHz, CDCl₃) ppm : 54.52 (2-OCH₃) ; 55.88 (7-OCH₃) ; 95.27 (CH arom) ; 106.73 (CH arom) ; 116 (Cq-arom); 118.10 (CN); 118.41 (Cq-arom); 129.40 (CH arom) ; 144.61 (CH arom); 150.13 (Cq-arom); 160.82 (C7); 163.82 (C2).

Méthode B

Un mélange du 2-chloro-7-méthoxy-quinoline-3-carbonitrile (0.44 g, 0.002 mmol), le méthanol (12 ml) et NaOH (0.4 g) a été chauffé au reflux pendant 2 heures, puis versé sur l'eau glacée. Le précipité formé a été filtré pour donner un mélange de 3 produits. Après recristallisation dans le méthanol le produit désiré a été obtenu sous forme de poudre orange.

- **Rdt** : 50 % .
- **T_{fus}** : 139.7 °C
- **Rf** : 0.86 (AcOEt:cyclohexane (6/4))

2-hydroxy-7-méthoxyquinoléine-3-carbonitrile 7



Une solution du 2,7-diméthoxyquinoléine-3-carbonitrile (0.08 g, 0.36 mmol, 1 éq) et le dichloro méthane (3 mL) a été refroidie à 0°C. Trichlorure d'aluminium (0.18 g, 1.4 mmol, 4 éq) dans 3 ml du dichlorométhane ont été ajoutés goutte à goutte pendant 4 heures, puis laissés revenir à température ambiante et laissés sous agitation pendant 22 heures. L'eau a été ajoutée pour décomposer l'excès du AlCl₃. Le mélange réactionnel a été basifié à un pH 11-12 par l'addition du NaOH (1N). La phase aqueuse a été traitée par HCl (1N) à un pH de 8-9. Le précipité formé est filtré.

- **Rdt** : 85%
- **T_{fus}** : 124°C
- **R_f** : 0.35 (AcOEt:cyclohexane (6/4))
- **IR** (KBr; cm⁻¹): 3400; 2240 ; 1138.7
- **RMN¹H** (500 MHz, CDCl₃) ppm: 3.9 (s, 3H, 7-OCH₃); 6.8 (m, 2H, H8 et H6); 7.5 (d, 1H, H5); 8.4 (s, 1H, H4); 12 (s_L, 1H, OH).

- **RMN¹³C** (125 MHz, CDCl₃) ppm: 53.99 (OCH₃); 96.29 (CH-arom); 110.58 (CH-arom); 111 (CH-arom); 114.52 (Cq-arom); 117.78 (CN); 129.19 (Cq-arom); 140.90 (CH-arom); 147.03 (C8a); 157.70 (C7); 162.25 (C2)

Chapitre III

Préparation par chauffage conventionnel et par micro-ondes de nouveaux précurseurs synthétiques

III. 1. Aperçu sur la technique micro-onde

Les micro-ondes sont des ondes électromagnétiques de longueur d'onde comprises entre l'infrarouge et les ondes de radio (1 m et 1 mm), ce qui correspond à des fréquences comprises entre 300 MHz et 300 GHz. Dans cette région du spectre électromagnétique, seule la rotation moléculaire est affectée (Figure 1) [Hayes, 2002]

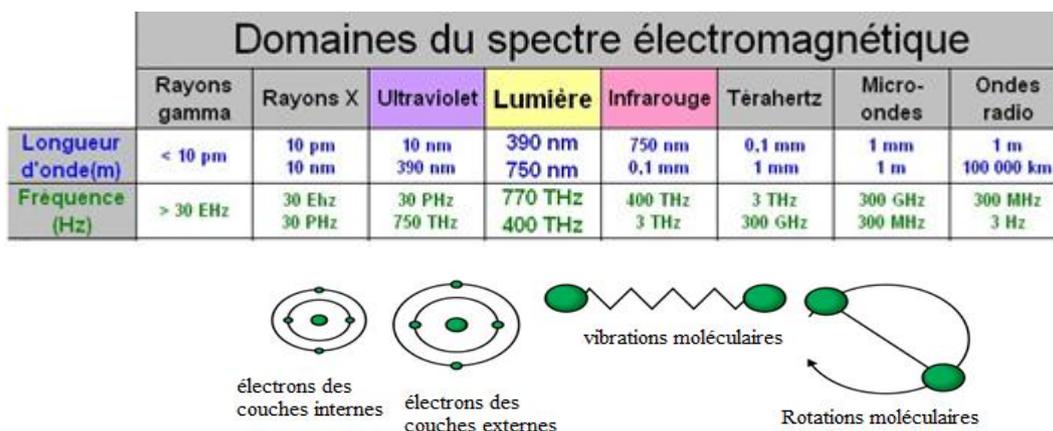


Figure .1 [Hayes, 2002]

L'histoire de synthèse organique assistée par micro-ondes a commencé il y a quart d'un siècle. Depuis ce temps-là, Un grand nombre de publications scientifiques a décrit l'utilisation des micro-ondes dans le domaine de la synthèse organique (Figure 2). [Cieslik et coll, 2013]

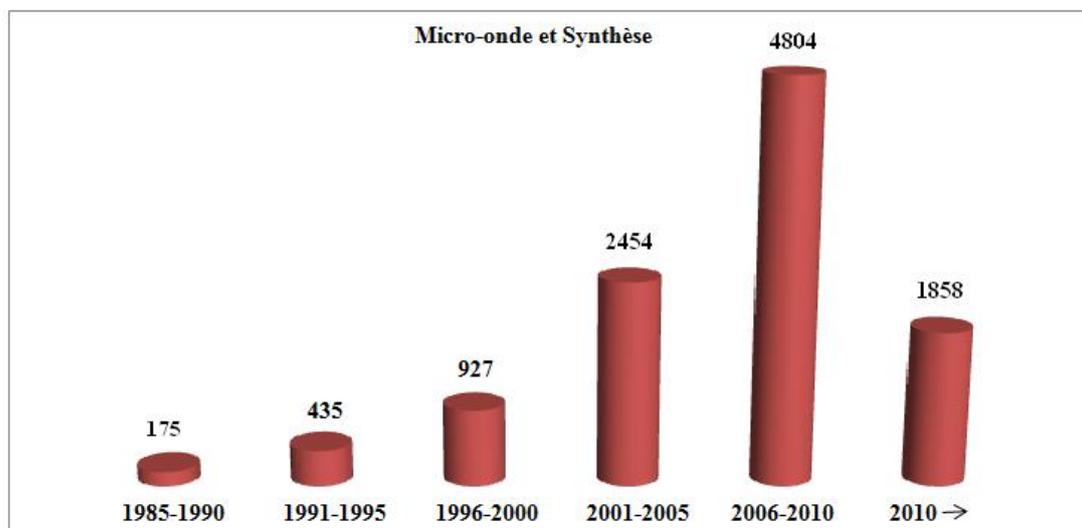


Figure 2 :Publications scientifiques sur les synthèses organiques assistées par micro-ondes pendant les 25 ans. [Cieslik et coll, 2013]

L'augmentation du rendement d'un grand nombre de réactions et le chauffage à des températures élevées dans un temps très court en comparaison à celles effectuées sous chauffage conventionnel, ont fait que l'intérêt pour cette technique s'est intensivement développé.

Pour comprendre comment les réactions peuvent se produire plus vite sous irradiations par micro-ondes, nous devons tout d'abord considérer le processus de chauffage lui-même.

Quand un échantillon est chauffé sur une plaque chauffante, un processus de convection se met en place. La chaleur est transférée depuis la plaque chauffante jusqu'au récipient puis à son tour du récipient au liquide qui est à l'intérieur (Figure 3) [Cresswell et coll., 2001]. Le chauffage par micro-ondes utilise la capacité de certains liquides à transformer l'énergie électromagnétique en chaleur et à propager des réactions chimiques, éliminant le besoin de chauffer le récipient.

Si un liquide est exposé au rayonnement micro-ondes, les micro-ondes induisent la rotation des dipôles à l'intérieur du liquide, provoquant l'alignement et la relaxation des molécules polaires dans le domaine du rayonnement électromagnétique oscillant. L'énergie est dissipée à partir de ces rotations dipolaires, ce qui pousse le liquide à devenir chaud. De cette manière, la chaleur est produite à l'intérieur du liquide et non transférée depuis le récipient comme dans le système de plaque chauffante (Figure 4) [Cresswell et coll., 2001]

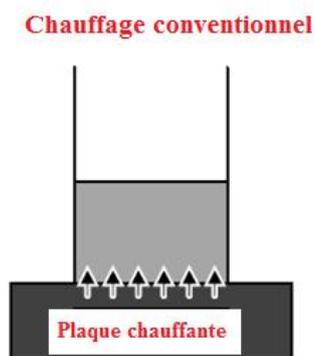


Figure 3 [Cresswell et coll., 2001]

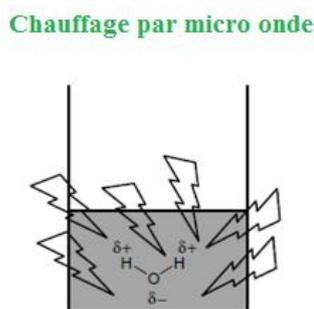


Figure 4 [Cresswell et coll., 2001]

La plupart des premiers travaux de recherche ont été effectués à l'aide de fours à micro-ondes domestiques. Mais l'activation micro-onde en four domestique se heurte à deux problèmes majeurs: celui de la surchauffe des solvants organiques et celui de la non reproductibilité des résultats.

En effet, dans un four micro-ondes domestique, un magnétron émet des hyperfréquences, ondes électromagnétiques de fréquence 2,45 GHz canalisées dans un guide d'ondes pour arriver au dessus du plateau tournant (on parle de four micro-ondes multimode). Ces ondes sont ensuite dispersées par réflexions multiples sur les parois créant dans le four un chauffage hétérogène: des zones froides et des zones chaudes (Figure 5). C'est essentiellement ce problème d'hétérogénéité de champ qui est tenu comme responsable de la non-reproductibilité des résultats. [Bataille. X, 2005]

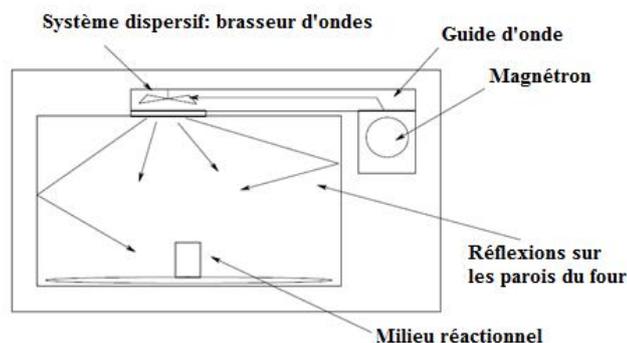


Figure 5 : Schéma de principe d'un four domestique [Bataille, 2005].

Pour avoir un chauffage contrôlable et reproductible, les industriels ont développé des équipements spécialement conçus appelés (fours monomodes). Dans ces fours monomodes, le champ d'onde stationnaire est focalisé grâce à un guide d'ondes où les micro-ondes sont canalisées et concentrées sur l'échantillon. On retrouve dans les nouveaux fours micro-ondes des appareils de mesure de la température et/ou de la pression ce qui permet de surveiller une réaction pendant qu'elle se déroule.

III. 2. But et Objectif du travail

Dans le but de synthétiser de nouveaux dérivés de la quinoline (N-oxydes et ammonium quaternaires) diversément substitués sur le noyau benzénique et pyridinique (Schéma 1) et de tester leur activité antibactérienne et leur activité anti corrosion, nous avons préparé de nouveaux précurseurs synthétiques :

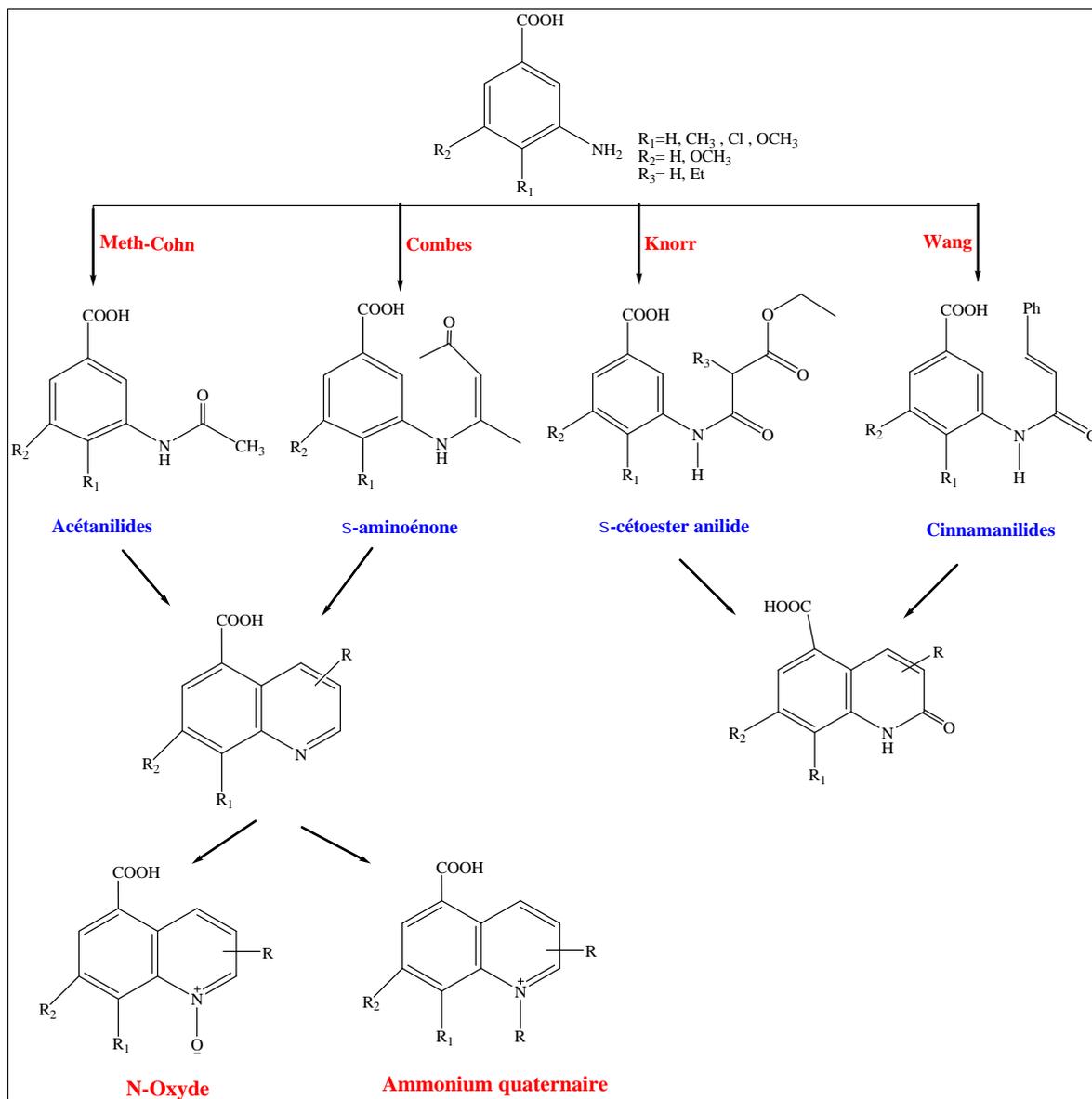


Schéma 1

Nos objectifs concernant cette partie consistaient à :

1. Préparer les précurseurs.
2. Tenter une cyclisation dans les conditions classiques dont nous disposons de moyens (milieu acide) en espérant d'avoir de nouvelles quinoléines même avec de faibles rendements.
3. Préparer les N-oxydes et les ammoniums quaternaires des quinoléines obtenues.
4. Procéder à l'évaluation biologique ou anti corrosion des nouvelles molécules.
5. Reprendre la synthèse des molécules les plus prometteuses en améliorant les conditions opératoires ou en portant des modifications structurales sur les composés commerciaux favorisant la cyclisation des quinoléines

Ces précurseurs (figure 6) ont été préparés par condensation des dérivés d'acides benzoïque avec des réactifs adéquats aussi bien par chauffage traditionnel et par micro-onde (Schéma 2).

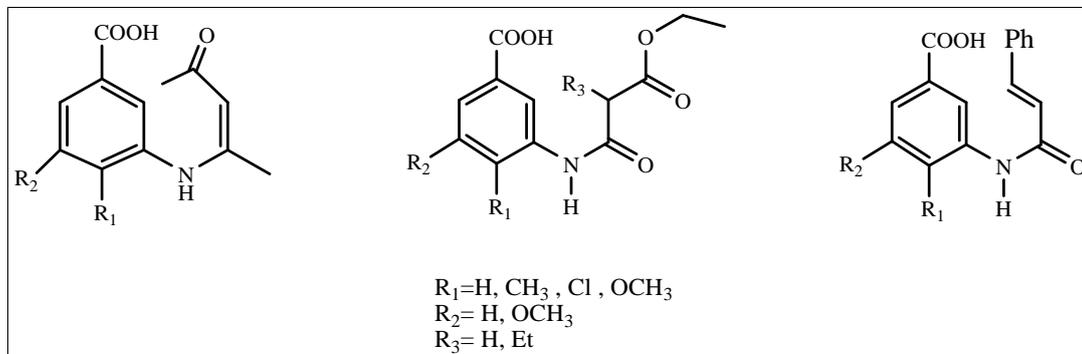


Figure 6

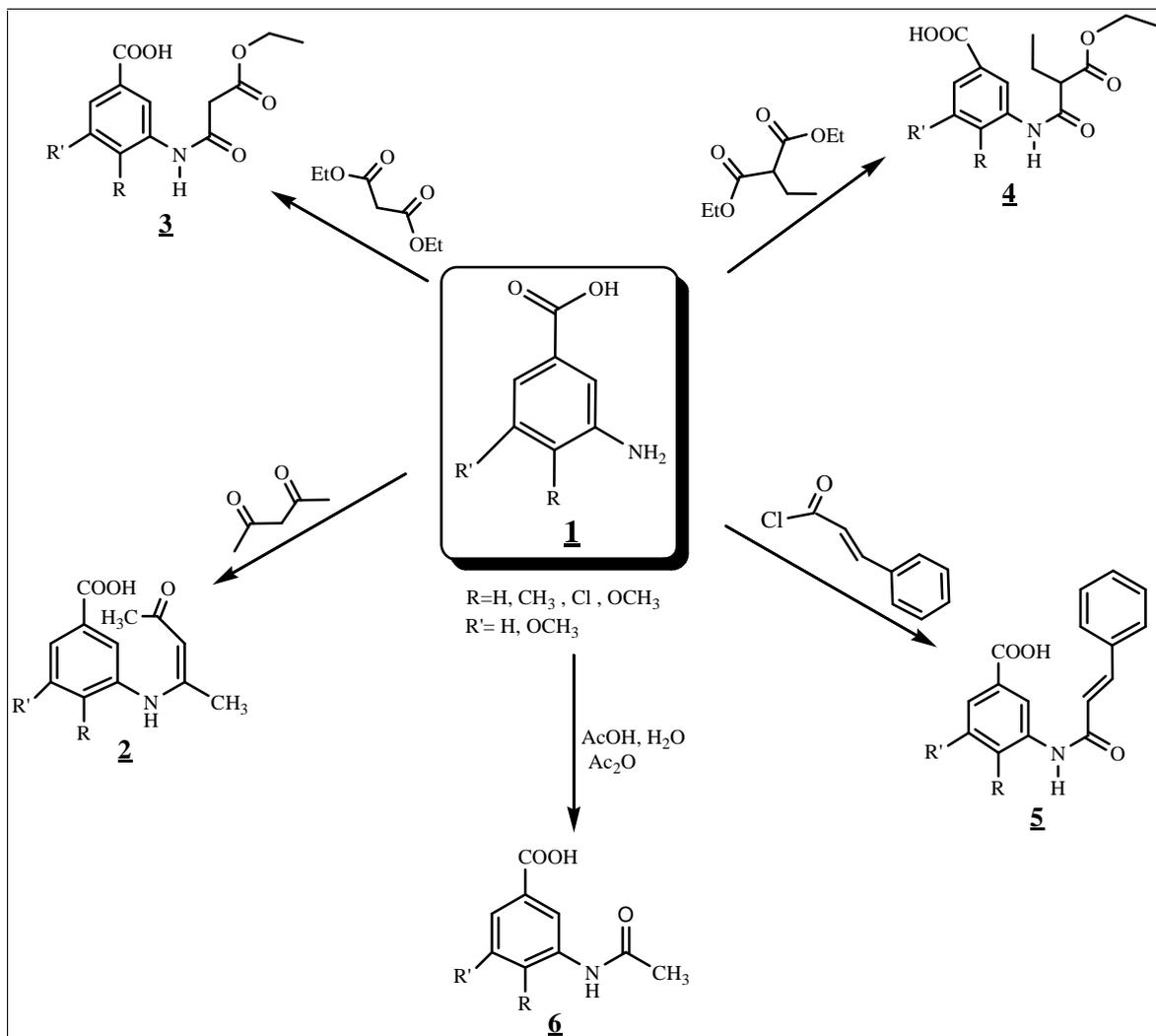


Schéma 2

III. 3. Résultats et discussion

III. 3. 1. Préparation des dérivés α -aminoénone 2

La première nouvelle famille des précurseurs (α -aminoénone) 2 a été obtenue avec de très bons rendements par chauffage classique ainsi que par micro-onde.

Ces nouveaux précurseurs ont été préparés par condensation des dérivés de l'aniline avec le pentan-2,4-dione pendant une heure par chauffage classique, et entre 3 à 5 minutes sous irradiations micro-onde. La réaction est présentée dans le schéma 3 et les résultats expérimentaux sont réunis dans le tableau 1.

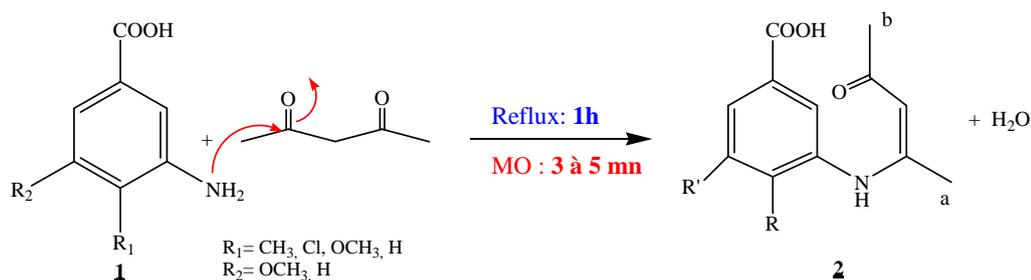


Schéma 3

Tableau 1 : Dérivés des α -aminoénone préparés

Composé	R ₁	R ₂	T _{fus} (°C)	Micro-onde		Chauffage conventionnel	
				Temps (mn)	Rdt (%)	Temps (h)	Rdt (%)
<u>2a</u>	CH ₃	H	170	3	67	1	99
<u>2b</u>	Cl	H	215	5	86	1	94
<u>2c</u>	OCH ₃	H	218.9	5	59	1	92
<u>2d</u>	H	OCH ₃	166.3	5	66	1	86

Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN ¹H, RMN ¹³C, analyse élémentaire et par spectroscopie de masse.

Les spectres infra rouge montrent des bandes de nombre d'onde compris entre 3260 et 3422.2 cm⁻¹ qui confirment l'existence des groupes (N-H) et (OH), une bande intense dans l'intervalle [1699.6-1718.19] cm⁻¹ correspondant au groupement (C=O acide) et une

autre bande dans l'intervalle [1593.4-1604.28] cm^{-1} correspondant au groupement (C=O énone).

Les données fournies par la spectroscopie RMN ^1H sont rassemblées dans le tableau 2.

Tableau 2: Déplacements chimiques des principaux protons de précurseurs **2**

Composés	Déplacements chimiques en ppm							
	R ₁	R ₂	CH ₃ a	CH ₃ b	=CH-	H arom	NH	COOH
2a	CH ₃	H	1.92	2.02	5.30	7.43-7.73	12.3	12.5
2b	Cl	H	2.02	2.04	5.38	7.69-7.9	12.4	-
2c	OCH ₃	H	1.9	2.0	5.2	7.19-7.78	12.3	12.9
2d	H	OCH ₃	2.01	2.05	5.2	7-7.25	12.4	-

En spectroscopie RMN ^1H , les spectres de tous les composés préparés présentent un pic sous forme d'un singulet dans l'intervalle [1.9-2.02] ppm correspondant aux protons du groupement (CH₃ (a)); un autre pic sous forme d'un singulet dans l'intervalle [2-2.05] ppm correspondant au proton du groupement (CH₃ (b)), un singulet aussi dans l'intervalle [5.2–5.38] ppm correspondant au proton du groupement (=CH). Quand aux protons aromatiques, ils résonnent à des champs faibles [7-7.9] ppm. Les pics des protons (COOH) et (NH) sont aussi présents dans les intervalles [12.3-12.5] ppm.

En spectroscopie RMN ^{13}C , les carbones des groupements (CH₃) sont présents dans la région [13.43-29.07] ppm, le carbone du groupement (=CH-) apparaît dans l'intervalle [97.75-99.28] ppm. Les pics qui se situent dans l'intervalle [166.14-166.77] ppm correspondent aux carbones des groupements (COOH), et ceux qui se situent dans l'intervalle [195.15-196.15] ppm correspondent aux carbones des groupements (C=O).

La détermination de la stéréochimie (Z ou E) de ces molécules est basée sur les spectres NOE, qui montrent une tache de corrélation entre le (CH₃(a)) et le proton éthylénique (=CH-) mettant en évidence l'isomère Z. (figures 6-7)

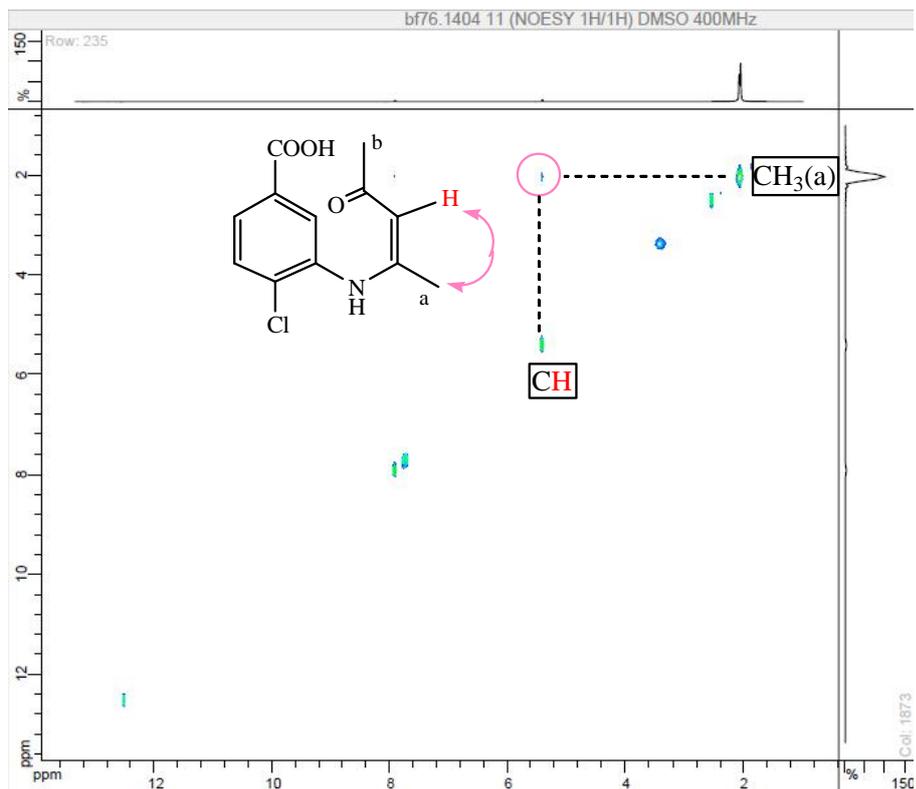


Figure 6 : Spectre NOE du composé **2b**

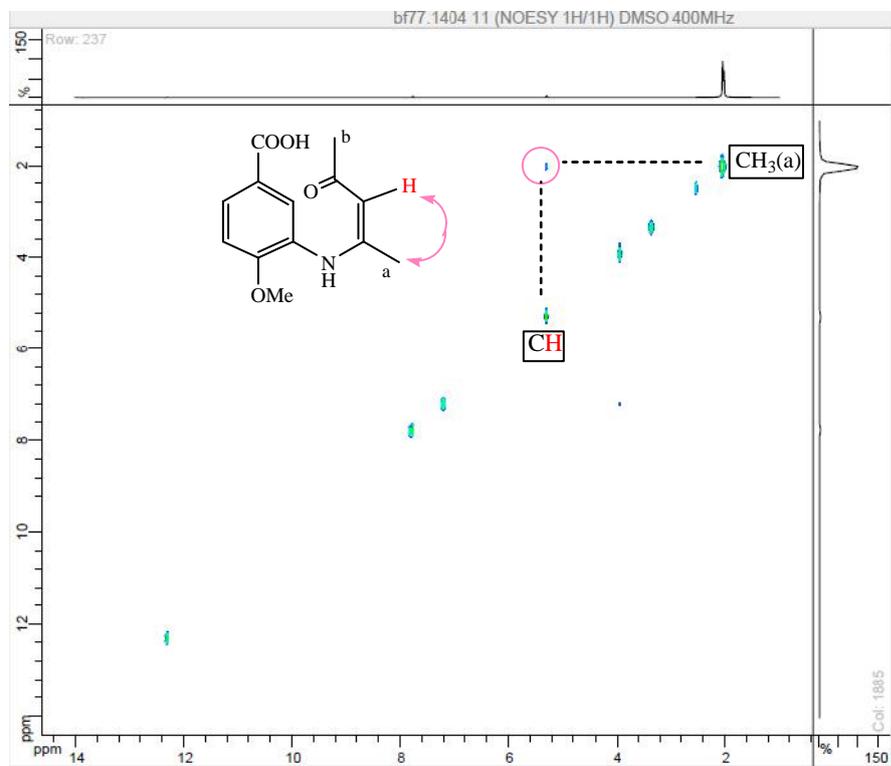


Figure 7 : Spectre NOE du composé **2c**

III. 3. 2. Préparation des dérivés -cétoester anilide **3** et **4**

La deuxième nouvelle famille de précurseurs (-cétoester anilide) **3**, a été préparée en faisant réagir les dérivés de l'aniline avec le malonate d'éthyle pendant 4 à 9 heures par chauffage classique, et entre 30 à 35 minutes par micro-onde. La réaction est présentée dans le schéma 4, et les résultats expérimentaux sont regroupés dans le tableau 3.

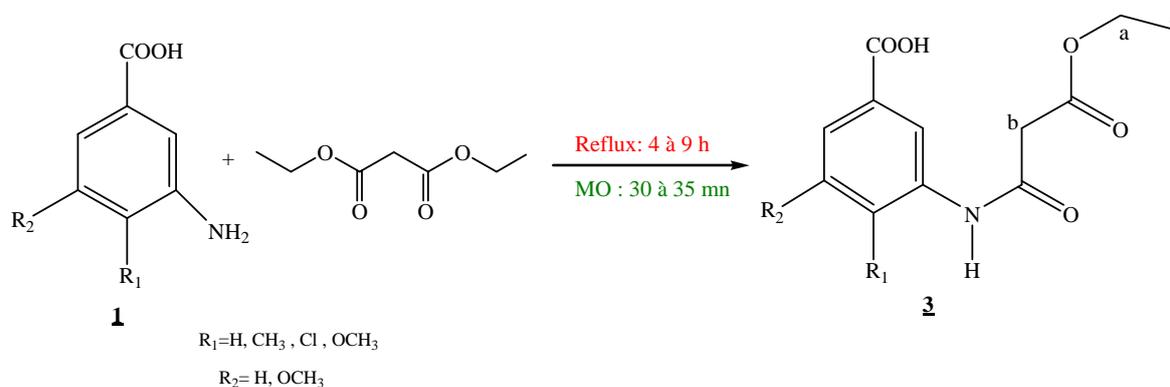


Schéma 4

Tableau 3 : Dérivés -cétoester anilides préparés

Composé	R ₁	R ₂	T _{fus} (C°)	Micro-onde		Chauffage conventionnel	
				Temps (mn)	Rdt (%)	Temps (h)	Rdt (%)
3a	CH ₃	H	304	30	N.C	9	50%
3b	Cl	H	289.4	35	N.C	6	51
3c	OCH ₃	H	268.6	35	N.C	6	55
3d	H	OCH ₃	315	35	N.C	4	73

N.C : rendement non calculé

Les spectres infra rouge des quatre composés montrent la présence des bandes de nombres d'onde comprises entre 2933 et 3299.2 cm⁻¹ qui caractérisent les vibrations des liaisons (O-H) et (N-H). Les trois bandes intenses dans les intervalles [1741-1743], [1700-1686.32] et [1658-1686] cm⁻¹ correspondent respectivement aux vibrations des liaisons (C=O ester), (C=O acide) et (C=O amide).

Les données fournies par la spectroscopie RMN ^1H sont rassemblées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Déplacements chimiques des dérivés -cétoester anilides préparés

Composés	Déplacements chimiques en ppm							
	R ₁	R ₂	CH ₃ (a)	CH ₂ (b)	CH ₂ (a)	H arom	NH	COOH
<u>3a</u>	CH ₃	H	1.2	3.50	4.14	7.03-8.01	9.6	-
<u>3b</u>	Cl	H	1.2	3.6	4.15	7.63-8.30	9.6	-
<u>3c</u>	OCH ₃	H	1.2	3.6	4.13	7.15-8.64	9.6	12.6
<u>3d</u>	H	OCH ₃	1.2	3.5	4.1	7.17-7.75	10.3	13

En spectroscopie RMN ^1H , les spectres de tous les composés préparés présentent un pic sous forme d'un triplet à 1.2 ppm correspondant au groupement (CH₃(a)), un pic sous forme d'un singulet dans l'intervalle [3.5-3.6] ppm correspondant aux groupements (CH₂(b)) et un pic sous forme d'un quadruplet dans l'intervalle [4.10-4.15] ppm correspondant aux groupements (CH₂(a)). Le proton aromatique H5 apparaît sous forme d'un doublet dans l'intervalle [7.1-7.6] ppm, le proton aromatique H6 apparaît sous forme d'un doublet dédoublé dans l'intervalle [7.46-7.75] ppm, et le proton aromatique H2 qui est le plus déblindé sort sous forme d'un doublet dans l'intervalle [7.75-8.6] ppm. Le proton du groupe (NH) est présent entre 9.6 et 10.3 ppm, et celui du (COOH) entre 12.6 et 13 ppm.

L'examen des spectres RMN ^{13}C a permis de distinguer la présence des groupements (CH₃(a)) dans la région [13.43-14] ppm, les carbones aromatiques sont présents dans la région [109.03-159.60] ppm, les carbones des groupements (C=O amide) et (C=O ester) sont présents respectivement dans les intervalles [164.37-164.59] ppm et [166.29-167.14] ppm et le carbone du groupe (C=O acide) est présent dans la région [167.73-168.01] ppm.

Une autre nouvelle famille de précurseurs (-cétoester anilide) **4** a été préparée en faisant réagir les dérivés de l'aniline avec l'éthyle malonate d'éthyle au reflux pendant 7 à 12 heures et sous irradiation micro-onde entre 53 à 59 minutes.

La réaction est présentée dans le schéma 5, et les résultats expérimentaux sont regroupés dans le tableau 5.

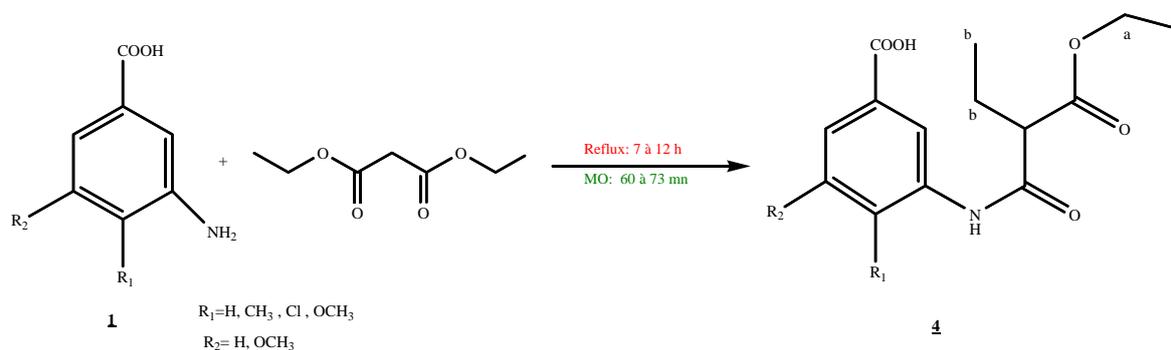


Schéma 5

Tableau 5 : dérivés -cétoster anilides préparés

Composé	R ₁	R ₂	T _{fus} (°C)	Micro-onde		Chauffage conventionnel	
				Temps (mn)	Rdt (%)	Temps (h)	Rdt (%)
4a	CH ₃	H	191.8	60	N.C	12	54
4b	Cl	H	239.4	70	N.C	7	53
4c	OCH ₃	H	180.8	70	N.C	7	59
4d	H	OCH ₃	187	73	N.C	11	54

N.C : rendement non calculé

Les spectres infra rouge des quatre composés montrent la présence des bandes de nombres d'ondes comprises entre 2847 et 3290 cm⁻¹ qui caractérisent les groupements (OH) et (NH), les trois bandes intenses dans les intervalles [1738-1740], [1688.60-1695.43] et [1658.92-1687] cm⁻¹ correspondent respectivement aux groupements (C=O ester), (C=O acide) et (C=O amide).

Les données fournies par la spectroscopie RMN ¹H sont rassemblées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Déplacements chimiques des dérivés -cétoester anilides

Composé	Déplacements chimiques en ppm									
	R ₁	R ₂	<u>CH</u> ₃ (b)	<u>CH</u> ₃ (a)	<u>CH</u> ₂ (b)	<u>CH</u>	<u>CH</u> ₂ (a)	H ₂	<u>NH</u>	<u>COOH</u>
4a	CH ₃	H	0.9	1.19	1.98	3.54	4.13	8.08	9.7	12.9
4b	Cl	H	0.9	1.2	1.9	3.56	4.15	8.2	9.9	13.2
4c	OCH ₃	H	0.9	1.1	1.8	3.45	4.11	8.5	10.2	13.1
4d	H	OCH ₃	0.9	1.2	1.8	3.7	4.11	7.79	9.5	12.9

En spectroscopie RMN ¹H, les spectres de tous les composés préparés présentent un pic sous forme d'un triplet à 0.9 ppm correspondant au groupement (CH₃(b)), un pic sous forme d'un triplet entre 1.1 et 1.2 ppm correspondant au groupement (CH₃(a)), un pic sous forme d'un quintuplet dans l'intervalle [1.8-1.9] ppm correspondant aux groupements (CH₂(b)), un pic sous forme d'un triplet dans l'intervalle [3.3-3.7] ppm correspondant aux groupements (CH) et un pic sous forme d'un quadruplet à 4.1 ppm correspondant au groupement (CH₂(a)). Le proton aromatique H₅ apparaît sous forme d'un doublet dans l'intervalle [7.1-7.6] ppm, et le proton aromatique H₂ qui est le plus déblindé apparaît sous forme d'un doublet dans l'intervalle [7.79-8.5] ppm. Le proton du groupe (NH) est présent entre 9.7 et 10 ppm, et celui du (COOH) entre 10.3 et 13.2 ppm.

En spectroscopie RMN ¹³C, les carbones des groupements (CH₃) et (CH₂) sont présents dans la région [11.55-22.24] ppm, les carbones des groupements (CH) sont présents entre 53.29 et 53.52 ppm et les carbones aromatiques sont présents dans la région [109.19-167.02] ppm. Le carbone du groupe (C=O acide) est présent dans la région [167.39-168.25] ppm.

III. 3. 3. Préparation des dérivés de cinnamanilides 5

Une autre famille de précurseurs (les cinnamanilides) 5 a été préparée en faisant réagir les dérivés de l'aniline avec le chlorure de cinnamoyle à 0°C pendant 30 minutes. Les rendements de ces réactions étaient faibles (7 à 28 %). La réaction est représentée selon le schéma 6 et les résultats expérimentaux sont résumés dans le tableau 7:

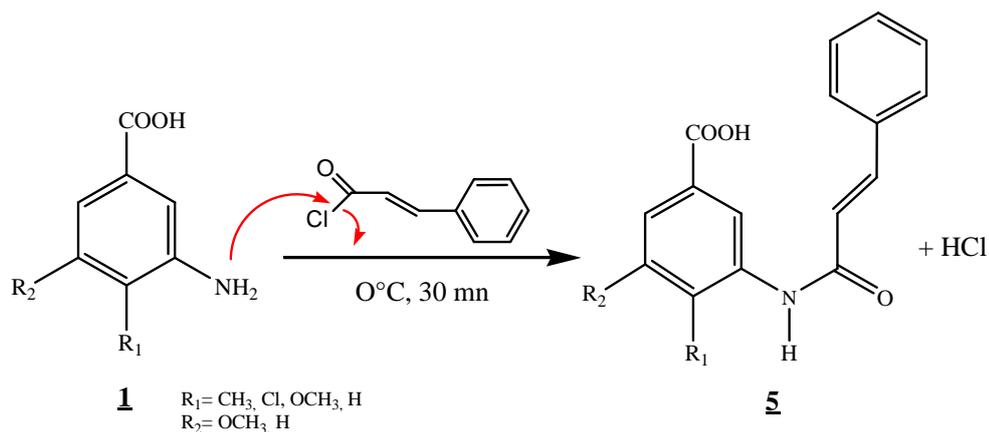


Schéma 6

Tableau 7: Dérivés des cinnamanilides préparés

Composé	R ₁	R ₂	T _{fus} (°C)	Rdt (%)
5a	CH ₃	H	266.5	21
5b	Cl	H	245	7
5c	OCH ₃	H	281.7	12
5d	H	OCH ₃	260	28

Les spectres infra rouge des composés montrent une bande de nombre d'onde compris entre 3350 et 2900 cm⁻¹ qui caractérise respectivement les groupes (NH) et (OH), les deux bandes intenses dans les intervalles [1700-1726], [1600-1660] cm⁻¹ correspondent respectivement aux groupements (C=O acide) et (C=O amide).

En spectroscopie RMN ¹H, les spectres des composés préparés présentent un pic sous forme d'un doublet dans l'intervalle [6.82-7.2] ppm correspond au proton éthylénique le moins déblindé H9. Le proton H2 qui est le plus déblindé résonne dans l'intervalle [8.25-7.87] ppm. Quant aux protons des groupements (NH) et (COOH), ils résonnent respectivement dans les intervalles [9.59-10.43] et [12.86-13.04] ppm.

III. 3. 4. Préparations des dérivés des acétanilides **6**

Une dernière famille de précurseurs (les acétanilides) **6** a été préparée en faisant réagir l'anhydride acétique avec les dérivés d'aniline pour donner les produits désirés avec des rendements acceptables.

La réaction est décrite dans le schéma 7, et les résultats sont réunis dans le tableau 8.

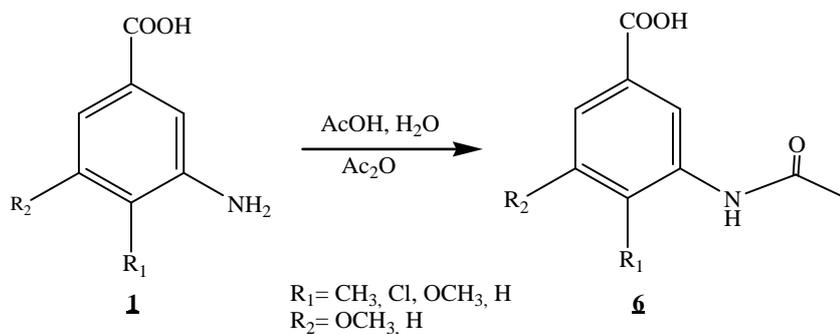


Schéma 7

Tableau 8 : Dérivés des acétanilides préparés

Produit	R ₁	R ₂	Rdt (%)	T _{fus} (°C)
6a	CH ₃	H	57	238.5
6b	Cl	H	75	267.7
6c	OCH ₃	H	76	285.3
6d	H	OCH ₃	61	259.8

Les structures des composés préparés ont été parfaitement élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ¹H et RMN ¹³C et IR)

Les spectres infra rouge montrent deux bandes intenses dans les intervalles [1668-1683] et [1644.21-1669] cm⁻¹ correspondent respectivement aux groupements (C=O acide) et 1667 (C=O amide).

En spectroscopie RMN ¹H, les spectres de tous les composés préparés présentent un pic sous forme d'un singulet dans l'intervalle [2.03–2.26] ppm correspond aux protons du groupement (CH₃); Les protons aromatiques résonnent à des champs faibles [7.11-8.64] ppm.

III. 4. Tentatives de préparation de nouveaux dérivés de la quinoléine

Dans le but de préparer de nouveaux dérivés quinoléïques, nous avons entrepris de cycliser ces nouveaux précurseurs en milieu acide, par chauffage classique et sous irradiation micro-onde.

III. 4. 1. Première tentative : cyclisation par H₂SO₄

La première tentative a été réalisée conformément à la littérature, par un chauffage classique du précurseur en milieu acide (H₂SO₄ Concentré) à une température de 60°C pendant 30 minutes. Cependant seul le produit du départ **1** (commercial) a été récupéré.

Sous irradiation micro-onde, la réaction a été réalisée à 100 W pendant 2 minutes, le produit du départ **1** a été retrouvé. (Schéma 8 et 9)

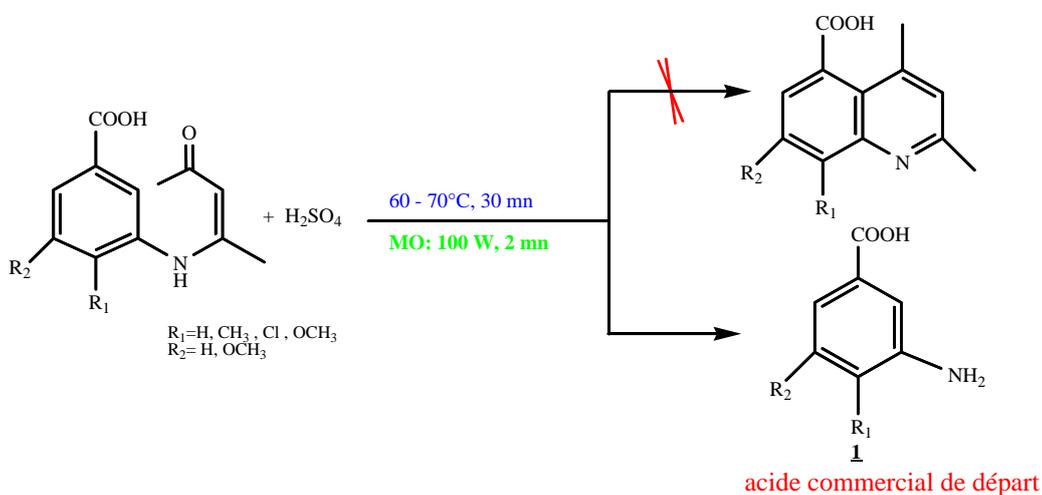


Schéma 8

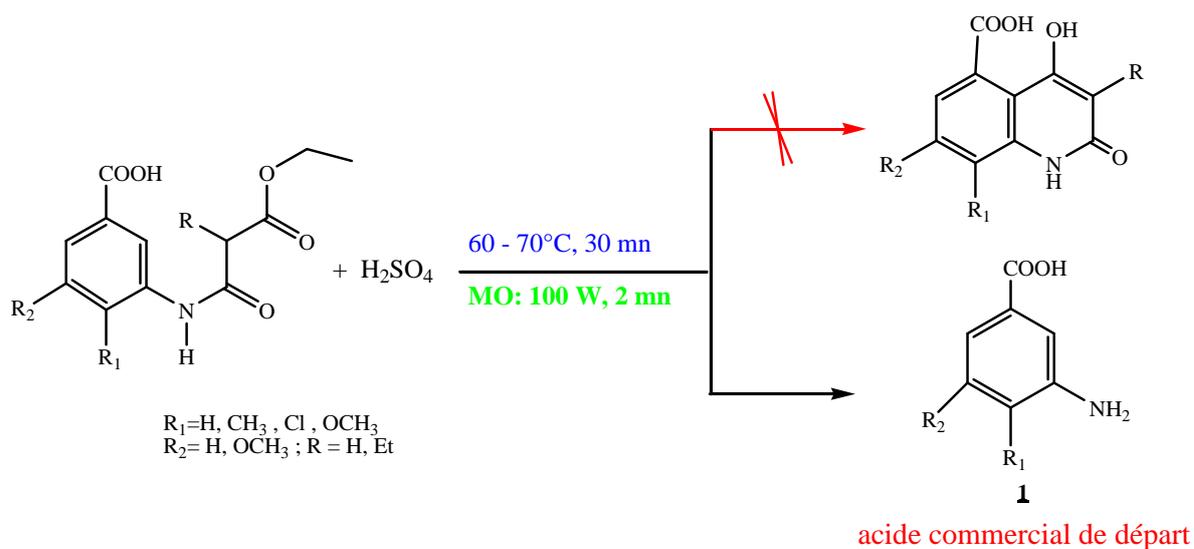


Schéma 9

III. 4. 2. Deuxième tentative : cyclisation par H₃PO₄

La deuxième tentative a été réalisée par un chauffage du précurseur en milieu acide, mais cette fois avec l'acide phosphorique [Cheng et al, 2011]. Après 4 heures de reflux et 4 minutes sous irradiation micro-onde (à 100 W) le produit de départ **1** est encore une fois obtenu. (Schéma 10 et 11)

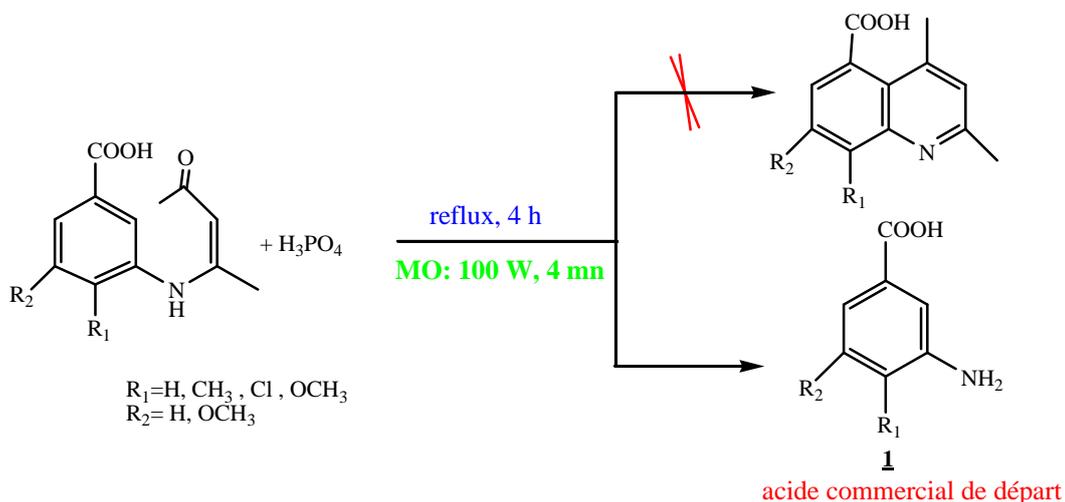


Schéma 10

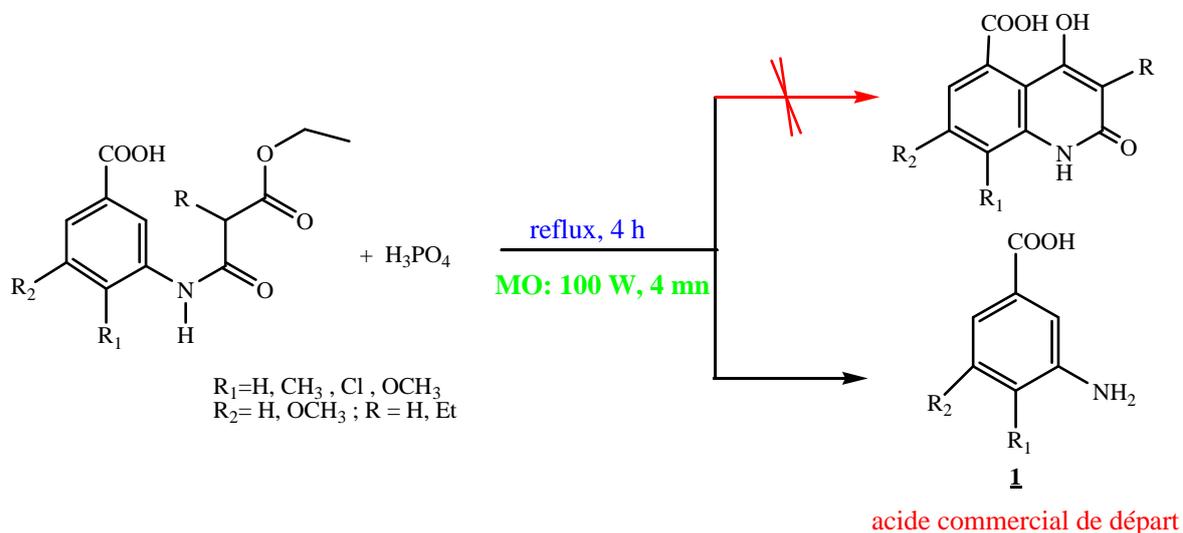


Schéma 11

III. 4. 3. Troisième tentative de cyclisation : par la méthode de Wang

Dans la troisième tentative la méthode de Wang a été suivie, où nous avons utilisé le AlCl₃ en présence du chlorobenzène [Wang et al, 1996]. (Schéma 12)

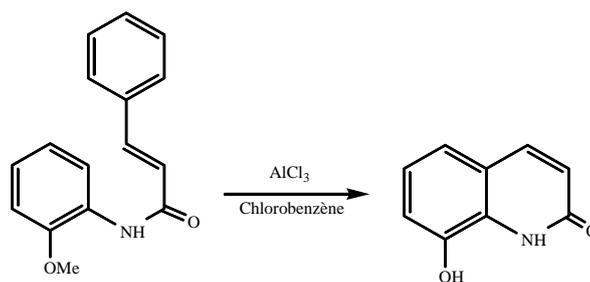


Schéma 12

La majorité des réactions ont donné les produits de départ (Schéma 13) ou un mélange de produits (Schéma 14), à l'exception de l'acide 3-cinnamido-4-méthoxy benzoïque qui a donné l'acide 3-cinnamido-4-hydroxy benzoïque (Schéma 15), c'est-à-dire qu'une déméthylation a été produite au niveau du groupement (4-OCH₃) ce qui est confirmé par RMN ¹H, qui montre la disparition du pic correspondant aux trois protons du groupe (OCH₃).

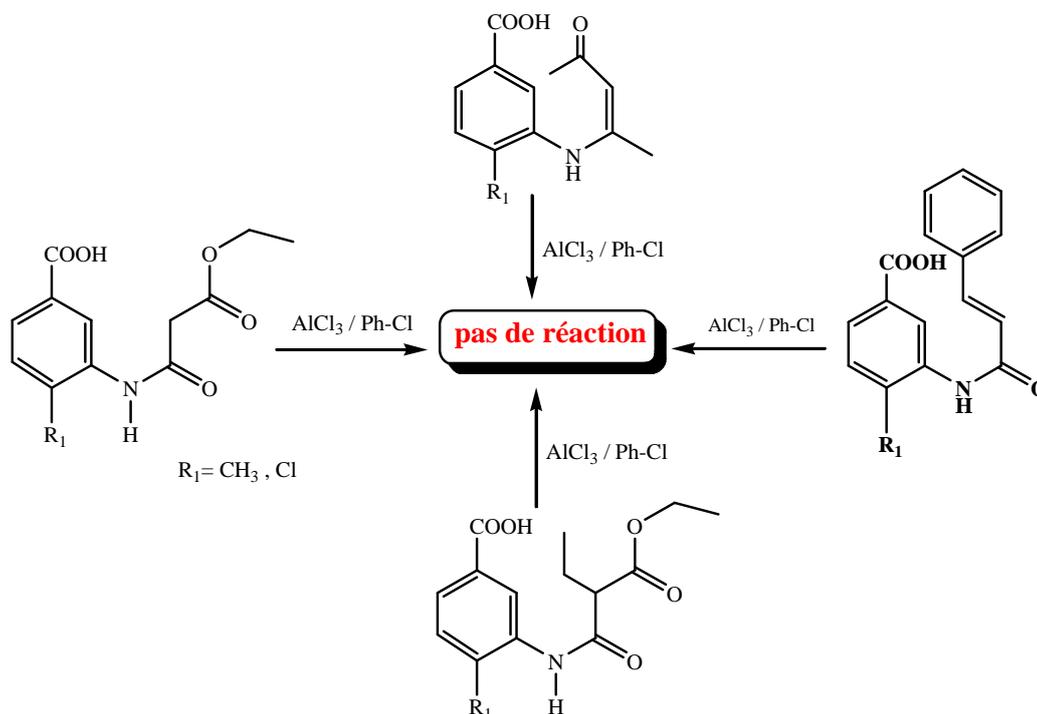


Schéma 13

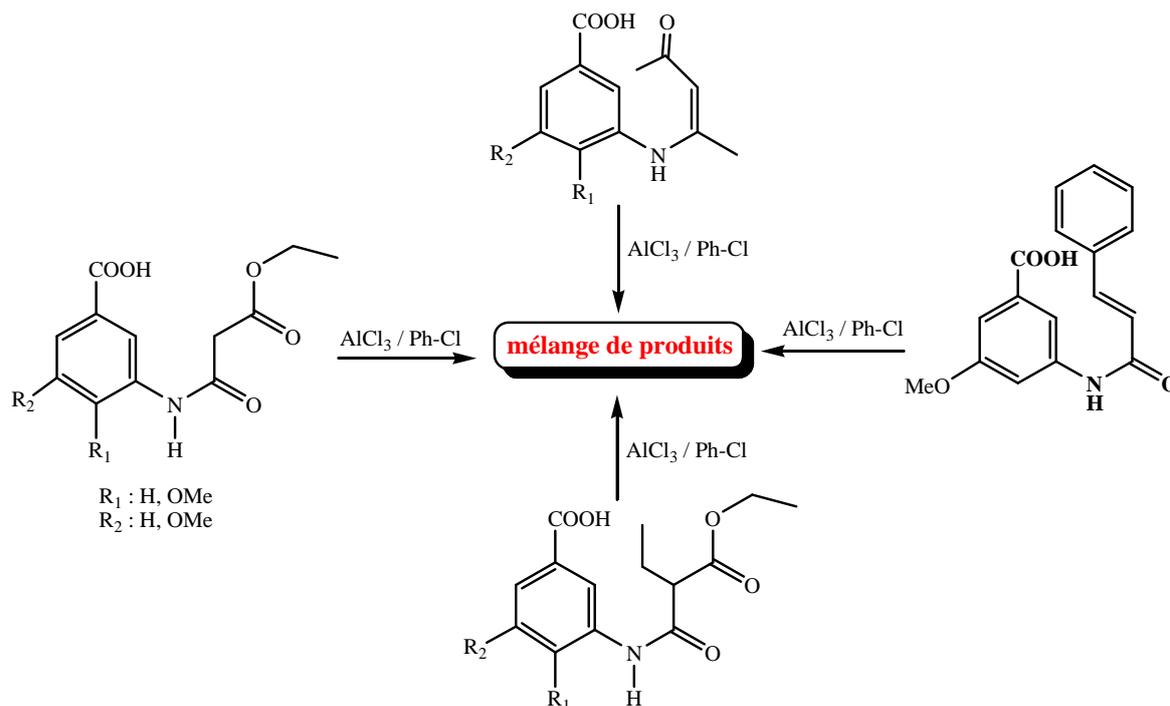


Schéma 14

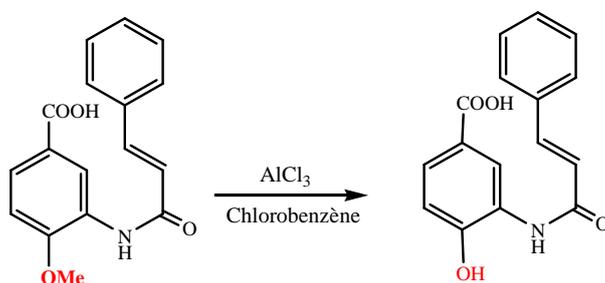


Schéma 15

Vu les faibles quantités que nous avons obtenues (des traces), nous n'avons pas pu effectuer d'autres analyses spectrales.

L'échec de la cyclisation dans les trois tentatives, peut être expliqué par l'existence du groupe attracteur (COOH) sur le carbone 1 (position méta), qui diminue la densité électronique sur le carbone adjacent (C2) par son effet mésomère attracteur, et ne favorise pas la cyclisation (Schéma 16). En revanche, en absence du COOH la cyclisation peut être réalisée.

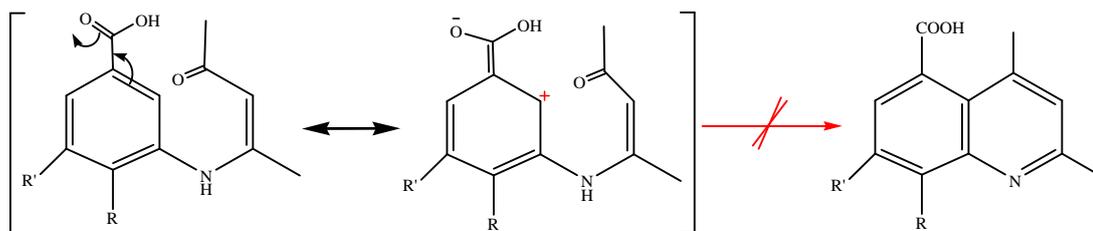


Schéma 16

En effet, l'étape de cyclisation est une substitution électrophile sur le cycle benzénique de l'amino-énone, O-protonée comme représentée au schéma 17, suivie par la perte d'eau pour donner la quinoléine. La présence des substituant électrodonneur sur le cycle aromatique, en position *mé*ta, favorisent cette réaction [Combes, 1888]

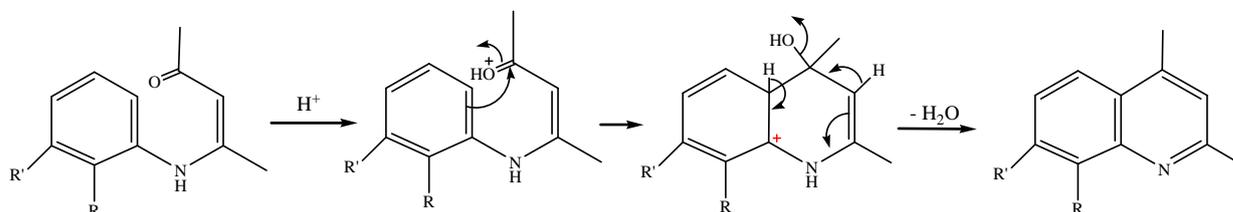


Schéma 17

Les -cétoester anilides formés peuvent être cyclisés en milieu acide fort pour donner les dérivés de 2-quinolone [Knorr, 1886] (schéma 18), mais dans notre cas, (deuxième famille) la présence du groupement attracteur en position méta défavorise aussi cette cyclisation (schéma 19).

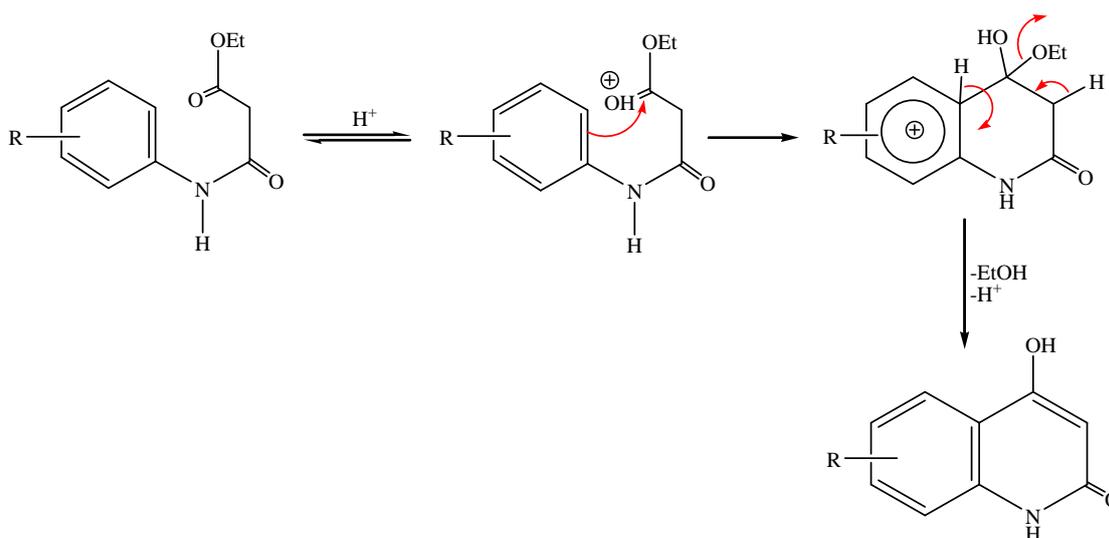


Schéma 18

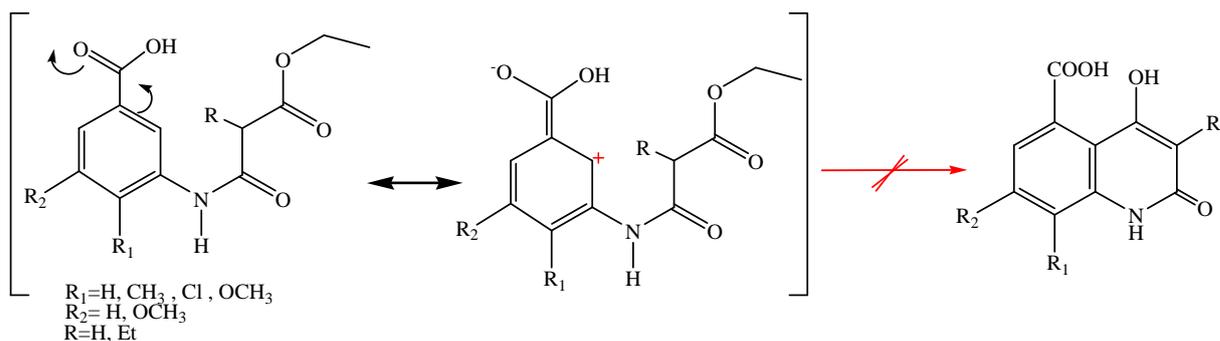


Schéma 19

Concernant les cinnamalides, elles peuvent être cyclisés par une réaction intramoléculaire de type Friedel-Craft catalysée par un acide de Lewis (AlCl_3) selon le schéma 20. Encore une fois la présence du groupement COOH est probablement responsable de l'échec de la cyclisation.

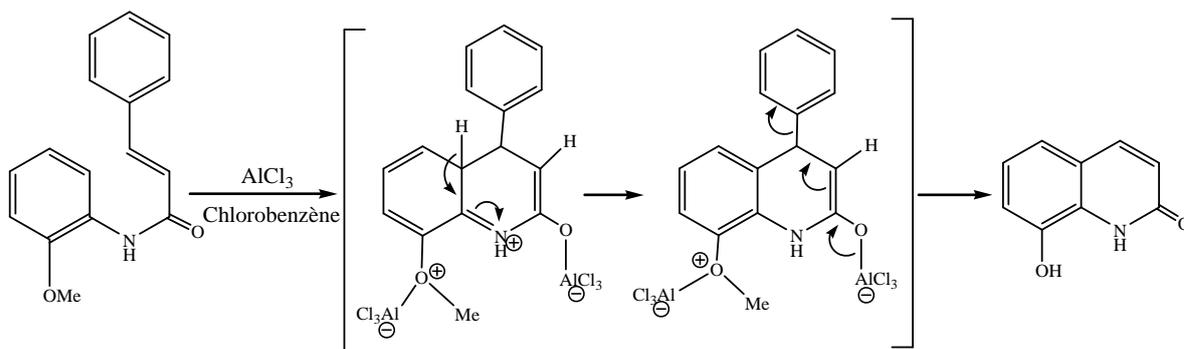


Schéma 20

III. 5. Conclusion

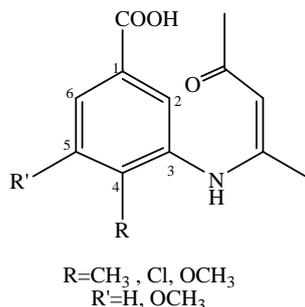
Dans cette partie, nous avons pu préparer de nouveaux précurseurs synthétiques, et les avons caractérisés par les différentes méthodes spectroscopiques (RMN, IR, Masse et Analyse élémentaire).

Malheureusement, nous n'avons pas pu explorer de façon approfondie la cyclisation de ces précurseurs en quinoléine.

Ces précurseurs sont intéressants dans la mesure où ils peuvent être utilisés comme ligands dans des réactions organométalliques ou impliqués dans la synthèse d'hétérocycles. Leur préparation par micro-ondes les rend encore plus attractifs. La poursuite de ces travaux pourrait faire l'objet des perspectives.

III. 6. Partie expérimentale

Synthèse des dérivés -aminoénone : 2a-4d



Procédure générale

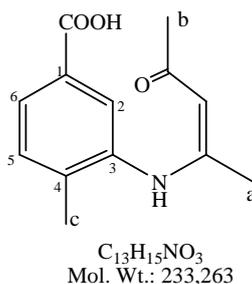
Par chauffage classique

Dans un ballon sont placés 0.0084 mol du dérivé aminé, 1.4 ml du pentan-2,4- dione et 0.1 g du CaSO₄. Le mélange est porté au reflux pendant une heure. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec l'éther diéthylique puis séché.

Sous irradiations micro-ondes

Dans un petit bécher, une solution du (0.0012 mol) du dérivé aminé et 0.2 ml du penta-2,4- dione est soumise aux irradiations micro-ondes (900 Watts). La réaction est contrôlée par CCM. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec l'éther diéthylique puis séché.

Acide 3-(4-oxopent-2-énylamino)-4-méthyl benzoïque : 2a



Par chauffage classique

A partir de 0.5g (0.0033 mol) de l'acide 3-amino-4-méthyl benzoïque et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu sous forme d'une poudre jaune (0.6 g).

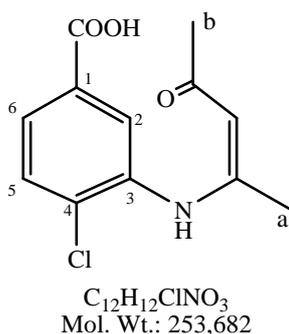
- **Rdt** : 99%
- **T_{fus}** : 170°C
- **R_f** : 0.36 (acétate d'éthyle/cyclohexane : (7/3))

Sous irradiations micro-ondes

A partir 0.2 g de l'acide 3-amino-4-méthyl benzoïque et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après 3 minutes, sous forme d'une poudre beige (0.2 g).

- **Rdt** : 67%
- **R_f** : 0.36 (acétate d'éthyle : cyclohexane (7/3))
- **T_{fus}** : 170°C
- **IR** (cm⁻¹) : 3350 (NH); 2915 (OH); 1708 (C=O acide); 1593 (C=O); 1525 (C=C); 1290 (C-N); 1215
- **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-D6) ppm: 1.92 (s, 3H, CH₃ (a)); 2.02 (s, 3H, CH₃ (b)); 2.28 (s, 3H, CH₃(c)); 5.3 (s, 1H, =CH); 7.43 (d, J=8.1, 1H, H5); 7.70 (s, 1H, H2); 7.73 (dd, J=8.1, 1.7, 1H, H6); 12.3 (s, H, N-H); 12.9 (s_L, 1H, COOH).
- **RMN** ¹³C (75 MHz, DMSO-D6) ppm: 195.33 (C=O); 167.77 (C=O acide); 160.35 (C-N); 137.6 (C-3); 137.4 (C-4); 131.01 (CH arom); 129.43 (Cq arom); 126.61 (CH arom); 125.74 (CH arom); 97.75(=CH); 28.89 (CH₃(b)); 19.24 (CH₃(a)); 17.84 (CH₃(c)).
- **Analyse élémentaire (%)** : calculée pour C₁₃H₁₅NO₃: N, 6.00; C, 66.95; H, 6.44 trouvé : N, 6.04; C, 66.81; H, 6.43.
- **MS**: calculée pour C₁₃H₁₅NO₃H : 234.1125 trouvée 234.1148.

Acide 3-(4-oxopent-2-énylamino)-4-chloro benzoïque : **2b**



Par chauffage classique

A partir du 1 g (0.0058 mol) de l'acide 3-amino-4-chloro benzoïque et suivant la procédure générale, 1.39 g d'une poudre beige a été obtenue.

- **Rdt** : 94%

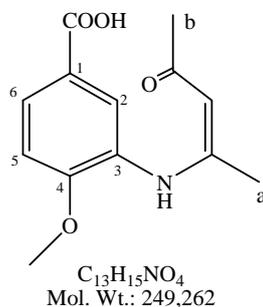
- **R_f** : 0.16 (acétate d'éthyle/cyclohexane (7/3))
- **T_{fus}** : 215°C

Sous irradiations micro-ondes

A partir de 0.2 g (0.0011 mol) de l'acide 3-amino-4-chloro benzoïque et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après 5 minutes, sous forme d'une poudre beige (0.25 g).

- **Rdt** : 86 %.
- **R_f** : 0.16 (acétate d'éthyle/cyclohexane (7/3))
- **T_{fus}** : 215°C
- **IR** (cm⁻¹): 3422 (NH); 3081 (OH); 1718 (C=O acide); 1597 (C=O); 1537; 1288; 761.35 (C-Cl).
- **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-D6) ppm: 2.02 (s, CH₃ (a)); 2.04 (s, CH₃ (b)); 5.38 (s, =CH); 7.69 (d, *J*=8.2, H5); 7.75 (dd, *J*=8.2, 1.7, H6); 7.9 (d, *J*=1.7, H2); 12.5 (s, COOH).
- **RMN ¹³C** (100 MHz, DMSO-D6) ppm: 196.15 (C=O); 166.14 (C=O acide), 158.51 (C-N); 136.07 (C-3); 131.64 (C-4); 130.55 (Cq arom); 130.19 (CH arom); 126.89 (CH arom); 126.13 (CH arom); 99.28 (CH); 29.07 (CH₃(b)); 19.40 (CH₃(a))
- **MS** : calculée pour C₁₂H₁₂ClNO₃H 254.0578 ; trouvée 254.0597
- **Analyse élémentaire (%)**; calculée pour C₁₂H₁₂ClNO₃: N, 5.52; C, 56.81; H, 4.77 trouvée : N, 5.57; C, 56.49; H, 4.78.

Acide 3-(4-oxopentan-2-énylamino)-4-méthoxy benzoïque: **2c**



Par chauffage classique

A partir du 1g (0.0059 mol) de l'acide 3-amino-4-méthoxy benzoïque et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu sous forme d'une poudre jaune (1.38 g).

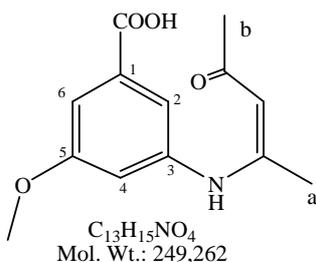
- **Rdt** : 92%
- **R_f** : 0.23 (AcOEt:cyclohexane (7/3))
- **T_{fus}** : 218.9°C

Sous irradiations micro-ondes

A partir 0.2 g (0.0012 mol) de l'acide 3-amino-4-méthoxy benzoïque et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après 5 minutes, sous forme d'une poudre beige (0.17 g).

- **Rdt** : 59 %
- **R_f** : 0.23 (acétate d'éthyle : cyclohexane (7/3))
- **T_{fus}** : 218.9°C
- **IR** (cm⁻¹) : 3340 (NH); 2845 (OH); 1699 (C=O acide); 1604 (C=O); 1600; 1277; 1212
- **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-D6) ppm: 2.0 (s, CH₃ (a)); 2.02 (s CH₃ (b)); 3.9 (s, OCH₃); 5.28 (s, =CH); 7.19 (d, J=8.5, H5); 7.75 (d, J=1.8, H2); 7.78 (dd, J=8.5, 1.8, H6); 12.3 (s, NH); 12.84 (s_L, COOH)
- **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO-D6) ppm: 195.09 (C=O); 166.69 (C=O acide), 159.09 (C-N); 155.20 (C-4); 127.64 (C-3); 127.37 (CH arom); 124.69 (Cq arom); 122.93 (CH arom); 111.39 (CH arom); 98.34 (=CH), 56.18 (O-CH₃), 28.96 (CH₃(b)); 19.52 (CH₃(a)).
- **MS**: calculée pour C₁₃H₁₅NO₄Na: 272.0893 trouvée 272.091.
- **Analyse élémentaire (%)** calculée pour C₁₃H₁₅NO₄: N, 5.62; C, 62.64; H ,6.07 trouvée: N, 5.69; C, 62.39; H, 5.99

Acide 3-(4-oxopentan-2-énylamino)-5-méthoxy benzoïque : 2d



Par chauffage classique

A partir du 1 g (0.0059 mol) de l'acide 3-amino-5-méthoxy benzoïque et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu sous forme d'une poudre jaune (1.29 g).

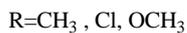
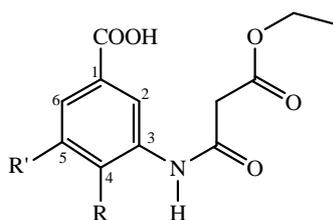
- **Rdt** : 86%
- **R_f** : 0.23 (acétate d'éthyle/cyclohexane (7/3))
- **T_{fus}** : 166.3°C

Sous irradiations micro-ondes

A partir de 0.2 g (0.0012 mol) de l'acide 3-amino-5-méthoxy benzoïque et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après 5 minutes, sous forme d'une poudre beige (0.2 g).

- **Rdt** : 66 %.
- **R_f** : 0.23 (acétate d'éthyle : cyclohexane (7/3))
- **T_{fus}** : 166.3°C
- **IR** (cm⁻¹): 3300 (NH); 2835 (OH); 1694.7 (C=O acide); 1594 (C=O); 1592.6; 1288; 1175.
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-D6) ppm: 2.01 (s, 3H, CH₃ (a)); 2.05 (s, 3H, CH₃ (b)); 3.8 (s, 3H, OCH₃); 5.2 (s, 1H, =CH); 7 (t, J=4.1, 2.1, 1H, H4); 7.24-7.25 (m, H2 et H6); 12.4 (s, 1H, COOH)
- **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO-D6) 195.75 (C=O); 166.59 (C=O acide), 159.89 (C-N); 159.30 (C-5); 139.81 (C-3); 132.97 (Cq arom); 116.49 (CH arom); 113.65 (CH arom); 110.91 (CH arom); 98.29 (CH), 55.58 (O-CH₃); 26.99 (CH₃(b)); 13.43 (CH₃(a))
- **MS** : calculée pour C₁₃H₁₅NO₄Na: 272.0893 ; trouvée 272.0902

Synthèse des dérivés -cétoester anilides : 3a-3d



Procédure générale

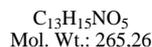
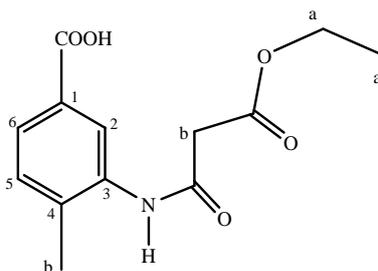
Par chauffage classique

Dans un ballon sont placés le dérivé aniliné (1 éq) et le malonate d'éthyle (1.5 éq) puis chauffés au reflux. La réaction est contrôlée par CCM. Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'éther diéthylique puis séché.

Sous irradiations micro-ondes

Dans un petit béccher, une solution du dérivé aminé aniliné (1 éq) avec le malonate d'éthyle (1.5 éq) est soumise aux irradiations micro-ondes à 900 Watts. La réaction est contrôlée par CCM. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec l'éther diéthylique puis séché.

Acide 3-(2-carbamoyl éthyl)oxycabonyl)-4-méthyl benzoïque : 3a



Sous irradiations micro-ondes

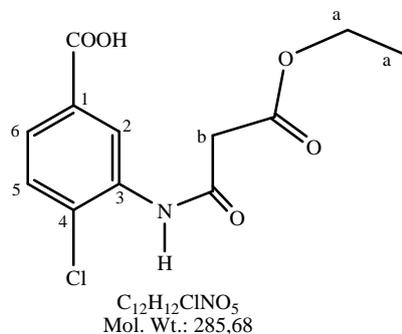
A partir du 0.2 g (0.0012 mol) de l'acide 3-amino- 4-méthyl benzoïque et suivant la procédure générale et après (3×5) mn à 600 W puis, (3×5) mn à 900 W, 0.32 g d'un mélange est obtenu (le produit désiré avec le produit de départ).

Par chauffage classique

A partir du 1g (0.006 mol) de l'acide 3-amino- 4-méthyl benzoïque et suivant la procédure générale, 1.43 g d'un mélange de 2 produits (le produit désiré avec le produit de départ) a été obtenu après 9 heures de reflux. Après purification sur colonne le produit désiré est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

- **R_f** : 0.23 (acétate d'éthyle:cyclohexane (7/3))
- **Rdt** : 50 %
- **T_{fus}** : 304°C
- **IR** (cm⁻¹): 3265 (NH); 2988 (OH); 1741.57 (C=O); 1678.44 (C=O); 1650.30 (C=O); 1269.54; 1245.
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-D6) ppm: 1.2 (t ,3H, CH₃ (a)); 2.26 (s, 3H, CH₃ (b)); 3.50 (s, 2H, -OCH₂(b)); 4.14 (q ,2H, CH₂(a)); 7.3 (d, J=7.8, H5); 7.6 (dd, J=7.9, 1.4, H6); 8.01 (d, J=1.4, H2); 9.6 (s, 1H, NH).
- **RMN ¹³C**: (75 MHz, DMSO-D6) ppm: 168.14 (C=O acide), 167.13 (C=O ester), 164.44 (C=O amide); 136.58 (C-3); 136 (C-4); 130.50 (CH arom); 129.49 (Cq arom); 126.17 (CH arom); 125.15 (CH arom); 60.66 (CH₂(a)), 42.95 (CH₂(b)); 17.84 (CH₃(b)); 13.98 (CH₃(a)).
- **MS** : calculée pour [MNa]⁺ C₁₃H₁₅NO₅Na : 288.0842; trouvée 288.0842.
- **Analyse élémentaire (%)**; calculée pour C₁₃H₁₅NO₅: N, 5.28; C, 58.68; H ,5.70 trouvée : N, 5.17; C, 58.01; H, 5.67.

Acide 3-(2-carbamoyl éthyl)oxycabonyl)-4-chloro benzoïque : **3b**



Sous irradiations micro-ondes

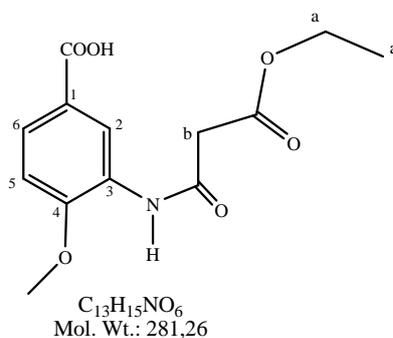
A partir du 0.2 g (0.0011 mol) de l'acide 3-amino-4-chloro benzoïque et suivant la procédure générale, 0.13g d'un mélange de 2 produits (le produit désiré avec le produit de départ) ont été obtenus après (7×5 mn) à 900 W.

Par chauffage classique

A partir du 1g (0.0058 mol) de l'acide 3-amino-4-chloro benzoïque et suivant la procédure générale, 1.16 g d'un mélange de 2 produits ont été obtenus après 6 heures de reflux. Après purification sur colonne, le produit désiré a été obtenu sous forme de poudre blanche.

- Rdt : 51%.
- R_f : 0,14 (acétate d'éthyle : cyclohexane (6/4)).
- T_{fus} : 289.4°C.
- IR (cm^{-1}); 3269.78 (NH); 2982.6 (OH); 1743.98 (C=O); 1686.32 (C=O), 1686 (C=O); 1254.5; 1148; 761.52 (C-Cl).
- RMN 1H (300 MHz, DMSO-D6-D6) ppm: 1.2 (t, 3H, \underline{CH}_3 (a)); 3.59 (s, 2H, \underline{CH}_2 (b)); 4.15 (q, 2H, \underline{CH}_2 (a)); 7.63 (d, J=8.3, 1H, H5); 7.73 (dd, J=8.3, 1.2, 1H, H6); 8.3 (d, J=1.2, 1H, H2); 9.6 (s, NH)
- RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-D6) ppm: 167.73 ($\underline{C=O}$ acide); 166.29 ($\underline{C=O}$ ester), 164.81 ($\underline{C=O}$ amide); 134.76 (C-3); 130.13 (C-4); 129.83 (CH arom); 126.74 (Cq arom); 125.84 (CH arom); 125 (CH arom); 60.74 (\underline{CH}_2 (a)); 42.82 (\underline{CH}_2 (b)); 13.97 (\underline{CH}_3 (a)).
- MS : calculée pour $C_{12}H_{12}ClNO_5Na$: **308.0296**; trouvée **308.0298**.

Acide 3-(2-carbamoyl éthyl)oxycarbonyl)-4-méthoxy benzoïque : **3c**



Sous irradiations micro-ondes

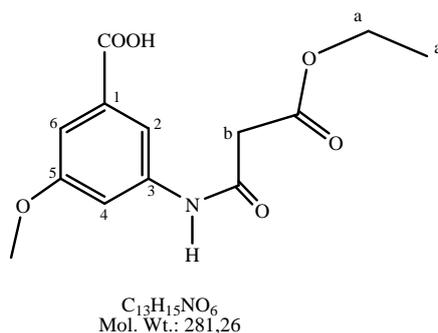
A partir du 0.2 g (0.001 mol) de l'acide 3-amino-4-méthoxy benzoïque et suivant la procédure générale, 0.1g d'un mélange de 2 produits (produit désiré et le produit de départ) ont été obtenu après (7×5mn) à 900 w.

Par chauffage classique

A partir du 0.86 g (0.005 mol) de l'acide 3-amino-4-méthoxy benzoïque et suivant la procédure générale, 1.25 g d'un mélange de 2 produits ont été obtenus, après 6 heures de reflux. Après purification sur colonne, le produit désiré a été obtenu sous forme de poudre blanche

- **Rdt** : 55%.
- **R_f** : 0,23 (AcOEt: cyclohexane (6/4))
- **T_{fus}** : 268.6 °C
- **IR** (cm⁻¹): 3299.2 (NH); 2988.8 (OH); 1724.32 (C=O); 1670.12 (C=O); 1670.07 (C=O); 1343; 1264.64; 1208.72.
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-D6) ppm: 1.2 (t, 3H, CH₃ (a)); 3.6 (s, 2H, CH₂b); 3.9 (s, 3H, OCH₃); 4.1 (q, 2H, -CH₂a), 7.15 (d, J=8.6, 1H, H5); 7.72 (dd, J=8.6, 1.6, 1H, H6); 8.64 (d, J=1.6, 1H, H2); 9.6 (s, NH); 12.6 (s_L, COOH).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO-D6) ppm: 168.01 (C=O acide), 166.95 (C=O ester), 164.45 (C=O amide); 152.69 (C-4); 126.81 (C-3); 126.40 (CH arom); 122.68 (Cq arom); 122.31 (CH arom); 110.71 (CH arom); 60.60 (CH₂(a)), 56.08 (OCH₃); 43.09 (CH₂(b)); 14.0 (CH₃(a)).
- **MS**: calculé pour C₁₃H₁₅NO₆H : 282.0972; trouvé 282.0985.
- **Analyse élémentaire (%)**; calculée pour C₁₃H₁₅NO₆ : N, 4.98; C, 55.51; H ,5.38

Acide 3-(2-carbamoyl éthyl)oxycabonyl)-5-méthoxy benzoïque : **3d**



Sous irradiations micro-ondes

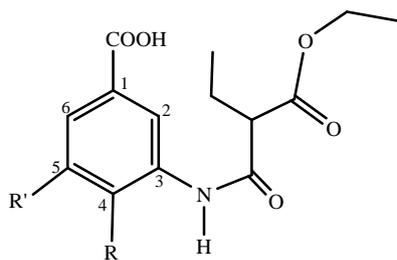
A partir du 0.2 g (0.001 mol) de l'acide 3-amino-5-méthoxy benzoïque et suivant la procédure générale, 0.14 g d'un mélange de 2 produits (produit désiré et le produit de départ) ont été obtenus, après (7×5mn) à 900 w

Par chauffage classique

A partir du 0.5 g (0.003 mol) de l'acide 3-amino-5-méthoxy benzoïque et suivant la procédure générale et après 4 heures de reflux, le produit désiré a été obtenu sous forme de poudre beige.

- **Rdt** : 73%.
- **R_f** : 0.2 (AcOEt:cyclohexane (6/4))
- **T_{fus}** : 315°C
- **IR** (cm^{-1}) : 3283.9 (NH), 2838.2 (OH), 1741 (C=O); 1670 (C=O); 1658 (C=O); 1335; 1273.7; 1157.
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-D6) ppm: 1.2 (t, 3H, CH₃(a)); 3.46 (s, 2H, CH₂(b)); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 4.1 (q, 2H, -CH₂a), 7.16 (t, 1H, H4); 7.46 (t, 1H, H6); 7.75 (t, 1H, H2); 10.3 (s, NH); 13 (s_L, COOH).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO-D6) ppm: 167.45 (C=O acide) 166.85 (C=O ester), 164.37 (C=O amide); 159.50 (C-5); 140.01 (C-3); 132.38 (Cq arom); 112.49 (CH arom); 109.16 (CH arom); 109.03 (CH arom); 60.64 (CH₂(a)), 55.3 (OCH₃), 43.67 (CH₂(b)); 14.0 (CH₃(a)).
- **MS**: calculée pour C₁₃H₁₅NO₆Na : 304.0792 trouvée 304.0777
- **Analyse élémentaire (%)**; calculée pour C₁₃H₁₅NO₆: N, 4.98; C, 55.51; H ,5.38 trouvée : N, 4..78; C, 55.13; H, 5.13.

Synthèse des dérivés -cétoster anilides : 4a-4d



Procédure générale

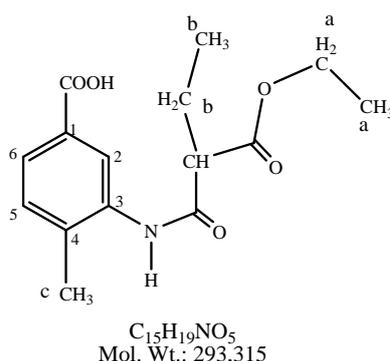
Par chauffage classique

Dans un ballon, sont placés le dérivé aniliné (1 éq) et le diéthyl éthyl malonate (1.5 éq) et chauffés au reflux. La réaction est contrôlée par CCM. Le solide obtenu est filtré puis lavé avec l'éther diéthylique et l'éther de pétrole.

Sous irradiations micro-ondes

Dans un petit bécher, une solution du dérivé aminé aniliné (1 éq) avec le diéthyl éthyl malonate (1.5 éq) est soumise aux irradiations micro-ondes à 900 Watts. La réaction est contrôlée par CCM. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec l'éther diéthylique puis séché.

Acide 3-(2-carbamoylbutanoyl d'éthyle)-4-méthyl benzoïque : 4a



Sous irradiations micro-ondes

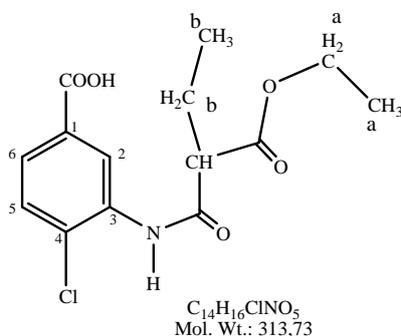
A partir du 0.2 g (0.001 mol) de l'acide 3-amino-4-méthyl benzoïque et suivant la procédure générale, 0.17 g d'un mélange de 3 produits ont été obtenus après 60 minutes. (produit de départ, le diéthyl malonate et un nouveau produit).

Par chauffage classique

A partir du 1 g (0.006 mol) de l'acide 3-amino-4-méthylbenzoïque et suivant la procédure générale et après 12 heures de reflux, un mélange de 3 produits est obtenu: (produit de départ, le diethyl malonate et un nouveau produit). Après purification par chromatographie sur colonne le produit désiré est récupéré sous forme de poudre beige.

- **Rdt** : 45%
- **R_f** : 0.27 (AcOEt:cyclohexane (6/4))
- **T_{fus}**: 191.8 °C
- **IR** (cm⁻¹): 3266.4 (NH); 2962 (OH); 1733.10 (C=O); 1692.83 (C=O); 1660.61 (C=O); 1234; 1170.
- **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO-D6) ppm: 0.9 (t, CH₃(b)); 1.19 (t, CH₃(a)); 1.98 (quint, -CH₂(b)); 2.25 (s, 3H, CH₃); 3.54 (t, 1H, -CH-); 4.13 (q, 2H, CH₂(a)); 7.35 (d, 1H, H5); 7.68 (dd, 1H, H6); 8.08 (d, 1H, H2); 9.7 (s, NH); 12.90 (s, COOH).

Acide 3-(2-carbamoylbutanoyl d'éthyle)-4-chloro benzoïque : **4b**



Sous irradiations micro-ondes

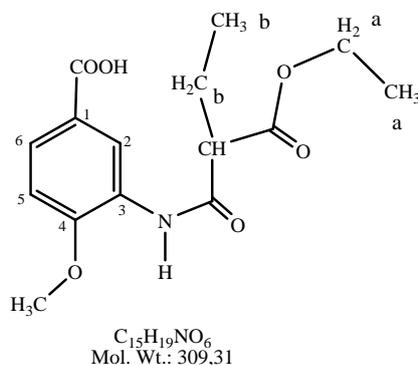
A partir du 0.2 g (0.001 mol) de l'acide 3-amino-4-chloro benzoïque et suivant la procédure générale, 0.14 g d'un mélange de deux produits (diéthyl malonate et un nouveau produit) ont été obtenus après 70 minutes.

Par chauffage Classique

A partir du 1 g (0.0058 mol) de l'acide 3-amino-4-chloro benzoïque et suivant la procédure général, 1.50 g d'un mélange de deux produits (diéthyl malonate et un nouveau produit) ont été obtenus après 7 heures de reflux. Après purification sur colonne le produit désiré a été récupéré sous forme de poudre blanche.

- **Rdt** : 53 %.
- **R_f** : 0.17 (acétate d'éthyle/cyclohexane (6/4))
- **T_{fus}** : 239.4°C
- **IR** (cm⁻¹) : 3270.14 (NH); 2923.86 (OH) ; 1738.57 (C=O); 1695.43 (C=O); 1662.26 (C=O); 1253.19; 1180; 762.51 (C-Cl)
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-D6) ppm: 0.9 (t, 3H, CH₃(b)); 1.2 (t, 3H, CH₃(a)); 1.9 (quint, 2H, -CH₂(b)); 3.65 (t, 1H, -CH-); 4.15 (q, 2H, CH₂(a)); 7.64 (d, J=8.3, 1H, H5); 7.75 (dd, J=8.3, 1.7, 1H, H6); 8.2 (d, J=1.7, 1H, H2); 9.9 (s, NH); 13.2 (s_L, COOH).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO-D6) ppm: 169.96 (C=O), 167.94(C=O); 166.31 (C=O); 134.76 (C-3); 131.28 (C-4); 130.11 (CH arom); 129.93 (Cq arom); 127.17 (CH arom); 126.81 (CH arom); 60.62 (CH₂(a)); 53.38 (C-H), 21.98 (CH₂(b)), 13.98 (CH₃(a)); 11.58 (CH₃(b))
- **MS** : calculée pour C₁₄H₁₆ClNO₅Na : 336.0609; trouvée 336.0639.
- **Analyse élémentaire (%)** ; calculée pour C₁₄H₁₆ClNO₅ : N, 4.46; C, 53.60; H, 5.14 trouvée : N, 4.19; C, 53.95; H, 5.44.

Acide 3-(2-carbamoylbutanoyl d'éthyle)-4-méthoxy benzoïque: **4c**



Sous irradiations micro-ondes

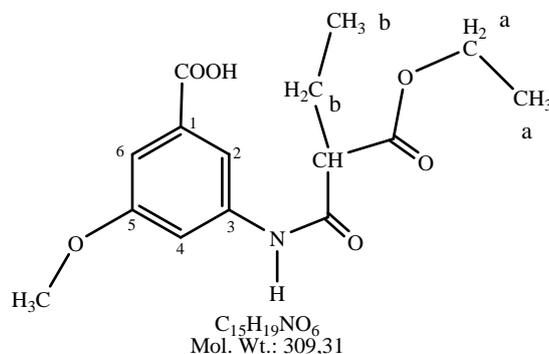
A partir du 0.2 g (0.001 mol) de l'acide 3-amino-4-méthoxy benzoïque et suivant la procédure générale, 0.15 g d'un mélange de 2 produits (produit désiré et le produit de départ) ont été obtenus après 70 minutes

Par chauffage classique

A partir du 1 g (0.0058 mol) de l'acide 3-amino-4-méthoxy benzoïque et suivant la procédure générale, 1.23 g d'un mélange de deux produits ont été obtenus après 7 heures de reflux. Après purification sur colonne le produit désiré a été récupéré sous forme d'une poudre mauve.

- **Rdt** : 59 %.
- **R_f** : 0.18 (acétate d'éthyle/cyclohexane (6/4))
- **T_{fus}** : 180.8°C
- **IR** (cm⁻¹): 3277.7 (NH) ; 2979.6 (OH); 1740.05 (C=O); 1692.6 (C=O); 1658.92 (C=O); 1332.1; 1194.06; 1100.
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-D6) ppm: 0.9 (t, 3H, CH₃(b)); 1.2 (t, 3H, CH₃(a)); 1.8 (quint, 2H, -CH₂(b)); 3.7 (t, 1H, -CH-); 3.9 (s, 3H, OCH₃) 4.1 (q, 2H, CH₂(a)); 7.15 (d, J=8.6, 1H, H5); 7.72 (dd, J=8.6, 1.7, 1H, H6); 8.5 (d, J=1.7, 1H, H2); 9.5 (s, NH); 12.9 (s_L, COOH)
- **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO-D6) ppm: 169.36 (C=O), 167.39 (C=O); 166.86 (C=O); 159.51 (C-4); 140.0 (C-3); 132.39 (CH arom); 112.62 (Cq arom); 109.19 (CH arom); 109 (CH arom); 60.56 (CH₂(a)); 55.32 (O-CH₃); 54.29 (C-H), 21.96 (CH₂(b)), 14.09 (CH₃(a)); 11.62 (CH₃(b)).
- **MS**: calculée pour C₁₅H₁₉NO₆Na : 332.1105 ; trouvée 332.1098.
- **Analyse élémentaire (%)**; calculée pour C₁₅H₁₉NO₆: N, 4.53; 58.25; H, 6.19 trouvée : N, 4.47; C, 58.81; H, 6.39.

Acide 3-(2-carbamoylbutanoyl d'éthyle)-5-méthoxy benzoïque : **4d**



Sous irradiations micro-ondes

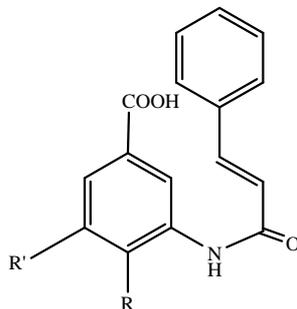
A partir du 0.2 g (0.001 mol) de l'acide 3-amino-5-méthoxy benzoïque et suivant la procédure générale, 0.14 g d'un mélange de deux produits : (produit désiré et le diéthyl éthyl malonate) ont été obtenus après 73 minutes.

Par chauffage classique

A partir du 1 g (0.0058 mol) de l'acide 3-amino-5-méthoxy benzoïque et suivant la procédure générale, un mélange de trois produits a été obtenu après 11 heures de reflux. Après purification sur colonne, le produit désiré a été obtenu sous forme d'une poudre mauve.

- **Rdt** : 54 %.
- **R_f** : 0.57 (Acétate d'éthyle : Cyclohexane (9/1))
- **T_{fus}**: 187°C.
- **IR** (cm⁻¹): 3290; 2938.26; 1740.42 (C=O); 1688.60 (C=O); 1688 (C=O); 1608.61; 1300; 1272.46; 1135.
- **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-D6) ppm: 0.9 (t, 3H, CH₃(b)); 1.1 (t, 3H, CH₃(a)); 1.8 (quint, 2H, -CH₂(b)); 3.3 (t, 1H, -CH); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 4.1 (q ,2H, CH₂(a)); 7.16 (t, 1H, H6); 7.5 (t, 1H, H4); 7.79 (t, 1H, H2); 10.3 (s, NH); 12.5 (s_L, COOH).
- **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO-D6) ppm: 170.07 (C=O), 167.73 (C=O); 166.95 (C=O); 153.24 (C-5); 126.83 (C-3); 126.73 (Cq arom); 122.93 (CH arom); 122.76 (CH arom) 110.84 (CH arom); 60.50 (CH₂(a)); 56.12 (O-CH₃); 53.52 (C-H); 22.20 (CH₂(b)); 13.98 (CH₃(a)); 11.55 (CH₃(b)).
- **MS**: calculée pour C₁₅H₁₉NO₆Na: 332.1105 ; trouvée 332.1125;

Synthèse des Cinnamanilides : 5a-5d

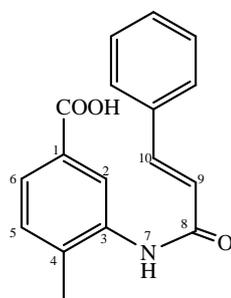


R= CH₃, Cl, OMe; R'=H, OMe

Procédure générale

A une solution du dérivé d'aniline (1 éq, 20 mmol), K₂CO₃ (1.5 éq), l'eau (40 ml) et de l'acétone (20 ml), est ajouté peu à peu le chlorure de cinnamoyle (1.25 éq, 25 mmol) à 0°C. Le mélange est laissé sous agitation à 0°C pendant 30 mn puis versé sur l'eau glacée et filtrée.

Acide 3- cinnamamido-4- méthyl benzoïque : 5a



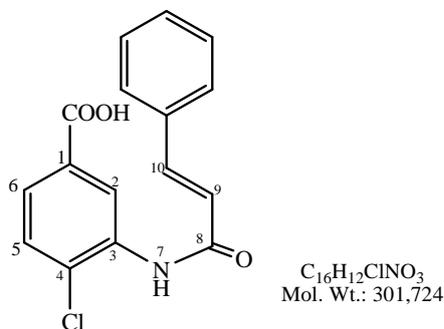
C₁₇H₁₅NO₃
Mol. Wt.: 281,31

A partir de 1 g de l'acide 3-amino- 4-méthyle benzoïque et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu sous forme d'une poudre jaune.

- **Rdt** : 21 %
- **T_{fus}** : 266.5°C
- **R_f** : 0.4 (acétate d'éthyle : cyclohexane (7/3))
- **IR** (KBr, cm⁻¹): 3270 (NH); 2921 (OH); 1686.3 (C=O); 1656.3 (C=O).

- (RMN¹H (400 MHz, DMSO-D₆) ppm: 2.33 (s, 3H, CH₃); 7.0 (d, J=16, 1H, H₉); 7.37-7.48 (m, 4H arom); 7.61 (d, J=16, 1H, H₁₀), 7.62-7.67 (m, 3H, H arom), 8.25 (s, 1H, H₂); 9.59 (s, H, NH); 12.86 (s_L, 1H, COOH).
- RMN¹³C (400 MHz, DMSO-D₆) ppm: 18.70 (CH₃); 122.53 (C₉); 125.51 (C arom); 126.19 (C arom); 128.24 (C arom); 128.25 (C arom); 129.29 (C arom); 129.49 (C arom); 129.55 (C arom); 130.27 (C arom); 131.08 (C arom); 135.25 (C arom); 136.67 (C arom); 137.07 (C₃); 140.81 (C₁₀); 164.19 (C=O); 167.56 (COOH).

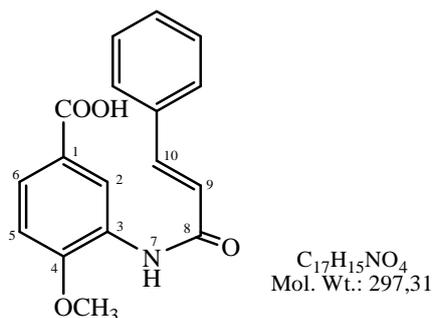
Acide 3-cinnamamido-4-chloro benzoïque : **5b**



A partir de 1 g (0.0058 mol) de l'acide 3-amino-4-chloro benzoïque et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu sous forme d'une poudre jaune.

- Rdt : 7 %
- T_{fus} : 245°C
- R_f : 0.17 (acétate d'éthyle : cyclohexane : 6/4)
- IR (KBr, cm⁻¹): 3400; 3230; 1700 (C=O); 1640 (C=O); 1100; 710 (C-Cl).
- RMN¹H (400 MHz, DMSO-D₆) ppm: 7.3 (d, 1H, H₉); 7.40 -7.58 (m, 7H arom + H₁₀); 8.24 (s, 1H, H₂); 9.8 (s, H, NH); 13.27 (s_L, 1H, COOH).

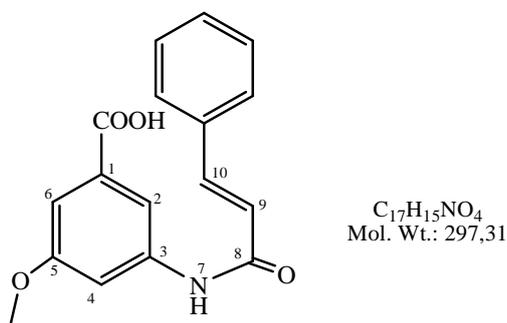
Acide 3-cinnamamido -4-méthoxy benzoïque: **5c**



A partir 0.52 g (0.003 mol) de l'acide 3-amino- 4-méthoxy benzoïque et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu sous forme de poudre beige.

- **Rdt** : 12 %.
- **R_f** : 0.2 (acétate d'éthyle : cyclohexane (6/4))
- **T_{fus}** : 281.7°C
- **IR** (KBr, cm⁻¹) : 3400; 3250; 1725 (C=O); 1620 (C=O); 1170.

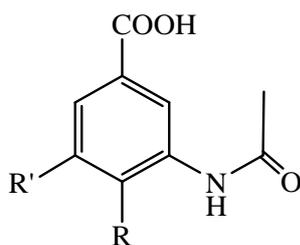
Acide 3-cinnamamido-5-méthoxy benzoïque: 5d



A partir du 0.25 g (0.0015 mol) de l'acide 3-amino- 4-méthoxy benzoïque et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu sous forme de poudre beige.

- **Rdt** : 28 %
- **R_f** : 0.33 (acétate d'éthyle : cyclohexane (6/4)).
- **T_{fus}** : 260°C
- **IR** (KBr, cm⁻¹): 3350; 3245; 1700 (C=O); 1600 (C=O); 1150.
- **RMN¹H** (400 MHz, DMSO-D₆) ppm: 3.81 (s, 3H, OCH₃); 6.83 (d, J=15.9, 1H, H₉); 7.18 (s, 1H, H₆), 7.42-7.47 (m, H, 3H arom); 7.62 (d, J=15.9, 1H, H₁₀); 7.63-7.68 (m, 3H, H arom), 7.87 (s, 1H, H₂); 10.43 (s, H, NH); 13.04 (s_L, 1H, COOH).
- **RMN¹³C** (400 MHz, DMSO-D₆) ppm: 55.75 (OCH₃); 109.24 (C-9); 109.83 (C arom); 113.18 (C arom); 122.45 (C arom); 128.28 (C arom); 129.53 (C arom); 130.39 (C arom); 132.84 (C arom); 135.03 (C arom); 140.95 (C arom); 141.09 (C arom); 141.18 (C arom); 159.97 (C arom); 164.13 (C-10); 164.24 (C=O); 167.45 (COOH).

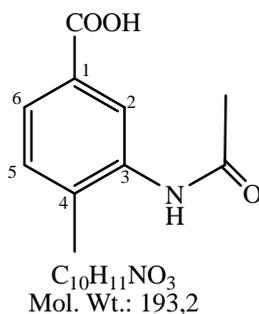
Synthèse des acétamides



Procédure générale

Dans un ballon de 250 mL, sont placés H₂O (50 ml), AcOH (5 ml) et le dérivé benzoïque (0.006 mol). L'anhydride acétique (7 ml) est ajouté goutte à goutte, le tout est chauffé à reflux pendant 30 mn. Après refroidissement, le mélange est versé sur l'eau glacée, filtré puis séché.

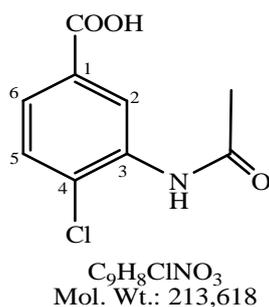
Acide 3-acétamido -4- méthyl benzoïque : 6a



A partir de 1 g (0.0066 mol) de l'acide 3-amino-4-méthyl benzoïque et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu sous forme d'une poudre beige (0.65 g).

- **Rdt** : 57 %
- **T_{fus}** : 238.5°C
- **R_f** : 0.28 (acétate d'éthyle : cyclohexane (6/4))
- **IR** (KBr, cm⁻¹): 3231.6; 2825; 1682.42 (C=O); 1644.21 (C=O).
- **RMN¹H** (300 MHz, DMSO-D₆) ppm: 2.26 (s, 3H, CH₃); 2.51 (s, 3H, 4-CH₃); 7.32 (d, J= 7.8, 1H, H₅); 7.63 (dd, J=7.8, 1.3, 1H, H₆); 8.03 (s, 1H, H₂); 9.37 (s, 1H, NH), 12.74 (s_L, COOH).
- **Microanalyse : calculé** : C 62.17% ; H 5.69% ; N 7.25% ; trouvé : C 62.21%, H5.67%, N 7.19%.

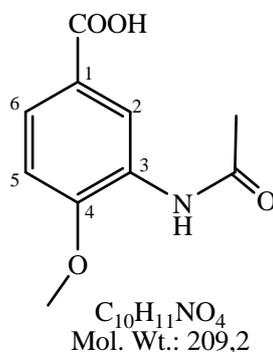
Acide 3-acétamido-4-chloro benzoïque : 6b



A partir de 1 g (0.0058 mol) de l'acide 3-amino-4-chloro benzoïque et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu sous forme d'une poudre beige (0.92 g).

- **Rdt** : 75 %
- **R_f** : 0.14 (acétate d'éthyle : cyclohexane (6/4)).
- **T_{fus}** : 267.7°C
- **IR** (KBr, cm^{-1}) : 3271.6; 2825; 1669 (C=O); 1668.54 (C=O); 762 (C-Cl).
- **RMN¹H** (300 MHz, DMSO-D₆) ppm: 2.26 (s, 3H, CH₃); 7.41 (d, J=8, 1H, H₅); 7.65 (dd, J=8, 1.9, 1H, H₆); 8.39 (s, 1H, H₂); 9.19 (s, 1H, NH).

Acide 3-acétamido-4-méthoxy benzoïque : 6c

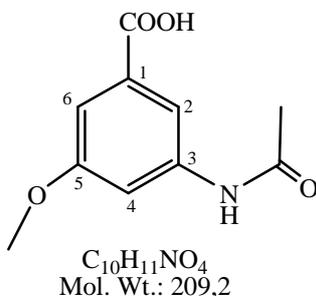


A partir de 1 g (0.0059 mol) de l'acide 3-amino-4-méthoxy benzoïque et suivant la procédure générale le produit désiré a été obtenu sous forme d'une poudre beige (0.94 g).

- **Rdt** : 76.4%
- **R_f** : 0.15 (acétate d'éthyle: cyclohexane (6/4))
- **T_{fus}** : 285.3°C
- **IR** (cm^{-1}) : 3264.57; 2982; 1668 (C=O); 1667.11 (C=O)

- **RMN¹H** (300 MHz, DMSO-D₆) ppm: 2.10 (s, 3H, CH₃); 3.88 (s, 3H, O-CH₃); 6.92 (d, J=8.5, 1H, H₅); 7.67 (dd, J=8.5, 1.3, 1H, H₆); 8.64 (d, J=1.3, 1H, H₂), 8.67 (s, NH)

Acide 3-acétamido -5- méthoxy benzoïque: **6d**



A partir de 0.5 g (0.0029 mol) de l'acide 3-amino-5-méthoxy benzoïque et suivant la procédure générale le produit désiré a été obtenu sous forme d'une poudre beige (0.37g).

- **Rdt** : 61%
- **R_f** : 0.57 (acétate d'éthyle : méthanol (8/2))
- **T_{fus}** : 259.8°C
- **IR** (cm⁻¹): 3505; 3280; 1683(C=O); 1669 (C=O)
- **RMN¹H** (300 MHz, DMSO-D₆) ppm: 2.03 (s, 3H, CH₃); 3.74 (s, 3H, O-CH₃); 7.11 (s, 1H, H₄); 7.54 (s, 1H, H₆); 7.64 (s, 1H, H₂); 9.48 (s, 1H, NH).

Cyclisation des précurseurs par H₂SO₄

Mode opératoire général

Par chauffage classique

Dans un ballon, l'intermédiaire (0.4 mmol) est chauffé avec l'acide sulfurique (0.12 g) dans un bain marie (60°-70° C) pendant 30 minutes. Après, le mélange réactionnel est versé sur l'eau glacée puis neutralisé par l'addition du Na₂CO₃ jusqu'à pH basique, puis extrait avec le CH₂Cl₂. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée pour donner l'acide commercial du départ.

Sous irradiations micro-ondes

Dans petit bécher, un mélange de l'intermédiaire (0.0004 mol) et l'acide sulfurique (0.12 g) est chauffé sous irradiations micro-ondes à 100 W pour donner après 2 minutes l'acide commercial du départ.

Cyclisation des précurseurs par H₃PO₄

Mode opératoire général

Par chauffage classique

Dans un ballon, l'intermédiaire (1 éq) est chauffé (140-150°C) avec l'acide phosphorique (5 éq) pendant 5 heures. Après le mélange réactionnel est versé sur l'eau glacée puis filtré pour donner l'acide commercial du départ.

Sous irradiations micro-ondes

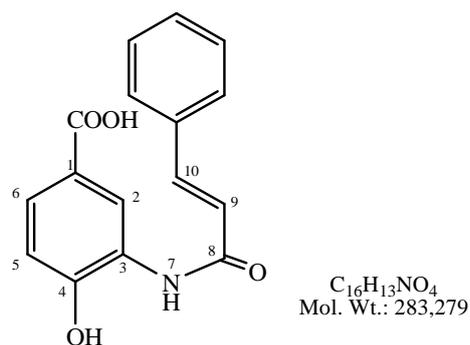
Dans petit bécher, un mélange de l'intermédiaire (1 éq) et l'acide phosphorique (5 éq) est chauffé sous irradiations micro-ondes à 100 W pour donner après 3 minutes l'acide commercial du départ.

Cyclisation des précurseurs par la méthode de Wang

Procédure générale

A une solution de l'intermédiaire (1 éq) dissout dans le chlorobenzène, AlCl₃ (6 éq) est ajouté peu à peu à 0 °C. La solution est laissée revenir à température ambiante, chauffée graduellement jusqu'à 120 °C puis laissé à reflux. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée. Le précipité qui se forme est filtré puis séché.

Acide 3-cinnamamido-4-hydroxy benzoïque



A partir de 0.1g de l'acide 3-cinnamamido-4-méthoxy benzoïque et selon la procédure générale, l'acide 3-cinnamamido-4-hydroxy benzoïque a été obtenu après 3 heures de reflux, sous forme d'une poudre marron foncé (0.11 g).

- **Rdt** : 67 %
- **R_f** : 0.87 (Acétate d'éthyle).
- **RMN ¹H** (500 MHz, DMSO-D6) ppm: 6.9 (d, 1H, H9); 7.2-7.5 (m, 6H, 5H arom + H10); 7.52 (d, 1H, H5); 8.4 (dd, 1H, H6); 9.3 (d, 1H, H2); 10.7 (d, 1H, NH) ; 12.4 (s, COOH).
- **RMN ¹³C** (125 MHz, DMSO-D6) ppm: 114.6 (C 9); 121.60 (C arom); 122.87 (C arom); 123.04 (C arom); 126 (C arom); 126.35 (C arom); 127.44 (C arom); 128.43 (C arom); 129.47 (C arom); 130.38 (C arom); 133.11 (C arom); 146.24 (C arom); 146.24 (C10); 151.55 (C4); 167.06 (CO); 169.61 (CO).

Chapitre IV

Effets des micro-ondes sur le réarrangement de Claisen dans la synthèse de nouvelles quinoléines

IV.1. Le réarrangement sigmatropique

Une sigmatropie est la migration d'une liaison σ le long d'un système π . Le réarrangement sigmatropique admet une nomenclature bien particulière. En effet, on parle de réarrangement de type $[n, m]$. Avec n et m des valeurs décimales. La numérotation se fait à partir de la liaison à rompre (des deux cotés on attribue une numérotation), puis on attribue les valeurs de n et m à la position que va occuper la liaison σ qui a migré. (Schéma 1).

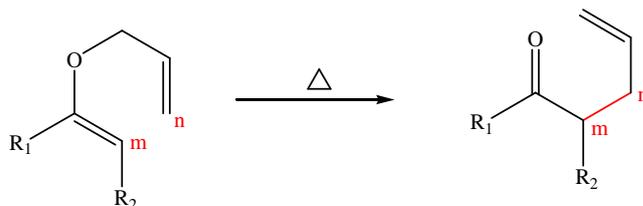


Schéma 1

Les réarrangements les plus importants sont représentés dans le schéma 2 [Nowicki et coll, 2000]

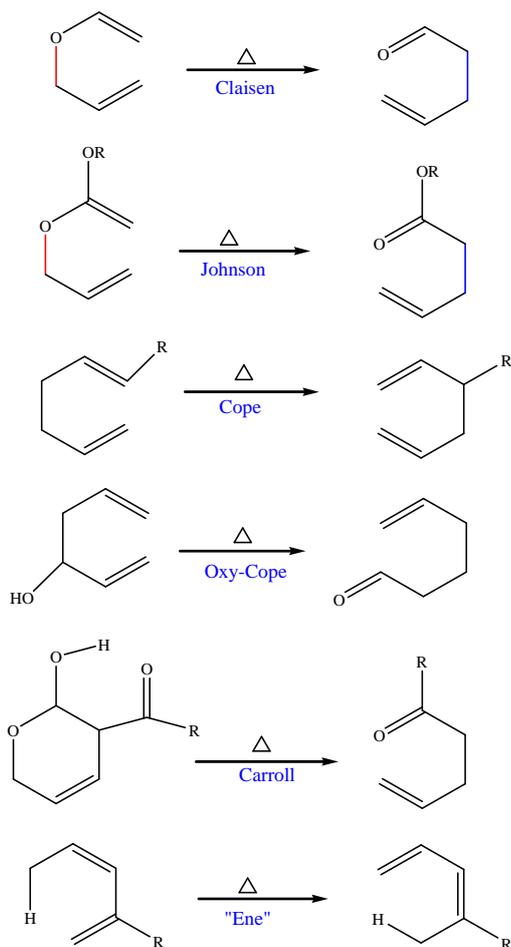


Schéma 2

La majorité de ces réarrangements nécessitent des températures élevées (100-350°C).

IV.2. Le réarrangement de Claisen

Le réarrangement de Claisen ou réarrangement sigmatropique [3,3], découvert en 1912 par **Rainer Ludwig Claisen**, est un processus qui présente un état de transition cyclique à six chaînons pour former de liaison carbone-carbone. (Schéma 3)

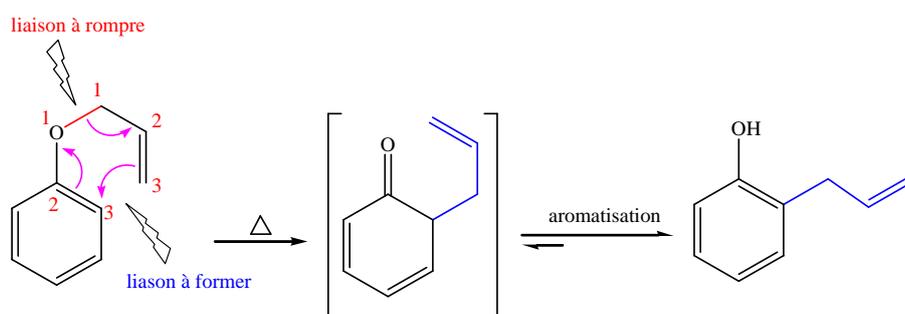


Schéma 3

L'intermédiaire se tautomérise rapidement pour rétablir l'aromaticité du système et former un phénol substitué en ortho.

Il existe plusieurs variations du réarrangement de Claisen : l'aza-Claisen, le thio-Claisen et le Claisen aromatique (Schéma 4).

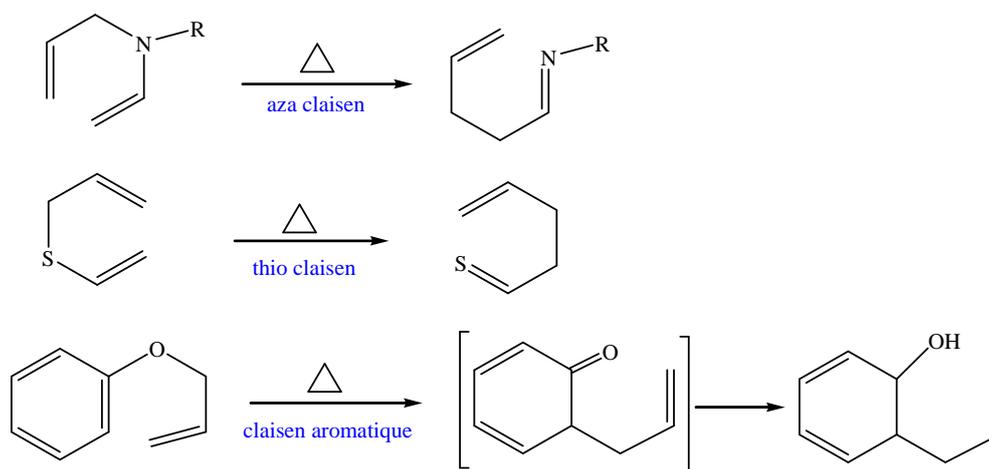


Schéma 4

Parmi les réactions de réarrangement sigmatropique, le réarrangement de Claisen a retenu une attention particulière, en raison de sa simplicité, sa grande sélectivité, et les produits obtenus susceptibles d'être transformés en une grande variété de produits chimiques.

Le réarrangement de Claisen aromatique constitue une méthodologie intéressante pour la construction de certains composés naturels hétérocycliques.

Kraus et coll (1987) ont préparé l'anthracycline par un réarrangement de Claisen suivi d'une réaction de Diels-Alder intramoléculaire avec un très bon rendement (Schéma 5).

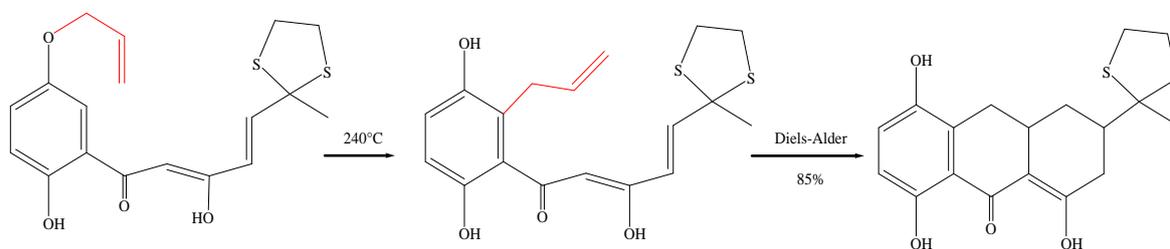


Schéma 5

Novak et coll (2007) ont synthétisé de nouveaux furo isoquinoléine (anti-inflammatoires) par un réarrangement de Claisen (Schéma 6).

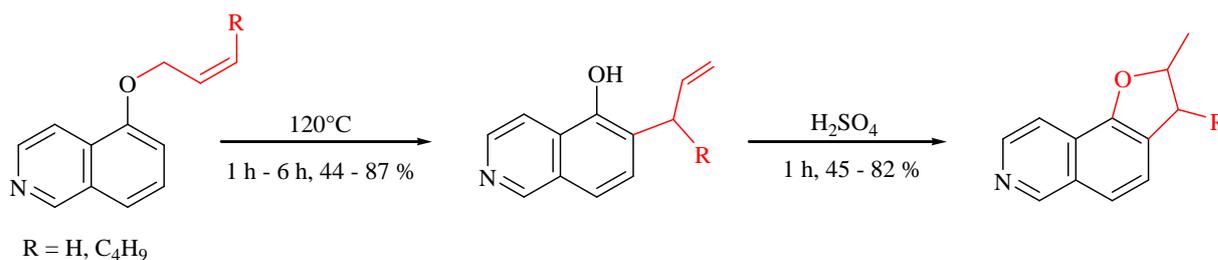


Schéma 6

Récemment, **Reisman et coll (2011)** ont reporté la première synthèse totale d'un produit naturel «Salvileucalin » via un réarrangement de Claisen

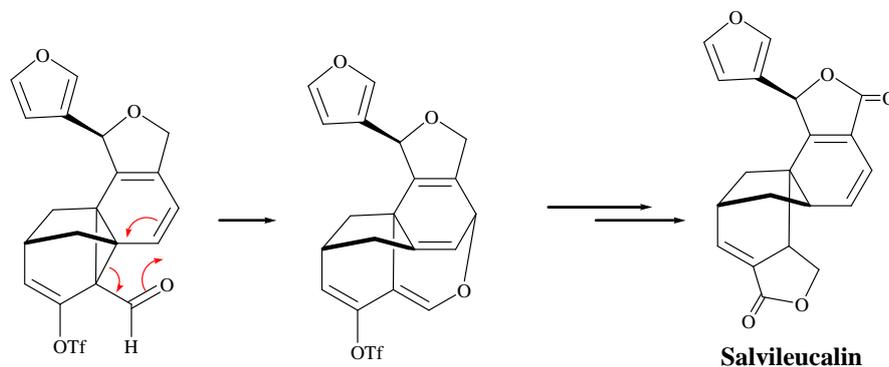


Schéma 7

Avec l'arrivée des fours à micro-ondes, des progrès considérables ont été accomplis sur la réactivité du réarrangement de Claisen :

Majetich et coll (1995) ont démontré que les réarrangements de Claisen peuvent être réalisés sous irradiations micro-ondes plus rapidement et avec de bons rendements (schéma 8)

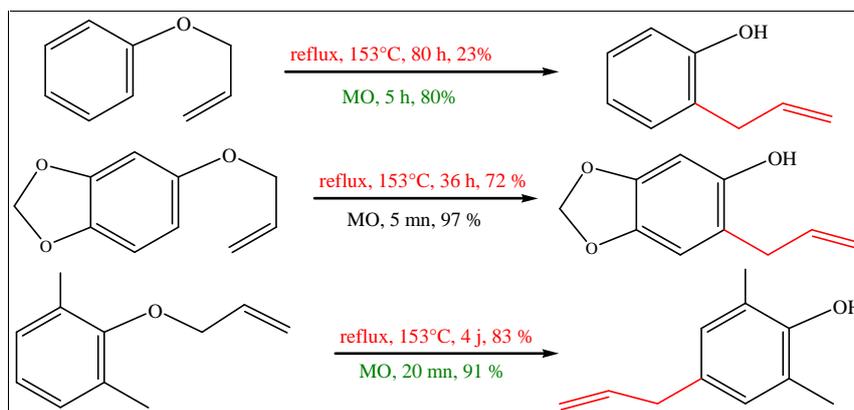


Schéma 8

Dans le but de préparer des dérivés naphtoxépins, substances antipsychotiques, **Ito et coll (2007)** ont chauffé des dérivés naphthyl allyl éthers dans un four à micro-ondes à une puissance de 800 W ce qui a permis de les transformer suivant le réarrangement de Claisen (Schéma 9).

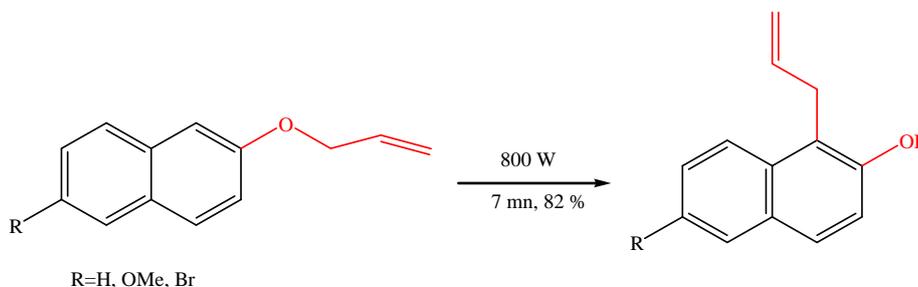


Schéma 9

Par chauffage classique, le réarrangement de Claisen de l'éther vinylique de l'acide 4-hydroxybenzoïque s'effectue en 10 à 16 heures. Sous irradiation micro-onde, la même réaction prend 4 à 6 minutes donnant un rendement de 90 % [**Sampath Kumar et coll, 2000**] (Schéma 10).

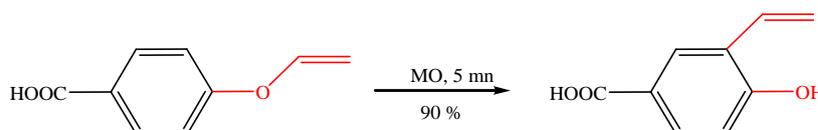


Schéma 10

IV.3. But et objectif du travail

L'objectif est d'étudier l'effet des micro-ondes sur le réarrangement de Claisen dans la synthèse de nouveaux dérivés simples de la quinoléine (Schéma 11). Ces composés ont été préparés aussi par chauffage conventionnel.

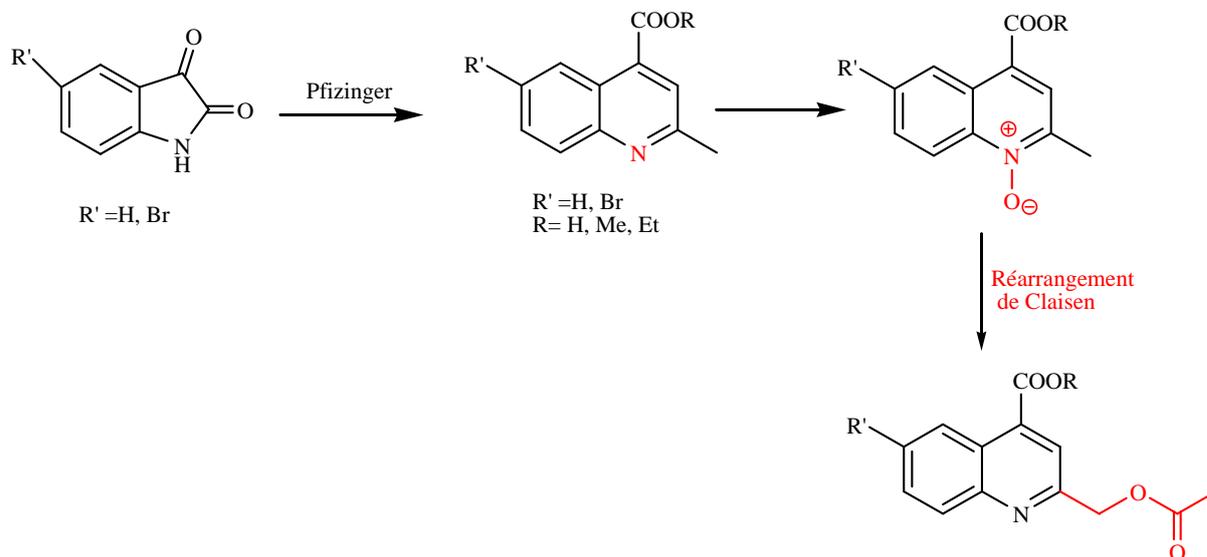


Schéma 11

IV.4. Résultats et discussion

IV.4.1. Préparation des dérivés 2-Méthylquinoléine carboxylique

Les dérivés de la quinoléine ont été préparés selon la méthode de Pfitzinger : la réaction de l'isatine (ou la 5-bromo isatine) avec une base (KOH) hydrolyse la liaison amide pour donner un céto ester. Une cétone est ajoutée pour régir avec l'aniline et former l'imine (l'énamine) qui va cycliser pour donner des dérivés de la quinoléine-4-carboxylique (Schéma 12). Les dérivés quinoléïques préparés sont regroupés dans le tableau 1.

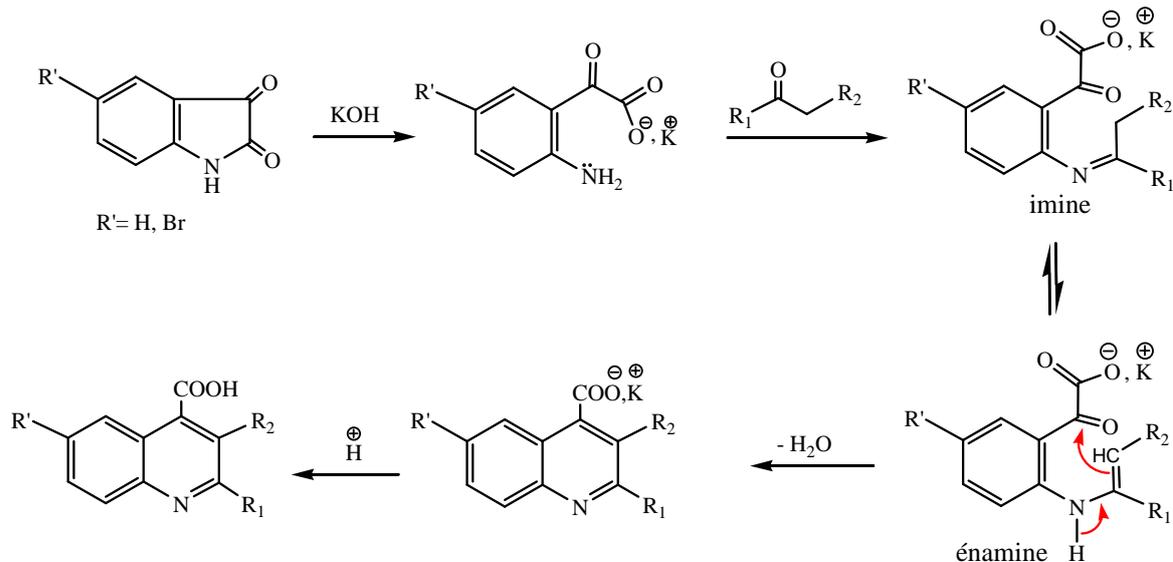
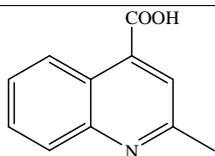
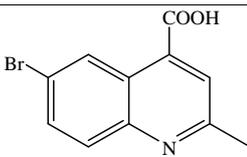
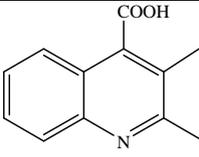
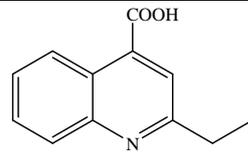


Tableau 1: Dérivés quinoléine obtenus

Entrée	Cétone utilisée	Quinoléine obtenue	Rdt (%)	T _{fus} (°C)
1	Pentane-2-one		64	240
2	Pentane-2-one		85	261
3	Ethyl méthyl cétone	 + 	-	-

4	Acéto acétate		57	260
	d'éthyle			
5				

IV.4.1.1. Préparation des deux dérivés **1** et **2**

Les deux premiers dérivés (5-bromo-2-méthylquinoléine-4-carboxylique **1** et la 2-méthylquinoléine-4-carboxylique **2**) ont été obtenus avec des rendements acceptables, en faisant réagir l'isatine (ou la 5-bromo isatine) avec la pentan-2-one suivant le mécanisme du schéma 13.

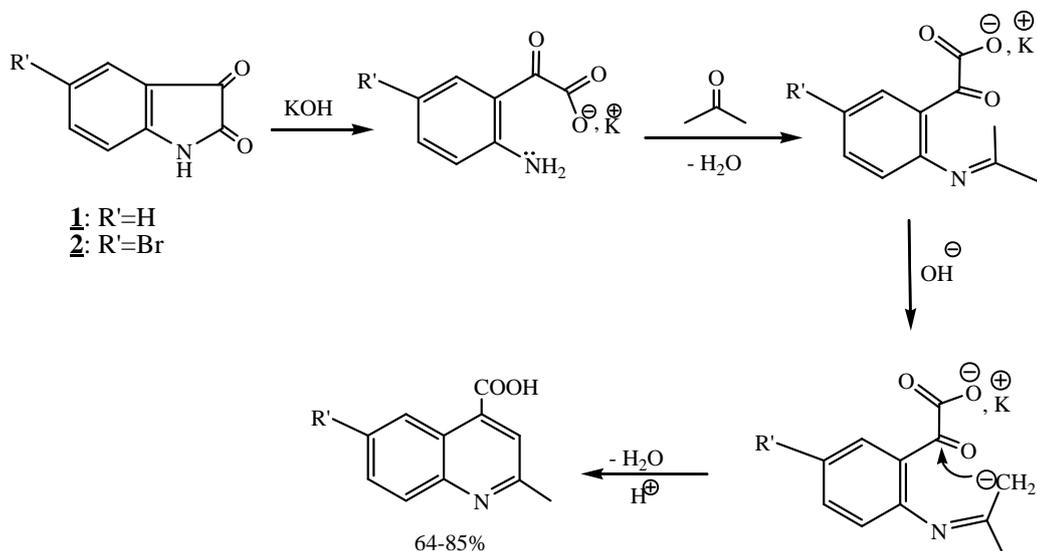


Schéma 13

Les structures des deux composés préparés ont été parfaitement élucidées par leurs points de fusions et par les méthodes spectroscopiques usuelles.

IV.4.1.2. Préparation des deux isomères : 2,3-diméthylquinoléine-4-carboxylique **3** et 2-éthylquinoléine-4-carboxylique **4**

La réaction de l'isatine avec l'éthyl méthyl cétone nous a donné un mélange de deux isomères dont les R_f sont très proches, ce qui ne nous a pas permis de les séparer (schéma 14)

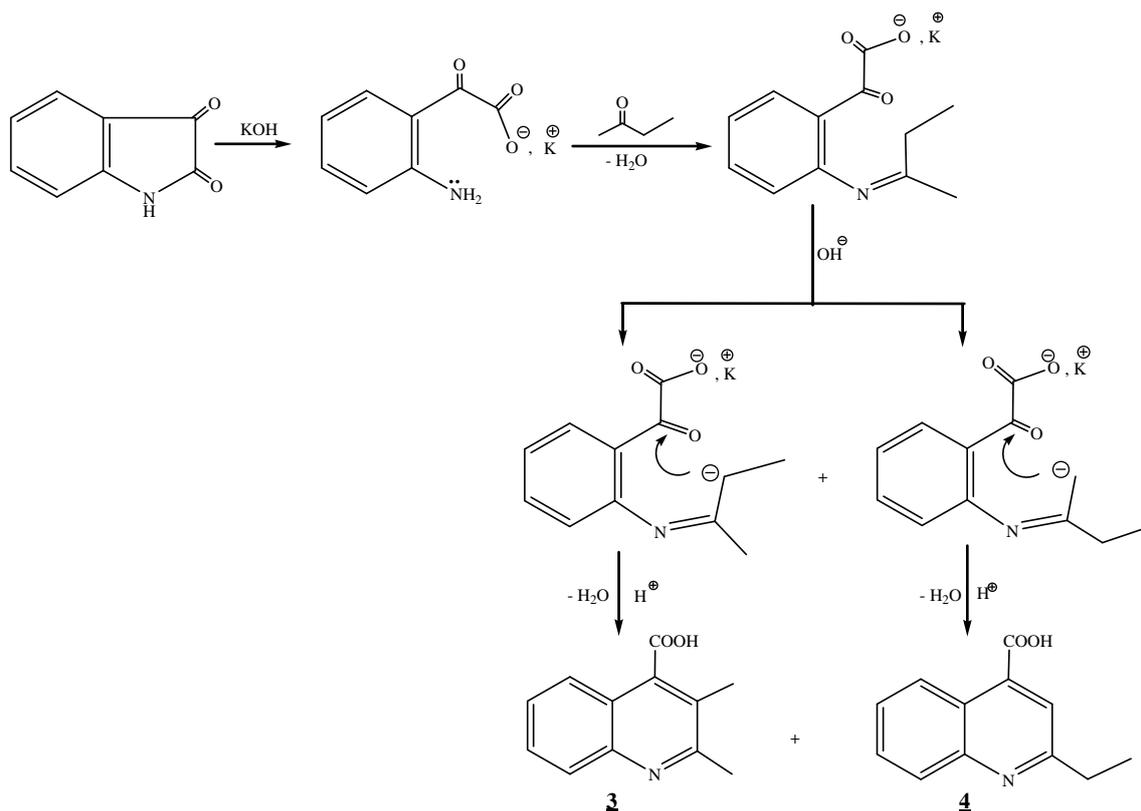


Schéma 14

La formation de ces deux isomères a été confirmée par spectroscopie RMN ¹H, qui montre la présence des neuf protons aromatiques dans la région [7.54-8.61] ppm. L'isomère 2,3-diméthylquinoléine **3** est confirmé par la présence de deux pics sous forme des singulets à 2.37 et à 2.65 ppm qui correspondent respectivement aux protons des deux groupements (3-CH₃) et (2-CH₃). Pour le deuxième isomère 2-éthylquinoléine-4-carboxylique **4**, sa structure a été confirmée par la présence d'un triplet à 1.32 ppm qui correspond aux trois protons du groupement (CH₃), et d'un quadruplet à 3.0 ppm qui correspond aux deux protons du groupement (CH₂).

La spectroscopie RMN ¹³C montre la présence de 18 carbones aromatiques dans l'intervalle [122-168.25] ppm. Les trois groupes (CH₃) apparaissent dans la région [13.84-24.15] ppm, et le groupe (-CH₂) apparaît à 31.6 ppm.

IV.4.1.3. Préparation du 3-(éthoxycarbonyl)-2-méthyl-4-carboxylique **5**

Le dernier dérivé qui est le 3-(éthoxycarbonyl)-2-méthyl-4-carboxylique **5** a été obtenu avec un rendement de 57%, en faisant réagir l'isatine avec l'acétoacétate d'éthyle (schéma 15).

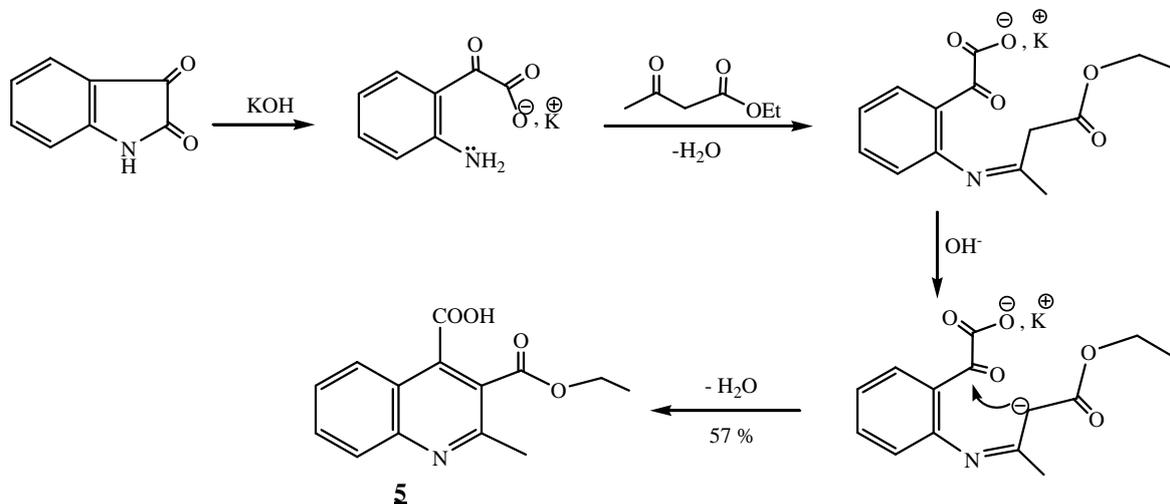


Schéma 15

En spectroscopie RMN ^1H , on remarque la présence d'un triplet vers 1.33 ppm qui correspond aux trois protons du groupement (CH_3), un singulet à 2.74 ppm qui correspond aux trois protons du groupe (2- CH_3) et un quadruplet à 4.37 ppm qui correspond aux deux protons du groupe ($-\text{CH}_2-$). Les quatre protons aromatiques sont présents dans l'intervalle [7.69-8.07] ppm.

En spectroscopie RMN ^{13}C le spectre présente des pics à 14.12, 24.36 et 62.33 correspondent respectivement aux carbones des groupes ($-\text{CH}_3$) et ($-\text{CH}_2-$). Les carbones aromatiques apparaissent dans l'intervalle [121.55-155.72]. Les pics des groupes ($\text{C}=\text{O}$ ester) et ($\text{C}=\text{O}$ acide) apparaissent respectivement à 166.96 et 167.66 ppm.

IV.4.2. Estérification des quinoléines

Les quinoléines obtenus sont transformées en ester utilisant deux méthodes :

Méthode A : par estérification de Fischer qui consiste en la production d'un ester et d'eau, à partir d'un alcool et d'un acide carboxylique en présence de l'acide sulfurique comme catalyseur (schéma 16)

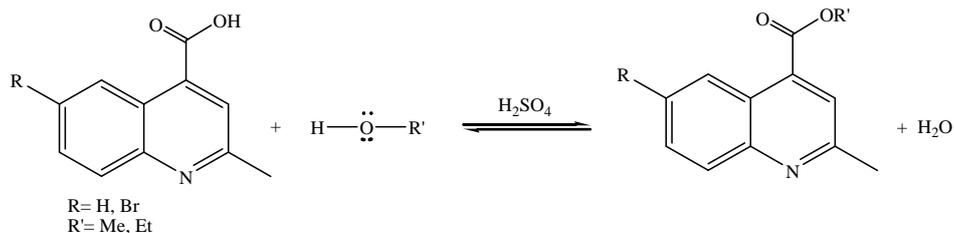


Schéma 16

Méthode B : transformation de l'acide de départ en chlorure d'acyle plus réactif (schéma 17). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 2.

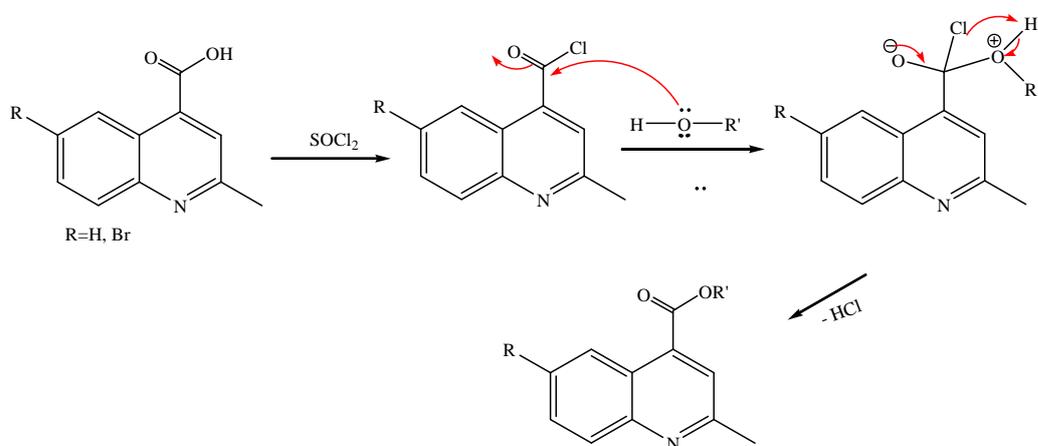


Schéma 17

Tableau 2: Dérivés des esters quinoléine préparés (conditions opératoires et rendements)

Entrées	composé	R	R'	Méthode*	Temps (h)	Rdt (%)	T _{fus} (°C)
1	6	H	Me	A	19	67	95
2	7	H	Et	B	10	55	70
3	8	Br	Me	A	15	87	160
4	9	Br	Et	A	29	68	110
5	10	H	Pr	B	12	55	120
6	11	H	iPr	B	13	76	260

7	12	H	iBu	B	12	54	112
8	13	H	Pr	B	13	50	270

*La méthode B est utilisée après échec de la méthode A (Rdt<10%)

Les structures des composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H et RMN ^{13}C et IR)

IV.4.3. Préparation des N-Oxydes.

Les N-Oxyde quinoléines sont des intermédiaires importants pour la préparation de nombreux dérivés. Plusieurs méthodes sont rapportées dans la littérature pour la préparation des N-Oxydes : (H_2O_2 , CH_3COOH); (H_2O_2 , Urée); (perborate de sodium, CH_3COOH); (*m*-CPBA, DCM) [Attila et coll, 2014]

Notre choix s'est porté, sur l'utilisation du peroxyde d'hydrogène ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$) en raison de sa disponibilité et son bas prix.

Les dérivés N-oxydes ont été préparés par chauffage classique (reflux à 65°C) pendant un temps de 9 à 11 heures avec un rendement de 38 à 67%, et sous irradiations micro-ondes (à 100 W) pendant 30 à 40 minutes avec un rendement de 57 à 84% (tableau 3). La réaction est illustrée dans le schéma (18), et le mécanisme réactionnel dans le schéma (19)

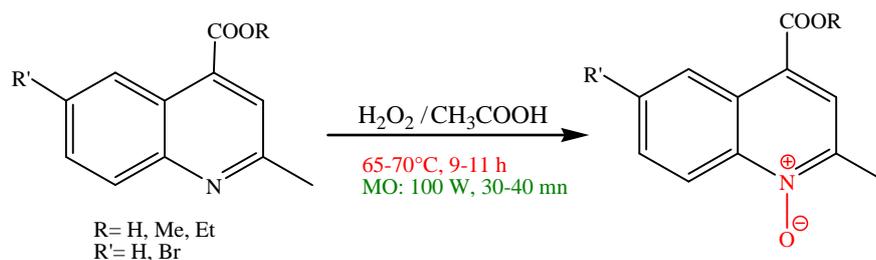


Schéma 18

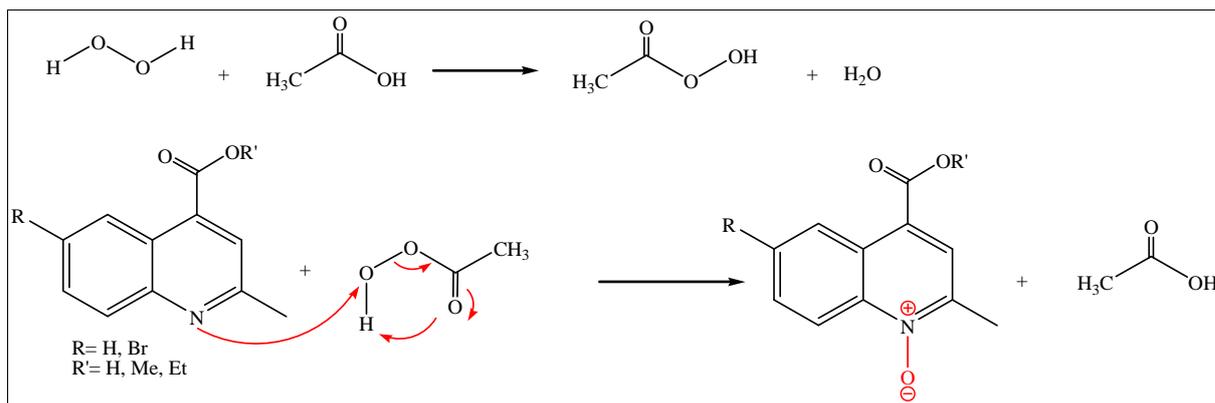


Tableau 3 : dérivés N-oxyde quinoléine préparés (conditions opératoires et rendements)

Entrées	Composé	R'	R	Chauffage classique		Chauffage par micro-ondes	
				Temps (h)	Rdt (%)	Temps (mn)	Rdt (%)
1	<u>14</u>	H	H	9	38	30	84
2	<u>15</u>	H	Br	9	48	40	69
3	<u>16</u>	Me	H	9	67	35	95
4	<u>17</u>	Et	H	11	65	38	70
5	<u>18</u>	Me	Br	11	67	40	57
6	<u>19</u>	Et	Br	9	62	32	68

Les résultats obtenus (tableau 3) indiquent que l'utilisation des micro-ondes accélère la formation des N-Oxydes et augmente leurs rendements. Les faibles rendements ont été obtenus avec les dérivés acides en raison de perte de produit lors de l'extraction après traitement.

Les structures des composés préparés ont été parfaitement élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ¹H et RMN ¹³C et IR) et par microanalyse pour certains N-Oxydes.

Les spectres infra rouge montrent l'apparition d'une nouvelle bande de nombre d'onde compris entre 1320 et 1325 cm^{-1} qui confirme l'existence au groupe (N-O), d'une forte bande de nombre d'onde compris entre 1670 et 1716 cm^{-1} caractéristique au groupe (C=O), et une bande entre 1508 et 1591 cm^{-1} correspondant au groupe (C=N).

En spectroscopie RMN ^1H , les spectres de tous les composés préparés présentent un déblindage remarquable des protons aromatiques : le H7 apparait dans l'intervalle [7.75-8.63 ppm], le proton H8 apparait dans l'intervalle [7.82-8.77], le proton H3 apparait dans l'intervalle [8.00-8.23], et le proton H5 apparait dans l'intervalle [8.98-9.23]. Le pic singulet du groupe (2- CH_3) est toujours présent, se situe dans l'intervalle [2.55-2.70 ppm]

En spectroscopie RMN ^{13}C , les spectres présentent un pic qui se situe dans l'intervalle [17.88-18.77] correspondant au groupe (2- CH_3), un pic dans l'intervalle [144.60-145.25] correspondant au C-2, un pic dans l'intervalle [165-165.90] correspondant au groupe (C=O), et un pic dans l'intervalle [120.21-121.50] qui correspond au carbone du groupe (C-Br) pour les composés bromé. Les carbones de l'hétérocycle aromatique apparaissent entre 119.567 et 144.93 ppm.

IV.4.4. Préparation des dérivés 2-acéthoxyméthyl quinoléine

Les dérivés N-oxyde ont été transformés via le réarrangement de Claisen [3, 3] par chauffage avec l'anhydride acétique pour donner les nouveaux 2-acéthoxyméthyl quinoléine avec de très bons rendements.

Ces nouveaux acéthoxyméthylquinoléines ont été préparés par chauffage classique (170 °C) pendant 4 heures avec des rendements de 40 à 80 %, et sous irradiations micro-ondes (900 Watts).

Les réactions de réarrangement ont été complétées au bout de 15 à 35 minutes avec un rendement allant de 60 à 100 %.

La réaction est illustrée dans le schéma 20 le mécanisme du réarrangement de Claisen est illustré dans le schéma 21, et les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 4.

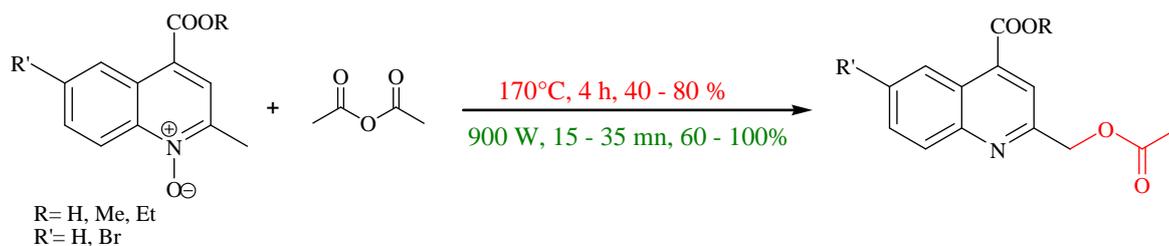


Schéma 20

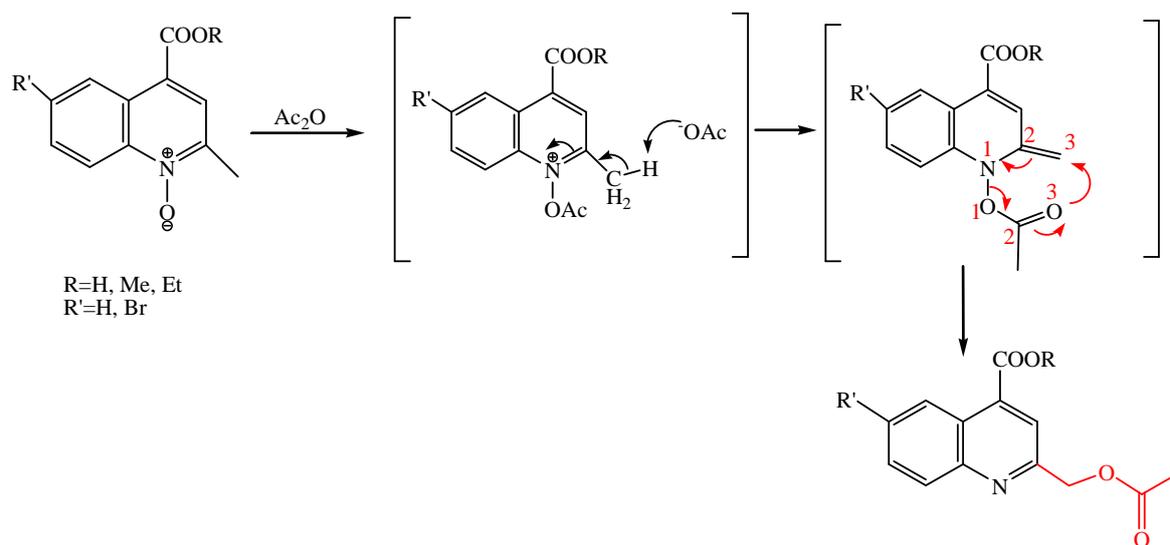


Schéma 21

Tableau 4 : dérivés 2-(acéthoxyméthyl) quinoléine préparés (conditions opératoires et rendements)

Entrées	Composé	R	R'	Chauffage classique		Chauffage par micro-ondes	
				Temps (h)	Rdt (%)	Temps (mn)	Rdt (%)
1	20	H	H	4	40	20	84
2	21	H	Br	4	55	30	72
3	22	Me	H	4	65	15	83
4	23	Et	H	4	58	18	72
5	24	Me	Br	4	52	30	60

Les résultats obtenus (tableau 4) indiquent clairement que le réarrangement de Claisen est accéléré sous micro-ondes. A noter également, que les composés ont été obtenus sans aucune purification. Nous avons pu déterminer grâce à l'utilisation du four micro-ondes, que le composé **25** (entrée 6) se réarrange complètement après 35 minutes.

Les structures des nouveaux composés préparés ont été parfaitement élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C , par microanalyse et par spectroscopie de masse à haute résolution pour certains composés.

Les spectres infra rouges des dérivés acides montrent l'existence d'une forte bande de nombre d'onde compris entre 1701.16 et 1740 cm^{-1} caractéristique aux groupements (C=O acide), d'une forte bande aussi, de nombre d'onde compris entre 1742 et 1747.9 cm^{-1} caractéristique aux groupements (C=O ester). Le groupe (C=N) apparait dans l'intervalle $[1586-1598]\text{ cm}^{-1}$.

En spectroscopie RMN ^1H , on remarque la disparition du signal caractéristique du groupement (2- CH_3) dans tous les spectres avec l'apparition d'un nouveau pic singulet dans l'intervalle $[2.11-2.2]$ ppm correspondant au trois protons du nouveau groupe ($-\text{CH}_3$), les deux protons du deuxième nouveau groupe ($-\text{CH}_2-$) apparaissent sous forme d'un singulet dans l'intervalle $[5.30-5.38]$ ppm, le proton H5 qui est le plus déblindé apparait dans l'intervalle $[8.48-8.97]$ ppm et les protons H7, H3, et H8 apparaissent dans l'intervalle $[7.70-8.11]$ ppm

Les spectres RMN ^{13}C montrent un signal à champ faible dans l'intervalle $[166-170.79]$ ppm correspondant aux carbones des groupements carbonyle, Les carbones de l'hétérocycle aromatique apparaissent entre 120.69 et 156.71 ppm. Le carbone du groupe (CH_3) et du groupe ($-\text{CH}_2-\text{O}$) apparaissent respectivement dans les intervalles $[20.37-20.92]$ et $[66.08-67.12]$ ppm.

IV.5. Tests antibactériens

L'activité antibactérienne des esters quinoléiques (**7**, **10**, **11**, **12** et **13**) a été évaluée contre dix souches qui sont: deux souches de *Staphylococcus aureus* (une souche de référence ATCC 25923 et une souche clinique), deux souches d'*Escherichia coli* (souche

de référence ATCC 25922 et une souche clinique), deux souches *Klebsiella pneumoniae* (souche de référence ATCC-700603 et une souche clinique), deux souches de *Pseudomonas aeruginosa* (souches de référence ATCC-27853 et une souche clinique), une souche salmonella et une souche Proteus en utilisant la méthode des disques (disk-diffusion method).

L'activité antibactérienne des dérivés de quinoléines (**1**, **6**, **14**, **16-17**, **20** et **22**) a été évaluée aussi contre des souches qui sont: deux souches de *Staphylococcus aureus* (une souche de référence ATCC 25923 et une souche clinique), deux souches d'*Escherichia coli* (souche de référence ATCC 25922 et une souche clinique), deux souches *Klebsiella pneumoniae* (souche de référence ATCC-700603 et une souche clinique), deux souches de *Pseudomonas aeruginosa* (souches de référence ATCC-27853 et une souche clinique), et une souche salmonella en utilisant la méthode des disques (disk-diffusion method).

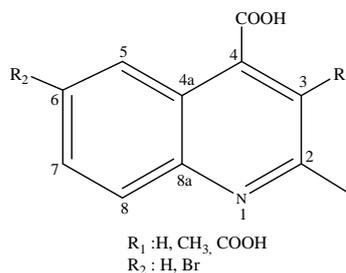
L'analyse des résultats du pouvoir bactéricide (zones d'inhibition) montre que les composés testés ne présentent pas d'activité antibactérienne notable.

IV.6. Conclusion

Nous avons utilisé la technique des micro-ondes pour préparer de nouveaux dérivés de la quinoléine et examiné l'effet des micro-ondes sur l'évolution du réarrangement de Claisen.

IV.7. Partie expérimentale

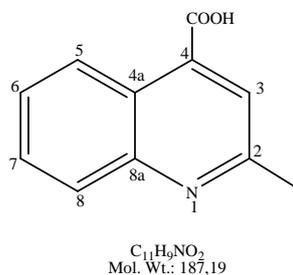
Acide 2-méthylquinoléine-4-carboxylique



Procédure générale

Un mélange de l'isatine (0.035 mol), KOH (0.28 mol) et du H₂O (32 ml) est laissé sous agitation magnétique pendant 5 min à température ambiante. L'acétone (0.836 mol) est ajoutée ensuite sous agitation, le mélange est chauffé au reflux pendant 8 heures. Après refroidissement le pH du mélange est ramené entre 5 et 6 par l'addition d'une solution de HCl (10 %), le précipité qui se forme est filtré et lavé avec de l'eau puis séché pour donner le produit désiré.

Acide 2-méthylquinoléine-4-carboxylique 1

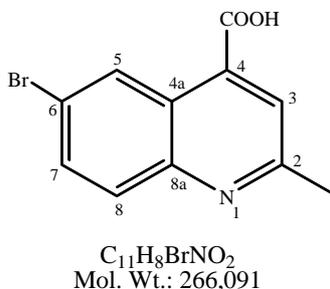


A partir de 5g de l'isatine et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu sous forme d'une poudre beige (3.5 g).

- **Rdt:** 64 %.
- **R_f:** 0.3 (AcOEt :MeOH (80/20))
- **T_{fus}:** 240 °C. litt 238-240°C
- **IR** (KBr, cm⁻¹): 3400 (OH); 1660 (CO), 1584 (C=N).
- **RMN¹H** (300MHz, DMSO-D6) ppm: 2.52 (s, 3H, 2-CH₃), 7.65 (td, 1H, H6), 7.75 (td, 1H, H7), 7.82 (s, 1H, H3), 8.02 (d, 1H, H8), 8.62 (d, 1H, H5), 13.8 (s_L, 1H, COOH).

- RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) ppm: 24.70 (CH_3); 122.700 (C-arom); 122.769 (C-arom); 125.350 (C-arom); 126.909 (C-arom); 128.861 (C-arom); 129.649 (C-arom); 136.365 (C-arom); 148.134 (C-8a); 158.704 (C-2); 167.659 ($\text{C}=\text{O}$)

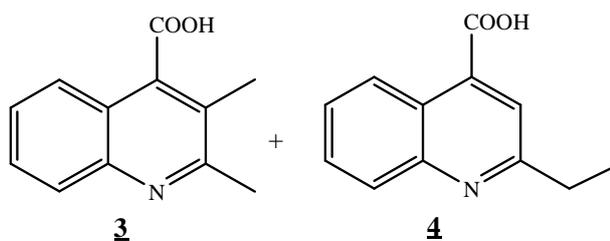
Acide 6-Bromo-2-méthylquinoléine-4-carboxylique **2**



A partir du 5-bromo isatine (2 g, 0.0085 mol) et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu sous forme d'une poudre beige (2.25 g).

- Rdt :85 %.
- R_f : 0.4 (AcOEt : MeOH (6/4))
- T_{fus} :261°C. litt 259-260 °C.
- IR (KBr, cm^{-1}): 3480 (OH); 1650 (CO); 557 (C-Br).

Acide 2,3-diméthylquinoléine-4-carboxylique **3** et l'acide 2-éthylquinoléine-4-carboxylique **4**

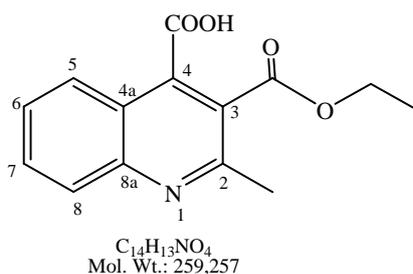


A partir de 2 g de l'isatin, 30 ml d'éthyl méthyl cétone et selon le mode opératoire générale, un mélange de deux produits sous forme d'une poudre beige a été obtenu (1.3 g)

- R_f : 0.64, 0.62 (AcOEt/méthanol (6:4))
- T_{fus} : 263°C
- IR (cm^{-1}) : 3450 (OH); 1680 (CO); 1678 (CO); 1400; 1586.26 (C=N).
- RMN ^1H (400MHz, DMSO-D6) ppm: 1.32 (t, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, 3- CH_3), 2.65 (s, 3H, 2- CH_3), 3.0 (q, 2H, $-\text{CH}_2$), 7.54-8.61 (m, 9H aromatiques)

- **RMN¹³C** (100 MHz, DMSO-D₆) ppm: 13.845 (3-CH₃); 16.875 (CH₃); 24.147 (2-CH₃); 31,606 (-CH₂-); 122.09 (C-arom); 122.77 (C-arom); 123.60 (C-arom); 124.98 (C-arom); 125.21 (C-arom); 125.30 (C-arom); 125.89 (C-arom); 126.89 (C-arom); 127.35 (C-arom); 128.71 (C-arom); 129.28 (C-arom); 129.47 (C-arom); 130.07 (C-arom); 135.34 (C-arom); 136.7 (C-arom); 144.35 (C-arom); 159.51 (C-2); 163.69 (C-2); 168.25 (CO); 169.59 (CO).

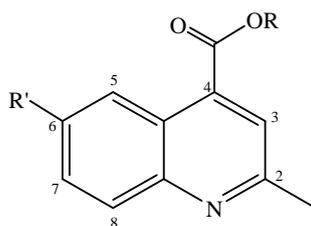
Acide 3-(éthoxycarbonyl)-2-méthylquinoléine-4-carboxylique 5



A partir de 2 g de l'isatine, 6.5 g de KOH dilué dans 14 ml du H₂O et 30 ml d'acétate d'éthyle et selon le mode opératoire générale, le produit désiré a été obtenu sous forme d'une poudre blanche (0.63 g).

- **Rdt** : 57 %
- **R_f** : 0.12 (acétate d'éthyle)
- **T_{fus}** : 260°C
- **IR (cm⁻¹)** : 3480 (OH); 1700 (C=O); 1670 (C=O); 1586.26 (C=N), 1250; 1195.
- **RMN¹H** (400 MHz, DMSO-D₆) ppm: 1.33 (t, 3H, CH₃), 2.74 (s, 3H, 2-CH₃), 4.37 (q, 2H, -CH₂-), 7.7 (t, 1H, H₆), 7.88 (t, 1H, H₇), 8.05 (m, 2H, H₅ et H₈), 14.37 (s_L, 1H, COOH).
- **RMN¹³C** (100 MHz, DMSO-D₆) ppm: 14.12 (CH₃); 24.36 (2-CH₃); 62.33 (-CH₂-), 121.56 (C-arom); 123.86 (C-arom); 126.06 (C-arom); 128.25 (C-arom); 129.19 (C-arom); 132.0 (C-arom); 140.42 (C-arom); 147.92 (C-8a); 155.72 (C-2); 166.96 (C=O ester); 167.66 (C=O acide)

Préparation des esters quinoléines :



R=Me, Et, Pr, IPr, IBut, But

R'=H, Br

Mode opératoire générale

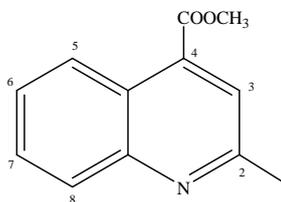
Méthode A

Dans un ballon de 100 ml, le dérivé de l'acide quinoléine-4-carboxylique (0.0026 mol), de l'alcool (25 mL) et du H₂SO₄ (1 mL) ont été introduits. Le mélange a été chauffé au reflux (Le déroulement de la réaction a été contrôlé par CCM). Après refroidissement et évaporation de l'alcool, le résidu a été neutralisé par une solution saturée de Na₂CO₃, la phase organique a été extraite avec le chloroforme (ou l'acétate d'éthyle), séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée.

Méthode B

Dans un ballon de 100 ml le dérivé de l'acide quinoléine-4-carboxylique (0.0026 mol) et de l'alcool (40 ml) ont été refroidis à 0°C. Ensuite, 2 ml du SOCl₂ ont été ajoutés goutte à goutte, après l'addition, le mélange réactionnel a été laissé sous agitation à température ambiante pendant 4 heures, puis chauffé à reflux. Après évaporation, le solide formé a été lavé avec l'éther diéthylique puis séché.

2-méthyl quinoléine-4-carboxylate de méthyle **6**



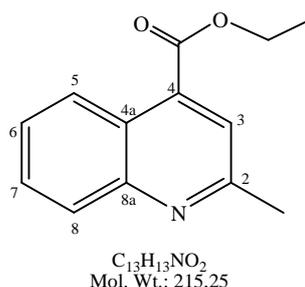
C₁₂H₁₁NO₂
Mol. Wt.: 201,22

A partir de 4g de l'acide 2-méthylquinoléine-4-carboxylique et selon la procédure A, le produit désiré a été obtenu après 19 heures de reflux, sous forme d'une poudre beige (2.9 g).

- **Rdt** : 67%

- **R_f** : 0.9 (AcOEt :CyH (6/4))
- **T_{fus}**: 95°C.
- **IR** (KBr, cm⁻¹): 1723.4 (C=O); 1592; (C=N); 1243.
- **RMN¹H** (250 MHz, CDCl₃) ppm: 2.5 (s, 3H, CH₃); 3.8 (s, 3H, -OCH₃); 7.51 (td, *J*= 7.6, 1.4, 1H, H₆), 7.63 (td, *J*=7.6, 1.4, 1H, H₇), 7.73 (s, 1H, H₃), 8.01 (dd, *J*=8.6, 0.8, 1H, H₈), 8.61 (dd, *J*=8.6, 0.8, 1H, H₅)

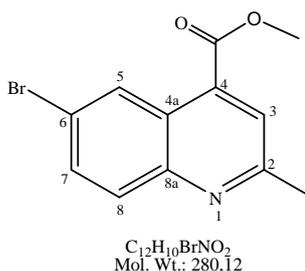
2-méthyl quinoléine-4-carboxylate d'éthyle **7**



A partir de 1g de l'acide 2-méthylquinoléine-4-carboxylique et selon la procédure B, le produit désiré a été obtenu après 10 heures de reflux, sous forme d'une poudre beige.

- **Rdt** : 55 %
- **R_f** : 0.82 (AcOEt: CyH (7:3))
- **T_{fus}**: 70°C.
- **IR** (KBr, cm⁻¹): 1726 (C=O); 1592 (C=N); 1249.
- **RMN¹H** (250 MHz, CDCl₃) ppm: 1.3 (t, 3H, CH₃); 2.5 (s, 3H, 2-CH₃); 4.4 (q, 2H, -O-CH₂); 7.47 (td, *J*= 7.9, 1.2, 1H, H₆), 7.62 (td, *J*= 7.9, 1.2, 1H, H₇), 7.66 (s, 1H, H₃), 7.97 (dd, *J*=7.9, 1.2, 1H, H₈), 8.58 (dd, *J*=7.9, 1.2, 1H, H₅).
- **RMN¹³C** (100 MHz, CDCl₃) ppm: 13.28 (CH₃); 24.22 (2-CH₃); 60.76 (-CH₂-), 122.06 (CH-arom); 122.32 (Cq arom); 124.35 (CH-arom); 126.08 (CH-arom); 128.18 (CH-arom); 128.63 (C-H arom); 134.40 (Cq arom); 147.79 (C-8a); 157.41 (C-2); 165.32 (C=O)

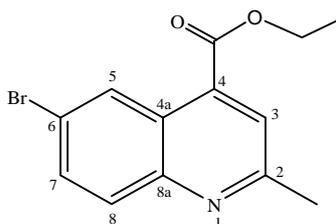
6-bromo- 2-méthylquinoléine-4-carboxylate de méthyle **8**



A partir de 1 g (0.0037 mmol) de l'acide 6-bromo-2-méthylquinoléine-4-carboxylique et selon la procédure A, le produit désiré a été obtenu après 15 heures de reflux, sous forme d'une poudre beige (0.91 g).

- **Rdt** : 87%
- **R_f** : 0.83 (AcOEt : CyH (6/4))
- **T_{fus}** : 159.9°C
- **IR** (KBr, cm⁻¹): 1717.4 (C=O); 1597.7 (C=N); 1201 (C-O); 526 (C-Br).
- **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) ppm 2.8 (s, 3H, CH₃); 4.0 (s, 3H, -O-CH₃); 7.80 (d, J=8.8, 1H, H7); 7.84 (s, 1H, H3); 7.94 (d, J=8.8, 1H, H8); 8.93 (s, 1H, H5).
- **RMN¹³C** (100 MHz, CDCl₃) ppm: 25.22 (CH₃); 52.85 (CH₃-O-); 121.72 (Cq arom); 24.19 (CH arom); 124.46 (Cq arom); 127.84 (CH arom); 130.75 (CH arom); 133.29 (CH arom); 133.84 (Cq arom); 147.40 (C8a); 158.99(C2); 166.2 (CO).

6-bromo-2-méthylquinoléine-4-carboxylate d'éthyle **9**



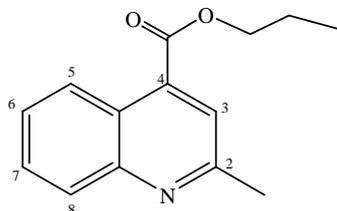
C₁₃H₁₂BrNO₂
Mol. Wt.: 294,14

A partir d'un mélange de 0.9 g (0.003 mol) de l'acide 6-bromo-2-méthylquinoléine-4-carboxylique et selon la procédure A, le produit désiré a été obtenu après 29 heures de reflux, sous forme d'une poudre beige (0.67 g).

- **Rdt** : 68 %
- **R_f** : 0.84 (AcOEt : CyH (6/4))
- **T_{fus}**: 110°C
- **IR** : 1721.45 (C=O); 1587 (C=N); 1240.74 (C-O); 654.55 (C-Br).
- **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.47 (t, 3H, CH₂-CH₃), 2.76 (s, 3H, 2-CH₃), 4.49 (q, 2H, -CH₂-CH₃); 7.78 (d, J=9, 1H, H7); 7.81 (s, 1H, H3); 7.91 (d, J=9, 1H, H8); 8.93 (s, 1H, H5).
- **RMN¹³C** (100 MHz, CDCl₃) ppm: 14.43 (-CH₂-CH₃); 25.41(2-CH₃), 62.16 (-O-CH₂-), 121.73 (Cq-arom); 124.15 (CH-arom); 124.64 (Cq-arom); 128.01 (CH-

arom); 130.93 (CH-arom); 133.33 (CH-arom); 134.32 (Cq-arom); 147.58 (C-8a); 159.13 (C2); 165.9 (C=O).

2-méthylquinoline-4-carboxylate de propyle 10

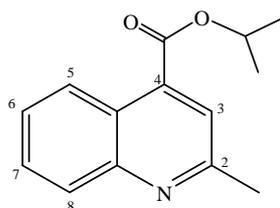


C₁₄H₁₅NO₂
Mol. Wt.: 229,27

Après 12 heures de reflux et selon la méthode B, le produit désiré a été obtenu sous forme d'une poudre marron.

- **Rdt** : 55%
- **R_f** : 0.7 (AcOEt/cyclohexane (7:3))
- **T_{fus}** : 120°C
- **IR (KBr, cm⁻¹)**: 1680 (C=O); 1230 (C-O).
- **RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃) ppm: 1.3 (t, 3H, -CH₃); 2.5 (quint, 2H, -CH₂-); 4.3 (t, 2H, -O-CH₂); 7.2-8.5 (m, 5H, H aromatiques)

2-méthylquinoline-4-carboxylate d'isopropyle 11

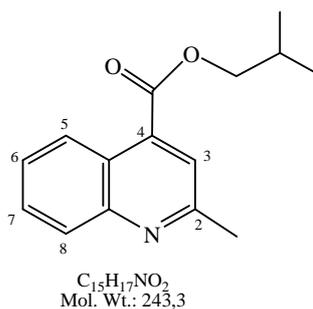


C₁₄H₁₅NO₂
Mol. Wt.: 229,27

Après 13 heures de reflux et selon la méthode B, l'ester désiré a été obtenu sous forme d'une poudre marron.

- **Rdt** : 76%
- **R_f** : 0.84 (acétates éthyle : cyclohexane (7 :3))
- **T_{fus}** : 260°C.
- **IR (KBr, cm⁻¹)**: 1713.45 (C=O); 1563.11 (C=N); 1213.56.

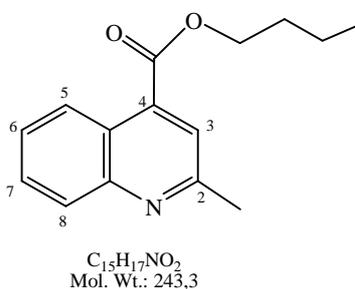
2-méthylquinoline-4-carboxylate d'isobutyle 12



Après 12 heures de reflux et selon la méthode A nous avons obtenu l'ester 12 sous forme d'une poudre marron.

- **Rdt** : 54 %
- **R_f** : 0.80 (AcOEt: cyclohexane (7:3))
- **T_{fus}** : 112°C.
- **IR** (KBr, cm⁻¹): 1727.22 (C=O); 1587 (C=N); 1210.

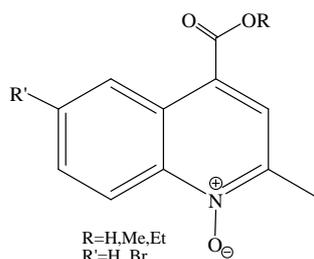
2-méthylquinoline-4-carboxylate de butyle 13



Après 13 heures de reflux et selon la méthode B, l'ester a été obtenu sous forme d'une poudre blanche.

- **Rdt** : 50%
- **R_f**: 0.85 (AcOEt/cyclohexane (7:3))
- **T_{fus}** : 270°C.
- **IR** (cm⁻¹): 1690 (C=O); 1585 (C=N); 1225.
- **RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃) ppm: 0.9 (t, 3H, -CH₃); 1.4 (sext, 2H, -CH₂-); 1.7 (quint, 2H, -CH₂-); 4.3 (t, 2H, -O-CH₂), 7.1-8.6 (m, 5H, H aromatiques)

Synthèse de N-Oxyde quinoléine



Procédure générale

Par chauffage classique

Dans un ballon, muni d'un système d'agitation et d'un réfrigérant à reflux, le dérivé du 2-méthylquinoléine (1.4 mmol) a été ajouté à une solution de H₂O₂ 30% (0.13 ml) et d'acide acétique (0.42 ml), le mélange a été chauffé entre 65-70°C pendant 3 heures, puis de peroxyde d'hydrogène (1 ml) a été ajouté au mélange qui est agité pendant 6 heures.

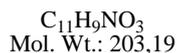
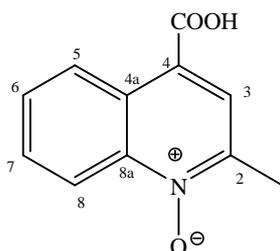
Le mélange de la réaction a été concentré sous vide. Le résidu a été basifié par l'addition de la solution saturée de Na₂CO₃ avec l'agitation. La solution a été extraite avec le chloroforme. A la fin, la phase organique a été séchée sur le sulfate de sodium, filtrée puis évaporée.

Sous irradiations micro-ondes

Dans un petit bécher, le dérivé du 2-méthylquinoléine (0.53 mmol) a été ajouté à une solution de peroxyde d'hydrogène 30% (1 ml) et d'acide acétique (2 ml), le bécher a été couvert par un verre de montre puis la solution est soumise aux micro-onde (100-180 Watts). Le suivi de la réaction a été contrôlé par CCM.

A la fin de la réaction le mélange a été concentré sous vide. Le résidu a été basifié par l'addition prudente d'une solution saturée de Na₂CO₃ sous agitation. La solution a été extraite avec le chloroforme. La phase organique a été séchée sur le sulfate de sodium, filtrée puis évaporée. Pour les dérivés acides à la fin de réaction, 2 ml d'eau distillée froide ont été versés dans le bécher, le précipité formé est laissé au réfrigérateur pendant une nuit, puis filtré, lavé avec l'eau puis séché.

Acide 2-méthylquinoline-4-carboxylique N-oxide 14



Par chauffage classique

A partir du 0.54 g de l'acide 3-méthylquinoléine-4-carboxylique et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu sous forme d'une poudre jaune (0.23 g).

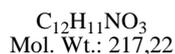
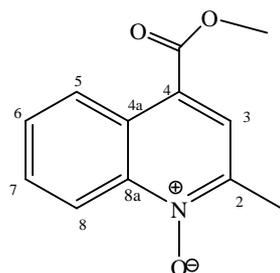
- **Rdt** : 38%
- **R_f** : 0.34 (AcOEt : MeOH (8/2))
- **T_{fus}** : 233.1°C

Sous irradiations micro-ondes

A partir du 0.3 g de l'acide 3-méthylquinoléine-4-carboxylique et suivant la procédure générale le produit désiré a été obtenu après 30 minutes (180 W), sous forme d'une poudre jaune (0.27 g).

- **Rdt** : 84%
- **T_{fus}** : 233.1°C
- **R_f** : 0.34 (AcOEt : MeOH (8/2))
- **IR** (KBr, cm^{-1}) : 3450 (O-H), 1670 (C=O), 1320 (N-O), 1150 (C-O)
- **RMN ¹H** : (400 MHz, DMSO-D6) ppm: 2.63 (s, 3H, CH₃); 7.83-9.05 (m, 5H, H aromatiques), 13.70 (s_L, 1H, COOH)
- **RMN ¹³C** : (100 MHz, DMSO-D6) ppm: 18.47 (CH₃); 119.42 (CH-arom); 122.75 (Cq-arom); 126.97 (CH-arom); 127.09 (CH-arom); 129.38 (CH-arom); 130.63 (CH-arom); 130.70 (Cq-arom); 141.84 (C-8a); 144.78 (C-2); 166.81(CO).

2-méthylquinoline-4-carboxylate de méthyle N-oxide **16**



Par chauffage classique

A partir du 0.28 g du 3-méthylquinoléine-4-carboxylate de méthyle et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu sous forme de poudre orange (0.17 g).

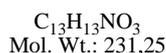
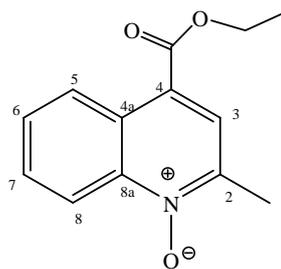
- **R_f** : 0.58 (AcOEt :CyH (9/1))
- **Rdt** : 81%
- **T_{fus}** : 133.9°C

Sous irradiations micro-ondes

A partir du 0.1 g du 3-méthylquinoléine-4-carboxylate de méthyle et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après 35 minutes (180 W), sous forme de poudre orange (0.27 g).

- **Rdt** : 95%
- **T_{fus}** : 133.9°C
- **R_f** : 0.58 (AcOEt :CyH (9/1))
- **IR** (cm^{-1}): 1701.9 (C=O), 1591.48 (C=N), 1324.96 (N-O), 1224.62.
- **RMN ¹H** : (300 MHz, DMSO-D6) ppm: 2.6 (s, 3H, CH₃); 3.9 (s, 3H, COOCH₃); 7.66 (td, *J*=7.8, 1.2, 1H, H6); 7.75 (td, *J*=7.8, 1.2, 1H, H7); 7.96 (s, 1H, H3); 8.72 (dd, *J*=7.8, 1.2, 1H, H8); 8.93 (dd, *J*=7.8, 1.2, 1H, H5)
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) ppm: 18.586 (2-CH₃); 52.577 (OCH₃); 119.567 (CH-arom); 122.225 (Cq-arom); 126.152 (CH-arom); 126.624 (CH-arom); 126.981 (Cq-arom); 129.046 (CH-arom); 130.319 (CH arom); 142.238 (C-8a); 144.605 (C-2); 165.364 (CO).

2-méthylquinoline-4-carboxylate d'éthyle N-oxide 17



Par chauffage classique

A partir du 0.3 g du 3-méthylquinoléine-4-carboxylate d'éthyle et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après 11 heures de reflux, sous forme de poudre jaune (0.26 g).

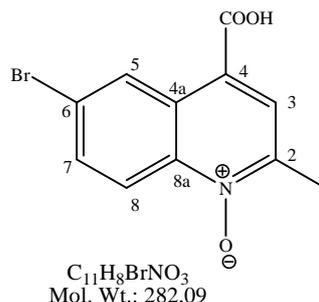
- **Rdt** : 65 %
- **R_f** : 0.63 (AcOEt : CyH (6/4))
- **T_{fus}** : 97°C

Sous irradiations micro-ondes

A partir de 100 mg du (0.47 mmol) du 3-méthylquinoléine-4-carboxylate d'éthyle et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après 38 minutes (100 Watts), sous forme de poudre jaune (0.076 g).

- **Rdt** : 70 %
- **R_f** : 0.63 (AcOEt : CyH (6/4))
- **T_{fus}** : 97°C
- **IR** (cm^{-1}): 1710.54 (C=O); 1508.89 (C=N) ; 1223.95 (N-O); 1192.37.
- **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) ppm: 1.45 (t, 3H, CH₃-CH₂); 2.7 (s, 3H, CH₃); 4.46 (q, 2H, CH₃-CH₂-); 7.66 (td, *J*=8.2, 1.1, 1H, H6); 7.75 (td, *J*=8.2, 1.1, 1H, H7); 8.00 (s, 1H, H3); 8.77 (dd, *J*=8.2, 1.1, 1H, H8); 8.98 (dd, *J*=8.2, 1.1, 1H, H5).
- **RMN¹³C** (125 MHz, CDCl₃) ppm 14.45 (CH₃-CH₂-); 18.74 (CH₃); 61.83 (CH₂-CH₃); 119.67 (CH-arom); 122.64 (Cq-arom); 126.15 (CH-arom); 126.75 (CH-arom); 127.12 (Cq-arom); 129.10 (CH-arom); 130.38 (CH-arom); 142.32 (C-8a); 144.68 (C-2); 165.07 (C=O).
- **Analyse élémentaire** : calculé pour C₁₃H₁₃NO₃ : N, 6.06; C, 67.52; H, 5.67; trouvé: N, 6.32; C, 67.56; H, 5.68.

Acide 6-bromo-2-méthylquinoline-4-carboxylic acid N-oxide 15



Par chauffage classique

A partir de 200 mg du (0.00075 mol) de l'acide 5-bromo-2-méthylquinoléine-4-carboxylique et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après sous forme de poudre jaune (0.08 g).

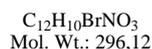
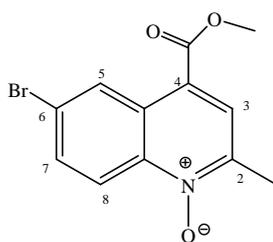
- **Rdt** : 45 %
- **R_f** : 0.3 (AcOEt : MeOH (8/2))
- **T_{fus}** : 217.6°C

Sous irradiations micro-ondes

A partir de 200 mg du (0.00075 mol) de l'acide 5-bromo-2-méthylquinoléine-4-carboxylique et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après 35 minutes (100 W), sous forme de poudre jaune (0.01 g).

- **Rdt** : 50 %
- **R_f** : 0.3 (AcOEt : MeOH (8/2))
- **T_{fus}** : 217.6°C
- **IR** (cm^{-1}) : 3108.7 (O-H), 1716.3 (C=O), 1557.39 (C=N), 1323 (N-O), 705.41 (C-Br)
- **RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃) ppm: 2.55 (s, 3H, 2-CH₃); 7.93 (d, $J=9.1$, 1H, H7); 8.19 (s, 1H, H3); 8.47 (d, $J=9.1$, 1H, H8); 9.19 (s, 1H, H5).
- **RMN¹³C** (75 MHz, CDCl₃) ppm 17.88, (2-CH₃); 120.39 (Cq-arom); 121.41 (CH-arom); 121.35 (CH-arom); 122.79 (CH-arom); 127.79 (CH-arom); 128.52 (CH-arom); 132.87 (Cq-arom); 140.24 (C-8a); 144.93 (C-2); 165.90 (C=O).

6-bromo-2-méthylquinoline-4-carboxylate de méthyle N-oxide 18



Par chauffage classique

A partir de 200 mg du 5-bromo-2-méthylquinoléine-4-carboxylate de méthyle et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après 18 heures, sous forme de poudre jaune (0.11 g).

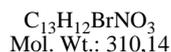
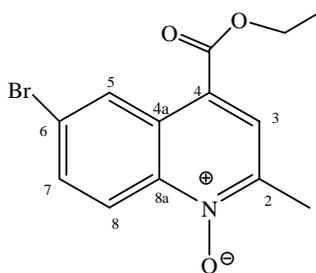
- **Rdt** : 53 %
- **R_f** : 0.67 (AcOEt :CyH (7/3))
- **T_{fus}** : 160.7°C

Sous irradiations micro-ondes

A partir de 200 mg du 5-bromo-2-méthylquinoléine-4-carboxylate de méthyle et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après 40 minutes (100 W), sous forme de poudre jaune (0.12 g).

- **Rdt** : 57 %
- **R_f** : 0.67 (AcOEt :CyH (7/3))
- **T_{fus}** : 160.7°C
- **IR** (cm⁻¹) : 1716.88 (C=O), 1553.28 (C=N), 1321.90 (N-O), 1228 (C-O), 652.59 (C-Br)
- **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) ppm 2.69 (s, 3H, 2-CH₃), 4.01 (s, 3H, O-CH₃), 7.82 (dd, J=9.1, 1.8, 1H, H7), 8.06 (s, 1H, H3), 8.63 (d, J=9.1, 1H, H8), 9.23 (d, J=1.8, 1H, H5).
- **RMN¹³C** (100 MHz, CDCl₃) ppm: 8.77 (2-CH₃), 52.91 (OCH₃), 121.21 (Cq, arom) 121.58 (CH arom), 124.44 (Cq arom), 127.37 (CH arom), 128.19 (Cq arom), 129.13 (CH arom), 133.91 (CH arom), 141.17(C8a), 145.28 (C2), 165.00 (C=O).

6-bromo-2-méthylquinoline-4-carboxylate d'éthyle N-oxide 19



Par chauffage classique

A partir du 250 mg de l'acide 5-bromo-2-méthylquinoléine-4-carboxylate d'éthyle et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après 9 heures de reflux, sous forme d'une poudre jaune (0.15 g).

- **Rdt** : 62 % ;
- **R_f** : 0.72 (AcOEt :CyH ; (6/4))
- **T_{fus}** : 115.1°C

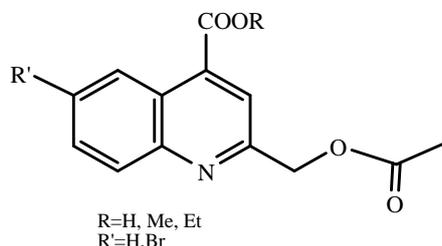
Sous irradiations micro-ondes

A partir de 140 mg du 5-bromo-2-méthylquinoléine-4-carboxylate d'éthyle et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après 32 minutes (100 W) sous forme de poudre jaune (0.09 g).

- **Rdt** : 67 %
- **R_f** : 0.72 (AcOEt :CyH ; (6/4))
- **T_{fus}** : 115.1°C
- **IR** (KBr, cm^{-1}) : 1716 (C=O), 1558 (C=N), 1321.6 (N-O), 654 (C-Br)
- **RMN¹H** (500 MHz, DMSO-D6) ppm: 1.39 (t, 3H, CH₃), 2.57 (s, 3H, 2-CH₃), 4.42 (q, 2H, -O-CH₂-CH₃), 7.99 (dd, *J*=9.1, 1.9, 1H, H7), 8.23 (s, 1H, H3), 8.53 (d, *J*=9.1, 1H, H8), 9.12 (d, *J*=1.9, 1H, H5)
- **RMN¹³C** (125 MHz, DMSO-D6) ppm: 14.09 (-CH₂-CH₃); 17.93 (2-CH₃); 61.63 (CH₂-O-); 119.62 (Cq-arom); 121.50 (CH-arom); 127.50 (Cq-arom); 127.58 (CH-arom); 128.31 (CH-arom); 133.16 (CH-arom); 140.27 (C-8a); 145.17 (C-2); 164.16 (C=O).

- **Analyse élémentaire** : calculé pour $C_{13}H_{12}BrNO_3$: N, 4.52; C, 50.34; H, 3.90 ;
trouvé: N, 4.57 ; C, 48.91; H, 3.81.

Synthèse des dérivés du 2-(acéthoxyméthyl)quinoléine



Procédure générale

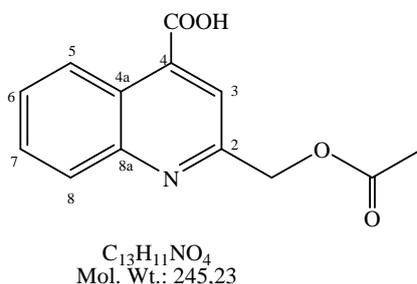
Par chauffage classique

Dans un ballon, un mélange du dérivé N-Oxyde quinoléine (0.4 mmol) et l'anhydride acétique (2 ml) a été chauffé au reflux. Après 4 heures de reflux le mélange réactionnel est évaporé.

Sous irradiations micro-ondes

Dans un petit bécher, un mélange du dérivé N-Oxyde quinoléine (0.4 mmol) et 2 ml de l'anhydride acétique ont été introduits. Le bécher a été couvert par un verre de montre, puis le mélange a été soumis à des radiations micro-onde (900 Watts). L'avancement de la réaction a été contrôlé par CCM.

2-(acéthoxyméthyl)quinoléine-4-carboxylique 20



Par chauffage classique

A partir du 0.08 g de l'acide 2-méthyle quinoléine-4-carboxylique N-oxyde et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu sous forme de poudre marron.

- **Rdt** : 40%

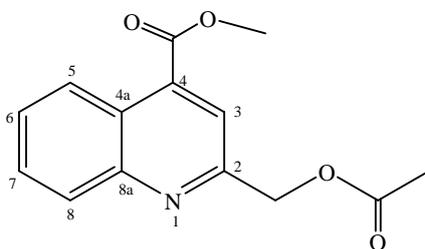
- R_f : 0.46 (AcOEt : CyH (3/7))
- T_{fus} : 216.5°C

Sous irradiations micro-ondes

A partir du 0.08 g du l'acide 2-méthyle quinoléine-4-carboxylique N-oxyde et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après 20 minutes, sous forme de poudre marron (0.084 g).

- **Rdt** : 84%
- R_f : 0.46 (acétate d'éthyle : cyclohexane (3/7))
- T_{fus} : 216.5°C
- **IR (cm⁻¹)**: 3065.6 (OH), 1742.09 (C=O), 1701.16 (C=O), 1598.32 (C=N), 1233.51.
- **RMN ¹H (300 MHz (DMSO+D₂O))** δ ppm: 2.11 (s, 3H, CH₃), 5.30 (s, 2H, -CH₂), 7.71 (td, $J=7.8, 1.1, 1H$, H6), 7.78 (td, $J=7.8, 1.1, 1H$, H7), 7.80 (s, 1H, H3), 8.11 (d, $J=7.8, 1H$, H8), 8.48 (dd, $J=7.8, 1.1, 1H$, H5).
- **RMN ¹³C (75 MHz (DMSO-D₆))** δ ppm: 20.37 (-CH₃); 66.08 (-CH₂-O); 120.28 (C-arom); 123.28 (C-arom); 125.58 (C-arom); 128.27 (C-arom); 128.97 (C-arom); 30.46 (C-arom); 147.63 (C-arom); 156.32 (C-8a); 160.35 (C-2); 168.41 (C=O); 171.12 (C=O).
- **Masse [HR]** calculé pour C₁₃H₁₁NO₄H : **246.0761** ; trouvé **246.0777**
- **Microanalyse** : calculé pour C₁₃H₁₁NO₄ : N, 5.71 ; C, 63.67 ; H, 4.52 ; trouvé : N, 5.77 ; C, 62.38 ; H, 4.40

2-(acéthoxyméthyl) quinoléine-4-carboxylate de méthyle 22



C₁₄H₁₃NO₄
Mol. Wt.: 259,26

Par chauffage classique

A partir du 0.17 g du 4-carboxylate de 2-méthylquinoléine-4-carboxylate de méthyle N-oxyde et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu sous forme de poudre orange (0.13g).

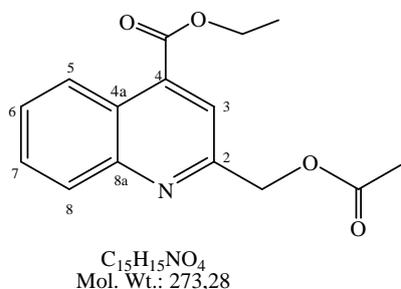
- **Rdt** : 65%
- **R_f** : 0.9 (acétate d'éthyle)
- **T_{fus}** : 100.5°C

Sous irradiations micro-ondes

A partir du 0.057 g de 2-méthylquinoléine -4-carboxylate de méthyle N-oxyde et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après 15 minutes, sous forme de poudre orange (0.05g).

- **Rdt** : 83%
- **R_f** : 0.9 (acétate d'éthyle)
- **T_{fus}** : 100.5°C
- **IR** (cm^{-1}) : 1729 (C=O), 1728.11 (C=O), 1586.26 (C=N), 1228.26, 1208.
- **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.14 (s, 3H, -CH₃), 3.9 (s, 3H, -O-CH₃), 5.35 (s, 2H, CH₂-O), 7.58 (td, $J=7.9$, 1.1, 1H, H6), 7.70 (td, $J=7.9$, 1.1, 1H, H7), 7.89 (s, 3H, H3), 8.05 (d, $J=7.9$, 1H, H8), 8.6 (dd, $J=7.9$, 1.1, 1H, H5)
- **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 20.92 (CH₃); 52.73 (O-CH₃); 67.12 (CH₂-O); 120.79 (CH-arom); 124.39 (Cq-arom); 125.50 (CH-arom); 128.29 (CH-arom); 129.8 (CH-arom); 130.06 (CH-arom); 135.80 (Cq-arom); 148.06 (C-8a); 155.71 (C-2); 166.62 (C=O); 170.70 (C=O)
- **Masse HR** : [MH] calculé pour C₁₄H₁₃NO₄H : **260.0917** ; trouvé **260.0887**
- **Microanalyse** : calculé pour C₁₄H₁₃NO₄ : N, 5.40 ; C, 64.86 ; H, 5.05 trouvé : N, 5.48 ; C, 64.78 ; H, 5.03.

2-(acétoxyméthyl) quinoléine-4-carboxylate d'éthyle **23**



Par chauffage classique

A partir du 0.1g du 2-méthylquinoléine -4-carboxylate d'éthyle N-oxyde et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu sous forme d'une huile marron (56 mg).

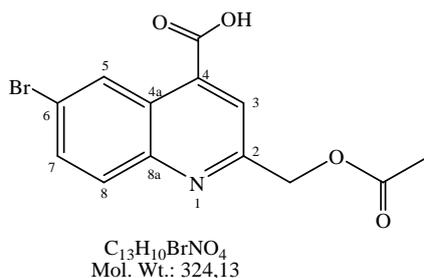
- **Rdt** : 51 %.
- **R_f** : 0.91 (acétate d'éthyle)

Sous irradiations micro-ondes

A partir du 0.08 g de 2-méthylquinoléine -4-carboxylate d'éthyle N-oxyde et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après 20 minutes, sous forme d'une huile marron (51 mg).

- **Rdt** : 62 %
- **R_f** : 0.91 (acétate d'éthyle)
- **IR** (KBr, cm^{-1}): 1727.96 (C=O); 1725 (C=O); 1237.12; 1064.77.
- **RMN¹H** (400 MHz, DMSO-D₆) ppm: 1.4 (t, 3H, -CH₂-CH₃), 2.1 (s, 3H, CH₃), 4.4 (q, 2H, -CH₂-CH₃), 5.3 (s, 2H, -CH₂-O), 7.74 (td, $J=7.9, 0.9$, 1H, H₆), 7.85 (td, $J=7.9, 0.9$, 1H, H₇), 7.93 (s, 1H, H₃), 8.08 (dd, $J=7.9, 0.9$, 1H, H₈), 8.57 (dd, $J=7.9, 0.9$, 1H, H₅)
- **RMN¹³C** (100 MHz, DMSO-D₆) ppm: 14.49 (-CH₂-CH₃); 21.18 (CH₃); 62.38 (-CH₂-CH₃); 66.83(-CH₂-O); 120.69 (CH-arom); 123.84 (Cq-arom); 125.59 (CH-arom); 128.68 (CH-arom); 129.86 (CH-arom); 130.77 (CH-arom); 136.51 (Cq-arom); 148.19 (C-8a); 156.71 (C-2); 166.07 (C=O); 170.65 (C=O).
- **Microanalyse** : calculé pour C₁₅H₁₅NO₄: N, 5.13; C, 65.92; H, 5.53; trouvé: N, 5.53; C, 67.22; H, 5.34.

2-(acétoxyméthyl)-6-bromo quinoléine-4-carboxylique 21



Par chauffage classique

A partir du 0.08 g de l'acide 6-bromo-2-méthylquinoléine-4-carboxylique N-Oxyde et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu sous forme d'une poudre orange (0.056 g).

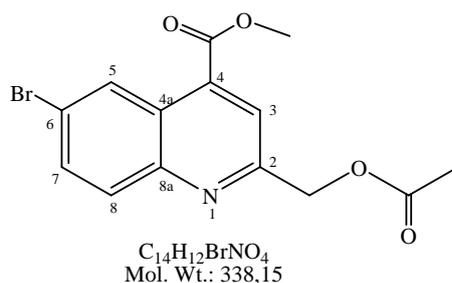
- **Rdt** : 58 %
- **R_f** : 0.46 (AcOEt : CyH (8/2))
- **T_{fus}** : 195.7°C

Sous irradiations micro-ondes

A partir du 0.05 g de 6-bromo-2-méthylquinoléine-4-carboxylique N-Oxyde et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après 30 minutes, sous forme d'une poudre orange (0.032 g).

- **Rdt** : 60%
- **R_f** : 0.46 (AcOEt : CyH (8/2))
- **T_{fus}** : 195.7°C
- **IR** (cm^{-1}) : 3109; 1747.96 (C=O), 1740 (C=O), 1596.65 (C=N), 1237.12 (C-O), 706 (C-Br)
- **RMN¹H** (300 MHz, DMSO-D₆) ppm: 2.17 (s, 3H, CH_3), 5.35 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 7.97-8.02 (m, 3H, H7, H8 et H3), 8.95 (d, $J=1.3$, 1H, H5), 13.9 (s_L, COOH)
- **RMN¹³C** (75 MHz, DMSO-D₆) ppm: 20.62 ($-\text{CH}_3$), 66.20 ($-\text{CH}_2\text{O}-$), 121.49 (Cq-arom); 121.57 (CH-arom); 124.98 (Cq-arom); 127.61 (CH-arom); 131.43 (CH-arom); 133.16 (CH-arom); 135.43 (Cq-arom); 146.43 (C-8a); 157.07 (C-2); 166.76 (C=O); 170.16 (C=O).
- **Microanalyse**: calculée pour C₁₃H₁₀BrNO₄: N, 4.32; C, 48.17; H, 3.11 trouvée: N, 4.62; C, 47.11; H, 3.11

2-(acétoxyméthyl)-6-bromo quinoléine-4-carboxylate de méthyle 24



Par chauffage classique

A partir du 0.06 g du 6-bromo-2-méthyl quinoléine-4-carboxylate de méthyle N-Oxyde et suivant la procédure générale, le produit a été obtenu sous forme de poudre orange (35 mg).

- **Rdt** : 52 %
- **R_f** : 0.65 (AcOEt : CyH (8/2))
- **T_{fus}** : 101.2°C

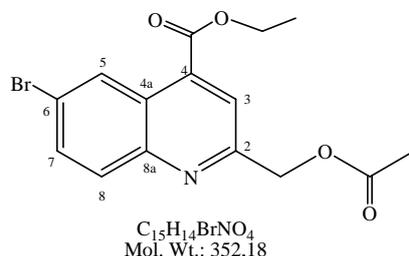
Sous irradiations micro-ondes

A partir du 0.06 g du 6-bromo-2-méthyl quinoléine-4-carboxylate de méthyle N-Oxyde et suivant la procédure générale, le produit a été obtenu après 30 minutes, sous forme de poudre orange (40 mg).

- **Rdt** : 60%.
- **R_f** : 0.65 (AcOEt : CyH (8/2))
- **T_{fus}** : 101.2°C
- **IR** (cm^{-1}): 1725 (C=O), 1725.40 (C=O), 1595.76 (C=N), 1224.01, 1201.07, 651 (C-Br)
- **RMN¹H** (400 MHz, CDCl₃) ppm: 2.2 (s, 3H, -CH₃), 4.01 (s, 3H, -O-CH₃), 5.38 (s, 2H, -CH₂-O), 7.82 (dd, $J=8.7, 2$, 1H, H7), 7.97 (d, $J=8.7$, 1H, H8), 7.99 (s, 1H, H3), 8.97 (d, $J=2$, 1H, H5)
- **RMN¹³C** (100 MHz, CDCl₃) ppm: 21.05 (CH₃); 53.11 (O-CH₃); 67.03 (-CH₂-); 121.82 (CH-arom); 123.10 (Cq-arom); 125.57 (Cq-arom); 128.08 (CH-arom); 131.43 (CH-arom); 133.81 (CH-arom); 134.70 (Cq-arom); 147.34 (C-8a); 156.36 (C-2); 166.05 (C=O); 170.73 (C=O).

- **Analyse élémentaire** : calculé pour $C_{14}H_{12}BrNO_4$: N, 4.14 ; C, 49.73 ; H, 3.58
trouvé : N, 4.6 ; C, 48.24 ; H, 3.37.

2-(acétoxyméthyl)-6-bromo quinoléine-4-carboxylate d'éthyle 25



Par chauffage classique

A partir du 0.06 g du 6-bromo-2-méthyl quinoléine-4-carboxylate d'éthyle N-Oxyde et suivant la procédure générale, le produit a été obtenu sous forme d'une huile marron (53 mg).

- **Rdt** : 80 %
- **R_f** : 0.8 (AcOEt : CyH (6/4)).

Sous irradiations micro-ondes

A partir du 0.06 g du 6-bromo-2-méthyl quinoléine-4-carboxylate d'éthyle N-Oxyde et suivant la procédure générale, le produit désiré a été obtenu après 35 minutes, sous forme de poudre orange (0.07 g).

- **Rdt** : 100 %
- **R_f** : 0.8 (AcOEt : CyH (6/4)).
- **IR** : 1729 (C=O), 1728.21 (C=O), 656 (C-Br)
- **RMN¹H** (500 MHz, DMSO-D₆) ppm: 1.4 (t, 3H, -CH₂-CH₃), 2.16 (s, 3H, -CH₃), 4.47 (q, 2H, -O-CH₂), 5.37 (s, 2H, -CH₂-O), 7.99-8.04 (m, H7, H3 et H8), 8.85 (d, *J*=2.1, 1H, H5)
- **RMN¹³C** (125 MHz, DMSO-D₆) ppm: 22.39 (OCH₂-CH₃), 23.22 (CH₃), 66.20 (-OCH₂-CH₃), 67.39 (CH₂), 121.48 (CH-arom); 121.75 (Cq-arom); 124.76 (Cq-arom); 127.42 (CH-arom); 128.66 (CH-arom); 131.55 (CH-arom); 131.60 (CH-arom); 133.44 (Cq-arom); 146.41 (C-8a); 157.18 (C-2); 165.09 (C=O); 170.20 (C=O).
- **Analyse élémentaire** : calculé pour $C_{15}H_{14}BrNO_4$ N, 3.98; C, 51.16; H, 4.01
trouvé: N, 3.72; C, 48.16; H, 4.10

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Dans le présent travail intitulé « Variations méthodologiques autour de la quinoléine » le premier chapitre regroupe un aperçu général sur les méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine depuis 1880 jusqu'à 2012, passant par des synthèses classiques, par micro ondes, par ultrasons et par catalyse, suivi par un rappel sur l'importance notamment thérapeutique de ces dérivés.

Le deuxième chapitre, est réservé à la déméthylation régiosélective du 2,7-diméthoxyquinoline-3-carbaldéhyde et 2,7-diméthoxyquinoline-3-carbonitrile. En effet, il est décrit dans la littérature de nombreux exemples de déméthylation sur des structures quinoléiques, mais dans notre cas, toutes les tentatives d'une déméthylation complète par différents agents (acide de Lewis, acides de Bronsted, et autres systèmes) n'ont pas aboutit et seule une déméthylation régiosélective en position 2 a eu lieu.

Compte tenu des résultats obtenus, nous avons supposé que la démétylation du groupe méthoxy (du cycle benzylrique) n'a pas pu effectuer à cause de l'existence d'un groupe attracteur (CHO) sur la position 3 de la quinoléine. Cela peut être expliqué par l'effet mésomère attracteur de ce groupe, qui rend la densité électronique sur l'oxygène du groupement méthoxy benzénique moins disponible, ce qui empêche la démétylation sur ce groupe. Une étude théorique (DFT) a été réalisée en utilisant la méthode de B3LYP sur différents groupes donneurs et attracteurs. Les résultats obtenus sont en bon accord avec les résultats expérimentaux. Ces résultats ont montré que la déméthylation serait plus facile avec un groupement donneur qu'avec un groupement attracteur.

Dans le but de synthétiser de nouveaux dérivés de la quinoline diversement substitués sur le noyau benzénique et pyridinique et de tester leur activité antibactérienne et leur propriété anti corrosion, nous avons présenté dans le troisième chapitre trois nouvelles séries de précurseurs synthétiques, par les méthodes de Knorr, Combes et Wang. Certains précurseurs ont été préparés par voie classique et par micro onde. Les tentatives de cyclisation en milieu acide n'ont pas aboutit probablement à cause de l'existence du groupement carboxyle sur le cycle benzénique.

L'exploitation de ces précurseurs dans la préparation d'hétérocycles ou dans des réactions organométalliques pourraient faire l'objet de travaux ultérieurs en perspectives

Le réarrangement de Claisen aromatique constitue une méthodologie intéressante pour accéder aux composés hétérocycliques qui pourraient être transformés en une grande variété de produits chimiques et, dans ce contexte nous avons dans le dernier chapitre, concentré notre attention sur la l'application du réarrangement de Claisen [3,3] dans la synthèse de nouvelles quinoléines et d'étudier l'effet des micro-ondes sur ces réactions. Nous avons préparé par chauffage classique et par micro onde de nouveaux N-oxyde de quinoléine et de nouveaux dérivés du 2-acéthoxyméthyl quinoline. Ce travail a permis de confirmer que les micro-ondes permettent d'accélérer la formation des N-Oxydes quinoléine ainsi que le réarrangement de Claisen et d'améliorer leurs rendements.

Les structures de tous les composés préparés ont été aisément élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C), et par analyse élémentaire et par spectroscopie de masse pour toutes les molécules originales.

Ce travail à fait l'objet :

- 1) D'une publication dans «Journal of Molecular Structure» en 2016 sous le titre :
“Regioselective demethylation of quinoline derivatives. A DFT rationalization”
- 2) Des communications orales et affiches au cours de manifestations internationales.
- 3) D'autres publications en cours d'études auprès d'autres journaux.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

A

- Abramov, Y. *Org. Process Res. Dev.*, **2006**, 10, 464-471.
- Albert, A.; Gledhill, W. *J. Soc. Chem. Ind.*, **1945**, 64, 169.
- Ali, M. M.; Tasneem.; Rajanna, K. C.; Saiprakash, P. K. *Synlett.*, **2001**, 2, 251-253.
- Alvar, J.; Canavate, C.; Gutiérrez-Solar, B.; Jiménez, M. *Clin. Microbiol. Rev.*, **1997**, 10, 298-319.
- Andries, K.; Verhasselt, P.; Guillemont, J.; Göhlmann, H. W.; Neefs, J. M.; Winkler, H.; Van Gestel, J.; Timmerman, P.; Zhu, M.; Lee, E.; Williams, P.; de Chaffoy, D.; Huitric, E.; Hoffner, S.; Cambau, E.; Truffot-Pernot, C.; Lounis, N.; Jarlier, V. *Science.*, **2005**, 307, 223-227.
- Anjali Pathak, D., Singh, D. *Inter. J. Pharm. Sci. and Res.*, **2016**, 7, 1-13.
- Arifin, B.; Tang, D. F.; Achmadi, S. S.; *Indones. J. Chem.*, **2015**, 15 1, 77-85.
- Asnawi, A.; Nawawi, A.; Kartasasmita, R. E.; Ibrahim, S. *J. Sci.*, **2011**, 43, 43-50.

B

- Bad-deley, G. *J. Chem. Soc.*, **1944**, 330.
- Baerends, E. J.; Ellis, D. E.; Ros, P. *Chem. Phys.* **1973**, 2, 41
- Battersby, A. R.; Harper, B. J. T. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 3526.
- Becke, A. D. *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648-5652.
- Behforouz, M.; Cai, W.; Mohammadi, F.; Stocksdale, M. G.; Gu, Z.; Ahmadian, M.; Baty, D. E.; Etling, M. R.; Al-Anzi, C. H.; Swiftney, T. M.; Tanzer, L. R.; Merriman, R. L.; Behforouz, N. C. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 495-510.
- Bielavsky, J *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1977**, 42, 2802.
- Biot, C.; Glorian, G.; Maciejewski, L. A.; Brocard, J. S. *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 3715-3718.

Bouchaud, O.; Consigny, PH.; Cot, M.; Odermatt-Biays, S. *Médecine des Voyages, Médecine tropicale.*, Masson, Paris, **2006**

Borsche, W.; Ried, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1943**, 554, 269.

Bose, D. S.; Kumar, R. K. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 813-816.

Brandes, E. B., Grieco, P. A.; Gajewski, J. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 515.

Brooks, P. F., Wirtz, M. C., Vetelino, M. G. Rescek, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 9719-9721.

Buates, S.; Matlashewski, G. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2001**, 45, 1137-1142.

Burrows, C. J.; Carpenter, B. K. *Am. Chem. soc.*, **1981**, 103, 6983-6984.

Burwell, R. L. Jr., *Chem. Rev.*, **1954**, 54, 615-685.

C

Calderon, S. N.; Rothman, R. B., *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 2125-2128.

Canonica, L.; Rindone, B.; Santaniello, E.; Scolastico, C. *Tetrahedron.*, **1972**, 28, 4395.

Canonica, L.; Rindone, B.; Santaniello, E.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 28, 2691.

Che, C.; Xiang, J.; Wang, G. X.; Fathi, R.; Quan, J. M.; Yang, Z. *J. Comb. Chem.*, **2007**, 9, 982e989.

Chemat, F.; Esveld, M. P. *J. Microwave Power EE.*, **1998**, 33, 88-94.

Chen, D.; Cui, Q. C.; Yang, H.; Barrea, R. A.; Sarkar, F. H.; Sheng, S. *Cancer Res.*, **2007**, 67, 1636-1644.

Chen, Y., DAI, L. *Chin. J. Chem. Eng.*, **2001**, 9, 310-313

Chen, Y. L.; Fang, K. C.; Sheu, J. Y.; Hsu, S. L. *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 2374-2377.

Choi, H. Y.; Lee, B. S. ; Chi, D. Y. ; Kim, D. *J. Heterocycles.*, **1998**, 48, 2647-2652.

Cieslik, W.; Serda, M.; Kurczyk, A.; Musiol, R. *Curr. Org. Chem.*, **2013**, 17, 491-503.

Clark, A. H.; McCorvy, J. D.; Williams, W.K. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 20.

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

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

Coutts, R. T.; Hindmarsh, K. W.; Myers, G. E. *Can. J. Chem.*, **1970**, 48, 2393-2396.

D

Damon, D. B.; Dugger, R. W.; Magnus-Aryitey, G.; Ruggeri, R. B.; Wester, R. T.; Tu, M.; Worthing, C. R. "The pesticide manual" 8e éd., British Crop Protection council, U.K, **1987**, 405.

Danish, I. A.; Prasad, K. J. R. *Acta. Pharm.*, **2003**, 53, 287-294.

Das, B. C.; Bhowmik, D.; Chaudhuri, S. *The Pharma Innovation*, **2012**, 1, 1-15.

De, S. K.; Gibbs, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1647-1649.

Deraeve, C.; Pitié, M.; Mazarguil, H.; Meunier, B. *New J. Chem.*, **2007**, 31, 193-195.

Doebner, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 2812-2817.

Durand-LeviJie, T.; Gobi, L. B.; Gray, B. L.; Ray, S. V.; Scott, V. S. *Org. Leu.*, **2002**, 4, 3847.

E

Ebenso, E. E.; Obot, I. B.; Murulana, L. C. *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2010**, 5, 1574-1586.

Eswaran, S.; Adhikari, A.V. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 4637-4647.

Eicher, T.; Hauptmann, S. in "The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications".2nd ed., eds Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Germany, **2003**.

F

Fonseca, G. C. ; Snijders, J. G.; te Velde, G.; Baerends, E. J. *Theor. Chem. Acc.*, **1998**, 391. (b) te Velde, G.; Bickelhaupt, F. M.; van Gisbergen, S. J. A.; Guerra, C. F.; Baerends, E. J.; Snijders, J. G.; Ziegler, T. *J. Comput. Chem.*, **2001**, 22, 931

Fujioka, T., Teramoto, S., Mori, T., Hosokawa, T., Sumida, T., Tominaga, M., Yabuuchi, Y. *J. Med. Chem*, **1992**, 35, 3607.

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

G

Gatti, R.; Cavrini, V.; Roveri, P.; Matteuzzi, D.; Brigidi, P. *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **1984**, 19(5), 468- 474.

Garnier, T.; Brown, M. B.; Lawrence, M. J.; Croft, S. L. *J Pharm Pharmacol.*, **2006**, 58, 1043-1054.

Giardina, G. A. M., Raveglia, R. F., Grugni, M., Sarau, H. M. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 1053.

Goswami, S.; Jana, S.; Hazra, A.; Adak, A. K. *J Heterocyclic Chem*, **2007**, 44, 1191-1194.

Gopalakrishnan, G.; Kasinath, V.; Pradeep Singh, N. D.; Thirumurugan, R.; Shanmuga Sundara Raj, S.; Shanmugam, G. *Molecules.*, **2000**, 5, 880-885.

Grethe, G. *Helv. Chim. Acta*, **1973**, 56, 1485

Grossmann, K. *Weed Science*. **1998**, 46, 707-716

H

Hahn, F E. *Springer-Verlag, New York.*, **1979**, 5, 353.

Halama, A., Jirman. J., Bouskova. O., Gibala. P.,Kamal Jarrah. K. *Org. Process Res. Dev.*, **2010**, 14, 425-431

Halin, F. E. *Ed. Antibiotics. Springer-Verlag, New York*, **1979**, 5, 353.

Handman, E. *Clin Microbiol Rev.*, **2001**, 14, 229-243

Hassani, M.; Cai, W.; Holley, D. C.; Lineswala, J. P.; Maharjan, B. R.; Ebrahimian, G. R.; Seradj, H.; Stocksdale, M. G.; Mohammadi, F.; Marvin, C.C.; Gerdes, J.M.; Beall, H. D.; Behforouz, M. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 7733-7749.

Hayakawa, I., Atarashi, S.,Yokohama, S., Imamura, M., Sakano, K., Furukawa, M. *Antimicrob Agents Chemother.*, **1986**, 29, 163-164.

Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Macromol. Rapid Commun.*, **2007**, 28, 368-386.

Horváth, I. T.; Anastas, P. T. *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 2169-2173.

I

Irikura, T. *U.S. Pat.*, **1979**, 4.146.719.

Ito, F.; Fusegi, K.; Kumamoto, T.; Ishikawa, T. *Synthesis.*, **2007**, 1785.

J

Jorapur, Y. R.; Chi, D. Y. *Bull. Korean. Chem. Soc.*, **2006**, 27, 345-354.

K

Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 6250-6284.

Kemperman, G. J. ; Roeters, T. A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 9, 1681-1686.

Kikuchi, S.; Iwai, M.; Fukuzawa, S. *Synlett.*, **2007**, 2639-2642.

Kitaura, K.; Morokuma, K. *Int. J. Quantum Chem.*, **1976**, 10, 325.

Knorr, L. *Annalen*, **1886**, 236, 69.

Kowsari, E.; Mallakmohammadi, M. *Ultrason. Sonochem*, **2011**, 18, 447-454.

Kraus, A. G.; Woo, H. S. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4841.

Kulkarni, M. G.; Desai, M. P.; Birhade, D. R.; Shaikh, Y. B.; Dhatrik, A. N.; Gannimani, R. *Beilstein. J. Org. Chem.*, **2012**, 8, 1725–1729.

Kulkarni, P. P.; Kadam, A. J.; Mane, R. B.; Desai, U. V.; Wadgaonkar, P. P. *J. Chem. Research (S)*, **1999**, 394-395.

Kumar, S.; Saini, A.; Sandhu, J. S. *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 4071-4078.

L

Lahred, M.; Hallberg, A. *Drug Discovery Today.*, **2001**, 6, 406.

Lapraz, J. C.; Marie-Laure de Clermont-Tonnerre. *Médecine personnalisée: Retrouver et garder la santé*, **2012**

Larhed, M.; Christina Moberg, C.; Hallberg, A. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 717-727.

Lecaillon, E.; Blosser-Middleton, R.; Sahm, D.F. ; Jones, M.E. *Médecine et Maladies Infectieuses*, **2004**, 34, 450-454

Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B.*, **1988**, 37, 785-789.

Li, C.; Angelici, R. J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4235-4238.

Liu, Y.; Feng, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 1639-1641.

Liu, Z. Q.; Fer, A. F.; Lecocq, F. M. *Weed Research*, **1991**, 31, 33-40.

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

M

Madapa, S.; Tusi, Z.; Batra, S. *Curr. Org. Chem*, **2008**, 12, 1116-1183

Majetich, G.; Hicks, R.; *Radiat. Phys. Chem.*, **1995**, 45, 567-579.

Majumdar, K. C.; Alam, S.; Chattopadhyay, B. *Tetrahedron.*, **2008**, 64, 597-643.

Mao, Y.; Lin, N.; Tian, W. *Heterocycles.*, **2012**, 85, 1179-1185.

Marella, A.; Tanwar, O. P.; Saha, R.; Ali, M. R. *Saudi Pharm. J.*, **2013**, 21, 1-12.

Markovich, K. M.; Tantishaiyakul, V.; Hamada, A.; Miller, D. D. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 466-479.

McCarthy, J. R.; Moore, J. L.; Cregge, R. J. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 52, 5183-5186.

McOmie, J. F. W.; Watts, M. L.; West, D. E. *Tetrahedron*, **1968**, 24, 2289-2292.

Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowsky, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1981**, 1520-1530.

Morokuma, K. *J. Chem. Phys.*, **1971**, 55, 1236.

Mouzin, G., Cousse, H., Autin, J. M. *Synthesis*, **1980**, 54-55

Mrozek-Wilczkiewicz, A.; Spaczynska, E.; Malarz, K.; Cieslik, W.; Rams-Baron, M. *PLoS ONE*, **2015**, 10, e0142678.

Muscia, G. C.; Bollini, M.; Carnevale, J. P.; Bruno, A. M.; Asis, S. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8811-8815.

N

Nadaraj, V.; Selvi, S. T. *Int. J. Chem. Res.*, **2011**, 2, 1-3.

Nakajima, T.; Inada, T.; Igarashi, T.; Sekioka, T.; Shimizu, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2006**, 79, 1941-1949.

Nakajima, T.; Inada, T.; Shimizu, I. *Heterocycles.*, **2005**, 66, 611-620.

Nerkar, A. G.; Pawale, D.; Ghante, M. G. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2013**, 5, 564-566.

Niementowski, S. *Chem Ber.*, **1894**, 27, 1394-1403.

Nordmann, G.; Buchwald, S. L. *Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 4978-4979.

Nowicki, J. *Molecules*, **2000**, *5*, 1033-1050.

Q

Oger, C.; Brinkmann, Y.; Bouazzaoui, S.; Durand, T.; Galano, M. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5087-5090.

P

Pasteur, L.; Herb, C. R.; *Acad. Sci.*, **1853**, *37*, 110-114.

Pavithra, S.; Velmurugan, D.; Srividhya1, V.; Hemalatha1, P.; Santhanakrishnan, V. P. *Computational Research.*, **2014**, *2*, 13-20.

Pettit, G. R.; Hoffmann, H.; Herald, D. L.; McNulty, J.; Murphy, A.; Higgs, K. C.; Hamel, E.; Lewin, N. E.; Pearce, L. V.; Blumberg, P. M.; Pettit, P. K.; Knight, J. C. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2251-2256.

Pettit, G. R.; Hoffmann, H.; Herald, D. L.; McNulty, J.; Murphy, A.; Higgs, K. C.; Knight, J. C. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2251-2256.

Pfitzinger, W. *J. Prakt. Chem.*, **1886**, *33*, 100.

Pfitzinger, W. *J. Prakt. Chem.*, **1888**, *38*, 582-584.

Prostenik, M.; Prelog, V. *Helv. Chim. Acta.*, **1943**, *26*, 1965.

R

Range, F. F. *Ann. Phys. Chem.*, **1834**, *31*, 1169-1173.

Rabe, P.; Kindler, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1918**, *51*, 466.

Rabe, P.; Kindler, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1939**, *72*, 263.

Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 590.

Rezaierod, A. R.; Rahimi, A. R.; Chaghazardi, M. *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **2014**, *6*, 657-665.

Rice, K. C. *J. Med. Chem.*, **1977**, *20*, 164-165.

R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.*, **1955**, *23*, 1833.

S

- Sampath Kumar, H. M.; Anjaneulu, S.; Subba Reddy, B. V., Yaday, J. S. *Synlett.*, **2000**, 1139.
- Sawada, S.; Okajima, S.; Aiyama, R.; Nokata, K.; Furuta, T.; Yokokura, T.; Sugino, E.; Yamaguchi, K.; Miyasaka, T.; *Chem Pharm Bull.*, **1991**, 39, 1446-50.
- Sawyer, J. S.; Trasher, K. J.; Bach, N. J.; Stengel, P. W. *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, 6, 249-252.
- Seigneuric, C.; Camara, B. *Médecine Tropicale.*, **2008**, 68, 459-462.
- Sharghi, H.; Tamaddon, F. *Tetrahedron.*, **1996**, 52, 13623-13640.
- Shinde, P. S.; Shinde, S. S.; Renge, A. S. *Letters in Organic Chemistry.*, **2009**, 6, 8-10.
- Shivaprasad, G.; Rajesh, R.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 1783-1785.
- Siporin, C. *Ann. Rev. Microbiol.*, **1989**, 43, 601.
- Skraup, Z. H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1880**, 13, 2086-2087.
- Skraup, Z. H. *Berichte.*, **1880**, 13, 2086.
- Surrey, A. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 113.
- Stork, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 3239.
- Stennett, M.C.; Pinnock, I. J.; Hyatt, N.C. *J. Nucl. Mater.*, **2011**, 414, 352-359.
- Stya, P.; Guptar, M. *Synlett.*, **2000**, 8, 1115-1118.
- Sugaya, T.; Mimura, Y.; Shida, Y. *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 1028-1032.
- Suzuki, M.; Iwasaki, H.; Fujikawa, Y.; Kitahara, M.; Sakashita, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 2727.

T

- Teodoro, S.; Kaufman, E.; Røveda, A. *Chem. Educator.*, **2004**, 9, 172-176.
- Tetsuya, T.; Tsuyaho, O.; IWAO, O. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 60, 10681-10693.
- Torinci, M.; Kolonits, P.; Palosi, E.; Novak, L. *Synthesis.*, **2007**, 284.
- Tu, S.; Jia, R.; Zhang, J.; Zhang, Y.; Jiang, B. J. *Heterocyclic Chem.*, **2007**, 44, 735-738.

U

Upadhyay, S.; Chandra, A.; Singh, R. M. *Indian. J. Chem.*, **2009**, 48, 152e154.

V

Varala, R.; Enugala, R. ; Adapa, S. R. *Synthesis.*, **2006**, 3825-3830.

Vass, J.; Borbely, L.; Haasz, F.; Jekkel, P. *U. S. Patent.*, **2008**, 0039643.

te Velde, G.; Baerends, E. J. *J. Comput. Phys.*, **1992**, 99, 84.

te Velde, G.; Bickelhaupt, F. M.; van Gisbergen, S. A. J., Fonseca, G. C.; Baerends, E. J.; Snijders, J. G.; Ziegler, T. *J. Comput. Chem.*, **2001**, 931.

Versluis, L.; Ziegler, T. *J. Chem. Phys.*, **1988**, 88, 322.

W

Wall. M. E.; Wani. M. C.; Cook. C. E.; Palmer. K. H.; McPhail. A. T.; Sim. G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 3888-90.

Wang, G. W.; Jia, C. S.; Dong, Y. W. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 1059-1063.

Whit, N. J. *Br. Med. Bull.*, **1998**, 54, 70.

Wiesbrock, F.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Macromol. Rapid Commun.*, **2004**, 25, 1739-1764.

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

Wu, J.; Zhang, L.; Diao, T. *Synlett.*, **2005**, 2653-2657.

Y

Yamaguchi, S.; Nedachi, M.; Yokoyama, H.; Hirai, Y. *Tetrahedron Letters.*, **1999**, 40, 7363-7365.

Yamaguchi, S.; Takai, M.; Hanazome, I.; Okada, Y.; Kawase, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 3603-3605.

Yang, Z.; Zhan, F.; Pan, Y.; LYu, Z.; Han, C.; Hu, Y.; Ding, P.; Gao, T.; Zhou, X.; Jiang, Y. *corrosion science.*, **2015**, 99, 281-294.

Z

Zhang, N.; Wu, B.; Wissner, A.; Powell, D. W.; Rabindran, S. K.; Kohler, C.; Boschelli, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 423-425.

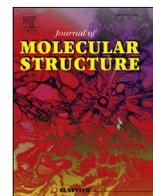
Zhang, X.; Hayward, D. O.; Mingos, D. M. P. *Catalysis Letters.*, **2003**, 88, 33-38

Ziegler, T.; Rauk, A. *Theor. Chim. Acta.*, **1977**, 46, 1.

Zuo, L.; Yao, S.; Wang, W.; Duan, W. *Tetrahedron Letters.*, **2008**, 49, 4050-4056.

ANNEXE

ANNEXE



Regioselective demethylation of quinoline derivatives. A DFT rationalization



Fatiha Belferdi ^a, Naima Merabet ^{a,*}, Lotfi Belkhiri ^{b,**}, Bachir Douara ^a

^a Laboratoire de Pharmacologie et de Phytochimie, Université de Jijel, BP 98 Ouled Aissa Jijel 18000, Algeria

^b URCHEMS, Département de Chimie, Université des Frères Mentouri, 25017 Constantine, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 January 2016

Received in revised form

29 February 2016

Accepted 11 March 2016

Available online 19 March 2016

Keywords:

Regioselective

Demethylation

Quinoline

Donor/acceptor

Modeling

DFT

ABSTRACT

Demethylation of compound 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbaldehyde **1**, is carried out using BBr₃. However, all attempts led, either to the starting material or to the regioselective demethylation at position 2 affording the product **4a**. The nature (donor or acceptor) and the position of the R (CHO or CN) group is likely to play a role in the preventing the demethylation at position 7. To address this phenomena, the demethylation of 2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde **2** and 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbaldehyde **3** has been carried out. To support the results obtained, theoretical computations at DFT level (vide infra) have been carried out upon compound **1**. The exploration of how the gas-phase demethylation process on Quinoline can be affected at a position 7 center by stepwise substitution effects using different electro-donor and attractor groups, show that demethylation process seems to be more favorable when substituent is an electro-donor. This is sustained by bond energy and thermodynamic analyses (vide infra).

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The interest of heterocyclic compounds is crucial and among them, the Quinoline derivatives have attracted great attention and were the subject of several and various studies during decades [1]. Demethylation of aromatic methyl ethers is often encountered in heterocyclic chemistry and has been intensively investigated; this is illustrated by its rich literature.

Lewis acids like boron tribromide (BBr₃) [2], BeCl₂ [3], aluminum chloride (AlCl₃) [4], (AlI₃) [5], (AlBr₃) [6], (MgI₂) [7], AlH₂Cl [8] are among the most used reagents. Other methods use strong Bronsted acids such as HBr [9], H₂SO₄ [10], HCl [11] or HI via C₆H₁₁/DMF [12].

Silicium, tain and sulphur systems are also used as demethylating agents e.g., SnO₂ [13], SiCl₄/NaI [14], PhSSiMe₃ [15], NaCN/DMSO [16], Me₃SiI [17], iPrSNa [18], NaN(SiMe₃)₂ [19] and DABCO/MeSiI [20].

However, in this work all attempts to the demethylation of 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbaldehyde **1** did not occur on the 7-methoxy group (benzene ring) but occurred on 2-methoxy group

(pyridine ring) leading to the regioselective demethylation. This is probably due to the implication of oxygen lone pair of the 7-methoxy group, in ring resonance with an attractor group such as CHO or CN, at the 3 position of the Quinoline (Scheme 2).

Furthermore, we performed the demethylation of two other quinoline derivatives i.e., 2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde **2** and 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile **3** as illustrated in Scheme 1 and Scheme 2:

In the cases of the electro-donor groups, to our knowledge, no such influence is reported in the literature. However, as reported in previous works [2 fg, 4, 16] a possible complete demethylation of the methoxy groups is expected. For this purpose, no supplementary experiments for electro-donor group have been carried out and a predictive study of these effects is reported only at the theoretical part.

Indeed, in order to get clear cut-vision on this regioselectivity, theoretical calculations have been carried out at DFT/B3LYP level of theory to rationalize the electronic and/or steric effects which could contribute to this Quinoline demethylation.

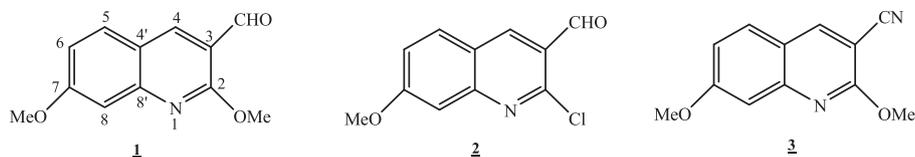
2. Experimental section

N-(3-methoxyphenyl) acetamide 5: In a 500 mL flask, distilled water (250 mL) and concentrated hydrochloric acid (9.2 mL,

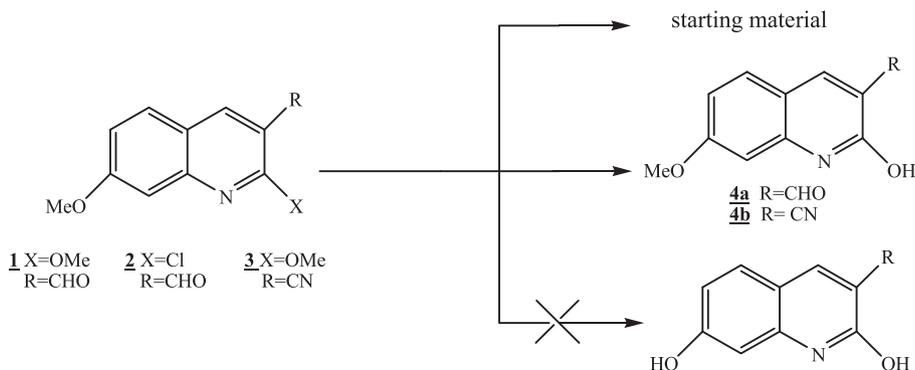
* corresponding author.

** corresponding author.

E-mail addresses: meraboura@gmail.com (N. Merabet), lotfi.belkhiri@umc.edu.dz (L. Belkhiri).



Scheme 1.



Scheme 2.

109 mmol, 1.01 eq) was introduced, 3-methoxy aniline (12.17 mL, 108 mmol, 1 eq) was added under stirring, and the reaction mixture was heated at 50 °C for 10 min. After returning to room temperature, acetic anhydride (10.2 mL, 108 mmol, 1 eq) and sodium acetate (16.40 g, 200 mmol, 1.85 eq) were added, then the mixture was stirred for 20 min. The solid was filtered, dried, and crystallized from (water/ethanol: (80:20)) to give a brown powder. Yield: 75%; R_f : 0.40 (ethyl acetate/cyclohexane (6:4)), m. p: 82 °C, NMR¹H δ (ppm) (300 MHz, CDCl₃): 7.50 (s, 1H, NH), 6.5–7.4 (m, 4H, Ar–H); 3.90 (s, 3H, OCH₃); 2.20 (s, 3H, COCH₃).

2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde 2: In a 100 mL two-necked flask was introduced dry *N,N*-Dimethylformamide (DMF) (10.45 mL, 135 mmol, 2.5 eq), and cooled at 0 °C. under magnetic stirring, was added dropwise phosphorus trichloride (POCl₃) (35.34 mL, 378 mmol, 7.0 eq). When the addition was completed, the reaction mixture was allowed to attain room temperature and stirred at this temperature for 30 min. Then, 3-methoxy acetanilide (8.92 g, 54 mmol, 1.0 eq) was added and the mixture was heated to 75 °C for 16 h. The reaction progress was monitored by thin layer chromatography (TLC). The mixture was poured slowly into crushed ice for 30 min at 0 < T < 10 °C. The resulting solid filtered, washed well with water and dried. The compound was crystallized from ethyl acetate to give a yellow powder: Yield: 62%, R_f : 0.81 (ethyl acetate/cyclohexane (6:4)), m. p 193 °C. NMR¹H δ (ppm) (300 MHz, CDCl₃): 10.42 (s, 1H, CHO), 8.60 (s, 1H, H4), 7.78 (d, 1H, H5), 7.35 (s, 1H, H8), 7.20 (d, 1H, H6), 3.90 (s, 3H, OCH₃).

2,7-dimethoxyquinoline-3-carbaldehyde 1: To a solution of 2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde (0.23 g, 1.04 mmol, 1 eq) in methanol (6 mL) was added sodium hydroxide (0.20 g, 5 mmol, 4.8 eq). The reaction mixture was refluxed for 2 h. The resulting solution is poured into ice. The precipitate was filtered crystallized from methanol to give a yellow powder. Yield: 95%; m. p 160 °C; NMR¹H δ (ppm) (300 MHz, CDCl₃): 10.35 (s, 1H, CHO), 8.45 (s, 1H, H4), 7.68 (d, 1H, H5), 7.18 (d, 1H, H8), 7.0 (d, 1H, H6), 4.10 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.90 (s, 3H, 7-OCH₃).

2,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile 3: To a solution of 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbaldehyde (0.25 g, 1.15 mmol, 1 eq) in tetrahydrofuran (THF) (6 mL), was added a solution of ammonium

hydroxide (7 mL, 33%) and iodine (0.32 g, 1.26 mmol, 1.1 eq), the mixture was stirred at RT for 11 h, the resulting solution was poured into ice. The precipitated product was filtered, washed and dried to give an orange powder. Yield: 100%; R_f : 0.75 (ethyl acetate/cyclohexane (6:4)); m. p: 139.7 °C, IR (KBr; ν cm⁻¹): 2240 (ν_{CN}), 1247 (ν_{C-O}), 1135 (ν_{C-N}), NMR¹H δ (ppm) (500 MHz, CDCl₃): 8.29 (s, 1H, H4); 7.60 (dd, 1H, H5); 7.20 (d, 1H, H8); 7.10 (dd, 1H, H6); 4.10 (s, 3H, 2-OCH₃); 3.91 (s, 3H, 7-OCH₃), NMR¹³C δ (ppm) (500 MHz, CDCl₃): 54.52 (2-OCH₃); 55.88 (7-OCH₃); 95.23 (C4); 106.73 (C3); 116.00 (C8); 118.10 (CN); 118.41 (C4'); 129.40 (C6); 144.61 (C5); 150.13 (C8'); 160.82 (C7); 163.82 (C2).

Demethylation with BBr₃ [2f]: To a solution of 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbaldehyde **1** (0.42 g, 1.97 mmol, 1 eq) in dichloromethane (20 mL) at –78 °C was added dropwise Boron tribromide (BBr₃, 1 M) in dichloromethane (1.5 mL, 13.8 mmol, 7 eq). The reaction mixture was allowed to attain room temperature and stirred at that temperature overnight. The mixture was concentrated under reduced pressure to give a solid. The solid was treated with *hydrochloric acid* (25 mL, 5%), dissolved in ethyl acetate (50 mL), washed with brine (3 × 50 mL) and water (3 × 50 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. After separation by chromatography we obtained 0.26 g of 2-hydroxy-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde **4a**. Yield: 50%; R_f : 0.25 (ethyl acetate: cyclohexane (8/2)); NMR¹H δ (ppm) (300 MHz, CDCl₃): 10.35 (s, 1H, CHO), 10.10 (s, H, NH lactam form) 8.35 (s, 1H, H4), 7.58 (m, 1H, H5), 6.80 (s, 1H, H8), 6.60 (m, 1H, H6), 3.90 (s, 3H, 7-OCH₃).

Demethylation with HBr [9]: A solution of 2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde **2** (0.10 g, 0.45 mmol) and hydrobromic acid (1.03 mL) in acetic acid (33%) was stirred at reflux. The reaction was controlled by thin layer chromatography (TLC). After 20 h, the reaction mixture was treated by water, and extracted with ethyl acetate to give the 2-hydroxy-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde **4a**. Yield: 31%.

Demethylation with HCl [11]: A solution of 2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde **2** (0.10 g, 0.45 mmol) and hydrochloric acid (2 mL, 37%) was refluxed at 120 °C. The reaction was controlled by thin layer chromatography (TLC). The reaction mixture was treated with water, and extracted with ethyl acetate to

give the 2-hydroxy-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde **4a**, Yield: 67%.

Demethylation with iodocyclohexane/DMF [12]: To a solution of 2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde **2** (0.25 g, 1.13 mmol, 1 eq) in *N,N*-Dimethylformamide (DMF), iodocyclohexane (1.52 mL, 11.30 mmol, 10 eq) was added. The mixture was refluxed under argon for 14 h. The reaction was controlled by thin layer chromatography (TLC). The mixture was cooled, poured into water (25 mL) and extracted with ethyl acetate (3 × 20 mL). The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate and brine, dried over sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated and dried in vacuum to give a mixture of compounds.

Demethylation with AlCl₃ [4a]: 2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde **2** (0.09 g, 0.40 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (2 mL) and cooled to 0 °C. Anhydrous aluminum chloride (AlCl₃) (0.21 g, 1.60 mmol, 4 eq) in dichloromethane (0.5 mL) was then added dropwise to the stirred solution. The reaction was controlled by thin layer chromatography (TLC). After, the reaction mixture reached room temperature, the mixture was further stirred up to 24 h. Water was carefully added to decompose excess of anhydrous aluminum chloride. The reaction mixture was transferred into a separating funnel and after adjusting the aqueous phase with 1 N sodium hydroxide to pH of 11–12, the mixture was then shaken. The organic phase was discarded and the aqueous phase was re-adjusted with 1 N hydrochloric acid to pH of 8–9 which affords precipitation. The precipitate was dissolved in methylene chloride, dried over anhydrous sodium sulfate and dried in vacuum to dryness to give the starting material **2**.

Demethylation with AlCl₃/DMS [4b]: Dimethyl sulphide (6 mL) was added dropwise to a suspension of anhydrous aluminum chloride (AlCl₃) (0.73 g, 5.65 mmol, 2.5 eq) in dichloromethane at 0 °C with stirring to yield a completely dissolved AlCl₃/DMS solution. To this solution, 2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde **2** (0.50 g, 2.26 mmol, 1eq) in dichloromethane (9 mL), was added over a period of 10 min at the same temperature. Then the reaction mixture was allowed to rise to room temperature (30 °C) and stirring continued 24 h. The reaction was controlled by thin layer chromatography (TLC). The reaction mixture was quenched with cold 1 N hydrochloric acid (10 mL) and extracted with dichloromethane (2 × 15 mL) to give the starting material **2**.

Demethylation with AlCl₃/Thiourea [4c]: To a mixture of anhydrous aluminum chloride (AlCl₃) (0.24 g, 18 mmol, 4 eq) and thiourea (0.07 g, 0.90 mmol, 2 eq), 2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde **2** (0.1 g, 0.45 mmol, 1eq) was added. The reaction mixture was heated to 90 °C, and maintained at this temperature for 2 h. The reaction was controlled by thin layer chromatography (TLC). The mixture is then cooled to room temperature and hydrochloric acid (20 mL, 5%) was added. The precipitated product was filtered, washed and dried to give the starting material **2**.

Demethylation with [TMAH][Al₂Cl₇]

a. Preparation of ionic liquid [TMAH][Al₂Cl₇]

Anhydrous aluminum chloride (AlCl₃) (1.73 g, 13.35 mmol, 2 eq) was dissolved in dry dichloromethane and put into an ice-bath. When the mixture was cooled, trimethylamine hydrochloride (0.62 g, 6.48 mmol, 1 eq) was added slowly. That reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. The dichloromethane was evaporated. This ionic liquid [TMAH][Al₂Cl₇] was used for the demethylation reaction.

b. Demethylation [4d].

2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde **2** (0.30 g,

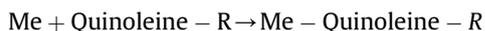
1.35 mmol) was mixed with dry dichloromethane, and then above prepared ionic liquid, [TMAH][Al₂Cl₇] (6.2 mL) was added into it. The reaction mixture was refluxed in 50 °C and monitored by thin layer chromatography (TLC). After 20 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and treated with dilute hydrochloric acid and extracted with dichloromethane and dried over anhydrous sodium sulfate to give the starting material **2**.

Demethylation with NaCN/DMSO [16]: 2-Chloro-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde **2** (0.20 g, 0.90 mmol, 1 eq) and sodium cyanide (0.25 g, 5.10 mmol, 5.6 eq) was added to dimethyl sulfoxide (1.35 mL). The mixture was refluxed under argon at 180 °C for 5 h. The reaction was controlled by thin layer chromatography (TLC). The reaction mixture was acidified with 6 N hydrochloric acid. The precipitate was washed with water, dried and filtered to give the starting material **2**.

Methylation of 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile 4b: A solution of 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile **3** (0.08 g, 0.36 mmol, 1 eq) and dichloromethane (3 mL) was cooled at 0 °C. Anhydrous aluminum chloride (AlCl₃) (0.18 g, 1.4 mmol, 4 eq) in dichloromethane (3 mL) was added dropwise for 4 h. The reaction mixture was allowed to attain room temperature and stirred for 22 h water was added to decompose the excess of aluminum chloride. The mixture was basified to pH 11–12 with addition of 1 N sodium hydroxide, the aqueous layer was treated with 1 N hydrochloric acid to pH de 8–9 to give 2-hydroxy-7-methoxyquinoline-3-carbonitrile **4b** as a white precipitate Yield: 85%, R_f: 0.35 (ethyl acetate:cyclohexane (6/4)); NMR ¹H δ (ppm) (500 MHz, CDCl₃): 8.4 (s, 1H, H4); 7.5 (d, 1H, H5); 6.8 (m, 2H, H8 and H6); 3.9 (s, 7-OCH₃).

Computational Details. All calculations were performed at Density Functional Theory DFT [21] (vide infra) using the Amsterdam Density Functional (ADF) [22] Energies and gradients were calculated using the Local Density Approximation (LDA, Slater exchange and VWN correlation) and gradient corrections with B3LYP [23] hybrid method due to Becke exchange and Lee, Yang and Parr correlation was used self-consistently. The B3LYP computations are all electron ones. For all elements, Triple- ζ Slater-type valence orbitals (STO-TZP) augmented by one set of polarization functions were used (2p and 3d sets on H, C, O, and N atoms) and taken from the ADF/B3LYP/TZP database.

As ADF program supplies an energetic decomposition of the metal-ligand bonding into chemically useful terms, we have carried out spin-restricted fragment calculations considering the two molecular moieties in interaction, according to the reaction scheme formally:



were R = CN, CHO, NO₂ for attractor groups and CH₂CN, CH₂OH, NH₂CH₃ and for donors ones. We remind that this energetic decomposition, which is based on the transition-state method developed by Morokuma, then by Ziegler et al. [24], provides insights into the balance of the different bonding electronic or electrostatic factors at work between the fragments in a molecule.

Thus, within this scheme, the resulting total bonding energy TBE_{frag} between two fragments can be decomposed into two terms as TBE_{frag} = E_{steric} + E_{orb}, where the E_{steric} term is, in our case, the steric interaction energy between the two fragments Me and Quinoleine-R, and E_{orb} is the orbital (covalent) contribution to the Me–O methoxy bond.

The steric energy term (E_{steric} = E_{Pauli} + E_{ES}) is itself decomposed into a destabilizing term E_{Pauli}, the electronic repulsion due to the Pauli principle, and E_{ES}, the stabilizing electrostatic energy between the two fragments. The bonding energies have been computed at the DFT/B3LYP/TZP level.

Thermodynamic terms, i.e., reaction enthalpies (ΔH), entropies

(ΔS) and Gibbs free energies (ΔG) change, were calculated at 298.15 K and 1 atm (vide infra) from the computed fragment bond energies (ΔE_{frag}) and vibrational frequencies. This was achieved using standard thermochemistry relations for an ideal gas, according to the following equation:

$$\Delta H^{298} = \Delta E_{\text{frag}} + \Delta U + \Delta(pV) \Delta E_{\text{frag}} + \Delta E(pV)$$

$$\Delta U = \Delta E_{\text{trans}}^{298} + \Delta E_{\text{rot}}^{298} + \Delta E_{\text{trans}}^{298} + \Delta E_{\text{vib}}^{298}$$

with ΔU is the internal energy at gas phase and the quantity $pV/n = RT = 8.314472 \cdot 298.15/4.184 \cdot 10^3 = 0.592$ kcal/mol.

Gibbs free energies $G = H - TS$ or $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ denotes the change for the reaction scheme between reactants ($\text{CH}_3\text{O-Q}$) and products (HO-Q), expressed by the equations as follow:

$$\Delta G = G_f(\text{HO-Q}) - G_i(\text{CH}_3\text{O-Q})$$

where G_i and G_f denote initial and final Gibbs terms.

$$\Delta E_{\text{frag}} = \text{TBE}_{\text{frag}}^{\text{Q-OH}} - \text{TBE}_{\text{frag}}^{\text{Q-OCH}_3}$$

3. Results and discussion

3.1. Chemistry

Our general synthetic approach of the studied compounds is depicted in Scheme 3. According to literature [25], we obtained **1** from meta-anisidine via three step reaction; compound **5** was obtained by treatment of meta-anisidine by anhydride acetic acid and compound **2** by Vilsmeier–Haack reaction. The nucleophilic substitution of Cl by OMe [26] within compound **2** leads to compound **1**. Compound **3** was resulted from a transformation of CHO into CN in compound **1** [27].

The compound **3** was prepared by reaction of the **2** with NH_3/I_2 to give first over the corresponding carbonitrile **6** in quantitative yield, but nucleophilic substitution taking place on Chloride atom gave two products including **3**. In order to improve the yield of **3**, we choose to transform, first **2** into **1** afterwards, we conducted the nucleophilic substitution to get the target compound **3**.

Demethylation of 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbaldehyde **1** (Fig. 1) with Boron tribromide BBr_3 resulted on product **4a** corresponding to the regioselective demethylation at position 2, the effects of BBr_3 concentration, temperature and time reaction were examined and the results are summarized in Table 1:

On the three mentioned inputs, reagents condition, temperature and reaction time were varied in order to demethylate the 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbaldehyde **1** at position 7, as aimed

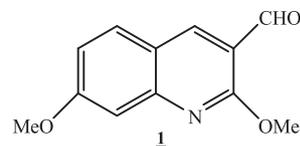


Fig. 1. Structure of compound 1.

Table 1

Mole ratio of BBr_3 reagent, condition and yield of starting material **1** demethylation.

	Starting material	Reagents	Temperature	Time	Products
Entry 1	1	BBr_3 , 7 eq	-78°C to RT	26 h	4a (50%)
Entry 2	1	BBr_3 , 11 eq	-25°C to RT	74 h	4a
Entry 3	1	BBr_3 , 11 eq	Reflux (40°C)	8 h	4a (53%)

initially. Indeed, the first attempt (Entry1: 7eq of BBr_3 , -78°C to RT, 26 h) did not give demethylation at position 7, but only at position 2 (product **4a**). Thus, we slightly increased temperature, time and quantity of BBr_3 (Entry 2: 11 eq (BBr_3), -25°C to RT, 74 h), however, demethylation at position 7 failed once again; the reaction was then carried out at reflux, with 11eq of BBr_3 for 8 h (Entry 3) and at each time, the product **4a** is formed.

We conclude that although the BBr_3 is the most used demethylation agent, it failed to demethylate 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbaldehyde **1** at position 7, even if varying reaction conditions. These justify the further theoretical calculations to shed light on this phenomenon.

As the demethylation at position 7 is still the focus of our work, it was conducted on compound **2** with a methoxy group at position 7 and a Chloro group at position 2 (Fig. 2), using various demethylating agents (Table 2).

Similarly to conditions reported in the Table 1, reaction conditions reported in the Table 2 were varied to achieve demethylation at position 7. In these cases we have used three sets of demethylation agents summarized as follow:

- Bronsted acids (HBr, HCl and HI) (Entries 1–6); time reaction, temperature and concentration were varied according to literature. Except for entry 6 which gives a mixture of products, all other attempts led to either the starting material or the product

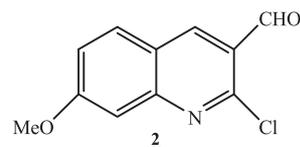
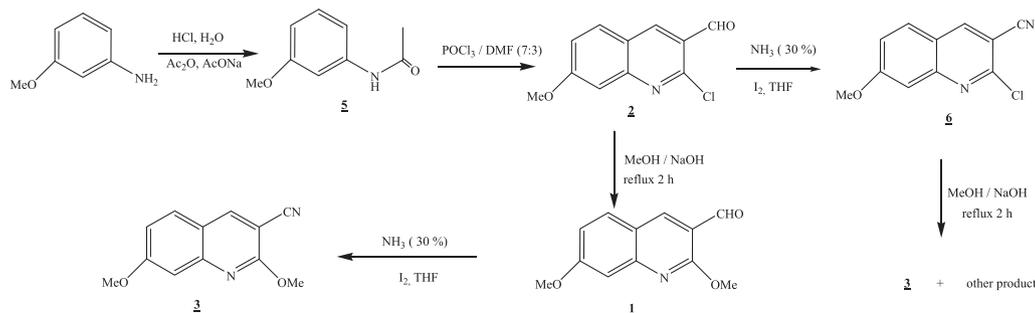


Fig. 2. Structure of compound 2.



Scheme 3.

Table 2
Mole ratio of different reagents, condition and yield of starting material **2** demethylation.

	Starting material	Reagents	Temperature	Time	Products obtained
Entry 1	2	HBr/AcOH (33%)	Reflux	8 h	Starting material
Entry 2	2	HBr/AcOH (33%)	Reflux	20 h	4a (31%)
Entry 3	2	HCl (2N)	Reflux	1 h 30	Starting material
Entry 4	2	HCl (4N)	Reflux	2 h	4a (60%)
Entry 5	2	HCl (37%)	Reflux 2 h, then RT, 12 h	14 h	4a (67%)
Entry 6	2	Cyl/DMF	Reflux	14 h	Mixture of products
Entry 7	2	AlCl ₃ /CH ₂ Cl ₂ (4 eq)	RT	48 h	Starting material
Entry 8	2	AlCl ₃ /CH ₂ Cl ₂ (5 eq)	RT	24 h	Starting material
Entry 9	2	AlCl ₃ /DMS	0 °C to TA	24 h	Starting material
Entry 10	2	AlCl ₃ /thiourea	Reflux	5 h	Starting material
Entry 11	2	[TMAH][Al ₂ Cl ₇]	Reflux (50 °C)	20 h	Starting material
Entry 12	2	NaCN/DMSO	Reflux (180 °C)	5 h	Starting material

4a (formed by the hydrolysis of C–Cl bond). Demethylation at position 7 is not observed.

- Lewis acid AlCl₃ with different solvents (Entries 7–10), the reaction time and temperature were varied according to literature, but none of these give demethylation at position 7.
- Finally, other systems (Entries 11–12) were used, but demethylation at position 7 failed.

In order to complete our study, we performed the demethylation of another quinoline derivative 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile **3** (Fig. 3). Reagents and conditions were varied (Table 3):

we first worked with a Lewis acid AlCl₃, which is a powerful demethylation agent and it is generally used at low T or RT, but the conditions of temperature and reaction time in Entry 1 led, after 22 h at RT, to **4b** (product of demethylation at position 2). Thus, owing to the literature, other reagents and stronger reaction conditions (reflux, and time) as in entries (2, 3, and 4) were used unsuccessfully, to demethylate at position 7.

The results reported in Tables 2 and 3 confirm the previous results (Table 1) showing that no demethylation occurs at position 7.

Given the results above, we suggested that the methoxy group on benzene ring does not demethylate because of the presence of acceptor groups such as CHO or CN at the 3 position of quinoline. This behavior is explained by the mesomeric effect which makes the electron pair, on the benzene oxygen of 7-methoxy group, less available and prevents any demethylation. Therefore, the reaction with BBr₃ (Scheme 5) (for example) cannot take place with the methoxy involved in ring resonance with the CHO or CN, but it occurs with the pyridine 2-methoxy group. As aforementioned, the facile demethylation of 2-methoxy group can be explained by the tautomeric equilibrium lactame–lactime which is displaced toward the more stable lactam form as depicted in scheme 4, and is likely to be the driving force for the demethylation. These points will be supported by theoretical calculations.

3.2. Theoretical analysis

Molecular geometries: Optimized geometries were obtained at DFT/B3LYP/TZP level of calculations and depicted on Fig. 4. The most significant optimized parameters; bond distances (Å) and

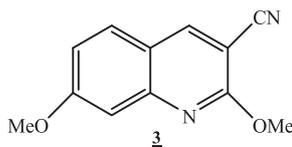


Fig. 3. Structure of compound **3**.

angles (°) and in addition, Total Bonding Energy (TBE_{frag}) are reported in the Table 4 (see computational details) and concern three attractor (A) type i.e. R = CN, CHO, NO₂ and three donors (D) on Quinoline-R (R = CH₂CN, CH₂OH, NHCH₃) derivatives.

As shown in the Table 4, for the acceptor substituent R, the C7–O bond distances seem to decrease slightly according the order CN > CHO > NO₂ i.e. from 1.350 to 1.337 Å. In opposite, the TBE_{frag} increases in absolute value revealing, that the NO₂ derivative lead to the most stable (or most exothermic) C7–O methoxy coordination (–122.47 kcal/mol).

In the case of donor groups (R = CH₂CN, CH₂OH, NHCH₃), the C7–O bond distances increase slightly but significantly i.e., from 1.342 to 1.354 Å with the donation ability variation CH₂CN < CH₂OH < NHCH₃. These results shown that the NHCH₃ amine donor group leads to the longest bond C7–O methoxy coordination and so, to the lower TBE_{frag} in absolute value (–75.77 kcal/mol) suggesting that is of mostly σ-single bond character. This result is in agreement with the aforementioned available or unavailable lone pair on C7-oxygen atom owing to donor/acceptor R group (see Scheme 5). The electronic structure analysis will shed light on these points.

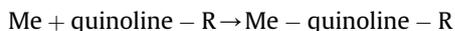
3.3. Electronic structure analysis

To get a clearer picture of donor/acceptor effects on the C7-methoxy coordination, electronic structure analyses using Mulliken population analysis [28] (MPA), have been considered at DFT/B3LYP/TZP level of theory (see computational details). Despite its drawback, the MPA remains useful tool for comparative structural study. The MPA results are reported in the Table 5 and concern atomic net charge and overlap atom–atom populations.

As shown by the results in Table 5, the comparison of the net charge bearing by the O(C7) oxygen-methoxy groups between the donor (D) and acceptor (A) group derivatives, show no significant difference as the values are quasi-similar. However, the C7–O overlap populations are slightly higher for acceptor than for donor cases, e.g. 0.207 vs. 0.197 for CN vs. CH₂CN. This agrees well with the slight greater multiple bond character of the former.

3.4. Energetic analysis

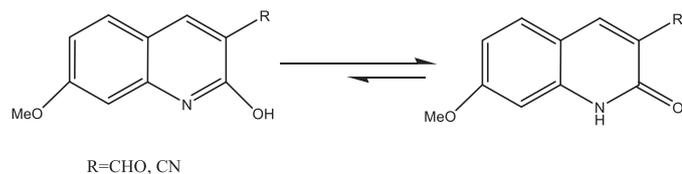
In order to rationalize demethylation ability towards methoxy C7 site, we have carried out energy fragmentation of the molecule according to the following scheme:



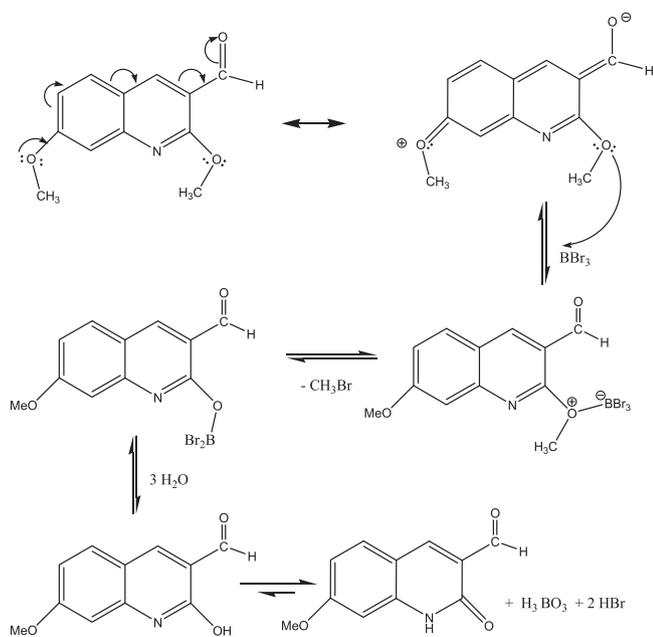
with R = CN, CHO, NO₂ for acceptors and CH₂CN, CH₂OH and NH₂CH₃ for donors. The results of frequencies calculations and

Table 3
Mole ratio of different reagents, condition of starting material **3** demethylation.

	Starting material	Reagents	Temperature	Time	Products
Entry 1	3	AlCl ₃ /CH ₂ Cl ₂	RT	22 h	4b
Entry 2	3	HCl	Reflux	2 h	Mixture of products
Entry 3	3	Cyl/DMF	Reflux	14 h	Mixture of products
Entry 4	3	NaCN/DMSO	Reflux	8 h	Mixture of products



Scheme 4.



Scheme 5.

Table 4
Structural and energetic analysis of Quinoline-R series.

R	C7-O	O-Me	C7-O-Me	ΔE_{frag}	
				(eV)	kcal/mol
CN (A)	1.350	1.411	118.6	-5.043	-116.29
CHO (A)	1.338	1.406	116.5	-5.276	-121.66
NO ₂ (A)	1.337	1.407	116.6	-7.709	-122.47
CH ₂ CN (D)	1.342	1.405	116.2	-5.200	-119.91
CH ₂ OH (D)	1.343	1.404	116.3	-5.149	-118.73
NHCH ₃ (D)	1.354	1.400	116.1	-3.286	-75.77

(A) Acceptor; (D) Donor.

Table 5
Mulliken electronic structure analysis.

R	Net charges		Overlap population	
	O(C7)	C7-O	C7-O	
CN (A)	-0.68		0.207	
CHO (A)	-0.66		0.204	
NO ₂ (A)	-0.66		0.204	
CH ₂ CN (D)	-0.66		0.197	
CH ₂ OH (D)	-0.66		0.203	
NHCH ₃ (D)	-0.67		0.198	

fragment bonding energy (ΔE_{frag}), are reported in the Table 6 and the latter is computed as follow:

$$\Delta E_{\text{frag}} = \text{TBE}_{\text{frag}}^{\text{Q-OH}} - \text{TBE}_{\text{frag}}^{\text{Q-OCH}_3}$$

$\text{TBE}_{\text{frag}}^{\text{Q-OH}}$ and $\text{TBE}_{\text{frag}}^{\text{Q-OCH}_3}$ correspond to the computed fragment bonding energies of the Q-OH and its Q-OCH₃ methoxy derivatives, respectively, in the Quinoline molecule as shown in the Fig. 5.

The most silent result is the energy ΔE_{frag} (kcal/mol) of acceptor R groups is slightly more important in absolute value (more

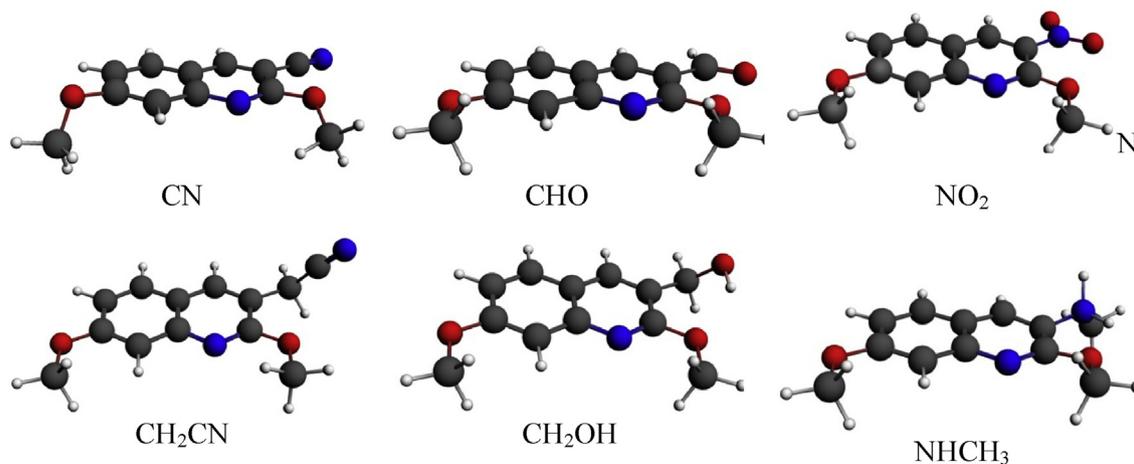


Fig. 4. DFT/B3LYP optimized molecular structures of Quinoline-R series.

Table 6
Thermodynamic data (kcal/mol), Internal energy, Enthalpy, entropy and Gibbs free energy for the product HO-Quinoline and reactant MeO-Quinoline molecules for different donor and attractor R substituent.

R	Internal energy	ΔE_{frag}	U	H	ΔH	S	G	ΔG
Acceptor								
CHO	137.12	-120.94	16.18	16.77	-45.98	118.14	-18.45	-43.97
CN	130.68	-116.20	14.48	15.07	-38.28	117.51	-19.96	-36.19
NO ₂	132.96	-122.47	10.49	11.08	-31.95	116.67	-23.70	-31.89
Donor								
NHCH ₃	159.36	-112.68	46.68	47.27	-30.20	123.01	10.59	-28.31
CH ₂ CN	201.31	-119.98	81.33	81.92	-30.93	130.88	42.89	-28.98
CH ₂ OH	151.99	-118.74	33.25	33.84	-32.74	119.32	-1.72	-30.72

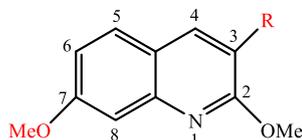


Fig. 5. R = CN, CHO, NO₂ for acceptors and CH₂CN, CH₂OH, NHCH₃ for donors.

exothermic) than in the donor cases. This is sustained by the enthalpy reaction ΔH (vide infra) values which are also more negatives in the acceptor case, suggesting that fragmentation (Me–O cleaving) is slightly more favorable when R is a donor in agreement with experimental finding (for R acceptor).

As we can see in the Table 6, the enthalpy reaction ΔH increases significantly in the order NHCH₃ > CH₂CN > CH₂OH for donor and decreases for the acceptor groups in the order CHO > CN > NO₂. These results reveal that the NHCH₃ is the stronger donor group and the CHO analogous is the more attractor one.

Furthermore, when R is an attractor, the enthalpy reaction (ΔH) values are more negatives (more exothermic) than in the donor cases. This sustain once again that demethylation is more difficult to achieve with acceptor groups relatively to a donor ones, which is in agreement with experimental trends.

Comparing the Gibbs free energy (ΔG) change between acceptor (A) and donor (D) groups, it reveals that the ΔG (kcal/mol) values are more negatives in the former, which indicates that the Me–O methoxy bond formation reaction (Me + quinoline-R → Me-quinoline-R) is stronger when R is an acceptor than in the donor case. This can be illustrated by the histogram depicted on the Fig. 6 which shows the greater Gibbs free energy ($-\Delta G$) change in absolute value for the donor than for the acceptor group.

It is worth noting that interplay experience-DFT, is likely to

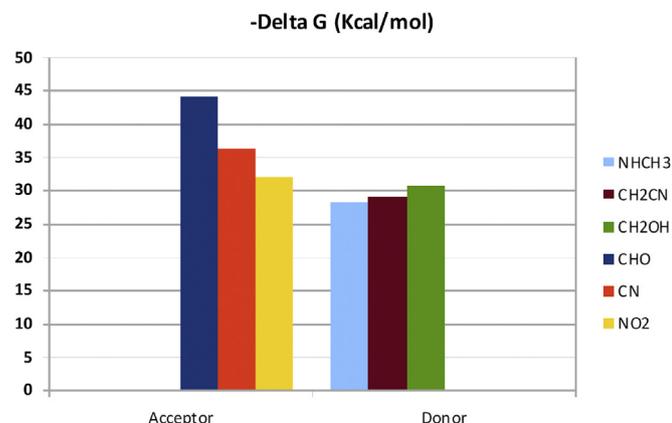


Fig. 6. Variation of the Gibbs free energy ($-\Delta G$) change upon the R group.

explain the dependence of the observed regio-selective demethylation on electron donor/acceptor capability of the R substituent. Interestingly, the bonding energy and thermodynamic analysis corroborate well electronic and structural analysis. Both enthalpy reaction (ΔH) and Gibbs free energy (ΔG) change between acceptor (A) and donor (D) groups, sustain the demethylation preference related to the acceptor or donor nature of the Quinoline R substituent, supporting the experimental finding.

4. Conclusion

The regioselective demethylation of 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbaldehyde **1** and 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile **3** has been achieved with Lewis acids. BBr₃ afforded selectively the demethylated isomer at position 2. However, the 2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde **2** survived throughout all attempts of demethylation at position 7, leading to the starting material or to **4a**. In order to explain (in vide infra) the regioselective ability at position 7 corresponding to Quinoline-R derivatives, DFT computations have been carried out using the B3LYP method on different acceptor (CHO, CN and NO₂) and donor (NHCH₃, CH₂CN and CH₂OH) R groups. Computational results are in good agreement with the experimental trends showing that selectivity observed in the demethylation of the Quinoline-R derivatives is easier when R is donor than acceptor group. Furthermore, DFT calculations explain that the observed selectivity depends on electron delocalization capability of the R substituent. Indeed, the computed bonding energy and thermodynamic analysis corroborate well electronic and structural analysis. This interplay experience-DFT prompts us to explore more deeply this dependence of the regio-selective demethylation on electron donor/acceptor capability of the R substituent.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the funding support from the Algerian National Administration of Scientific Research NASR and CNEPRU Grants No. E001720090011 and No. E00920140093). Computing facilities were provided by Computing Centre of URCHEMS at Frères Mentouri University of Constantine1. The authors are really grateful to Dr. Gilles Hanquet from ULP Strasbourg (France) for the experimental support and the offered facilities. We also address our acknowledgements to Dr. Boujemaa Manhour from Reims University-(France) for his help.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.03.034>

References

- [1] (a) A. Marella, O.P. Tanwar, R. Saha, M. Rahmat Ali, S. Srivastava, M. Akhter, M. Shaquiquzzaman, M.M. Alam, Saudi Pharm. J. 21 (2013) 1–12;
(b) S. Madapa, Z. Tusi, S. Batra, Curr. Org. Chem. 12 (2008) 1116–1183.
- [2] (a) J.F.W. McOmie, M.L. Watts, D.E. West, Tetrahedron 24 (1968) 2289–2292;
(b) Y. Liu, Y. Feng, R. Wang, Y. Gao, L. Lai, Bioorg Med. Chem. Lett. 11 (2001) 1639–1641;
(c) A.H. Clark, J.D. McCorvy, W.K. Williams, Bioorg Med. Chem. 20 (2012) 6366–6374;
(d) S.N. Calderon, R.B. Rothman, J. Med. Chem. 37 (1994) 2125–2128;
(e) C. Che, J. Xiang, G.X. Wang, R. Fathi, J.M. Quan, Z. Yang, J. Comb. Chem. 9 (2007) 982–989;
(f) K.M. Markovich, V. Tantishaiyakul, A. Hamada, D.D. Miller, J. Med. Chem. 35 (1992) 466–479;
(g) C. Li, R.J. Angelici, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 4235–4238.
- [3] H. Sharghi, F. Tamaddon, Tetrahedron 52 (1996) 3623–3640.
- [4] (a) A. Asnawi, A. Nawawi, R.E. Kartasasmita, S. Ibrahim, J. Sci. 43 (2011) 43–50;
(b) G. Gopalakrishnan, V. Kasinath, N.D. Pradeep Singh, R. Thirumurugan, Molecules 5 (2000) 880–885;
(c) A. Vass, J. Dudas, L. Borbely, F. Haasz, P. Jekkel, U. S. Patent 0039643 (2008).
(d) P.S. Shinde, S. Shinde, A.S. Renge, G.H. Patil, A.B. Rode, R.R. Pawar, Lett. Org. Chem. (2009) 6;
(e) B. Arifin, D.F. Tang, S.S. Achmadi, Indones. J. Chem. 15 (2015) 77–85.
- [5] (a) H.Y. Sun, C.F. Xiao, Y.C. Cai, Y. Chen, W. Wei, X.K. Liu, Z.L. Lv, Y. Zou, Chem. Pharm. Bull. 58 (2010) 1492–1496;
(b) M. Vivekananda, J. Ramesh, Tetrahedron Lett. 25 (1984) 3497–3500.
- [6] H. Wilhelm, L.A. Wessjohann, Tetrahedron 62 (2006) 6961–6966.
- [7] S. Yamaguchi, M. Nedachi, H. Yokoyama, Y. Hirai, Tetrahedron Lett. 40 (1999) 7363–7365.
- [8] J.F. Couture, E. Collazo, P.A. Ortiz-Tello, Nat. Struct. Mol. Biol. 14 (2007) 689–695.
- [9] (a) H.Y. Choi, B.S. Lee, D.Y. Chi, D.J. Kim, Heterocycles 48 (1998) 2647–2652;
(b) G.R. Pettit, H. Hoffmann, D.L. Herald, J. Org. Chem. 69 (2004) 2251–2256.
- [10] (a) B. Kuenburg, L. Czollner, J. Fröhlich, U. Jordis, Org. Process Res. Dev. 3 (1999) 425–431;
(b) D.A. Chaplin, N. Fraser, P.D. Tiffin, Tetrahedron Lett. 38 (1997) 7931–7932;
(c) M. Al- Omar, O.A. Al-Deeb, H.A. Al-Khamees, A.A. El-Emam, Phosphorus, Sulfur, and Silicon 179 (2004) 2509–2517.
- [11] (a) P.P. Kulkarni, A.J. Kadam, R.B. Mane, Uday V. Desai, J. Chem. Res. (S) (1999) 394–395;
(b) V.V. Russkikh, A.V. Konstantinova, Russ. J. Org. Chem. 41 (2005) 57–60;
(c) N. Zhang, B. Wu, A. Wissner, D.W. Powell, Bioorg Med. Chem. Lett. 12 (2002) 423–425;
(d) T. Sugaya, Y. Mimura, Y. Shida, J. Med. Chem. 37 (1994) 1028–1032.
- [12] L. Zuo, S. Yao, W. Wang, W. Duan, Tetrahedron Lett. 49 (2008) 4054–4056.
- [13] T. Tetsuya, O. Tsuyaho, O. IWAO, Tetrahedron Lett. 60 (2004) 10681–10693.
- [14] M.V. Bhatt, S.S. El-Morey, Commun. Synth. (1982) 1048–1050.
- [15] S. Hanessian, Y. Guindon, Tetrahedron Lett. 21 (1980) 2305–2308.
- [16] J.R. McCarthy, J.L. Moore, R.J. Cregge, Tetrahedron Lett. 52 (1978) 5183–5186.
- [17] (a) S.C. Cho, M.Z. Sultan, S.S. Moon, Bull. Korean Chem. Soc. 29 (2008) 1587–1590;
(b) M.E. Jung, M.A. Lyster, J. Org. Chem. 42 (1977) 3761–3764.
- [18] J. Keith, R. Xavier, R. Sharon, Org. Biomol. Chem. 1 (2003) 4380–4383.
- [19] J.R. Hwu, F.F. Wong, J.J. Huang, S.C. Tsay, J. Org. Chem. 62 (1997) 4097–4104.
- [20] J.I. Minamikawa, A. Brossi, Can. J. Chem. 57 (1979) 1720–1722.
- [21] (a) C.F. Fonseca Guerra, J.G. Snijders, G. te Velde, E.J. Baerends, Towards an order-N DFT method, Theor. Chem. Acc. 99 (1998) 391;
(b) G. te Velde, F.M. Bickelhaupt, S.J.A. van Gisbergen, C.F. Guerra, E.J. Baerends, J.G. Snijders, T. Ziegler, Chemistry with ADF, J. Comput. Chem. 22 (2001) 931.
- [22] ADF2014.07, SCM; Theoretical Chemistry, Vrije University: Amsterdam, The Netherlands. <http://www.scm.com>.
- [23] (a) A.D. Becke, J. Chem. Phys. 98 (1993) 5648–5652;
(b) C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Phys. Rev. B 37 (1988) 785–789.
- [24] (a) K. Morokuma, J. Chem. Phys. 55 (1971) 1236;
(b) K. Kitaura, K. Morokuma, Int. J. Quantum Chem. 10 (1976) 325;
(c) T. Ziegler, A. Rauk, Theor. Chim. Acta 46 (1977) 1.
- [25] O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1981) 1520–1530.
- [26] R. Gatti, V. Cavrini, P. Roveri, D. Matteuzzi, P. Brigidi, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 5 (1984) 468–474.
- [27] S. Upadhyay, A. Chandra, R.M. Singh, Indian. J. Chem. 48 (2009) 152–154.
- [28] R.S. Mulliken, J. Chem. Phys. 23 (1955) 1833.

Abstract

Methodological variations on the quinoline nucleus were carried out. Regioselective demethylation of 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbaldehyde and 2,7-dimethoxyquinoline-3-carbonitrile was carried out by various demethylation agents. Complete demethylation was unsuccessful, only regioselective demethylation at position 2 occurred. The failure of demethylation of methoxy group (benzene ring) is probably due to the implication of oxygen lone pair of the 7-methoxy group, in ring resonance with an attractor group such as CHO or CN, at the 3 position of the Quinoline. This behaviour is explained by the mesomeric effect which makes the electron pair, on the benzene oxygen of 7-methoxy group, less available and prevents any demethylation. A theoretical study (DFT) was carried out and the results obtained are in good agreement with the experimental results.

Three new series of synthetic precursors were prepared by conventional and microwave heating. The cyclization of the precursors in the acidic medium in order to obtain quinolines did not lead to the desired compounds because of the presence of an attracting group (COOH).

The effect of microwaves was examined on the synthesis of new quinoline derivatives involving Claisen sigmatropic rearrangement. This work confirmed that microwaves accelerate Claisen rearrangement of as well as the formation of N-oxides and improve their yields.

Keywords: Regioselective demethylation, Quinoline, DFT, Microwave, Sigmatropic rearrangement of Claisen

Résumé

Des variations méthodologiques autour du noyau quinoléique ont été réalisées. Une déméthylation régiosélective du 2,7-diméthoxyquinoline-3-carbaldehyde et 2,7-diméthoxyquinoline-3-carbonitrile a été effectuée par différents agents de déméthylation. La déméthylation complète n'a pas abouti, seule la déméthylation régiosélective en position 2 a eu lieu. L'échec de la déméthylation du groupement méthoxy du cycle benzénique est probablement dû à l'effet mésomère attracteur du groupe (CHO) ou (CN) sur la position 3 de la quinoléine, qui rend la densité électronique sur l'oxygène du groupement méthoxy du cycle benzénique moins disponible. Une étude théorique (DFT) a été réalisée et les résultats obtenus sont en bon accord avec les résultats expérimentaux.

Trois nouvelles séries de précurseurs synthétiques, ont été préparés par voie classique et par micro-ondes. La cyclisation de ces précurseurs en milieu acide dans le but d'obtenir des quinoléines a échoué à cause de l'existence du groupe attracteur (COOH).

L'effet des micro-ondes sur la synthèse de nouveaux dérivés quinoléiques impliquant le réarrangement sigmatropique de Claisen [3,3] a été examiné. Ce travail a permis de confirmer que les micro-ondes permettent d'accélérer le réarrangement de Claisen ainsi que la formation des N-Oxydes (intermédiaires de cette réaction) et d'améliorer leurs rendements.

Mots clé : Déméthylation régiosélective, Quinoline, DFT, Micro onde, Réarrangement sigmatropique de Claisen

الملخص

جريت تغييرات منهجية حول نواة الكينولين. يثيل من المركبين 2 7- ميثوكسي كينولين-3- كربالدهيد و 2 7- ثنائي ميثوكسي كينولين-3- كربونتريل . جميع محاولات النزع الكلي لمجموعتي الميثيل بينما تمت عملية النزع 2 . يرجع سبب عدم نزع الميثيل البنزيني (CHO) (CN) 3 للكينولين حيث الفعل الميزوميري الساحب يقلل من السحابة الالكترونية على ذرة الأوكسجين لمجموعة الميثوكسي. و لقد أجرينا دراسة نظرية جاءت نتائج هذه الدراسة موافقة للنتائج التجريبية. قمنا أيضا تحضير ثلاث مجموعات جديدة من المركبات الوسطية باستخدام التسخين العادي و التسخين بواسطة الميكروويف تحليق هذه المركبات الوسطية في وسط حمضي لم ينجح قوية على الحلقة العطرية. دراسة تأثير الميكروويف على تفاعل إعادة الترتيب لكليزن [3,3] في تحضير مشتقات جديدة للكينولين تأثير الميكروويف في تسريع هذا التفاعل و تحسين مردود بشكل كبير.

الكلمات المفتاحية : نزع الميثيل الانتقائي، الكينولين، الميكروويف، إعادة الترتيب كليزن

و ما توفيقي إلا بالله رب العالمين