جامعة سيدي محمد بن عبد الله بفاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

كلية العلوم والتقنيات فاس
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE FÈS

N° d'ordre : 116/2023

Centre des Etudes Doctorales : **Sciences et Techniques et Sciences Médicales**
Formation Doctorale : **Science et génie de la matière de la terre et de la vie**
Discipline : **Chimie**
Spécialité* : **Chimie d'intérêt biologique**
Laboratoire : **Laboratoire de chimie organique appliquée**

Thèse pour l'obtention de DOCTORAT

SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉS DES DÉRIVÉS DE LA QUINOLÉINE : ETUDES STRUCTURALES ET APPLICATIONS

Préparée par : Mlle Sonia HAYANI

Soutenue le *27-12-2023* devant le jury :

Nom et Prénom	**Grade**	**Etablissement**	**Qualité**
BOULAHNA Ahmed	PES	Faculté des sciences et techniques de Fès	Président
RAKIB EL Mostapha	PES	École Supérieure de Technologie Khouribga	Rapporteur & examinateur
SENHAJI Omar	PES	Faculté des Sciences Meknès	Rapporteur & examinateur
EL ASRI Mohamed	PES	Faculté des sciences et techniques de Fès	Rapporteur & examinateur
ERRACHIDI Faouzi	PES	Faculté des sciences et techniques de Fès	Examinateur
Fouad OUAZZANI CHAHDI	PES	Facultés des sciences et techniques de Fès	Directeur de thèse
Youssef KANDRI RODI	PES	Facultés des sciences et techniques de Fès	Directeur de thèse

جامعة سيدي محمد بن عبد الله بفاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES
كلية العلوم والتقنيات فاس
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE FÈS

Résumé de la thèse

Résumé

Les dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate ont été obtenus avec de très bons rendements par réaction d'estérification avec différents alcools, suivie de réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. Les structures des composés préparés ont été identifiées par spectroscopies RMN (^{1}H, ^{13}C et ^{19}F) et certaines confirmées par diffraction des rayons X. Les études théoriques ont inclus des calculs DFT utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP/6-31G(d,p) pour optimiser les géométries et prédire les déplacements chimiques, comparés aux spectres expérimentaux de la RMN. Les orbitales HOMO et LUMO ont été visualisées avec Gauss View 6.0. Les interactions cristallines ont été analysées par la surface de Hirshfeld. L'étude de docking avec la kinase EGFR (PDB : 1M17) a fourni des informations sur les interactions possibles. Des simulations de Monte Carlo en phase aqueuse ont prévu l'affinité de ces dérivés pour la protection contre la corrosion du fer et du cuivre dans des solutions acides et neutres.

Mots-clés : Quinoline 4-carboxylate / RMN/DRX / DFT/ Surfaces Hirschfeld /Simulation de Monte-Carlo / Docking

Abstract

The derivatives of 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate were obtained with very high yields through esterification reactions with various alcohols, followed by alkylation reactions under phase transfer catalysis and the formation of an amide function using several anilines. The structures of the prepared compounds were identified using NMR spectroscopy (^{1}H, ^{13}C and ^{19}F), and some were confirmed by X-ray diffraction. Theoretical studies included DFT calculations using the B3LYP/6-31G (d, p) hybrid functional to optimize geometries and predict chemical shifts, which were compared to experimental NMR spectra. The HOMO and LUMO orbitals were visualized with Gauss View 6.0. Crystalline interactions were analyzed using Hirshfeld surface analysis. Docking studies with EGFR kinase (PDB: 1M17) provided useful information on possible interactions. Monte Carlo simulations in the aqueous phase predicted the affinity of these derivatives for protecting against iron and copper corrosion in acidic and neutral solutions.

Keywords: Quinoline 4-carboxylate / NMR/XRD / DFT / Hirshfeld Surfaces / Monte Carlo Simulation / Docking

Liste des articles et communications

Publications :

- **2022 :** Yassir Filali Baba, **Sonia Hayani**, Samira Dalbouha, Tuncer Ho˙kelek, Fouad Ouazzani Chahdi, Joel T. Mague, Youssef Kandri Rodi, Nada Kheira Sebbar and El Mokhtar Essassi ,Crystal structure, Hirshfeld surface analysis, interaction energy and DFT calculations and energy frameworks of methyl 6-chloro-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate *Acta Cryst.* (2022). E**78**, 425–432 .
- **2021 : Sonia Hayani**, A. Thiruvalluvar FRSC FASCh , Yassir Filali Baba , Youssef Kandri Rodi, Fouad Ouazzani Chahdi, Joel T. Mague, Brahim El Ibrahimi, Nada Kheira Sebbar, El Mokhtar Essassi, Synthesis, structure elucidation, Hirshfeld surface analysis, DFT, molecular docking and Monte Carlo simulation of new quinoline-4-carboxylate derivatives. *Journal of Molecular Structure*. 1234 (2021) 130195.
- **2021 : Sonia Hayani,** Yusuf Sert, Yassir Filali Baba, Fouad Benhiba, Fouad Ouazzani Chahdi, Fatim-Zahra Laraquia, Joel T. Mague, Brahim El Ibrahimi, Nada Kheira Sebbar, Youssef Kandri Rodi, El Mokhtar Essassi. New alkyl (cyclohexyl) 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylates: synthesis, crystal structure, spectroscopic characterization, Hirshfeld surface analysis, molecular docking studies and DFT calculations. *Journal of Molecular Structure***.** 1227, 5 March 2021, 129520.
- **2020:** Yassir Filali Baba, Halil Gökce, Youssef Kandri Rodi, **Sonia Hayani**, Fouad Ouazzani Chahdi, Abdellatif Boukir, Jerry P. Jasinski, Manpreet Kaur, Tuncer Hökelek, Nada Kheira Sebbar, El Mokhtar Essassi**.** Syntheses of novel 2-oxo-1,2- dihydroquinoline derivatives: Molecular and crystal structures, spectroscopic characterizations, Hirshfeld surface analyses, molecular docking studies and density functional theory calculations, *Journal of Molecular Structure.* 1217, 2020, 128461**.**
- **2019:** Yassir Filali Baba, **Sonia Hayani** Tuncer H¨okelek, Youssef Kandri Rodi. Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and DFT studies of ethyl 2-{4-[(2-ethoxy-2-oxoethyl) (phenyl)carbamoyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-1-yl}acetate. Acta Cryst. (2019). E75, 1753-1758.
- **2019: Sonia Hayani**, Yassir Filali Baba, Tuncer H¨okelek, Fouad Ouazzani Chahdi, Joel T. Mague, Nada Kheira Sebbar and Youssef Kandri Rodi. Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and interaction energy and DFT studies of 2-chloroethyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylat. Acta Cryst. (2019). E75, 1411–1417.
- **2019 :** Yassir Filali Baba, Yusuf Sert, Youssef Kandri Rodi**, Sonia Hayani,** Joel T. Mague, Damien Prim, Jerome Marrot, Fouad Ouazzani Chahdi, Nada Kheira Sebbar, El Mokhtar

Essassi, Synthesis, crystal structure, spectroscopic characterization, Hirshfeld surface analysis, molecular docking studies and DFT calculations, and antioxidant activity of 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate derivatives. **Journal of Molecular Structure**. 1188, 2019, 255-268.

- **2018 :** Yassir Filali Baba, Youssef Kandri Rodi, Nada Kheira Sebbar, **Sonia Hayani**, Khalid Misbahi, Fouad Ouazzani Chahdi & El Mokhtar Essassi. Synthèse réactivité et propriétés biologiques des dérivés de la quinoléine. J. Mar. Chim. Heterocycl. 2018, 17, 83–126.
- **2017 :** Yassir Filali Baba, Youssef Kandri Rodi, **Sonia Hayani**, Ethyl 1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate. IUCrData

▪ **Communication par affiche :**

- **2018 : Sonia Hayani,** Y. Filali Baba, Y. Kandri Rodi*, H. Misbahi, F. Ouazzani Chahdi, et E.M. Essassi. *Synthesis, characterization and reactivity of quinoline derivatives. X-ray crystal structures of Ethyl 1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4- carboxylate. The 2nd International meeting on Bioactive Molecules and Organic Materials.*

Dédicaces

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

A mes chers frères pour leur appui et leur encouragement,
A mon cher Yassir, merci d'être toujours là pour moi.

Remerciements

Tout d'abord je voudrais remercier **Monsieur Fouad OUAZZANI CHAHDI** et **Monsieur Youssef KANDRI RODI** qui m'ont soutenu tout au long de ces années de thèse. Ils ont toujours été disponibles, à l'écoute de mes nombreuses questions, et se sont toujours intéressés à l'avancée de mes travaux. Les nombreuses discussions que nous avons eu ainsi que leurs conseils ont abouti au résultat final de ce travail. Leur capacité d'analyse et leur enthousiasme m'ont montré que le monde de la recherche pouvait être un univers passionnant. Enfin, leurs nombreuses relectures et corrections de cette thèse ont été très appréciables. Cette thèse leur doit beaucoup. Mes remerciements vont également à mes membres du jury, **Monsieur** le Professeur **BOULAHNA Ahmed** d'avoir accepté d'être président du jury., **Monsieur** le Professeur **RAKIB El Mostapha**, **Monsieur** le Professeur **EL ASRI Mohamed**, **Monsieur** le Professeur **SENHAJI Omar** et **Monsieur** le Professeur **ERRACHIDI Faouzi** pour leurs précieuses contributions, leurs commentaires constructifs et le temps consacré à l'évaluation de ce travail.

Un merci particulier est adressé à **Monsieur Yassir FILALI BABA**, qui m'a soutenu tout au long de cette recherche. Son soutien a été essentiel pour la réalisation de ce projet. Mes amis et ma famille méritent une mention spéciale pour leur soutien indéfectible. Leur compréhension, leur encouragement et leur patience ont été des piliers sur lesquels je me suis appuyé tout au long de cette aventure.

Enfin, je souhaite exprimer ma reconnaissance envers toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réussite de cette thèse. Votre impact a été incommensurable.

Merci à tous pour votre contribution précieuse.

HAYANI Sonia

Liste des abréviations

Δ	Chauffage	LPS	Lipopolysaccharide
$\Delta G°_{ads}$	L'énergie libre de Gibbs	I_{corr}	Densité de courant de corrosion
$\Delta H°_{ads}$	L'enthalpie d'activation	J	Constante de couplage
$\Delta S°_{ads}$	L'entropie d'activation	K	Degré Kelvin
δ	Déplacement chimique (ppm)	k	Constante de vitesse
θ	Couverture de surface	K	Constante liée à K_{ads}
β	Pente de Tafel	UFC	Unité faisant colonie
BIL	Liquides ioniques basiques	m	Méta
CQ	Chloroquinine	m	Multiplet
CMI	Concentration minimale inhibitrice.	MRP	Multidrug resistance related protein
CMB	Concentration minimale bactéricide.	MDR	Multi-Drug resistance
ADP	Adénosine diphosphate	MS	Spectrométrie de Mass
ADN	Acide désoxyribonucléique	o	Ortho
ATP	Adénosine triphosphate	PDES	Problème d'érection
ABC	ATP-binding cassette	*Pgp*	P-glycoprotéine
Ar	Aromatique	ppm	Partie par million
BTBA	Bromure de tétra-n-butylammonium	*RSA*	Relation structure-activité
CCM	Chromatographie sur couche mince	*R123*	Rhodamine 123
$CDCl_3$	Chloroforme deutéré	TMD	Domaines transmembranaires
C_{dl}	Capacité de double couche	RMC	Réaction multi-composants.
C_R	Vitesse de corrosion	Rdt	Rendement
C_{inh}	Concentration de l'inhibiteur	Rf	(Rapport frontal) Mobilité relative sur ccm
Cq	Carbone quaternaire	$RMN^{13}C$	Résonance magnétique nucléaire du carbone 13.
CTP	Catalyse par transfert de phase	$RMN^{1}H$	Résonance magnétique nucléaire du proton
d	Doublet	RX	Rayon X
dd	Doublet dédoublet	SNC	Système nerveux central
DMF	*N*,*N*-diméthylformamide	s	Singulet
DMSO	Diméthylsulfoxyde	TAT	Trans activation de transcription
DCC	dicyclohexylcarbodiimide	TAR	Trans activation responsive
E_{corr}	Potentiel de corrosion	t	Triplet
EIS	Spectroscopie d'impédance électrochimique	t	Temps
kDa	Kilodalton	T°	Température
EtOAc	Acétate d'éthyle	TA	Température ambiante
TF	Point de fusion	THF	Tétrahydrofurane
FAR	Rapport de l'activité fluorescente	VIH	Virus d'immunodéficience humain
IC50	Concentration inhibitrice médiane	w	Vitesse de corrosion d'acier
ATCC	American Type Culture Collection	W	Poids de la plaque d'acier

Résumé

Les dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate ont été obtenus avec de très bons rendements par réaction d'estérification avec différents alcools, suivie de réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. Les structures des composés préparés ont été identifiées par spectroscopies RMN (^{1}H, ^{13}C et ^{19}F) et certaines confirmées par diffraction des rayons X. Les études théoriques ont inclus des calculs DFT utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP/6-31G(d,p) pour optimiser les géométries et prédire les déplacements chimiques, comparés aux spectres expérimentaux de la RMN. Les orbitales HOMO et LUMO ont été visualisées avec Gauss View 6.0. Les interactions cristallines ont été analysées par la surface de Hirshfeld. L'étude de docking avec la kinase EGFR (PDB : 1M17) a fourni des informations sur les interactions possibles. Des simulations de Monte Carlo en phase aqueuse ont prévu l'affinité de ces dérivés pour la protection contre la corrosion du fer et du cuivre dans des solutions acides et neutres.

Mots-clés : Quinoline 4-carboxylate / RMN/DRX / DFT/ Surfaces Hirschfeld /Simulation de Monte-Carlo / Docking

Abstract

The derivatives of 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate were obtained with very high yields through esterification reactions with various alcohols, followed by alkylation reactions under phase transfer catalysis and the formation of an amide function using several anilines. The structures of the prepared compounds were identified using NMR spectroscopy (^{1}H, ^{13}C and ^{19}F), and some were confirmed by X-ray diffraction. Theoretical studies included DFT calculations using the B3LYP/6-31G (d, p) hybrid functional to optimize geometries and predict chemical shifts, which were compared to experimental NMR spectra. The HOMO and LUMO orbitals were visualized with Gauss View 6.0. Crystalline interactions were analyzed using Hirshfeld surface analysis. Docking studies with EGFR kinase (PDB: 1M17) provided useful information on possible interactions. Monte Carlo simulations in the aqueous phase predicted the affinity of these derivatives for protecting against iron and copper corrosion in acidic and neutral solutions.

Keywords: Quinoline 4-carboxylate / NMR/XRD / DFT / Hirshfeld Surfaces / Monte Carlo Simulation / Docking

Table des matières

Liste des articles et communications *i*
Dédicaces *iii*
Remerciements *iv*
Liste des abréviations *v*
Résumé *vi*
Abstract *vii*

INTRODUCTION GÉNÉRALE 1

PARTIE I: GENERALITES SUR LES QUINOLÉINES 8

GÉNÉRALITÉS 9

1. DÉRIVÉS DE QUINOLÉINE 9
2. DECOUVERTE DES DÉRIVÉS DE QUINOLÉINE 9
3. APPLICATIONS DES DÉRIVÉS DE QUINOLÉINE 10
4. NOUVELLES MÉTHODES DE SYNTHÈSE 10
5. LES ACTIVITÉS DE LA QUINOLÉINE 27

PARTIE II: SYNTHESE ET APPLICATIONS 33

CHAPITRE 1: SYNTHÈSE, ÉLUCIDATION DE LA STRUCTURE, ANALYSE DE LA SURFACE DE HIRSHFELD, DFT, DOCKING MOLÉCULAIRE ET SIMULATION MONTE CARLO DE NOUVEAUX DÉRIVÉS DE QUINOLÉINE-4-CARBOXYLATE. 35

I. Alkylation des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique. 36

1. Stratégie de fonctionnalisation de la fonction acide COOH (réaction d'estérification) 36
1. Réaction d'estérification : 36
1. Accès sélectif aux diverses combinaisons de substrats 36

II. Application et étude Théorique 40

1. La Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, pour Density Functional Theory) 40
2. Les résultats de docking moléculaire avec la protéine 1M17 41
3. La Surface De Hirshfeld 41

CHAPITRE 2: NOUVEAUX ALKYL (CYCLOHEXYL) 2-OXO-1-(PROP-2-YN-1-YL)-1,2-DIHYDROQUINOLÉINE-4-CARBOXYLATES: SYNTHÈSE, STRUCTURE CRISTALLINE, CARACTÉRISATION SPECTROSCOPIQUE, ANALYSE DE LA SURFACE DE HIRSHFELD, ÉTUDES DE DOCKING MOLÉCULAIRE ET CALCULS DFT 44

I. Estérification et alkylation par le bromure de propargyl 44

1. Les structures Cristallines des dérives de la 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate : 3a, 3b, 3c and 3d. 45

II. Application et étude Théorique 47

1. Études de Docking Moléculaire 47
2. Analyses HOMO-LUMO 48

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSES DE NOUVEAUX DÉRIVÉS DE 2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLÉINE : STRUCTURES MOLÉCULAIRES ET CRISTALLINES, CARACTÉRISATIONS SPECTROSCOPIQUES, ANALYSES DE LA SURFACE DE

HIRSHFELD, ÉTUDES DE DOCKING MOLÉCULAIRE ET CALCULS DE LA THÉORIE DE LA FONCTIONNELLE DE LA DENSITÉ. 51

I. Action des anilines sur la fonction acide : 52

II. Stratégies de fonctionnalisation des deux fonctions amides 52

Analyse des rayons X monocristallins du composée 5. 57

Structure Géométrique Moléculaire 61

CHAPITRE 4: SYNTHÈSE, STRUCTURE CRISTALLINE, CARACTÉRISATION SPECTROSCOPIQUE, ANALYSE DE LA SURFACE DE HIRSHFELD, ÉTUDES DE DOCKING MOLÉCULAIRE ET CALCULS DFT, ET ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE DE DÉRIVÉS DE 2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLÉINE-4-CARBOXYLATE. 63

INTRODUCTION 63

I. Double alkylation par l'Iodure d'éthyle 63

a. Action d'iodoéthane 64

CHAPITRE 3: STRUCTURE CRISTALLINE, ANALYSE DE LA SURFACE DE HIRSHFELD, ÉNERGIE D'INTERACTION ET ÉTUDES DFT DU 2-CHLOROÉTHYL 2-OXO-1-(PROP-2-YN-1-YL)-1,2-DIHYDROQUINOLÉINE-4-CARBOXYLATE. 69

INTRODUCTION 69

1. Synthèse et Caractérisation 70
2. Structure Cristalline et Interactions Supramoléculaires 70
3. Surface de Hirshfeld 70
4. Calculs Énergétiques 71
5. Propriétés Électroniques 71

***Conclusion Générale** 71*

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES 73

1. CONCLUSION 73
2. PERSPECTIVES 75

ANNEXES 77

Liste des Schémas

Schéma 1: Synthèse de quinoléine via l'annulation de Friedländer en utilisant l'acide 4-Imidazol-1-yl-butane-1-sulfonique (ImBu-SO_3H) 10
Schéma 2 : Les deux mécanismes de réaction possibles. 11
Schéma 3:Réaction de Friedländer catalysée par les MNP Fe_3O_4-Cys. 11
Schéma 4 : synthése des dérivés de quinoléine 12
Schéma 5: Un mécanisme proposé pour la synthèse du dérivé de quinoléine. 12
Schéma 6 : réaction de Povarov 12
Schéma 7: mécanisme plausible des dérivés de quinoléine 13
Schéma 8: [5 + 1] Annulation pour la synthèse de la quinoléine. 13
Schéma 9: Mécanisme proposé pour les dérivés de quinoléine 14
Schéma 10: Synthèse et Assemblage des dérivés à partir de quinoléine 4a−m 14
Schéma 11: 14
Schéma 12: Synthèse en plusieurs étapes de dérivés de quinoléine portant un cycle 1,2,4-oxadiazole. 15
Schéma 13. Synthese de wang 15
Schéma 14. Mecanisme de synthèse du couplage oxydatif de la 2-(1-Phényl-vinyl) aniline avec la tert-Butyl Isocyanidea 16
Schéma 15: réaction des 2-éthynylanilines avec le N, O-acétal 16
Schéma 16 : Mecanisme de synthèse 17
Schéma 17:.Réaction de cyclisation 17
Schéma 18: Mécanisme de la réaction 17
Schéma 19: Synthèse de dérivés 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate (2a-2c). 18
Schéma 20: utilisation de RMC pour la synthèse de l'acide quinoléine -4-carboxylique 18
Schéma 21: Illustration du mécanisme de la réaction de Doebner. 18
Schéma 22: Illustration de la synthèse des dérivatives de l'acide 2-phényl-quinoléine -4-carboxylique. 19
Schéma 23: Synthétisé la 2-méthyl-2,4-diphényl -1,2-dihydroquinoléine. 19
Schéma 24: Réaction de synthèse de la quinoléines 2,3,4-trisubstituées. 19
Schéma 25 : Réaction de la synthèse des quinoléines 2,3,4-trisubstituées. 19
Schéma 26 : Illustration de la synthèse (reaction) de la 2-phényl-quinoléine. 20
Schéma 27 : Synthèse (reaction) de 3,4-diméthyl-quinoléin -2-one. 20
Schéma 28 : Synthèse (reaction) des quinoléines 2-phényl -4-alcoxy. 20
Schéma 29 : Synthèse des quinoléines halogénées. 21
Schéma 30 : Synthèse (reaction) des quinoléines 2,4-disubstituées. 21
Schéma 31 : Synthèse de quinoléines à partir de l'isatine. 21
Schéma 32 : Réaction de synthèse d'analogues conforme d'alcaloïdes de la quinoléine. 21
Schéma 33 : Synthèse de quinoléines 2-alcoxy et 2-aryloxy -3-substituées. 22
Schéma 34 : Réaction de synthèse de dérivés nouveaux de la quinoléine 2,4-disubstituée sous l'irradiation microanodes. 22
Schéma 35: Synthèse d'une série de 2-méthylquinoléines. 22
Schéma 36: Reaction de synthèse des dérivés de la quinoléine poly-substitués. 23
Schéma 37: Synthèse de quinoléines 2,4-disubstituées. 23
Schéma 38: Réactions de condensation des cétones α,β-insaturées avec les dérivés de l'acide o-aminophénylboronique. 23
Schéma 39 : Réaction du Couplage de la Sonogashira. 23
Schéma 40 : Réaction de la synthèse des dérivés de la quinoléine, en se basant sur le 1-azido-2- (2-propynyl) benzène 24
Schéma 41 : Synthèses de quinoléines possédant des fonctions hydroxyle ou ester. 24
Schéma 42 : Synthèses (reaction) de quinoléines substituées. 25

Schéma 43 : Synthèse de dérivés de la 2-chloroquinoléine -3-carbaldéhyde.....25
Schéma 44 : Mécanisme de Synthèse de dérivés de la 2-chloroquinoléine -3-carbaldéhyde. .26
Schéma 45 : Synthèse d'alkylquinoléines différemment substituées.....26
Schéma 46 : L'action des anilines sur les dérivés l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique.....53

Liste des figures

Figure 1 : Quinoléine naturelle : Quinine....27
Figure 2 : *Quinoléine naturelle : Quinidine.* 27
Figure 3 : *Composés quinoléiques extraits de la plante Peganum nigellastrum : luotonin.*....28
Figure 4 : *Méfloquine.* 28
Figure 5 : *Dérivés de la quinoléine.* 28
Figure 6 : *Dérivés de la 8-hydroxyquinoléine.* 28
Figure 7 : *Broxyquinoléine.* 29
Figure 8 : *Quelques dérivés de la quinoléine à activité antibactérienne démontrée.* 29
Figure 9 : *2-méthylquinoléine.* 29
Figure 10 : *Quelques dérivés de la Camptothécine à activité démontrée.* 30
Figure 11 : *Floctafénine.* 30
Figure 12 : *Quelques dérivés de la quinoléine bioactive.* 30
Figure 13 : *Yatrène.* 31
Figure 14 : *Quelques dérivés de la quinoléine à activité antitumorale.* 31
Figure 15 : *7-nitro-8-méthyl-4-[2'-(pipéridine) éthyl] -aminoquinoléine.* 31
Figure 16 : *Tiliquinol.* 32
Figure 17 : *Composés quinoléiques extraits de l'écorce de Galipea longifolia.* 32
Figure 18 : *Clamoxyquine.* 32
Figure 19 : *2-méthyl-3-[(2E) -3-phénylprop-2-enyl] quinoléine-4-ol.* 32
Figure 20: ORTEP des composés 2b, 3c, 4a et 4d....37
Figure 21 : *Spectre RMN ^{1}H du composé* ***2a*** *($DMSO_{d6}$).* 38
Figure 22 : *Spectre RMN ^{13}C du composé* ***2a*** *($DMSO_{d6}$).* 39
Figure 23: : ORTEP des composés (3a, 3b, 3c and 3d). 45
Figure 24: *Spectre RMN ^{1} H du composé* ***3d*** *($DMSO_{d6}$)* 46
Figure 25: *Spectre RMN ^{13} C du composé* ***3d*** *($DMSO_{d6}$)* 47
Figure 26 : *Spectre RMN ^{1}H du composé* ***4*** *($DMSO_{d6}$).* 54
Figure 27 : *Spectre RMN ^{13}C du composé* ***4*** *($DMSO_{d6}$).* 55
Figure 28 : *Spectre RMN ^{19}F du composé* ***4*** *($DMSO_{d6}$).* 56
Figure 29 : *ORTEP du composée* ***5.*** 57
Figure 30 : *Spectre RMN ^{1}H du composé* ***6*** *($DMSO_{d6}$).* 58
Figure 31 : *Spectre RMN ^{13}C du composé* ***6*** *($DMSO_{d6}$).* 59
Figure 32 : *Spectre RMN ^{19}F du composé* ***6*** *($DMSO_{d6}$).* 60
Figure 33 : *ORTEP des composés 10, 11, 15 et 18 montrant les schémas de numérotation des atomes et les ellipsoïdes de déplacement tracés au niveau de probabilité de 50 %.* 61
Figure 34 : *ORTEP du composé* ***3a.*** 64
Figure 35 : *Spectre RMN ^{13}C du composé* ***3b*** *($CDCl_3$).* 65
Figure 36 : *Spectre RMN ^{13}C du composé* ***4b*** *($CDCl_3$).* 66
Figure 37. *ORTEP du composée* ***3b.*** 66
Figure 38. structure du composée 2-chloroéthyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate....70
Figure 39. ORTEP du composée 2-chloroéthyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate....70

Liste des annexes

Annexe 1: L'estérification des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique 77
Annexe 2 : Spectre RMN ^{1}H du composé 3a (DMSO). 78
Annexe 3 : Spectre RMN ^{13}C du composé 3a (DMSO) 78
Annexe 4: Spectre RMN ^{1}H du composé 3c (DMSO). 79
Annexe 5 : Spectre RMN ^{13}C du composé 3c (DMSO) 79
Annexe 6: Spectre RMN ^{1}H du composé 4b (DMSO) 80
Annexe 7 : *Spectre RMN ^{13}C du composé* ***4b*** *(DMSO)* 80
Annexe 8 : *Spectre RMN ^{1}H du composé* ***5a*** *(DMSO)* 81
Annexe 9 : *Spectre RMN ^{13}C du composé* **5a** *(DMSO)* 81
Annexe 10 : *Spectre RMN ^{1}H du composé* ***7a*** *(CDCl3)* 82
Annexe 11 : *Spectre RMN ^{13}C du composé* ***7a*** *(CDCl3)* 82
Annexe 12 : *Spectre RMN ^{1}H du composé* ***6b*** *(DMSO)* 83
Annexe 13 : *Spectre RMN ^{13}C du composé* ***6b*** *(DMSO)* 83
Annexe 14 : *Spectre RMN ^{1}H du composé* ***5f (****$CDCl_3$)* 84
Annexe 15 : *Spectre RMN ^{13}C du composé* ***5f (****$CDCl_3$)* 85
Annexe 16 : *Spectre RMN ^{1}H du composé* ***4e*** *($CDCl_3$)* 85
Annexe 17 : *Spectre RMN ^{13} C du composé* ***4e*** *($CDCl_3$)* 86
Annexe 18 : *Spectre RMN ^{13} C du composé* ***4c*** *($CDCl_3$)* 86
Annexe 19 : *Spectre RMN ^{13} C du composé* ***4c*** *($CDCl_3$)* 87
Annexe 20 : *Spectre RMN ^{1}H du composé* ***6d*** *($CDCl_3$)* 87
Annexe 21 : *Spectre RMN ^{13} C du composé* ***6d*** *($CDCl_3$)* 88
Annexe 22 : *Spectre RMN ^{1} H du composé* ***6c*** *($CDCl_3$)* 88
Annexe 23 : *Spectre RMN ^{13} C du composé* ***6c*** *($CDCl_3$)* 89
Annexe 24 : *Spectre RMN ^{1} H du composé* ***3f*** *($CDCl_3$)* 89
Annexe 25 : *Spectre RMN ^{1} H du composé* ***7d*** *($CDCl_3$)* 90
Annexe 26 : *Spectre RMN ^{13} C du composé* ***7d*** *($CDCl_3$)* 91

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale

Les hétérocycles sont des composés cycliques où au moins un des atomes de carbone dans le cycle aromatique classique (comme le benzène) est substitué par un hétéroatome tel que l'azote, le soufre, l'oxygène ou le phosphore. Ces structures sont largement présentes dans la chimie organique et sont souvent trouvées dans de nombreuses substances naturelles et médicamenteuses. Les exemples incluent les pyridines, les pyrroles, les thiophènes et les furanes, parmi d'autres. Ces composés ont une variété de propriétés et sont cruciaux dans de nombreux domaines de la chimie et de la pharmacologie [1], [2]. Les molécules à base de motifs hétérocycliques sont extrêmement importantes en raison de leur polyvalence dans divers domaines. Leurs structures constituent le fondement de nombreux composés chimiques, offrant une gamme variée d'applications dans la pharmacologie, la chimie des matériaux, l'industrie agrochimique et bien d'autres domaines [3], [4]. Il est noté que les deux tiers des composés organiques identifiés dans la littérature sont des hétérocycles [5].

Les ressources naturelles offrent une multitude de produits exploités par les scientifiques dans leur quête de structures bioactives telles que les antibiotiques comme les pénicillines ou les céphalosporines, ainsi que les alcaloïdes comme la réserpine, l'ellipticine, la vinblastine ou la morphine. Ces exemples soulignent l'importance singulière des hétérocycles en tant que source inestimable, étant des acteurs clés dans la plupart des processus biochimiques [6], [7]. Leur intérêt est particulièrement marqué en raison de leurs multiples méthodes de synthèse et de leurs propriétés biologiques remarquables [8]. Ces composés jouent un rôle essentiel dans de nombreux domaines, trouvant des applications étendues dans la médecine pour les soins humains et animaux à travers une variété de médicaments [9], dans l'agriculture (herbicides, fongicides et insecticides) [10] ou bien comme détergents, colorants et explosifs [11]. Ils sont également présents dans les semiconducteurs, les cellules photovoltaïques et les polymères [12]. L'avancée rapide de l'hétérochimie représente un aspect crucial à la fois dans le domaine de la chimie organique et de la chimie médicinale [13], [14]. La diversité des activités observées dans la plupart de ces dérivés incite les chercheurs de ce domaine à créer de nouvelles molécules hétérocycliques [15].

Ces dernières années, la recherche en chimie organique s'est concentrée sur l'exploration de nouvelles méthodologies de synthèse flexibles et adaptables visant à produire des molécules biologiquement actives [16], [17]. Les méthodes de synthèse sont désormais si diverses et efficaces qu'il n'est plus question de savoir si la préparation d'une cible moléculaire est réalisable, mais plutôt de quelle manière elle peut être accomplie avec une précision optimale. À cet égard, concevoir un plan de synthèse idéal pour une molécule complexe représente l'un des défis les plus passionnants

pour les chimistes organiques [18]. Pour répondre à ces défis, les chimistes ont introduit diverses technologies novatrices telles que la chimie combinatoire [19], ainsi que la chimie verte qui recourt à des techniques émergentes telles que la synthèse organique sous irradiation ultrasonique et l'utilisation de solvants respectueux de l'environnement [20], L'objectif est d'accélérer le processus de découverte de nouvelles molécules polyfonctionnelles.

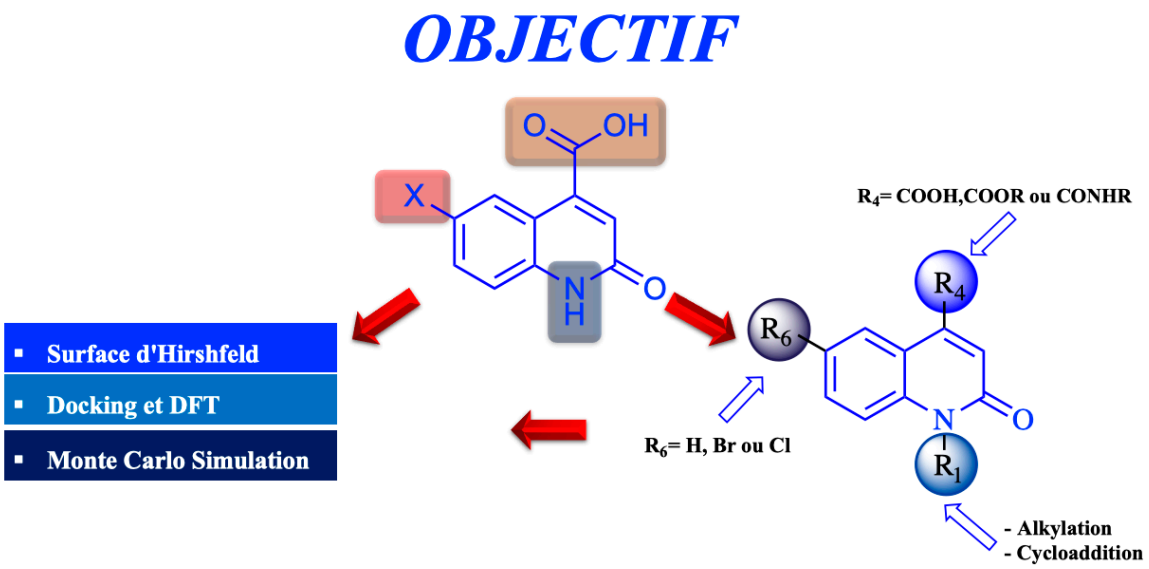
Les dérivés de la quinoléine sont omniprésents dans les produits naturels [21] et les composés bioactifs [22] et possèdent diverses activités biologiques, notamment antitumorale, antagoniste des récepteurs 5-HT3, antipaludique, antibactérienne, activités antituberculeuses, et antivirales [23], [24]. En particulier, les dérivés de l'acide quinoléine-4-carboxylique constituent l'une des séries les plus importantes de dérivés de quinoléine, car ils possèdent diverses propriétés médicinales et peuvent être transformés en composés bioactifs [25], [26]. Par exemple, [25] a réalisé la conception, la synthèse et l'évaluation biologique d'acides 4-quinoléine carboxyliques en tant qu'inhibiteurs de la dihydroorotate déshydrogénase.

Plusieurs méthodes de synthèse de dérivés d'acide quinoléine carboxylique ont été rapportées [27]. L'une des méthodes conventionnelles utilise la réaction de Pfitzinger, qui est la réaction entre l'acétophénone et l'isatine [28]. Malheureusement, les substituants sur les dérivés de quinoléine sont limités car les isatines possédant des groupes fonctionnels instables dans des conditions basiques ne peuvent pas être appliquées à la réaction de Pfitzinger qui se déroule dans des conditions basiques [29]. Pour résoudre ce problème, nous avons jeté notre dévolu sur la réaction de Doebner, qui est une réaction impliquant l'aniline, le benzaldéhyde et l'acide pyruvique, car des anilines ayant une variété de substituants peuvent être utilisées.

Récemment, autres approches comme l'analyse des surfaces de Hirshfeld [30], l'amarrage moléculaire, et la simulation de Monte-Carlo [31] sont utilisés pour la synthèse et l'étude des caractéristiques structurelles et biologiques des composés chimiques. L'analyse des surfaces de Hirshfeld permet de quantifier et visualiser les contacts atomiques intermoléculaires fermés dans la structure cristalline de composés chimiques [30]. L'amarrage moléculaire est l'étude de la façon dont deux ou plusieurs structures moléculaires (par exemple, un médicament et une enzyme ou une protéine) s'emboîtent [32]. Un algorithme informatique permettant de résoudre des équations de taux chimiques complexes est introduit. Une simple méthode d'échantillonnage de Monte Carlo est utilisée pour générer des réactions chimiques en nombre proportionnel aux probabilités de réaction, et une méthode Runge-Kutta du second ordre est utilisé pour calculer le temps [31]. La méthode est comparée à une solution mathématique sous forme fermée pour un système chimique simple, et à une intégration numérique des équations de vitesse pour un système plus compliqué

(Ahmadi et al 2021). Ces approches sont très utiles pour l'étude et l'analyse des composes chimiques dotes d'activités biologiques.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'optimisation de la synthèse des quinoléines, en particulier nous avons cherché l'exploration de nouvelles voies réactionnelles et amélioration des rendements par des approches catalytiques. Egalement, nous avons étudié la sélectivité dans la synthèse des quinoléines via la compréhension des mécanismes réactionnels pour guider la conception de nouvelles méthodologies. Ensuite, nous avons abordé le développement de méthodes de recristallisation efficaces pour purifier les quinoléines synthétisées via l'amélioration de la pureté et de la cristallinité des composés. Ultérieurement, une approche combinée de la spectroscopie et de la diffraction des rayons X est utilisée pour analyser les propriétés physico-chimiques des quinoléines cristallisées. Finalement, nous avons étudié la relation structure-activité des quinoléines synthétisées, en particulier l'implication pour la conception de composés à activité biologique. Ces objectifs s'articulent autour de la synthèse des quinoléines, en mettant l'accent sur l'optimisation des méthodes de synthèse, la purification par recristallisation et l'exploration des propriétés des composés obtenus.



Partie I : Généralités sur les quinoléine

Nous avons abordé dans un premier temps, une synthèse bibliographique sur les quinones et leurs dérivatives en particulier les dérivés de quinoléine-4-carboxylate, et les alkyles. Nous avons concentré sur leurs structures, sources et effets thérapeutiques. En détail, nous avons démontré les principales caractéristiques de leurs structures chimiques en comparions entre les diffèrent dérivés. En termes de source, nous avons discuté leurs sources naturelles comme les plantes médicinales et leurs synthèse chimique. Ces molécules sont considérées comme des échafaudages cruciaux pour la création de nouveaux composés potentiellement utilisés en médecine. En se basant sur la bibliographie, nous avons tiré les principaux points qui nécessitent une recherche approfondie, ainsi que les méthodes et les protocoles nécessaires pour notre étude.

Partie II : Études expérimentales

Cette partie d'étude inclue les différents travaux réalisés au laboratoire. Elle est rédigée sous forme d'articles et divisée en cinq axes :

- **Chapitre 1 :** La première partie rapporte la synthèse et la structure cristalline du 6-chloro-1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de méthyle. Elle est obtenue par la réaction d'alkylation du 6-chloro-2-oxo-1, Acide 2-dihydroquinoléine-4-carboxylique avec un excès d'iodure de méthyle comme réactif alkylant. Cette dernière catalyse par transfert de phase (PTC), dans la continuité de nos travaux de recherche dédiés à l'étude des réactions d'O- et N-alkylation impliquant des dérivés de quinoléine. La substance citée a tiré ses structures moléculaires et cristallines ainsi que son étude de surface de Hirshfeld.
- **Chapitre 2 :** Dans le deuxième article, nous nous sommes intéressés à la procédure en trois étapes de production de composés hétérocycliques azotés à base du noyau quinoléine (**3a-3d**). Nous avons commencé par l'acide 2-oxo-quinoléine-4-carboxylique **1a**, qui a été obtenue comme nous l'avons indiqué précédemment par condensation de l'isatine avec de l'acide malonique. Cette section traite des dérivés du 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate, le B3LYP fonctionnel et l'ensemble de bases 6-31G(d,p) ont été utilisés pour optimiser les structures de nos derives. Cette étude démontre que le fragment 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate est un échafaudage intrigant que l'on peut trouver dans une variété de médicaments et de composés naturels. De plus, nous présentons la synthèse de nouveaux dérivés du 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate (2(a-d) -3(a-d)). La RMN ^{1}H et ^{13}C ont été utilisés pour caractériser les structures des quatre produits du titre, et la diffraction des rayons X sur monocristal des composés (3a, 3b, 3c et 3d) a

été utilisée pour corroborer ces structures. L'utilisation des méthodes théoriques a permis une réplication relativement précise des données spectrales, des modifications chimiques RMN ^{1}H et ^{13}C et des paramètres géométriques des rayons X. Grâce à l'analyse de surface de Hirshfeld, il a été vérifié que des interactions intermoléculaires étaient présentes dans les quatre composés.

- **Chapitre 3 :** Dans le 3ème article, nous avons préparé de nouvelles molécules avec des structures uniques qui contiennent simultanément des dérivés du quinoléine-4-carboxylate (2a-5a) grâce à une réaction d'alkylation réalisée dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (PTC). Nous évaluerons ensuite respectivement les activités pharmaceutiques et d'inhibition de la corrosion de ces molécules. Tous les composés obtenus au cours du processus de synthèse ont vu leurs structures moléculaires déterminées à l'aide de spectroscopies RMN ^{1}H et ^{13}C. La diffraction des rayons X a été utilisée pour confirmer les structures cristallines et moléculaires de quatre composés : 2b, 3c, 4a et 4d. De plus, les coordonnées de la matrice Z et les données spectroscopiques associées des produits nommés ont été utilisées pour effectuer des calculs DFT en utilisant une fonctionnelle hybride B3LYP et 6-31G (d, p) comme ensemble de base.
- **Chapitre 4 :** Dans la dernière partie, nous avons étudié la réaction de condensation du bromure de propargyle avec le 2-chloroéthyle 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate dans des conditions de catalyse par transfert de phase en utilisant le bromure de tétra-n-butylammonium (TBAB) comme catalyseur et du potassium, carbonate comme base. Nous rapportons ici la synthèse et les structures moléculaires et cristallines du composé du titre ainsi que l'analyse de surface de Hirshfeld et les énergies d'interaction intermoléculaire et le calcul informatique de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) effectué au niveau de B3LYP/6-311 G(d, p)
- **Chapitre 5 :** Dans cet article, nous avons étudié la réaction de condensation du bromure de propargyle avec le 2-chloroéthyle 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en utilisant le bromure de tétra-n-butylammonium (TBAB) comme catalyseur et du potassium, carbonate comme base. Nous rapportons ici la synthèse et les structures moléculaires et cristallines du composé du titre ainsi que l'analyse de surface de Hirshfeld et les énergies d'interaction intermoléculaire et le calcul informatique de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) effectué au niveau de B3LYP/6-311 G (d, p). En termes de synthèse et de cristallisation, le composé pur a été obtenu par chromatographie sur colonne en utilisant un mélange hexane/acétate d'éthyle (3/1) comme éluant.

Partie III : Conclusion et perspectives

Cette partie aborde d'une manière générale et synthétique les principales conclusions tirées des résultats de l'ensemble des travaux effectués en mettant en apparent les principaux résultats obtenus et des perspectives permettant de compléter le présent travail et susceptible d'éclaircir les impacts positives de ces composés chimiques dans la médicine et autres usages industriels.

Partie I: GENERALITES SUR LES QUINOLÉINES

Généralités

1. Dérivés de quinoléine

Les quinoléines sont des composés chimiques hétérocycliques ayant un cycle benzène fusionné au cycle pyridine [33]. La chloroquine, la méfloquine et la quinine, largement utilisées pour le traitement du paludisme, ont une base de quinoléine [34]. Les classes de molécules naphtylquinoline sont formées à partir de fragments naphtalène et isoquinoline, reliés par des axes C-C ou C-N. Les composés dérivés de la naphthylisoquinoléine se trouvent dans les membres de la famille des Ancistrocladaceae au centre de l'Afrique et le sud-est de l'Asie et dans les plantes endémiques de la famille des Dioncophyllaceae dans l'ouest de l'Afrique [35].
La quinoléine, pareillement nommée 1-benzazine, 1-azanaphthalène, leucoline, ou benzo[b]pyridine, est un composant organique et hétérocyclique aromatique charcterisee par une formule chimique C9H7N [36]. Cette formule est susceptible d'être expliqué conceptuellement pareillement le résultat d'une « soudure » d'une molécule de pyridine et de benzène. C'est un liquide blanc, à forte odeur et hygroscopique. La quinoléine a une forte solubilité dans les solvants organiques mais une faible solubilité dans l'eau [37]. Il devient brun après avoir jauni en présence de lumière.

2. Decouverte des dérivés de quinoléine

En 1834, F. Runge fut le premier à extraire la quinoléine à partir du goudron de houille, une substance naturelle [38]. Runge a extrait trois huiles Blauöl ou Kyanol (, aniline ou huile bleue), Rothöl ou Pyrrol (pyrrole ou huile rouge) et Weissöl ou Leukol (nommée huile blanche) du charbon et leur a donné des noms basés sur la coloration calcaire des huiles. Charles Frédéric Gerhardt remporta une huile incolore a partir de la quinine par distillation alcaline peu après, en 1842 [39]. Apres s découverte, elle est nommée la Chinoilin (ou huile de quinine), après la changea en Chinoléine. Cela s'est avéré être le même que le Leukol de Runge, et c'est ainsi que le composé tire son nom. Parce que le charbon pouvait être utilisé pour produire de grandes quantités de ce pétrole, la chimie de synthèse a été fortement encouragée pour créer des équivalents de quinine comme la chloroquine.
La quinoléine peut également être trouvée naturellement dans les plantes Rutacées d'Amérique du Sud [40]. Il est également extrêmement rare chez les animaux et peut être trouvé chez un nombre de phasmes (groupe d'insectes de la famille des Phasmatodees) a titre d'exemple *Oreophoetes peruana* (Saussure, 1868), aussi appelés phasmes péruviens car ils sécrètent un liquide de couleur blanche fortuné en quinoléine à partir d'une paire de glandes situées sur leur prothorax lorsqu'ils sont dérangés.

3. Applications des dérivés de quinoléine

Ces derniers temps, le noyau quinoléine a rassemblé une immense quantité l'attention des chimistes ainsi que des biologistes, car c'est l'un des éléments constitutifs clés de nombreux composés naturels [21], [41]. Parmi les fragments hétérocycliques importants des organismes biologiques et intérêt pharmacologique, le cycle quinoléine est doté de diverses activités, telles qu'antituberculeuse, antipaludique, antiinflammatoire, anticancéreuse, antibiotique, antihypertenseur , les agents inhibiteurs de la tyrokinase PDGF-RTK et les agents anti-VIH [42]. Les dérivés de quinoléine sont usés dans les usages de l'alimentation, de la médecine, des catalyseurs, des colorants, des matériaux, des raffineries, de l'électronique, etc [43]. Le noyau quinoléine est présent dans de nombreux composés biologiques, par exemple antipaludiques, antimicrobiens, antimycobactériens, antidépresseurs, anticonvulsivants, anticancéreux, agents antihypertenseurs, anti-inflammatoires, et antioxydants [44]. Les dérivés de la quinoléine comptent parmi les premiers médicaments utilisés pour traiter l'amibiase [45]. Cependant, leur valeur en tant qu'agents antiseptiques [par ex. oxyquinoline et benzoxyquine ont été établies bien avant la découverte de leurs propriétés amibicides.

4. Nouvelles Méthodes de synthèse

Outre les différents protocoles utilisés pour synthétiser les dérivés de la quinoléine, il existe celui avec l'acide 4-imidazol-1-yl-butane-1-sulfonique (ImBu-SO3H) comme solvant et catalyseur en même temps via l'annulation de Friedländer. ImBu-SO3H fournit un rendement de récupération important en utilisant de l'eau même après cinq analyses. En revanche, il interagit dans la réaction et donne un bon rendement (Schéma 1) [46].

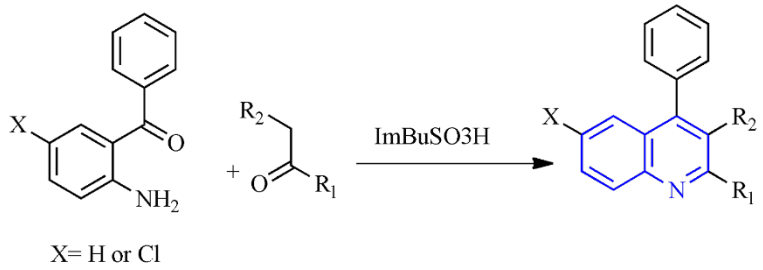


Schéma 1: ***Synthèse de quinoléine via l'annulation de Friedländer en utilisant l'acide 4-Imidazol-1-yl-butane-1-sulfonique (ImBu-SO_3H)***

Nous présentons les deux mécanismes suggérés pour l'annulation de Friedländer dans le schéma 2.

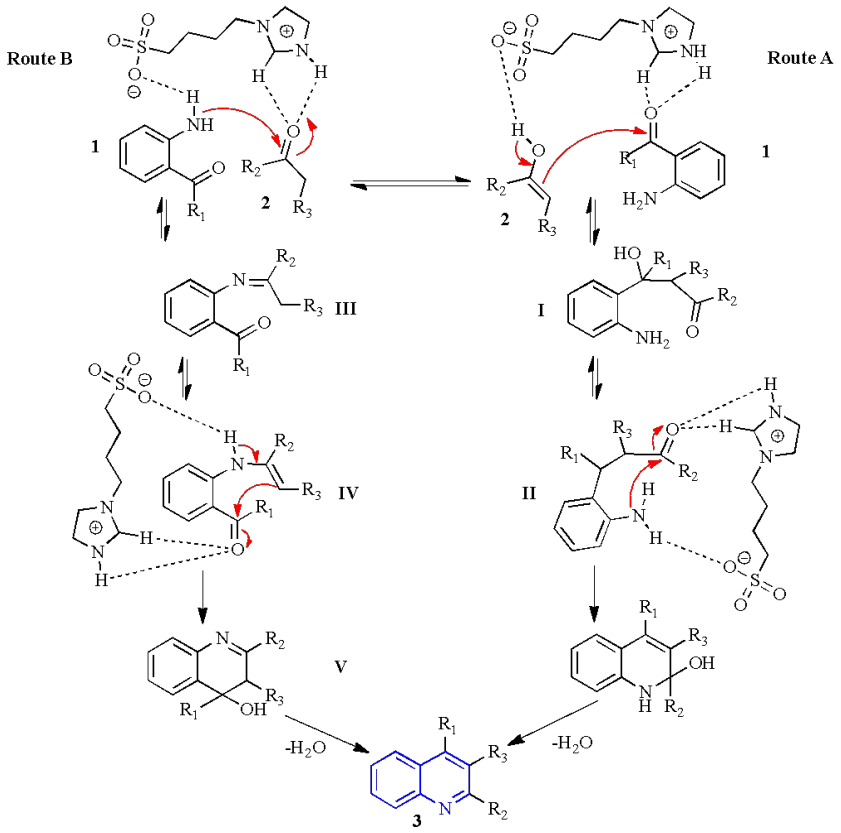


*Schéma 2 : **Les deux mécanismes de réaction possibles.***

Un autre protocole a permis la synthèse de quinoléine sous réaction de Friedländer et en utilisant la ferrite-L-cystéine, un catalyseur hétérogène magnétiquement recyclable. Les produits sont synthétisés avec un rendement élevé (81-94 %) et le catalyseur est régénéré même après dix essais consécutifs et avec une activité notable [47]. La réaction est illustrée dans le schéma 3 :

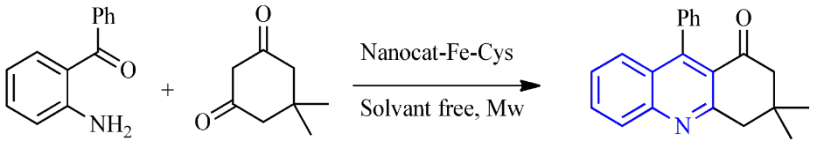


*Schéma 3:**Réaction de Friedländer catalysée par les MNP Fe_3O_4-Cys.***

[48] La synthese des dérivés de quinoléine avec des rendements élevés et une réaction en cascade avec des anilines, des dérivés d'aldéhyde et des alcynes aliphatiques. C'est en utilisant une catalyse séquentielle via Cu (I) et Au (I) dans les conditions suivantes :

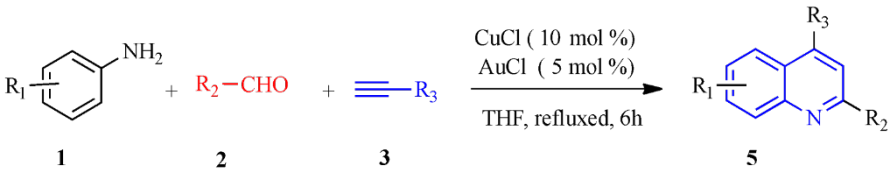


Schéma 4 : synthése des dérivés de quinoléine

Le schéma 5 décrit le mécanisme proposé pour la synthèse catalysée séquentielle de dérivés de 4-hydroxalkyl-quinoléine :

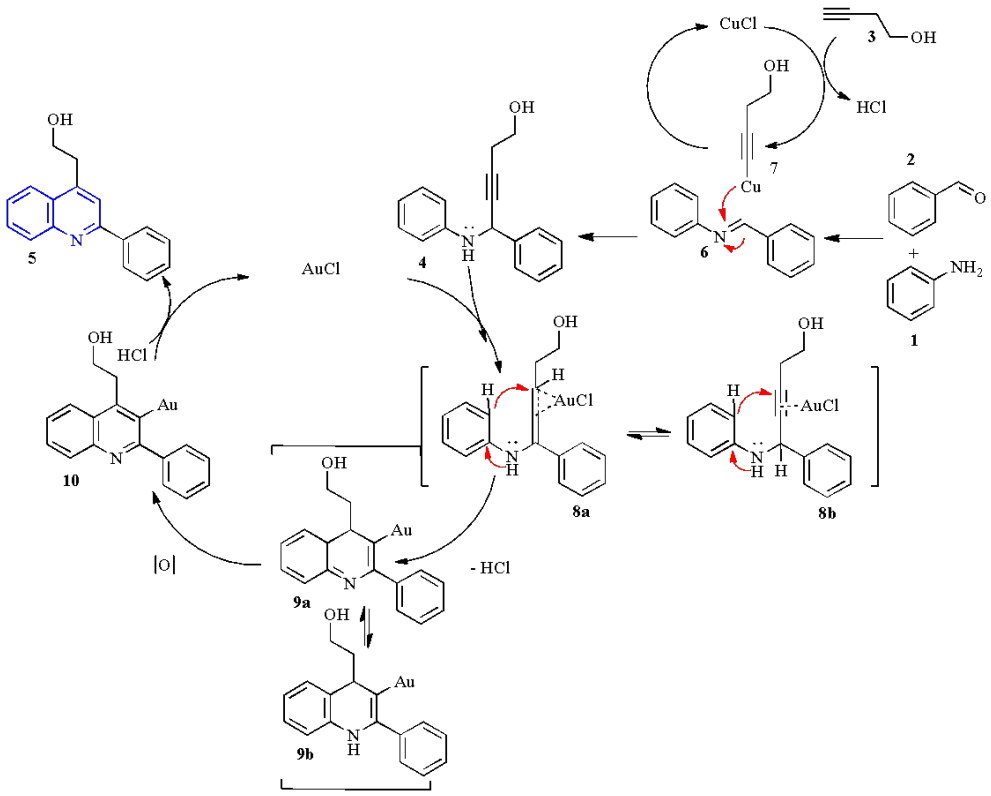


Schéma 5: Un mécanisme proposé pour la synthèse du dérivé de quinoléine.

Outre le fait que les esters carboxylates de quinoléine ont plusieurs activités importantes en raison de leurs groupes carboxyle, ils peuvent également être modifiés structurellement. [49] synthétisent ces dérivés de quinoléine avec des rendements élevés par réaction de Povarov et en utilisant des esters de N-arylalanine comme seule source de carbone, comme mentionné dans le schéma suivant :

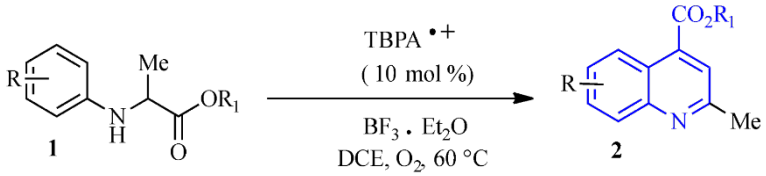


Schéma 6 : réaction de Povarov

Le mécanisme plausible de ces dérivés de la quinoléine est donné dans le schéma 6 suivant :

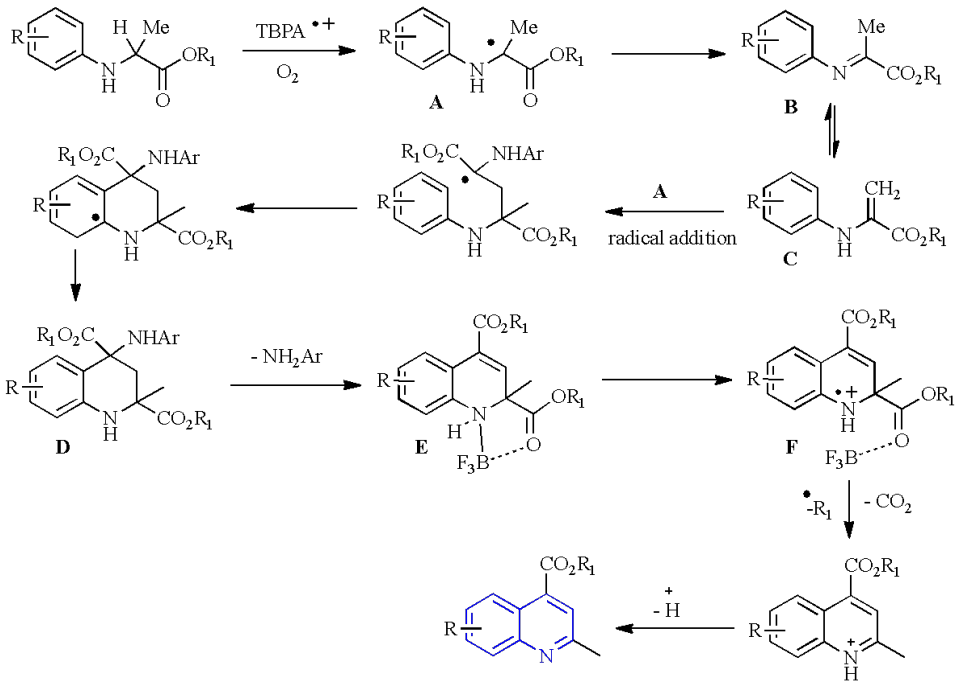


Schéma 7: ***mécanisme plausible des dérivés de quinoléine***

[49] synthétisent des sondes modulaires à base de quinoléine en deux étapes par une régiosélectivité et un excellent rendement allant jusqu'à 95 %. Ces sondes peuvent être utilisées dans trois domaines : la polarisation (1), les propriétés photophysiques (2) et la diversité structurelle (3).

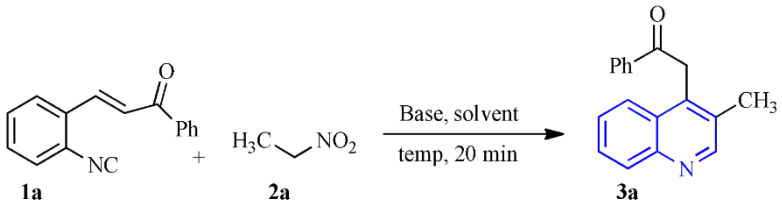


Schéma 8: [5 + 1] Annulation pour la synthèse de la quinoléine.

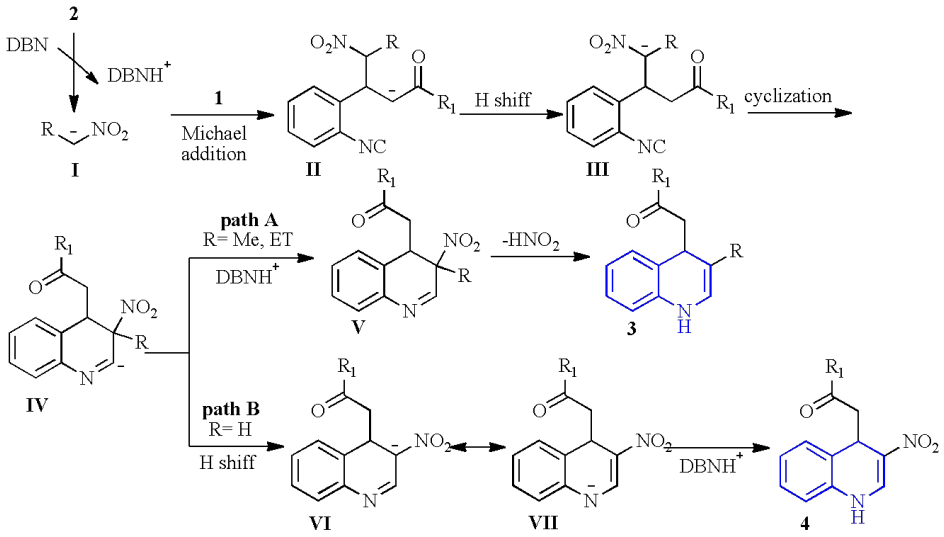


Schéma 9: Mécanisme proposé pour les dérivés de quinoléine

Les auteurs ont découvert que les dérivés de quinoléine peuvent être synthétisés par une annulation en cascade d'alcynes, d'hétérocumulènes et de sels de diaryliodonium et en utilisant un CuOTF comme catalyseur. Ce procédé permet de remporter des dérivés de quinoléine avec un bon rendement et une sélectivité exceptionnelle [50].

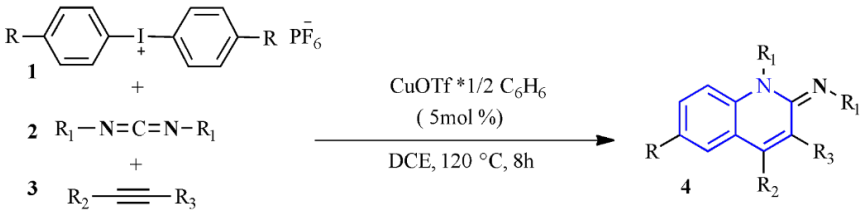


Schéma 10: Synthèse et Assemblage des dérivés à partir de quinoléine 4a−m

Afin de synthétiser de nouveaux dérivés de quinoléine ayant une activité antituberculeuse, [51] synthétisent vingt et un dérivés de quinoléine portant un cycle 1,2,4-oxadiazole. Le produit de départ est la 3-Chloro-phénylamine qui subira une synthèse en plusieurs étapes commençant par une conversion en ester diéthylique de l'acide 2-[(3-Chloro-phénylamino) -méthylène] -malonique (2) par action de l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle à 110° C. Cette dernière subira une cyclisation à 240°C pour devenir la 7-chloro-4-hydroxyquinoléine (3). Le reste de ces réactions en plusieurs étapes est illustré dans le schéma 11et 12:

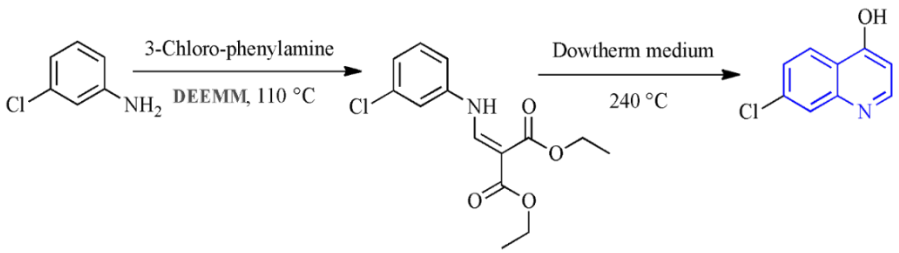


Schéma 11:

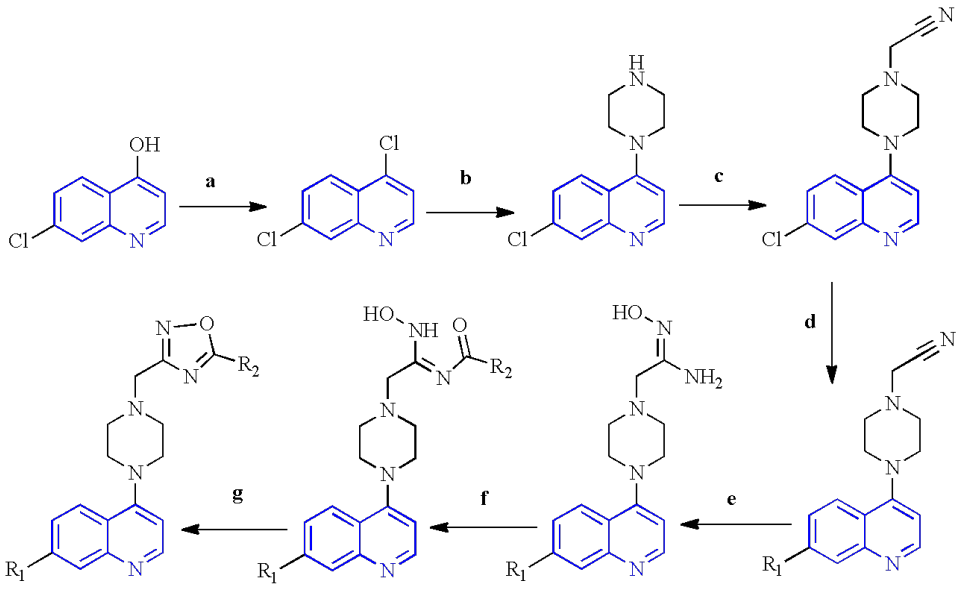


Schéma 12: ***Synthèse en plusieurs étapes de dérivés de quinoléine portant un cycle 1,2,4-oxadiazole.***

Wang et ses collaborateurs ont synthétisé des dérivés de 2-aminoquinoline en couplant des 2-vinylanilines et des isocyanides via une catalyse directe au palladium. Pour obtenir le rendement le plus élevé, il y a eu une optimisation des conditions de réaction qui ont défini le Pd $(OAc)_2$ comme catalyseur, l'Ag_2CO_3 comme oxydant tandis que le dioxane était le solvant permettant (Schéma 13) [52].

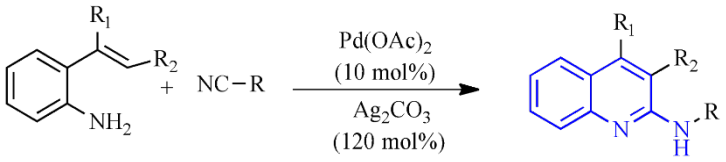


Schéma 13. Synthese de wang

Le mécanisme plausible dans le cas du couplage oxydatif de la 2-(1-Phényl-vinyl)aniline avec la tert-Butyl Isocyanidea est décrit dans le schéma suivant :

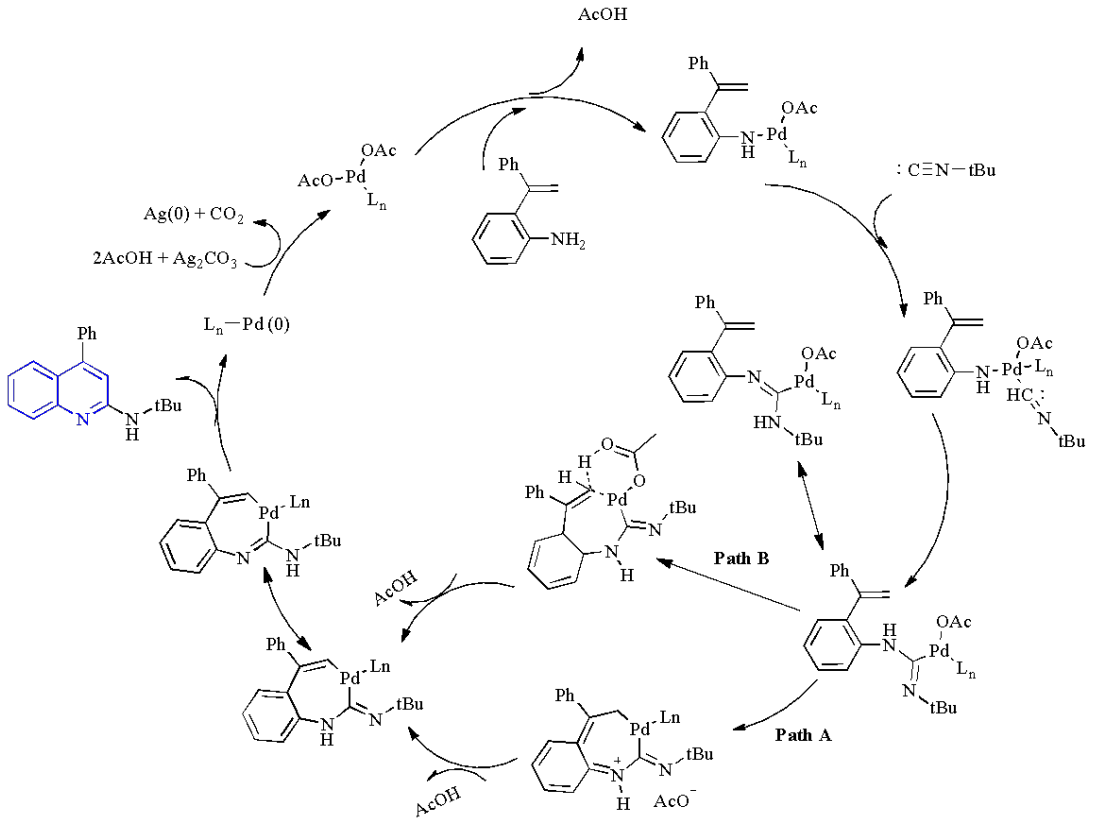


Schéma 14. Mecanisme de synthèse du couplage oxydatif de la 2-(1-Phényl-vinyl) aniline avec la tert-Butyl Isocyanidea

En outre, la réaction des 2-éthynylanilines avec un N,O-acétal conduit à la formation de dérivés de la quinoléine. Cela peut nécessiter certaines conditions telles que l'utilisation d'un catalyseur au cuivre sous reflux du 1,2-dichloroéthane pour obtenir de bons rendements. Ces conditions mentionnées dans le schéma O maximisent l'annulation [5 þ 1] catalysée par le cuivre des 2-éthynylanilines [53] :

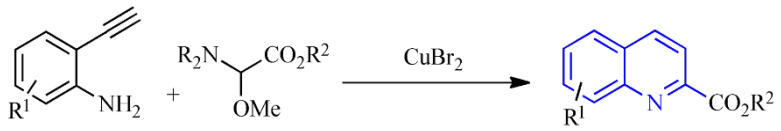


Schéma 15: réaction des 2-éthynylanilines avec le N, O-acétal

Le mécanisme est bien décrit dans le schéma suivant et indique le rôle du catalyseur du cuivre dans la cyclisation intramoléculaire :

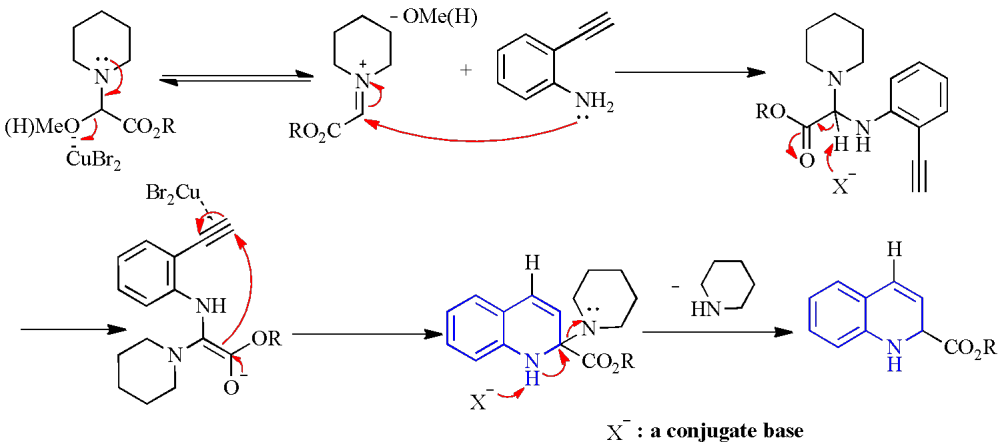


Schéma 16 : Mecanisme de synthèse

En outre, les chercheurs ont synthétisé des dérivés à partir de quinoléine polysubstitués en se basant 2-vinylanilines/2-aryl anilines et de 2-méthylquinoléines. C'est par une cyclisation due à un oxydant aérobie en présence d'un catalyseur de cuivre via une fonctionnalisation des liaisons C(sp3)/(sp2)-H comme mentionné dans le schéma O. Les produits synthétisés étaient avec de bons rendements [54].

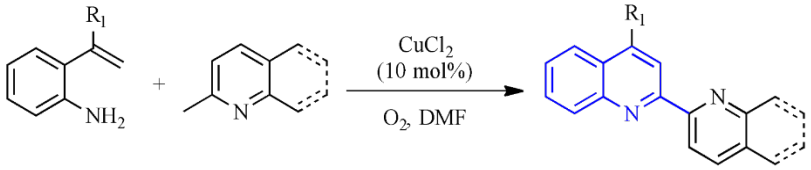


Schéma 17:.Réaction de cyclisation

Le schéma 18 présente le mécanisme plausible :

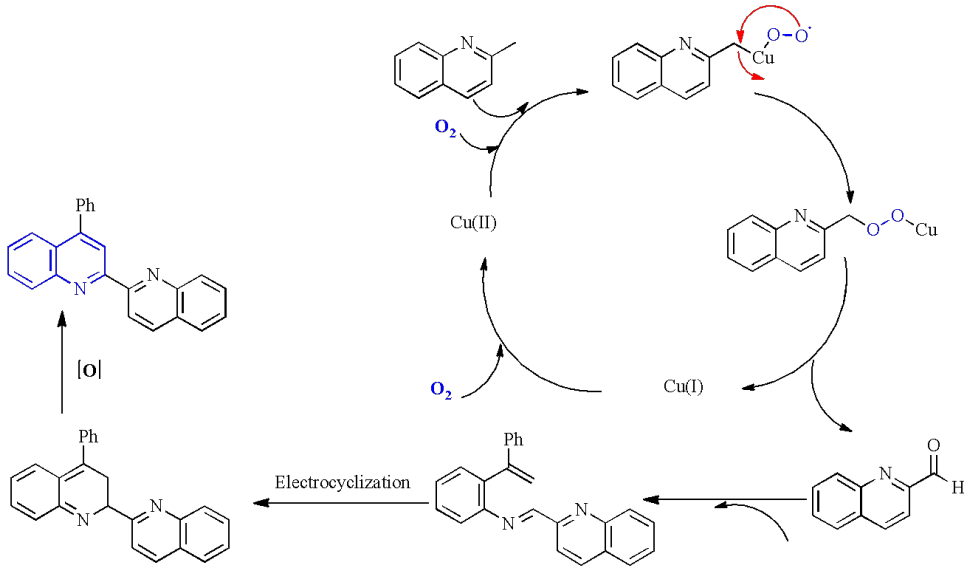


Schéma 18: Mécanisme de la réaction

Le travail présenté ici est consacré à la assemblage de dérivés a partir de la quinoléine (2a-2c) en utilisant la condensation dans l'acide acétique de dérivés d'isatine (1a-1c) à l'égard de de l'acide malonique en existence d'acétate du sodium [55].

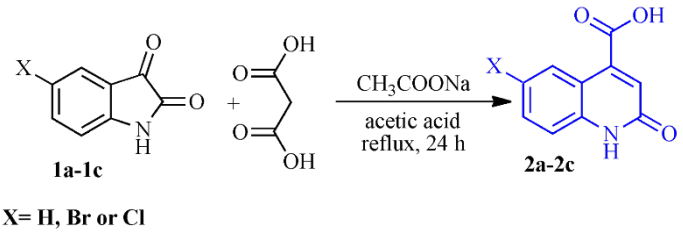


Schéma 19: Synthèse de dérivés 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate (2a-2c).

Il existe aussi des synthèses multi-composantes, comme ; Doebner et ces collaborateurs [56] qui ont utilisé une réaction avec plusieurs composants (RMC) pour synthétiser l'acide quinoléine -4-carboxylique. Ceci fait engager l'acide pyruvique, l'aniline, et un aldéhyde (voir le schéma 20).

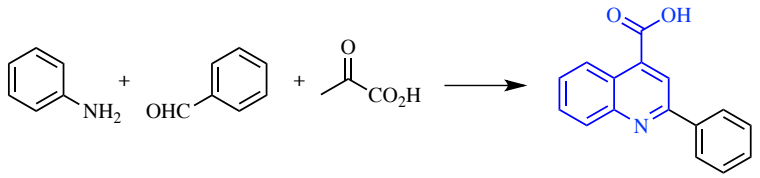


Schéma 20:* utilisation de RMC pour la s*ynthèse de l'acide quinoléine -4-carboxylique.

Le schéma 21 illustre le mécanisme de la réaction.

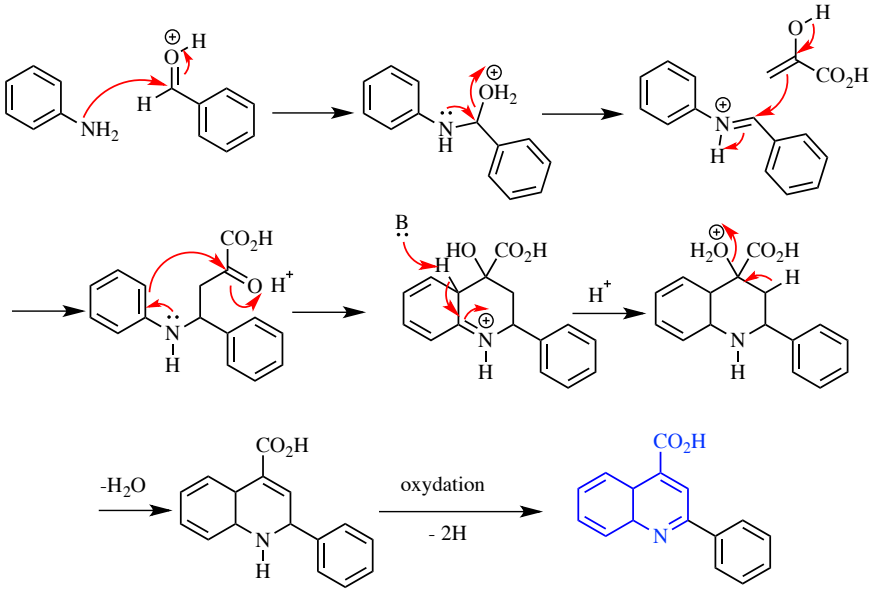


Schéma 21: Illustration du mécanisme de la réaction de Doebner.

De la même manière, Wang et ces collaborateurs [57] ont mentionné une synthèse fondamental et simple de l'acide 2-phénylquinoléine -4-carboxylique, en effectuant une réaction

multicomposants en se basant sur l'aniline, l'acide 2-oxopropionique, et le benzaldéhyde. Cette réaction est réalisée en existence des catalyseurs, en particulier de métaux rares de terre et au flux de l'eau (voir le schéma 22).

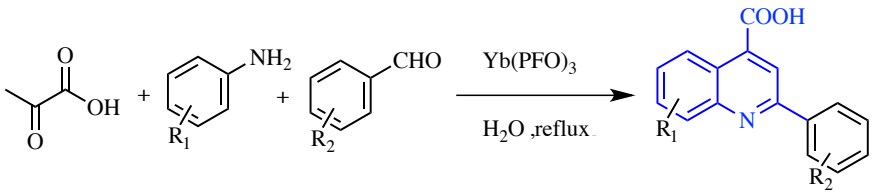


Schéma 22: Illustration de la synthèse des dérivatives de l'acide 2-phényl-quinoléine -4-carboxylique.

La synthèse de la 2-méthyl-2,4-diphényl-1,2-dihydroquinoléine a été réalisé par Hegedus et ces collaborateurs [58]. Cette réaction est réalisée en condensant l'acétophénone avec l'aniline, en présence de zéolite E_{4a} comme catalyseur (voir le schéma 23) :

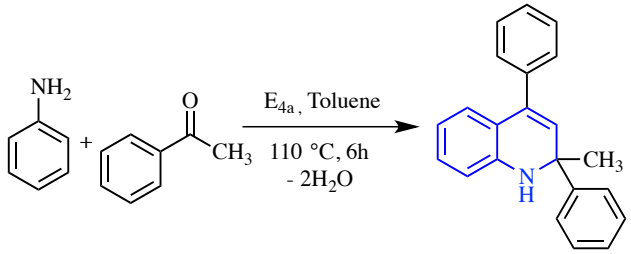


Schéma 23: Synthétisé la 2-méthyl-2,4-diphényl -1,2-dihydroquinoléine.

Zhou et ces collaborateurs [59] ont effectué la synthèse des quinoléines 2,3,4-trisubstituées. Cette reaction fait réagir des α-amino-cétones de nature aromatique sur les composants carbonylés riche en groupe méthylène, en particulier sur la position α. La réaction s'effectue en existence du nitrate d'éthylammonium (NEA) (voir le schéma 24).

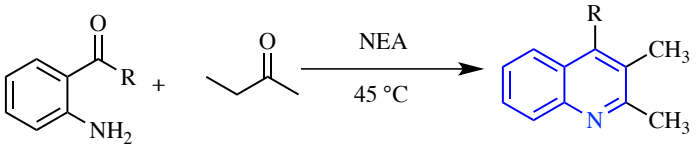


Schéma 24: Réaction de synthèse de la quinoléines 2,3,4-trisubstituées.

Ghassamipour et ces collaborateurs [60] ont rapportée une synthèse analogue. Dans ce cas, Il s'agit de l'acte de l'acétylacétate d'éthyle sur les α-amino-cétones de nature aromatique. Cependant, cette réaction nécessite le milieu aqueux et l'existence de l'acide dodécondylphosphonique (ADP) (voir le schéma 25).

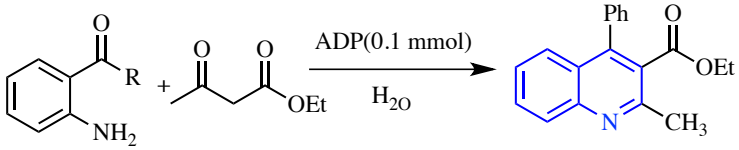


Schéma 25 : Réaction de la synthèse des quinoléines 2,3,4-trisubstituées.

De la même manière, Kouznetsov et ces collaborateurs [61] ont décrit d'une manière détaillée la synthèse des composés quinoléines succédées par un phényle sur la position 2, via la reaction de la N-phénylaldimine sur le thiother ou l'éther vinylique, en existence d'éthérate de trifluorure de bore ($BF_3.OEt_2$), dans l'objectif de conduire aux 2 phényl-tétrahydroquinoléines 4-substituées qui sont, par la ensuite, transformées en 2-phényl-quinoléine, ultérieurement distillées sous la pression restreinte et avec l'existence de l'acide tosylique (*p*-TsOH) (voir le schéma 26).

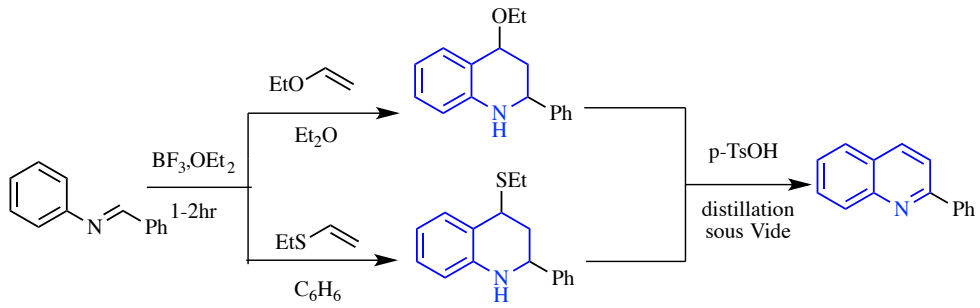


Schéma 26 : Illustration de la synthèse (reaction) de la 2-phényl-quinoléine.

Zhou et ces collaborateurs [62] ont synthétisé la 3,4-diméthyl-quinoléin-2-one en se basant sur l'action de la 2-iodoaniline sur un dérivé de l'acrylate d'alkyle. Cette réaction nécessite la présence de deux éléments l'hydrure de tributylétain (n-Bu_3SnH) et l'azobisisobutyrononitrile (AIBN) (voir le schéma 27).

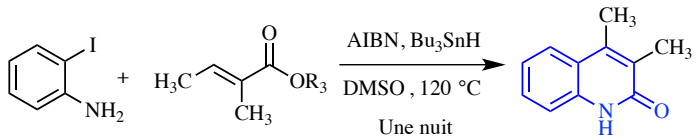


Schéma 27 : Synthèse (reaction) de 3,4-diméthyl-quinoléin -2-one.

Le schéma 29 illustre une autre voie de synthèse de ce type de quinoléine comme décrite par Wang et al [57]. Ainsi, la préparation (synthèse) des 2-phényl -4-alcoxy quinoléines a été effectuée, en réalisant des réactions, en particulier de condensation suivi par la cyclisation de la 2- (2-triméthylsilyl) éthynyl) aniline et en présence des aryl-aldéhydes. Ensuite, la réaction est favorisée par la présence de deux solvants l'acide sulfonique et le méthanol comme solvnt.

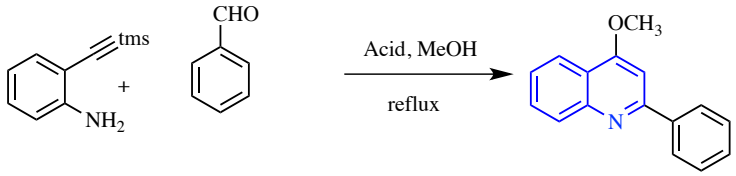


Schéma 28 : Synthèse (reaction) des quinoléines 2-phényl -4-alcoxy.

Une divergente formule de synthèse, très agissante, a été inventée par Qi et al. [63] permettant de synthétiser des quinoléines halogénées, suivant des réactions de condensation suivi de

cyclisation de doubles molécules d'*o*-haloacétophénones avec des amines primaires ou de l'urée (schéma 29).

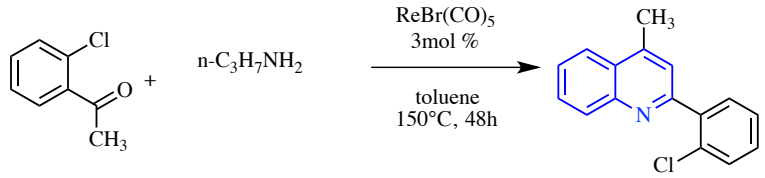


Schéma 29 : Synthèse des quinoléines halogénées.

De la même façon, Iraj et al. [64] ont retiré des quinoléines de type 2,4-disubstituées, via la condensation des 2 aminoaryl cétones remplacées par divers arylacétylènes, sous les conditions du micro-onde. Celle-ci necessite la présence de catalyseurs assisent de cobalt de type $K_5CoW_{12}O_{40},3H_2O$ (voir le schéma 30).

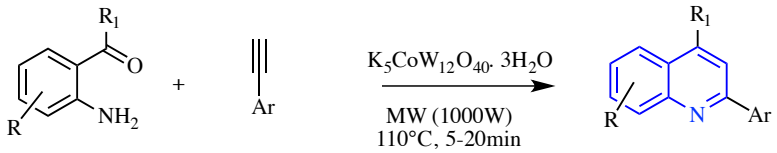


Schéma 30 : Synthèse (reaction) des quinoléines 2,4-disubstituées.

Kowsari et ces collaborateurs [65] ont synthétisé une suite de quinoléines avec de bons rendements**.** La réaction est basée sur une seule étape, elle fait réagir l'isatine et des méthylcétones à des répétitions ultrasons entre 20 et 50 kHz par voie ultrason. Ils ont utilisé des liquides ioniques basiques (LIB) dans des environnements aqueux comme illustre dans le schéma 31.

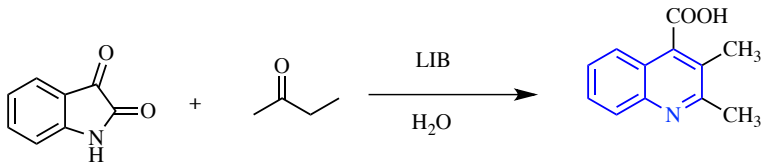


Schéma 31 : Synthèse de quinoléines à partir de l'isatine.

De la même manière, Zografos et ces collaborateurs [66] ont remporté des analogues d'alcaloïdes de la quinoléine, aussi en une seule étape. Ils ont utilisé l'aldol de Mukaiyama comme précurseur, et ils ont exploité la grande réactivité des anhydrides ou des lactones (schéma 32).

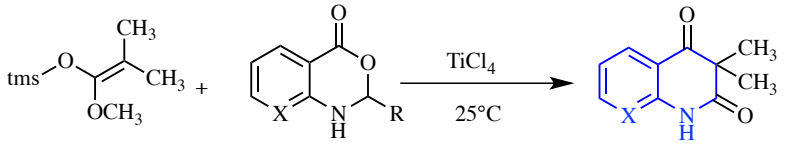


Schéma 32 : Réaction de synthèse d'analogues conforme d'alcaloïdes de la quinoléine.

De la même façon, variables quinoléines 2-aryloxy-3 et 2-alcoxy-substituées, sont préparées par Zhao et ces collaborateurs [67]. Ces auteurs ont utilisé la condensation d'isocyanures d'*o*-

alkynylaryle à l'égard des phénols ou alcools. Cette réaction nécessite la présence du 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane (DABCO) comme illustré dans le schéma 33.

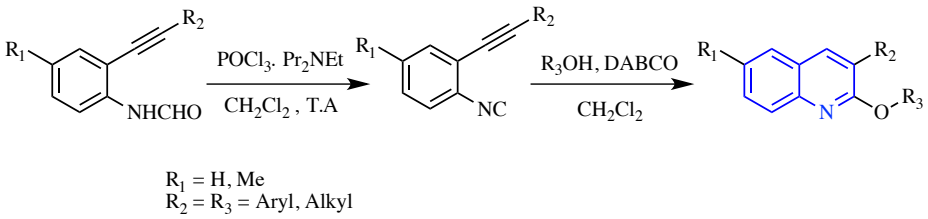


Schéma 33 : Synthèse de quinoléines 2-alcoxy et 2-aryloxy -3-substituées.

Il est important de noter que Sarma et ces collaborateurs [68] ont procuré une nouvelle approache pour la synthèse de nouveaux et originaux dérivatives de la quinoléine 2,4-disubstituée, en se basant sur la réaction entre les phénylacétylènes et les 2-aminoaryl cétones. La réaction est réalisée en présence d'une somme de trifluorométhanesulfonate de zinc comme cataliseur, dans l'hexafluorophosphate de 1-hexyl-3- méthylilmidazolium (hmim)PF_6. Également, des résultats semblables ont été examinés, en existence du trifluorométhanesulfonate d'indium (III) ($In(CF_3SO_3)_3$), sous l'effet d'irradiation par le micro-onde et sans présence d'un solvant [69] (schéma 34).

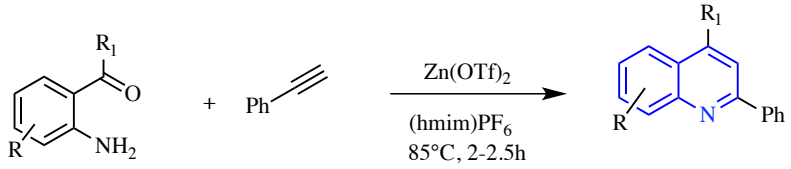


Schéma 34 : Réaction de synthèse de dérivés nouveaux de la quinoléine 2,4-disubstituée sous l'irradiation microanodes.

Wang et al. [70] ont décrit une autre voie pour la synthèse d'une longue série de 2-méthylquinoléines. Ils ont mis en place une cyclisation oxydante de type Wacker comme expliqué dans le schéma 35).

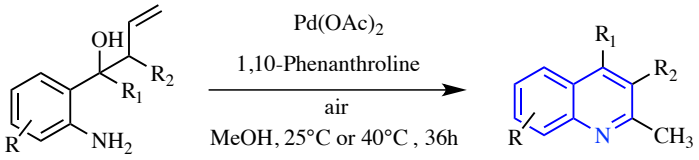


Schéma 35: Synthèse d'une série de 2-méthylquinoléines.

De la même approche, Martinez et ces collaborateurs [71] ont remis une nouvelle methode pour la synthèse des dérivés de la quinoléine poly-substitués. Ces auteurs en fait réagir des cétones avec des alcools 2-aminobenzyliques, et la réaction est réalisée en présence de base et le piège hybride, en particulier de la benzophénone (schéma 36).

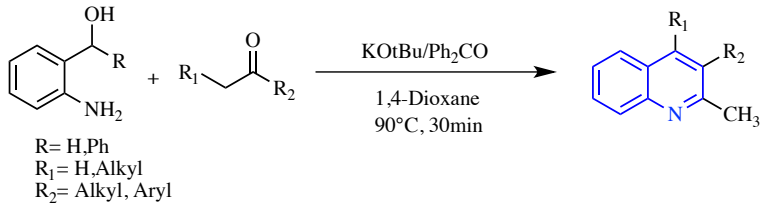


Schéma 36: Reaction de synthèse des dérivés de la quinoléine poly-substitués.

Chen et ces collaborateurs [72] ont inventé une méthode originale, nouvelle et efficace pour la synthèse de quinoléines 2,4-disubstituées. Elle se base sur la cyclisation de 2-iodoanilines à l'égard de des alcynyl aryl cétones et a l'existence du catalyseur, dans leur cas le nickel. Ensuite, les produits sont conquis avec de bons rendements (voir le schéma 37).

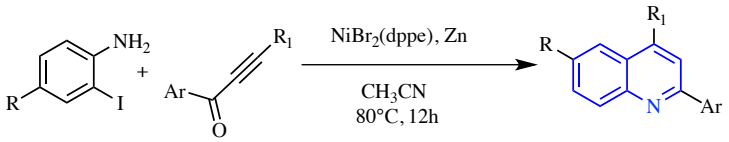


Schéma 37: Synthèse de quinoléines 2,4-disubstituées.

Au cours de leurs recherches sur les methodes de synthèse des quinoléines, Horn et ces collaborateurs [73] ont accompli la condensation des cétones α,β-insaturées avec des dérivés de l'acide *o*-aminophénylboronique (une mutation de la synthèse classique de Skraup-Doebner-Von Miller). Cette méthode dévoile un avantage qu'elle peut se développer dans des conditions alcalins, plutôt que dans des exigences vigoureusement acides (voir le schéma 38).

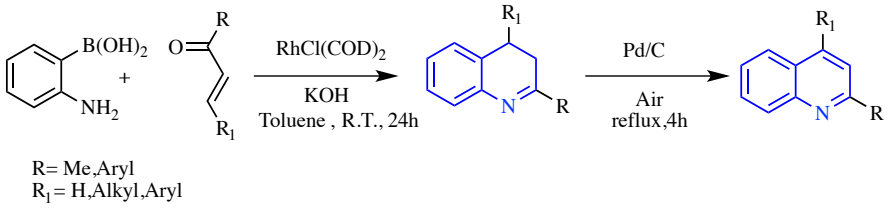


Schéma 38: Réactions de condensation des cétones α,β-insaturées avec les dérivés de l'acide o-aminophénylboronique.

Gao et ces collaborateurs [74] ont réalisé la synthèse des dérivés de la quinoléine par la condensation du 1-(1-(allyl-oxy) prop-2-ynyl)benzène(1,6-ényne) avec des chlorures de benzimidoyle. La reaction est effectuée via le couplage de Sonogashira et catalysé au palladium comme illustré dans le schéma 39.

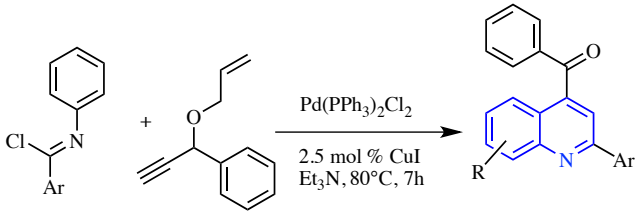


Schéma 39 : Réaction du Couplage de la Sonogashira.

Huo et al. [75] ont développé une autre méthode pour la synthèse des dérivés de la quinoléine, en se basant sur le 1-azido-2- (2-propynyl) benzène. La réaction est réalisée à température ambiante et en présence de réactifs électrophiles dans le nitrométhane (CH_3NO_2) et de grandeurs catalytiques d'$AuCl_3$ / $AgNTf_2$ dans le THF à 100 °C. Les composés quinoléiniques sont obtenus exclusivement et quantitativement comme expliqué dans le schéma 40.

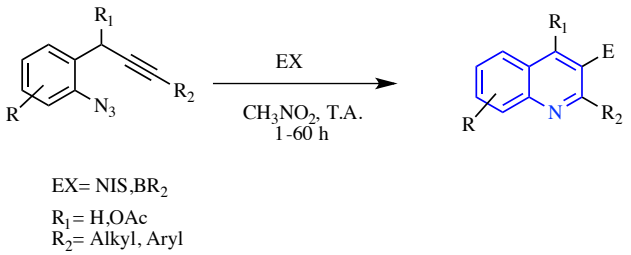


Schéma 40 : Réaction de la synthèse des dérivés de la quinoléine, en se basant sur le 1-azido-2- (2-propynyl) benzène.

Dernièrement, Kowsari et Mallakmohammadi et ces collaborateurs [65] ont synthétisé (préparation) des dérivés de la quinoléine par le traitement de l'isatine (LI) à l'égard de des méthylcétones aromatiques. Les auteurs ont utilisé des liquides ioniques à des fréquences ultrasonores entre 20 et 50 kHz et en milieu aqueux. Ensuite, la présence de fonctionnalités sur le noyau de la quinoléine est captivante du fait des apparentes transformations dont elles peuvent faire l'objet. En outre, la réaction inventée par Niementowsky et al. [76], une version de la réaction développée par Friedländer, agrée d'accéder à des quinoléines prospère des fonctions ester ou hydroxyle comme presenté dans le schéma 41.

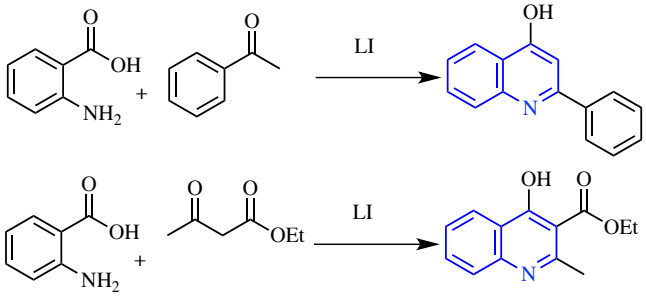


Schéma 41 : Synthèses de quinoléines possédant des fonctions hydroxyle ou ester.

Il important de noter que l'emploi d'un amide facilite la synthèse du noyau quinoléine [77]**.** Ce type des réactions a été employé dans le amplification du savoirs pour les synthèses modernes [78], et comme principale étape dans une diversité des synthèses [79]. Après, les quinoléines -3-formylées, ainsi synthétisées, forment des précurseurs attirants. En outre, l'analyse des données de bibliographie, montre que l'usage du réactif de Vilsmeier ($POCl_3$/DMF) facilite l'introduction droite du groupe formyle sur le motif pyridinique de la quinoléine, et

qu'exclusivement trois voies sont restituées. Par exemple, Amaresh et ces collaborateurs [80] ont réalisé la réaction entre le réactif de *Vilsmeier* et la 2- azidoacétophénone dans l'objectif de préparer la 2-diméthylamino -4-chloro-3-formylquinoléine. Cependant, les résultats ont montré un faible rendement (35%). Dans une autre étude, Ashok et al. [81] ont accédé aux dérivés de la quinoléine-3- carbaldéhyde coursiers d'atomes de chlore en situations 2 et 4, à partir des dérivés de l'isoxazole, en particulier le 5-hydroxy-3-aryloxazole durement accessibles. La réaction d'Otto Meth-Cohn et ces collaborateurs [82] qui forme la méthode de synthèse la plus usée et la plus aboutée pour la préparation de cette classe de composants. Cet approche comporte à préparer des quinoléines riche en atome de chlore a l'emplacement 2 et un groupe formyle, nitrile ou alkyle, en position 3, par effet du réactif de Vilsmeier ($POCl_3$/DMF) sur les correspondants anilides. Les solvants et le rapport $POCl_3$/DMF utilisés incitent la structure de la quinoléine accomplie, comme monttré sur le schéma 42.

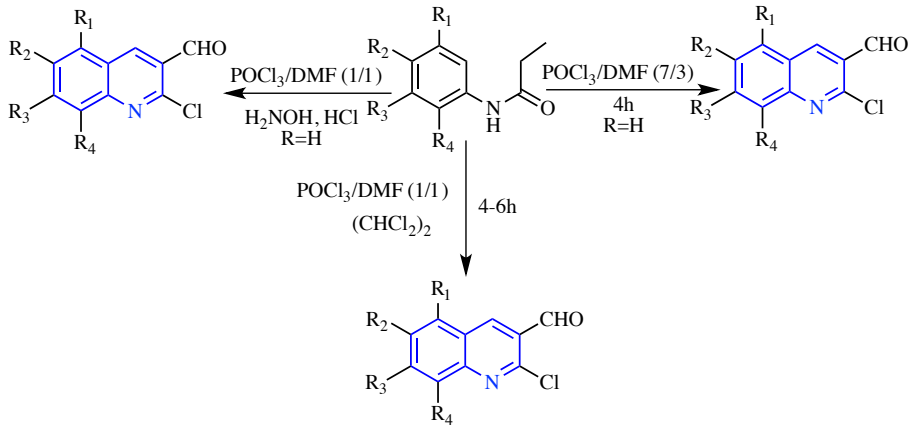


Schéma 42 : Synthèses (reaction) de quinoléines substituées.

D'un autre sens, les réactions similaires effectuées sous l'irradiation du micro-onde par Paul et ces collaborateurs [83] s'exécutent dans une durée de réaction trop brève avec des rendements tolérables. Subséquemment, cette approche de synthèse forme, donc, une voie simple, fondamental et efficace aux dérivés de la 2-chloroquinoléine -3-carbaldéhyde en se basant sur des composés dérivés de l'aniline. Celle-ci s'effectue sous action du réactif de Vilsmeier (7$POCl_3$/3DMF) sur les dérivés du *N*-phénylacétamide. Ces derniers sont préparés par l'addition de l'acétate de sodium et de l'anhydride acétique, ensuite par une hydrolyse acide comme illustré dans le schéma 43.

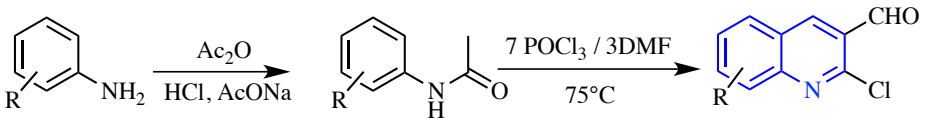


Schéma 43 : Synthèse de dérivés de la 2-chloroquinoléine -3-carbaldéhyde.

Le schéma 44 présente le mécanisme de synthèse de ces dérivés.

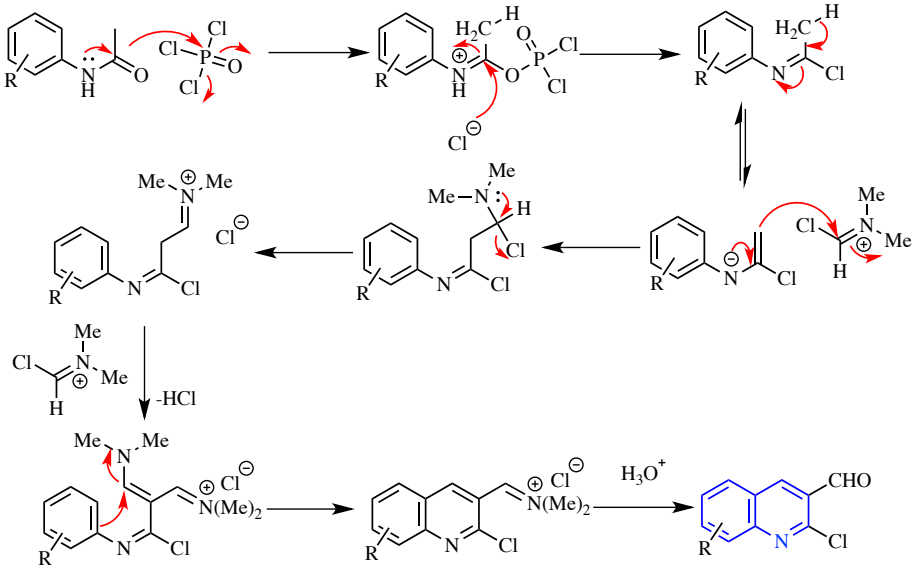


Schéma 44 : Mécanisme de Synthèse de dérivés de la 2-chloroquinoléine -3-carbaldéhyde.

De la même manière, pour la synthèse d'alkylquinoléines, Friedländer et ces collaborateurs [84] ont mis en jeu la condensation des *o*-acylanilines (d'*o*-aminobenzaldéhyde) avec des cétones (ou des aldéhydes) ayant un groupe méthylène en position α, menant selon le milieu employés (acide ou basique), les conditions expérimentales, à des alkylquinoléines diversement substituées (voir le schéma 45)

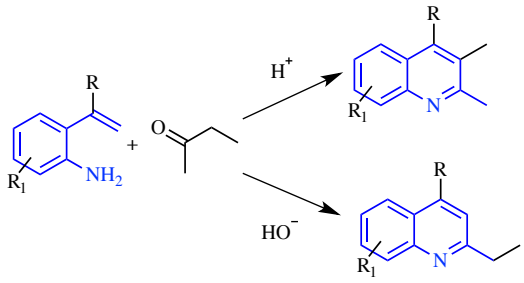


Schéma 45 : Synthèse d'alkylquinoléines différemment substituées.

5. Les activités de la quinoléine

La quinine, par exemple extraite de l'écorce de la partie racinaire séchée de la plante *Cinchona succiruba* (Rubiaceae), est concédée comme le remède le plus active contre la malaria et elle est utilisée comme agent antiparasitaire [85]. En forme de chlorhydrate, la quinine est bien absorbée par l'intestin grêle et elle agit à la fois en traitement et en prévention du paludisme. En plus, la quinine est préposée pour le traitement de certaines affections cardiaques en agissant sur la circulation sanguine coronarienne [86], [87]**.** Elle possédant aussi des propriétés vasodilatatrices spécifiques [86] presentees dans la Figure 1.

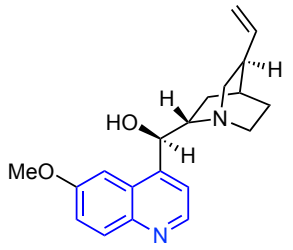


Figure 1 : Quinoléine naturelle : Quinine

En 1833, Henry et Delondre ont décelé la quinidine, un énantiomère de la quinine, prodiguant les mêmes possessions pharmacologiques. En outre, ce composé influence en tant que stabilisateur du rythme cardiaque. Elle appartenant à la première classe des anti-arythmiques au sein de la famille [88]. De la même manière, la quinidine étroit l'entrée de sodium dans les canaux des cellules, en diminuant ainsi la rapidité de la dépolarisation cellulaire. En effet, la quinidine est employée comme substance anti-arythmique, où le sulfate de quinidine est précisément employé pour le traitement des tachycardies et les troubles d'arythmie [87]. (Figure 2)

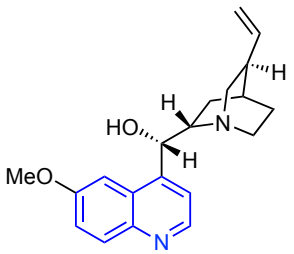


Figure 2 : *Quinoléine naturelle : Quinidine.*

Les luotonines sont des alcaloïdes quinoléiques nouveaux, ils se présentent sous une structure pyrroloquinazolinoquinoléine et ils ont été isolés de la partie supérieure de la plante *Peganum nigellastrum*. Cette dernière est largement employée en médecine chinoise pour soulager les inflammations et les rhumatismes. Ensuite, la luotonine a prouvé un effect cytotoxique vis-à-vis des cellules P-300 [89] (Figure 3).

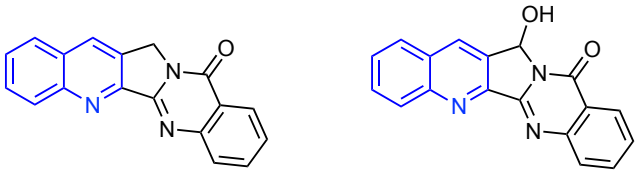


Figure 3 : *Composés quinoléiques extraits de la plante Peganum nigellastrum : luotonin.*

La Méfloquine [90] met sur le marché en 1971, sous le nom de LARIAM, enchaine à la classe des quinoléines méthanoliques. Bien qu'elle ait été efficace en tant que médicament pour la prévention du paludisme, elle a rencontré une forte résistance, entraînant des effets secondaires indésirables (Figure 4)

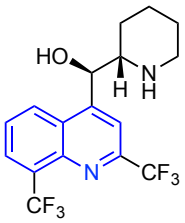


Figure 4 : *Méfloquine.*

Différents composés antimalariques ont été développés avec succès, parmi lesquels la primaquine et la chloroquine· La chloroquine, découverte en Allemagne en 1939, s'est avérée être un traitement antipaludique efficace, ciblant certains plasmodiums [91]. (Figure 5)

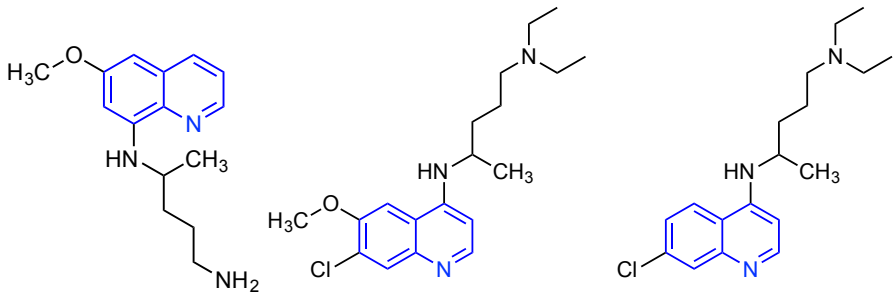


Figure 5 : *Dérivés de la quinoléine.*

Le chloroquinaldo, issu de la 8-hydroxyquinoléine, démontre des activités antibactériennes [92], Parmi ses dérivés, le Nibiol (8-hydroxy-5-nitroquinoléine)[92] et le 5,7-dichloro-2-méthyl-8-quinolinol sont employés pour traiter les infections dans l'appareil urinaires [92]. (Figure 6)

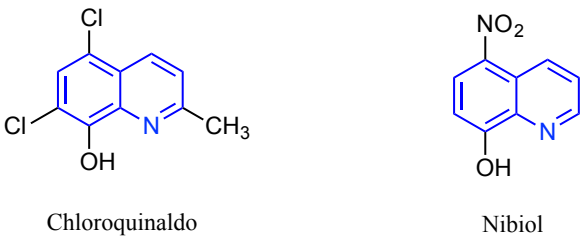


Figure 6 : *Dérivés de la 8-hydroxyquinoléine.*

La broxyquinoléine a été synthétisée en se basant sur la bromation du 5-formyl-8-quinolinol, puis employée en tant qu'agent désinfectant [93]l. (Figure 7)

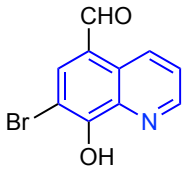
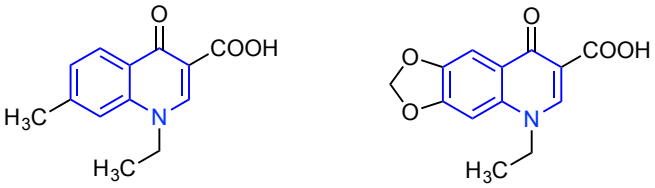


Figure 7 : *Broxyquinoléine.*

Parmi les quinolones les plus puissantes, on retrouve l'acide nalidixique, l'un des premiers composés biologiquement actifs découverts. Ce composé ainsi que ses dérivés, comme l'acide oxolinique, présentent une activité antibactérienne contre certaines souches telles que *l'Escherichia coli* ou la *Proteus Entérobactérie* [94](Figure 8).



L'acide nalidixique L'acide oxolinique

Figure 8 : *Quelques dérivés de la quinoléine à activité antibactérienne démontrée.*

La 2-méthylquinoléine, présente également un caractère anesthésique (Figure 9)

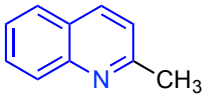


Figure 9 : *2-méthylquinoléine.*

La camptothécine (CPT) est un composé penta-cyclique initialement extrait de la plante Camptotheca acuminata [95]. Elle démontre des propriétés anti-tumorales et anti-leucémiques notables [96] en agissant via un mécanisme d'action singulier [97]: elle inhibe sélectivement la topo-isomérase I, une enzyme essentielle impliquée dans des processus vitaux de la cellule tels que la réplication, la recombinaison, la transcription et la réparation de l'ADN.

Le dopotécan (TPT), dérivé de la camptothécine et commercialisé sous le nom d'Hycamtin, est utilisé pour traiter le cancer de l'ovaire [98] ainsi que le cancer du poumon à petites cellules [99](figure 9).L'irinotécan (CPT-11) est un dérivé hémi-synthétique de la camptothécine, ayant démontré une activité anti-tumorale significative contre les tumeurs solides humaines. En plus d'être efficace sur des xéno-greffes de tumeurs chez la souris, il montre également une activité dans le traitement des cancers du côlon et du poumon chez l'enfant[89].

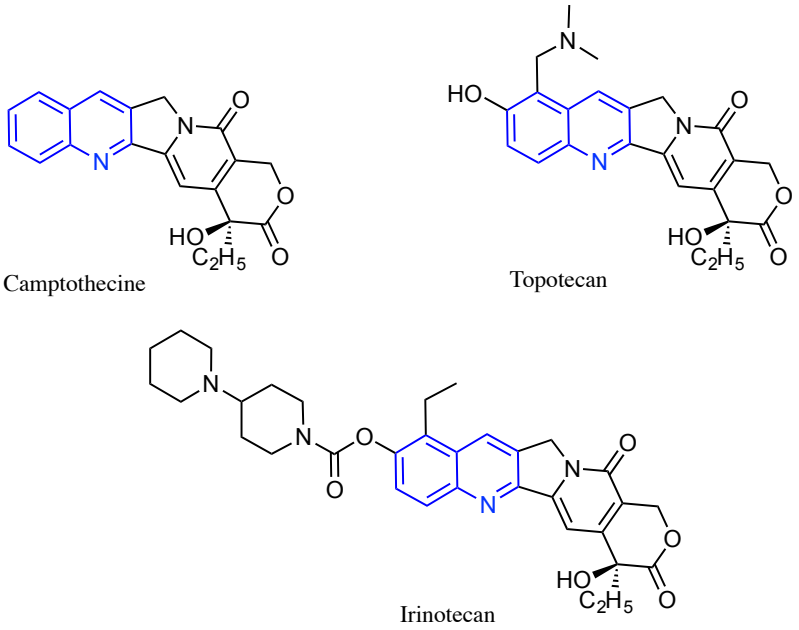


Figure 10 : *Quelques dérivés de la Camptothécine à activité démontrée.*

La floctafénine [100](Idarac) est classée parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Son principal inconvénient réside dans le risque allergique qu'elle comporte. Ce médicament est prescrit pour traiter temporairement les douleurs légères à modérées. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la production des substances chimiques contribuant à la douleur et à l'inflammation. (Figure 11)

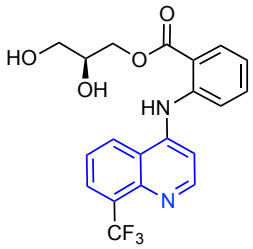


Figure 11 : *Floctafénine.*

Parmi les nombreuses molécules bioactives de cette catégorie, on peut mentionner la lomefloxacine, un antibiotique puissant capable de résister à certains microbes insensibles à la pénicilline et aux céphalosporines [101]. L'irloxacine [102], quant à elle, associe le noyau quinolone au système pyrrolique ; agissant comme un inhibiteur de l'ADN gyrase, elle présente également des propriétés antibactériennes significatives (Figure 12).

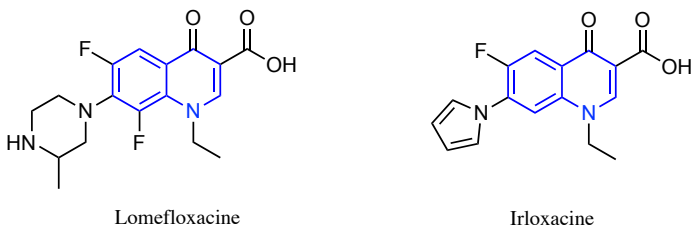


Figure 12 : *Quelques dérivés de la quinoléine bioactive.*

Le Yatrène est décrit comme un antiseptique efficace [103] (Figure 13)

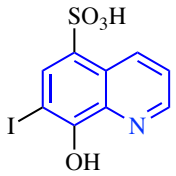


Figure 13 : *Yatrène.*

L'amascrine, par exemple, possède des propriétés anti-tumorales notables, particulièrement vis-à-vis des cellules cancéreuses P-388 et L-12104 (figure 14).

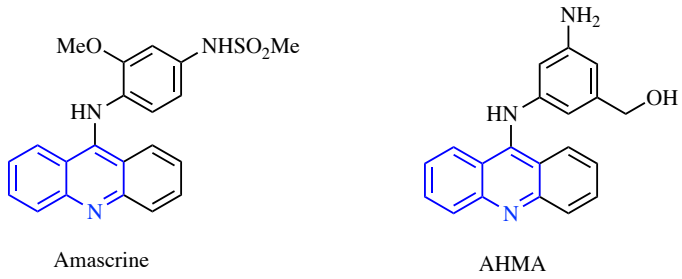


Figure 14 : *Quelques dérivés de la quinoléine à activité antitumorale.*

Cette molécule agit en inhibant l'activité enzymatique des topoisomérases de type II, enzymes impliquées dans le processus de réplication de l'ADN [104]. D'autres dérivés tel que le AHMA (en tests cliniques), dont le cycle aniline est substitué en *méta* par un groupement hydroxy-méthyle, est plus stable et moins toxique que l'amascrine [105].

La 7-nitro-8-méthyl-4-[2'-(pipéridine) éthyl] - aminoquinoléine [106]· Il s'agit de l'alkyl-aminoquinoléine de synthèse qui a montré une activité inhibitrice de la pompe d'efflux bactérienne *AcrAB-TolC* de *l'Entérobactérie aérogènes EA27*. (Figure 15)

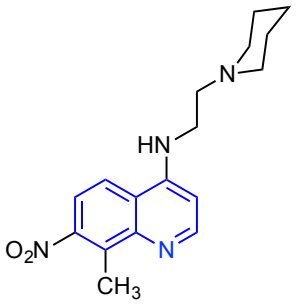


Figure 15 : *7-nitro-8-méthyl-4-[2'-(pipéridine) éthyl] -aminoquinoléine.*

Le tiliquinol [107] connu sous le nom (INTETRIX) est un antiamibien de contact, l'action amœbicide de contact s'exerce sur les *trophozoïtes d'Entamœba histolytica*, forme minuta et forme kystique. (Figure 16)

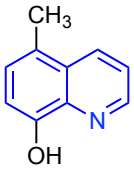


Figure 16 : *Tiliquinol.*

L'écorce de *Galipea longifolia,* contient toute une série de composés à noyau quinoléique (12 produits ont été isolés). Elle est utilisée sous forme de cataplasme dans le traitement de certaines lésions de la peau, dont la leishmaniose cutanée [108] (figure 17).

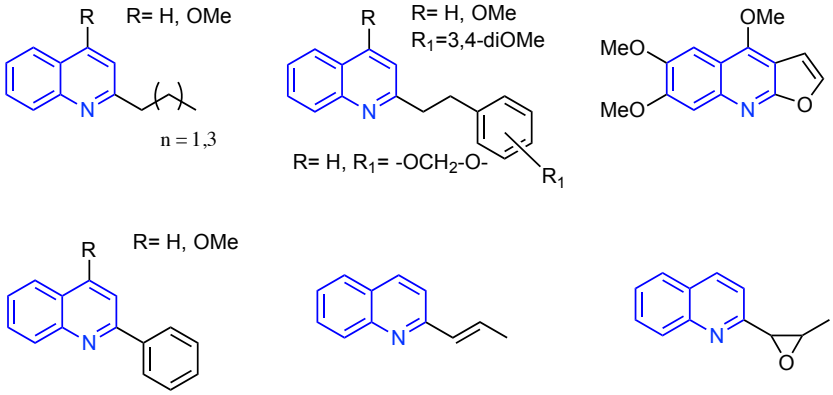


Figure 17 : *Composés quinoléiques extraits de l'écorce de Galipea longifolia.*

La clamoxyquine est un médicament anti-diarrhéique et antiamibien [109]. elle a été utilisée dans la médecine vétérinaire pour traiter le saumon de l'infection avec le parasite *myxozoan, Myxobolus cerebralis*. (Figure 18)

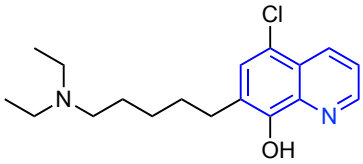


Figure 18 : *Clamoxyquine.*

Le 2-méthyl-3-[(2E) -3-phénylprop-2-enyl] quinoléin-4-ol [109], présente une activité anti-leishmania. (Figure 19)

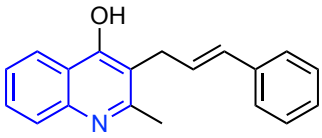


Figure 19 : *2-méthyl-3-[(2E) -3-phénylprop-2-enyl] quinoléine-4-ol.*

PARTIE II: SYNTHESE ET APPLICATIONS

Chapitre 1: Synthèse, élucidation de la structure, analyse de la surface de Hirshfeld, DFT, docking moléculaire et simulation Monte Carlo de nouveaux dérivés de quinoléine-4-carboxylate.

Chapitre 1: Synthèse, élucidation de la structure, analyse de la surface de Hirshfeld, DFT, docking moléculaire et simulation Monte Carlo de nouveaux dérivés de quinoléine-4-carboxylate.

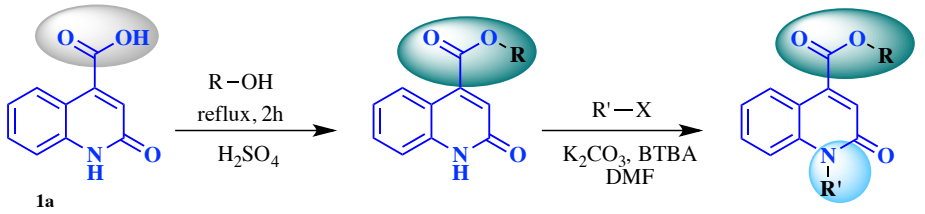
Auteurs: Sonia Hayani, Aravazhi Amalan Thiruvalluvar, Yassir Filali Baba, Youssef Kandri Rodi, Sundaram Muthunatesan, Fouad Ouazzani Chahdi, Joel T. Mague, Brahim El Ibrahimi, El Hassane Anouar, Nada Kheira Sebbar, El Mokhtar Essassi.
Journal: ***Journal of Molecular Structure***.

Introduction

L'importance des composés hétérocycliques en pharmacologie a suscité beaucoup d'intérêt ces dernières années. Notamment, les molécules hétérocycliques contenant de l'azote apparaissent comme un support particulièrement intrigant en chimie industrielle, en chimie organique synthétique et en médecine. De même, les molécules qui le composent sont très bénéfiques en raison de leur large éventail de rôles biologiques. Parmi les activités pharmacologiques qu'ils ont démontrées figuraient des propriétés antituberculeuses, antivirales, antifongiques, antivirales, anti-inflammatoires, antihypertensives, analgésiques, cardiovasculaires et autres. De plus, le squelette cyclique de la quinoléine peut être trouvé dans une variété de produits naturels, en particulier dans les alcaloïdes comme l'aspidospermidine, la néocryptolépine, l'isodomesticine et la camptothécine. Une grande variété de plantes aromatiques et thérapeutiques contient ces produits chimiques. De plus, il est largement utilisé dans la synthèse de molécules synthétiques possédant un large éventail de propriétés pharmacologiques. Cela a conduit au développement de nombreuses méthodes conventionnelles et de pointe pour créer ce type de squelette. Il est intéressant de noter que les techniques de synthèse du 4-carboxylate d'alkyle quinoléine à partir de substrats facilement disponibles n'ont pas reçu beaucoup d'attention dans la littérature. Dans cette étude, nous nous intéressons à la procédure en trois étapes de production de composés hétérocycliques azotés condensés à noyau quinoléine.

I. Alkylation des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique.

1. Stratégie de fonctionnalisation de la fonction acide COOH (réaction d'estérification)



1a

2a : R= CH_2CH_3
3a : R= $ClCH_2CH_3$
4a : R= $CH_3CH_2CH_2CH_2$
5a : R= C_6H_{11}

2b : R= CH_2CH_3 , R'= CH_3
2c : R= CH_2CH_3 , R'= $CH_2CH{=}CH_2$
2d : R= CH_2CH_3 , R'= CH_2COOEt
3b : R= $ClCH_2CH_3$, R'= CH_3
3c : R= $ClCH_2CH_3$, R'= $CH_2CH{=}CH_2$
3d : R= $ClCH_2CH_3$, R'= CH_2COOEt
4a : R= $CH_3CH_2CH_2CH_2$, R'= CH_3
4a : R= $CH_3CH_2CH_2CH_2$, R'= $CH_2CH{=}CH$
4a : R= $CH_3CH_2CH_2CH_2$, R'= CH_2COOEt
5a : R= C_6H_{11} , R'= CH_3
5a : R= C_6H_{11} , R'= $CH_2CH{=}CH$
5a : R= C_6H_{11} , R'= CH_2COOEt

R-OH : OH-CH_2CH_3 , OH-$ClCH_2CH_3$, HO-$CH_3CH_2CH_2CH_2$ or HO-C_6H_{11}
R'-X : I-CH_3 , Br-$CH_2CH{=}CH$ or Br-CH_2COOEt

1. Réaction d'estérification :

On fait réagir les dérivés de **l'acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoléine-4-carboxylique 1a** avec différents alcools R-OH, en présence de l'acide sulfurique concentré comme catalyseur : Le mélange a été porté à reflux pendant 2 heures. La réaction d'estérification des dérivés de l'acide conduit aux différents esters (2a-5a) avec de bons rendements.

1. Accès sélectif aux diverses combinaisons de substrats

Le groupe acide carboxylique du produit 2a a été converti en groupe ester, ensuite on fait réagir les composés avec différents agents alkylants (Iodure de méthyle, bromure d'allyle et le bromoacétate d'éthyle) dans des conditions catalysées par transfert de phase en utilisant du K_2CO_3 comme base et du BTBA comme catalyseur dans le DMF à température ambiante pour produire une grande variété de composés différemment substituées.

Les structures de tous les composés hétérocycliques de quinoléine générés ont été étudiées par RMN ^1H et RMN ^{13}C . De plus, les structures des composés 2b, 3c, 4a, et 4d ont été vérifiées par diffraction des rayons X sur monocristal et en appliquant des calculs théoriques DFT au niveau théorique B3LYP/6-311G (d, p) pour anticiper les données spectroscopiques correspondantes et les coordonnées de la matrice Z. À l'aide de l'outil Auto-Dock Vina, une étude d'amarrage moléculaire (Docking) a été menée pour examiner les modèles de liaison des composés nommés avec les cibles d'inhibiteurs de la banque de données sur les protéines (PDB : 1M17-EGFR kinase). Ces composés ont été étudiés plus en détail à l'aide de calculs DFT et d'études de surface de Hirshfeld.

L'analyse cristallographique des composés 2b, 3c, 4a et 4d obtenus par réactions d'alkylation et d'estérification a confirmé leur structures (Fig. 1). Il est intéressant de noter que le composé 2b cristallise dans le système orthorhombique (P_{nma}) ; les composés 3c et 4d cristallisent dans le système monoclinique (P21/n & P21/c), et le composé 4a cristallise dans le système triclinique.

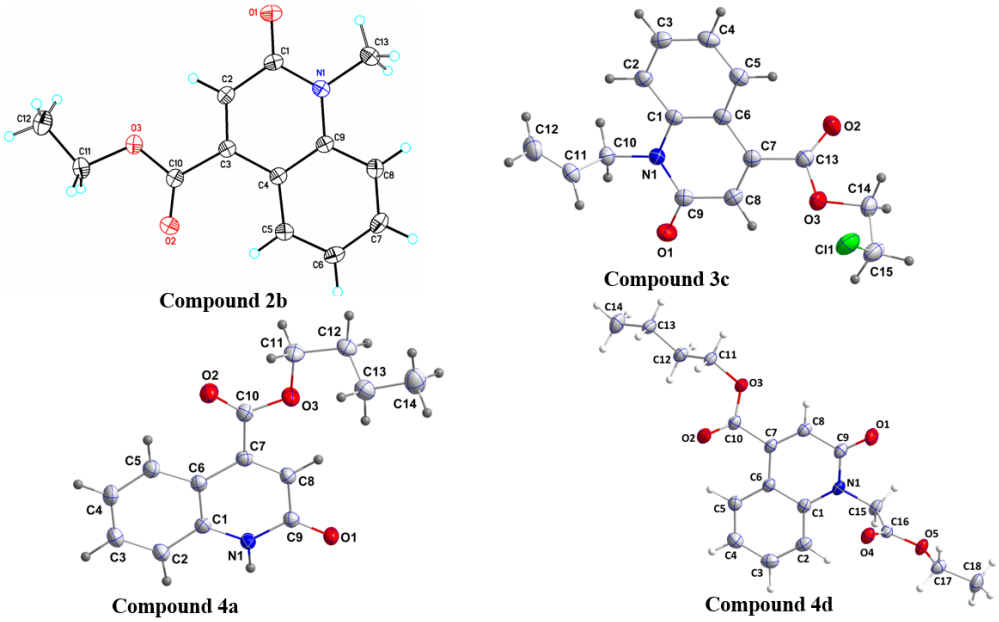


Figure 20: ORTEP des composés 2b, 3c, 4a et 4d

Les longueurs et angles de liaison calculés pour les structures optimisées des composés 2b, 3c, 4a et 4d ont été obtenus au niveau théorique en utilisant la méthode DFT/B3LYP 6-31G(d,p).

Les longueurs et les angles de liaison calculés se sont avérés assez compatibles avec ceux observés expérimentalement par rayons X.

Les longueurs de liaison C9=O1 dans les groupes oxo-dihydroquinoléine ont été calculées/observées à 1,230/1,2356(15), 1,227/1,2478(14) et 1,230/1,2346(13) Å pour les composés 3c, 4a et 4d respectivement, et les longueurs de liaison C1=O1 à 1,230/1,231(2) Å pour 2b.

D'autre part, examinons certains angles de liaison importants dans le groupe oxo-dihydroquinoléine. Les angles de liaison C1—N1—C9 et O2—C10—O3 ou O2—C13—O3 (pour 3c) ont été calculés à 123,18° et 122,82° (pour 2b), 123,08° et 123,31° (pour 3c), 125,12° et 122,98° (pour 4a) et 123,41° et 123,32° (pour 4d), respectivement.

Par exemple, les angles de liaison C1—N1—C9, O1—C1—N1 et O1—C1—C2 ont été calculés à 122,7(2), 120,9(2)° et 122,9(2)°, respectivement, pour la N-éthyl, N-(3-trifluorométhylphényl)-(1-éthyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4)-carboxamide.

Les longueurs et angles de liaison sont généralement compatibles avec des structures similaires dans la littérature.

Les spectres RMN expérimentaux du carbone 13 (^{13}C) et du proton (^{1}H) des nouveaux composés synthétisés de 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate (2b, 3c, 4a et 4d) ont été déterminés en utilisant les solvants chloroforme ($CDCl_3$) et DMSO, avec le TMS (tétraméthylsilane) comme référence standard. Comme décrit dans la section méthodologie, les déplacements chimiques prédits ont été obtenus dans le cadre de la méthode GIAO à partir des géométries optimisées de 2b, 3c, 4a et 4d au niveau de théorie B3LYP/6-31G(d,p). Les effets de solvatation ont été pris en compte de manière implicite en utilisant IEFPCM.

Exemples de Spectroscopie RMN ^{1}H : 2a

a. ***Action d'éthanol***

Le spectre RMN ^{1}H du composé **2a** révèle un signal sous forme d'un triplet à 1.35 ppm des trois protons $–CH_3$. On peut voir vers 4.39 ppm un quadruplet correspondant aux deux protons $-CH_2$ éthyléniques. On peut dévoiler la présence du groupement -NH- à 12.14 ppm. Pour les autres protons aromatiques, ils sortent toujours à peu près entre 6.89 et 8.06 ppm (figure 21).

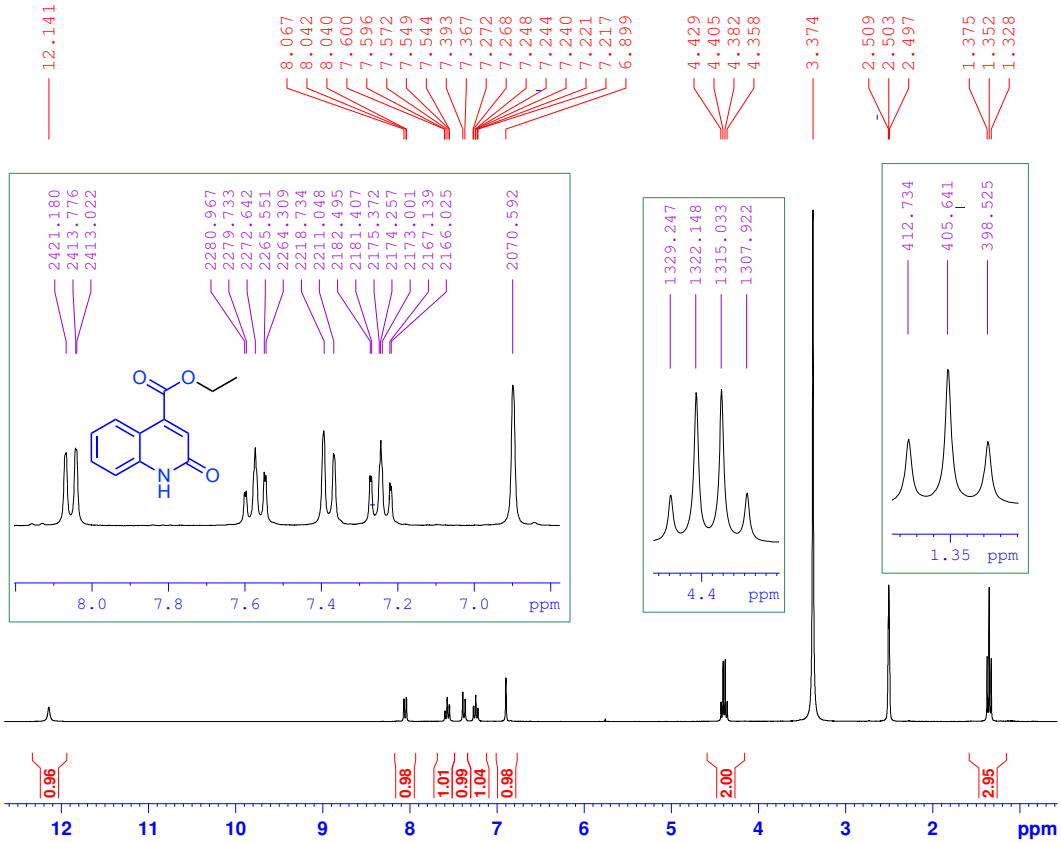


Figure 21 : *Spectre RMN ^{1}H du composé* ***2a*** *($DMSO_{d6}$).*

Spectroscopie RMN ^{13}C : 2a

Le spectre RMN ^{13}C du composé **2a** révèle la présence d'un signal à 14.38 ppm attribuable au groupement méthylique. On observe également un signal correspondant au carbone de – CH_2 éthylénique qui sort vers 62.36 ppm. Ainsi on peut voir les deux groupements carbonyles -C=O vers 161.27 et 165.51 ppm (figure 22).

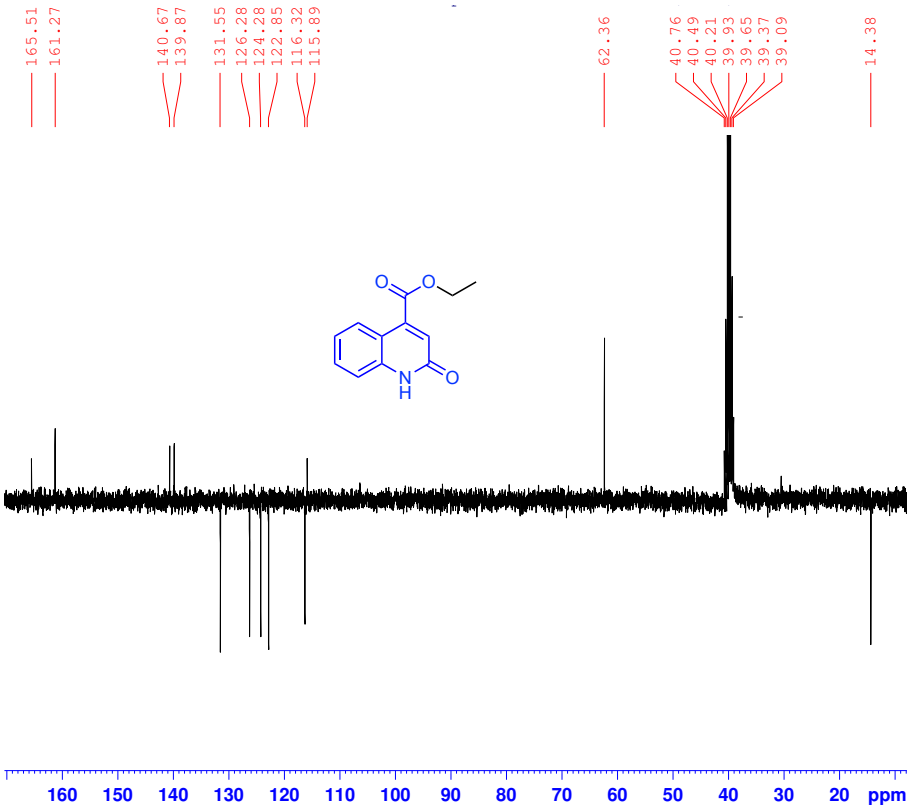


Figure 22 : *Spectre RMN ^{13}C du composé* ***2a*** *($DMSO_{d6}$).*

Les déplacements chimiques expérimentaux du ^{13}C et du ^{1}H-NMR de 2b, 3c, 4a et 4d sont relativement bien reproduits, avec des coefficients de corrélation compris entre 99,5 et 99,8 % pour le ^{13}C-NMR et entre 94,5 et 99,2 % pour le ^{1}H-NMR, comme indiqué dans l'article.

D'une part, les meilleures reproductions des déplacements chimiques du ^{1}H-NMR pour 2b, 3c, 4a et 4d ont été trouvées pour H2, H11, H12 et H8, avec des variations par rapport à la valeur expérimentale de 0,02, 0,06, 0,01 et 0,01 ppm, respectivement. Les meilleures reproductions des déplacements chimiques du ^{13}C-NMR pour 2b, 3c, 4a et 4d ont été trouvées pour C12, C4, C4 et C5, avec des variations par rapport à la valeur expérimentale de 3,61, 1,83, 0,50 et 0,69 ppm, respectivement.

Il est à noter que les déplacements chimiques expérimentaux du ^{13}C et du ^{1}H-NMR de 2b, 3c, 4a et 4d sont entièrement compatibles avec ceux rapportés dans la littérature pour des composés similaires.

II. Application et étude Théorique

1. La Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, pour Density Functional Theory)

Selon la théorie de Fukui, l'analyse des orbitales moléculaires frontalières, à savoir HOMO (orbitale moléculaire occupée la plus haute) et LUMO (orbitale moléculaire non occupée la plus basse), peut fournir des informations significatives pour comprendre la réactivité de la molécule. À cette fin, l'énergie de HOMO et de LUMO, ainsi que les paramètres pertinents de la structure électronique, ont été calculés et répertoriés.

De plus, la répartition des dernières orbitales sur le squelette moléculaire des dérivés nouvellement développés est présentée dans la Fig. 4. Comme on peut le constater, les densités de HOMO des molécules 2b, 3c, 4a et 4d sont essentiellement réparties sur la fraction oxo-dihydroquinoléine. En revanche, la LUMO est située à la fois sur cette fraction et sur les substitutions extra-ester (Fig. 4). Typiquement, le type d'orbite HOMO est reconnu comme un donneur d'électrons tout au long d'une réaction chimique, bien que le type d'orbite LUMO soit un accepteur d'électrons [38]. En vertu de ce fait, l'énergie de HOMO est associée au potentiel d'ionisation, tandis que l'énergie de LUMO est liée à l'affinité électronique de la molécule. L'écart entre les énergies de LUMO et HOMO, noté $\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$ et appelé énergie de bande interdite, est un autre paramètre électronique fondamental qui décrit la réactivité chimique intrinsèque de la molécule. À cet égard, une molécule avec une plus petite ΔE est moins stable (c'est-à-dire plus réactive) qu'une autre avec une ΔE plus élevée. Conformément aux valeurs obtenues dans le Tableau 5, le composé 4a (ΔE = 4,025 eV) est moins stable, c'est-à-dire plus réactif, que les autres composés étudiés. Les valeurs plus basses d'énergie de bande interdite pour les composés 2b, 3c et 4d par rapport à 4a peuvent principalement être dues à la stabilité du type d'orbite HOMO dans ces molécules par rapport à la dernière (Fig. 4). De plus, en utilisant l'énergie de HOMO et de LUMO, nous pouvons déduire des indicateurs clés supplémentaires de la réactivité globale tels que la mollesse (ζ), la dureté chimique (η), l'indice d'électrophilicité (w), l'affinité électronique (A), le potentiel d'ionisation (I) et le potentiel chimique électronique (μ). Par exemple, il ressort du Tableau 5 que la dureté chimique (η) des composés synthétisés est ordonnée comme suit : 3c < 2b ≈ 4d < 4a, ce qui confirme que 4a est plus dur (c'est-à-dire plus stable) que les composés 2b, 3c et 4d. L'analyse des différents

indicateurs de réactivité globale souligne la moindre réactivité du composé 4a par rapport aux autres dérivés synthétisés.

2. Les résultats de docking moléculaire avec la protéine 1M17

Le processus d'amarrage moléculaire (Docking) est un programme qui examine les interactions et les mouvements lors de la liaison entre une petite molecule le ligand et une macromolecule la protéine. Ici, Le docking moléculaire est une méthode très importante pour comprendre les interactions de liaison entre une petite molécule (un ligand) et un récepteur protéique. Cette méthode de conception de médicaments est exceptionnellement fiable, rentable et permet un gain de temps. Les composés 2b, 3c, 4a et 4d sont des hétérocycles de quinoléine, et ces types de molécules ont une importance médicinale et pharmacologique profonde, c'est pourquoi nous avons entrepris une étude de docking moléculaire basée sur l'in silico. Initialement, nous avons optimisé les molécules de ligand avec le niveau de théorie B3LYP/6-31G(d,p), et les structures optimisées ont été utilisées pour l'analyse de docking. Pour déterminer la cible, les structures optimisées des ligands ont été soumises à la prédiction de cible Swiss Target; la littérature connexe a également été utilisée. Nous avons obtenu la protéine cible EGFR kinase (ID PDB : 1M17). Cette structure de protéine cible a été extraite de la Protein Data Bank. Les molécules d'eau, les cofacteurs et les ligands dans la structure cible ont été retirés. Les structures du ligand et de la cible ont été préparées avec le logiciel gratuit PyRx 0.8. La meilleure pose de liaison pour chaque composé a été prédite à l'aide du programme PyRx 0.8, comme indiqué dans les Fig. 5 (a), Fig. 6 (a), Fig. 7 (a) et Fig. 8 (a) de l'article . Le score de docking (en kcal/mol) pour 2b, 3c, 4a et 4d est respectivement de -7.0, -6.9, -6.8 et -7.0. Le score de liaison suggère que tous les composés présentent une affinité de liaison similaire contre la protéine EGFR kinase. Les interactions protéine-ligand ont été obtenues à l'aide du logiciel gratuit Discovery Studio Visualizer (DSV) 2020, comme cela peut être facilement observé sur les Fig. 5, 6, 7 et 8.

3. La Surface De Hirshfeld

La synthèse de nouveaux composés basés sur la 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate (2a-5d) a été rapportée en utilisant des réactions d'estérification et d'alkylation. Leurs structures ont été élucidées par spectroscopie RMN et confirmées, dans le cas des composés 2b, 3c, 4a et 4d, par la technique de cristallographie aux rayons X. Les déplacements chimiques observés des atomes de carbone 13C et 1H-NMR de 2b, 3c, 4a et 4d sont relativement bien reproduits en utilisant la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G(d,p) avec des coefficients de corrélation compris entre 99,5 et 99,8% pour la RMN du carbone 13C et entre 94,50 et 99,2% pour la RMN

du proton 1H. De plus, les paramètres géométriques structuraux aux rayons X de 2b, 3c, 4a et 4d sont relativement bien reproduits dans le cadre de la méthode B3LYP/6-31G(d,p). Les surfaces de Hirshfeld sont utilisées pour confirmer l'existence d'interactions intermoléculaires dans les composés 3c, 4a et 4d.

Conclusion

Une étude de docking moléculaire révèle que les modes de liaison entre 2b, 3c, 4a et 4d et les acides aminés de la kinase EGFR sont thermodynamiquement favorables, et on peut s'attendre à ce que les composés synthétisés aient une capacité d'inhibition efficace de la kinase EGFR. Parmi les dérivés nouvellement développés, il était prévu que 4d pourrait agir comme un composé anticorrosion approprié pour le fer et le cuivre dans des milieux acides et neutres, respectivement. En revanche, la tendance inverse est prédite pour 3c. De plus, des capacités de protection plus précises sont prédites dans des solutions acides que dans des solutions neutres.

Chapitre 2: Nouveaux alkyl (cyclohexyl) 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylates: synthèse, structure cristalline, caractérisation spectroscopique, analyse de la surface de Hirshfeld, études de docking moléculaire et calculs DFT

Chapitre 2: Nouveaux alkyl (cyclohexyl) 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylates: synthèse, structure cristalline, caractérisation spectroscopique, analyse de la surface de Hirshfeld, études de docking moléculaire et calculs DFT

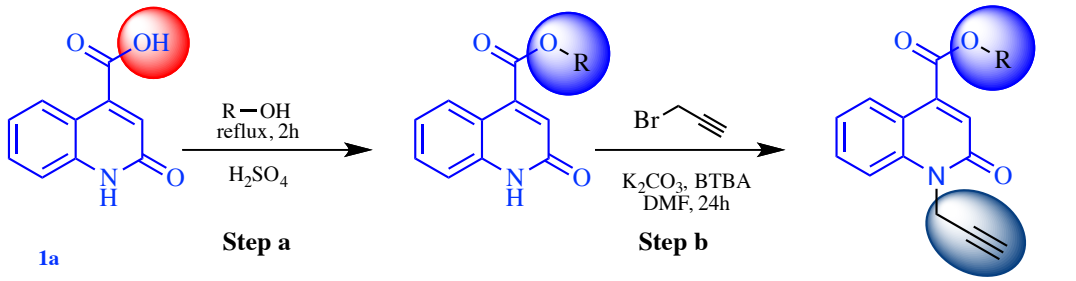
Auteurs: Sonia Hayani, Yusuf Sert, Yassir Filali Baba, Fouad Benhiba, Fouad Ouazzani Chahdi, Fatim-Zahra Laraqui, Joel T. Mague, Brahim El Ibrahimi, Nada Kheira Sebbar, Youssef Kandri Rodi, El Mokhtar Essassi.

Journal: ***Journal of Molecular Structure***

Introduction

En raison de l'importance médicinale de la plupart des composés hétérocycliques, en particulier ceux contenant de l'azote, comme les dérivés de la quinoléine, la chimie hétérocyclique a attiré d'avantage d'attention ces dernières années. Les dérivés de la quinoline ont un large éventail d'effets biologiques, tels que des capacités antibactériennes, anti-inflammatoires, antihypertensives, antibiotiques et anticorrosion. De plus, ils sont considérés comme des échafaudages cruciaux pour la création de nouveaux composés potentiellement utilisés en médecine.

I. Estérification et alkylation par le bromure de propargyl



Dans la continuité de nos travaux de recherche dédiés à l'étude des réactions d'O- et N-alkylation impliquant des dérivés de quinoléine. Nous rapportons ici la synthèse et la structure cristalline de plusieurs composes dérivés du 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate, obtenu par la réaction d'estérification suivie d'une alkylation par le bromure de propargyl comme réactif alkylant en utilisant la catalyse par transfert de phase (PTC), Les structures moléculaires et cristallines des substances citées en titre, ont étaient étudier par la technique de surface de Hirshfeld. Les résultats expérimentaux des structures moléculaires et cristallines à l'état solide sont comparés aux résultats obtenus à l'aide de calculs de théorie fonctionnelle de la densité (DFT), effectués au niveau B3LYP/6-311G(d,p), (JE)

1. Les structures Cristallines des dérives de la 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate : 3a, 3b, 3c and 3d.

L'analyse cristallographique des dérivés de la 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate, notamment des composés 3a, 3b, 3c et 3d obtenus par réaction d'alkylation pour obtenir des produits dialkylés et la confirmation de la structure des composés sont présentées dans la Figure 32 et le Tableau 1, respectivement. Il est intéressant de noter que les composés 3a et 3c cristallisent dans le système triclinique (P-1); le composé 3b cristallise dans le système monoclinique (P1) et le composé 3d cristallise dans le système orthorhombique (P 212121). Les données cristallographiques ont été attribuées aux numéros de dépôt CCDC.

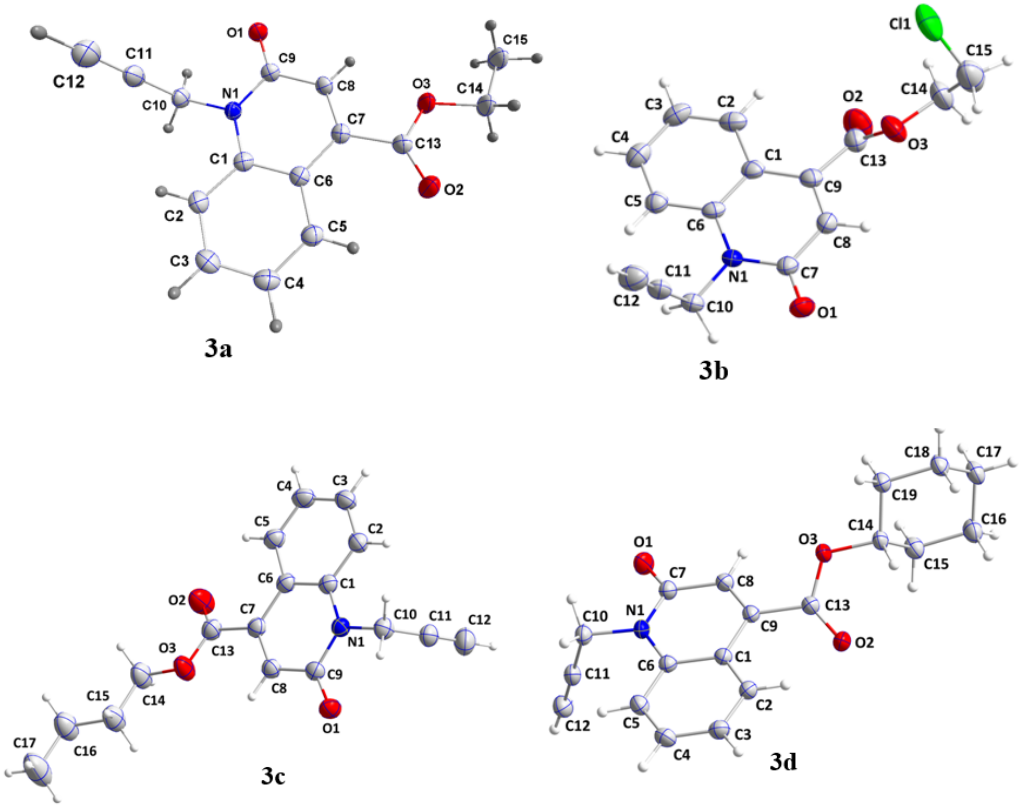


Figure 23: : ORTEP des composés (3a, 3b, 3c and 3d).

Les déplacements chimiques théoriques en RMN 1H et 13C des composés 3a-3d ont été calculés avec l'approche GIAO (Gauge-Including Atomic Orbital) en utilisant la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G(d,p) et comparés aux spectres RMN expérimentaux en solvant chloroforme.

Exemples de Spectroscopie RMN ^{1}H : 3d

a. ***Action du bromure de propargyl***

Spectroscopie RMN ^{1}H : 3d

Le spectre RMN ^{1}H du composé **3d** révèle des signaux sous forme de multiplet à 1.38- 2.02 ppm des dic protons $-CH_2$ cyclohecyl. On peut voir vers 2.27 ppm un triplet correspondant aux proton ≡CH. On peut dévoiler la présence du proton -CH- cyclohexyle et deux protons $-CH_2$- vers 5.09–5.16 ppm. Pour les autres protons aromatiques, ils sortent toujours à peu près entre 7.32 et 8.38 ppm (figure 33).

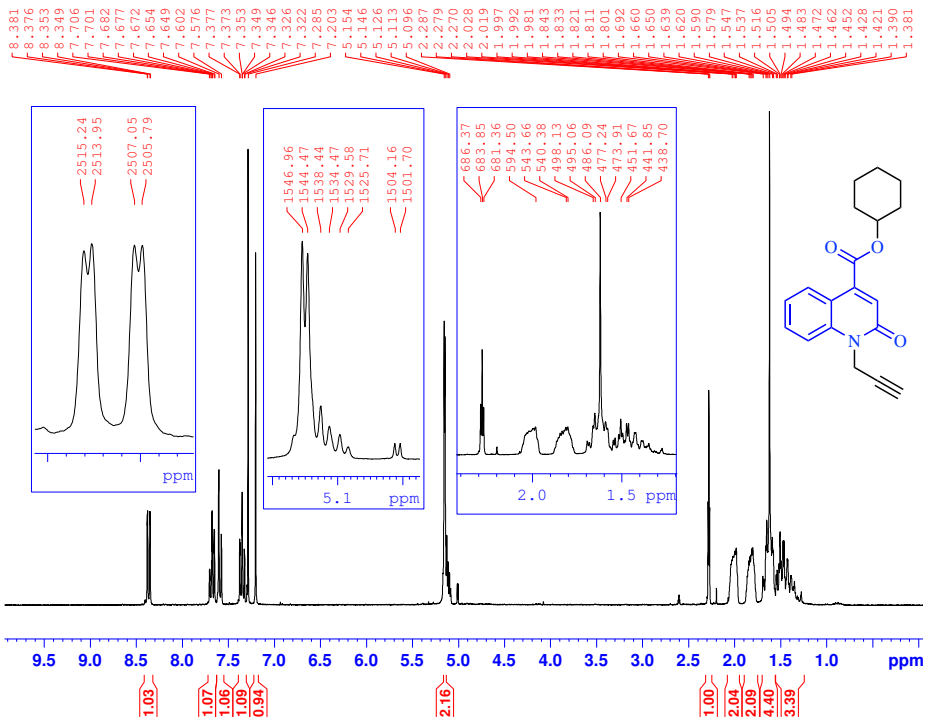


Figure 24: *Spectre RMN ^{1} H du composé* ***3d*** *($DMSO_{d6}$)*

Spectroscopie RMN ^{13}C : 3d

Le spectre **RMN ^{13}C** du composé **3d** dévoilé l'existence des signaux à 74.73ppm correspondant (CH) cyclohexyl,l es CH2 cyclohexyl vers 31.91 (CH2); 31.46 (2CH2); 25.27 (CH2) et 23.58 (2CH2), ainsi que la présence du signal caractéristique du carbone propargylique à 72.75 (C≡CH); (figure 34).

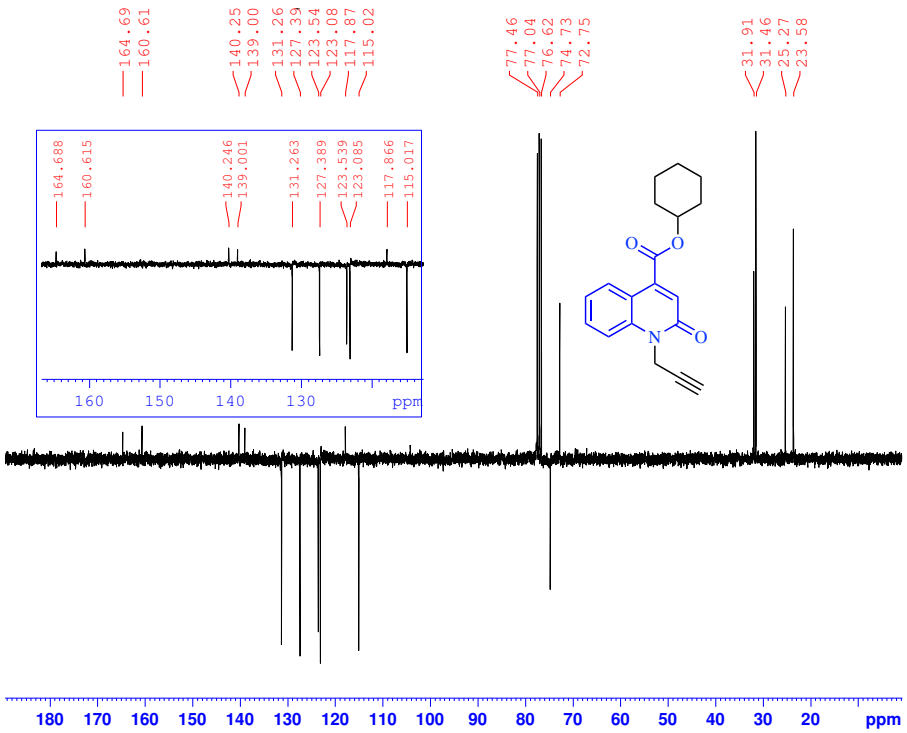


Figure 25: *Spectre RMN ^{13} C du composé* ***3d*** *(DMSO$_{d6}$)*

II. Application et étude Théorique

1. Études de Docking Moléculaire

Dans l'étude présente, les dérivés optimisés de 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate (3a-3d) ont été convertis aux formats Protein Data Bank (PDB) et PDBQT. Ensuite, avec l'aide du scanner web SwissTargetPrediction et de la littérature relative aux dérivés de carboxylate, le récepteur cible a été déterminé, puis la structure 3D du récepteur (protéine PDB : 1M17-EGFR kinase) a été téléchargée depuis le Protein Data Bank au format PDB.

Dans la protéine, l'eau, les cofacteurs et les ligands ont été supprimés, et les hydrogènes polaires ont été ajoutés et enregistrés au format PDBQT dans le fichier. Toutes les préparations ont été effectuées avec le logiciel Discover Studio Visualizer 4.0 (DSV 4.0). Dans une autre étape importante, les résidus actifs de la protéine ont été déterminés comme suit : ASP831, THR830, LEU820, GLY772, PHE771, PRO770, MET769, LEU768, GLN767, THR766, LEU764, ALA719 et LEU694. Les paramètres de la grille déterminés en conséquence sont : centre_x = 23.531, centre_y = 0.879, centre_z = 56.525, size_x = 64, size_y = 40, size_z = 56, spacing = 0.375. Les sorties obtenues du docking moléculaire (scores), les formes 2D et 3D des interactions sont données. Pour résumer brièvement ces résultats :

- Pour le docking moléculaire 3a-1M17, le meilleur score de liaison était de -7.5 (kcal/mol) et une liaison hydrogène active entre l'atome O3 et le résidu THR766 avec

une distance de liaison de 2,99 Å. De plus, les interactions van der Waals, π-sigma, alkyle et π-alkyle et leurs longueurs de liaison ont été indiquées.

- Deuxièmement, pour le docking moléculaire 3b-1M17, le meilleur score de liaison était de -8.1 (kcal/mol) avec une liaison active entre l'atome O3 et le résidu THR766 avec une distance de liaison de 2,89 Å et une liaison hydrogène non active entre l'atome Cl et le résidu LYS721 avec une distance de liaison de 2,88 Å. De plus, les interactions van der Waals, carbone-hydrogène, π-sigma, alkyle et π-alkyle et leurs longueurs de liaison ont été montrées.
- Troisièmement, pour le docking moléculaire 3c-1M17, le meilleur score de liaison était de -7.6 (kcal/mol) avec une liaison hydrogène non active entre l'atome O2 et le résidu LYS721 avec une distance de liaison de 3,04 Å. De plus, les interactions van der Waals, π-sigma, alkyle et π-alkyle et leurs longueurs de liaison ont été montrées.
- Enfin, pour le docking moléculaire 3d-1M17, le meilleur score de liaison était de -8.0 (kcal/mol) avec une liaison hydrogène active entre l'atome O2 et le résidu actif THR830 avec une distance de liaison de 2,94 Å. De plus, les interactions van der Waals, carbone-hydrogène, π-sigma, alkyle et π-alkyle et leurs longueurs de liaison ont été indiquées.

Dans cette recherche, on s'est finalement concentré sur les constantes d'inhibition des composés titulaires (3a-3d) et ces constantes ont été calculées par $Ki = \exp(-\Delta G/RT)$, où ΔG, R et T sont l'énergie de liaison de docking, la constante des gaz ($1.9872036 \times 10{-}3$ kcal/mol) et la température ambiante (298.15 K).

2. Analyses HOMO-LUMO

Dans cette section, l'analyse des HOMO et LUMO des dérivés de 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate (3a-3d) a été réalisée avec la fonctionnelle B3LYP et le jeu de bases 6-31G(d,p). Les valeurs obtenues de HOMO, LUMO, du gap énergétique, du potentiel d'ionisation, de l'affinité électronique et d'autres descripteurs connexes ont été tabulées.

Le gap énergétique ΔE est très important en termes de stabilité de la structure ; en d'autres termes, une énergie de gap plus élevée est plus stable qu'une situation de gap plus petite. Les gaps énergétiques ΔE pour les composés 3a-3d ont été trouvés dans l'ordre suivant : 3a < 3c < 3d < 3b. Ces résultats soutiennent la littérature. D'après les résultats, nous pouvons dire que le composé 3b a le gap énergétique le plus élevé et la douceur chimique la plus faible. En utilisant les valeurs d'énergie HOMO et LUMO, le potentiel d'ionisation, l'affinité électronique, la dureté chimique, le potentiel chimique électronique, l'indice d'électrophilie et la douceur chimique ont été calculés.

De plus, les distributions HOMO et LUMO des composés (3a-3d) ont été obtenues et dessinées. Les distributions du HOMO sont concentrées sur les groupes oxo-dihydroquinoline pour les composés 3a, 3c et 3d, tandis que pour le composé 3b, le HOMO est concentré sur le groupe butyle. De même, les distributions du LUMO sont concentrées sur les groupes oxo-dihydroquinoline et prop-2-yn-1-yl pour les composés 3a, 3b, 3c et 3d.

Conclusion

Certains paramètres structurels optimisés sélectionnés (théoriquement) tels que les longueurs de liaison, les angles, les dièdres et leurs valeurs expérimentales ont été donnés de manière comparative. Les données théoriques obtenues se sont avérées assez compatibles par rapport à l'analyse expérimentale par rayons X. En général, les résultats théoriques étaient en bonne concordance avec les résultats expérimentaux. Ces légères différences entre les valeurs expérimentales et théoriques peuvent être dues à l'interaction entre les molécules présentes dans la phase solide et aux différences de phase entre les expériences théoriques (phase gazeuse) et expérimentales (phase solide). Les analyses de surface de Hirshfeld et les études de docking moléculaire indiquent également le potentiel de ces composés dans le développement pharmaceutique.

Chapitre 3: Synthèses de nouveaux dérivés de 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine: structures moléculaires et cristallines, caractérisations spectroscopiques, analyses de la surface de Hirshfeld, études de docking moléculaire et calculs de la théorie de la fonctionnelle de la densité

Chapitre 3 : Synthèses de nouveaux dérivés de 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine : structures moléculaires et cristallines, caractérisations spectroscopiques, analyses de la surface de Hirshfeld, études de docking moléculaire et calculs de la théorie de la fonctionnelle de la densité.

Auteurs: Yassir Filali Baba, Halil Gökc, Youssef Kandri Rodi, **Sonia Hayani**, Fouad Ouazzani Chahdi, Abdellatif Boukir, Jerry P. Jasinski, Manpreet Kaur, Tuncer Hökelek, Nada Kheira Sebbar, El Mokhtar Essassi.

Journal: ***Journal of Molecular Structure***

Introduction

Les quinoléines constituent une classe importante et diversifiée de composés hétérocycliques, largement étudiée et appliquée en chimie organique, en pharmacologie et dans d'autres domaines des sciences. Ce groupe de composés aromatiques est caractérisé par la présence d'un noyau quinoléine, composé de deux cycles benzéniques fusionnés avec un cycle pyridinique, formant ainsi une structure bicyclique. La quinoléine elle-même est un dérivé de l'acridine, et elle peut exister sous différentes formes isomériques en fonction de la position des atomes d'azote dans le cycle. L'intérêt pour les quinoléines découle de leur diversité structurale et de leurs propriétés physicochimiques uniques, qui confèrent à ces composés une large gamme d'applications. En particulier, de nombreux dérivés de quinoléine présentent des propriétés biologiques importantes, en faisant des candidats prometteurs pour le développement de médicaments. Des études ont mis en évidence leurs activités antiparasitaires, antibactériennes, antivirales, anti-inflammatoires et anticancéreuses, parmi d'autres.

Au-delà de leurs implications pharmacologiques, les quinoléines sont également utilisées comme agents colorants, agents luminescents, et précurseurs dans la synthèse de composés organiques plus complexes. Leur polyvalence en termes de réactivité chimique et de structure moléculaire en fait un sujet de recherche fascinant pour les chimistes organiciens.

Cette introduction générale met en lumière l'importance des quinoléines en tant que composés fondamentaux dans la chimie organique, tout en soulignant leur rôle crucial dans la recherche biomédicale et d'autres applications industrielles. L'étude approfondie de ces composés offre des perspectives prometteuses pour la découverte de nouvelles molécules aux propriétés utiles et diverses.

Dans cette étude, nous nous intéressons à la procédure en trois étapes pour produire des composés hétérocycliques azotés clorés et fluorés condensés au noyau quinoléine **7-18.**

Tous ces composés ont été caractérisés à l'aide de mesures spectroscopiques de RMN 1H, 13C et 19F. De plus, les structures moléculaires et cristallines de quatre de ces composés (10, 11, 15 et 18) ont été analysées par cristallographie aux rayons X.

Nous avons comparé les données spectrales expérimentales avec celles prédites par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) afin de comprendre les interactions intermoléculaires non liantes dans l'empilement cristallin en phase solide. Les analyses de surface de Hirshfeld, en 2D et 3D, ont identifié les contacts atomiques les plus proches entre les molécules étudiées.

Nous avons optimisé les structures des quatre composés et évalué les énergies des orbitales moléculaires les plus élevées (HOMO) et les moins élevées (LUMO), ainsi que leurs distributions spatiales. Les résultats expérimentaux ont été comparés aux calculs théoriques avec une bonne concordance. Enfin, nous avons réalisé des études de docking moléculaire pour examiner les modes de liaison de ces composés avec les cibles inhibitrices de la Protein Data Bank (PDB : 1M17), ce qui a révélé des interactions prometteuses grâce à l'utilisation du programme Auto-Dock Vina.

I. Action des anilines sur la fonction acide :

En faisant réagir les deux dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique avec un excès du chlorure de thionyle ($SOCl_2$), en formant deux intermédiaires (chlorure d'acyle) **2** qui est utilisé par la suite pour l'acylation par une diversité d'aniline (**aniline, 2,4- difluoroaniline, 3 - chloro-4- fluoroaniline ou du 3 - (trifluoromethyl) aniline**). Pour fournir des nouveaux dérivés (**2-6**) de quinoléine avec d'excellent rendement.

II. Stratégies de fonctionnalisation des deux fonctions amides

L'alkylation des dérivés de **2-oxo-N-phenyl-1,2-dihydroquinoline-4-carboxamide** par l'iodure d'éthyle, le bromure de propargyle ou le bromoacétate d'éthyle à deux équivalents conduisent à des composés di-alkylés (**7-18**). Ces réactions se font dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (C.T.P). les RMN ^{1}H, RMN ^{13}C et RMN ^{19}F des composés synthétisés ont confirmées leur structures.

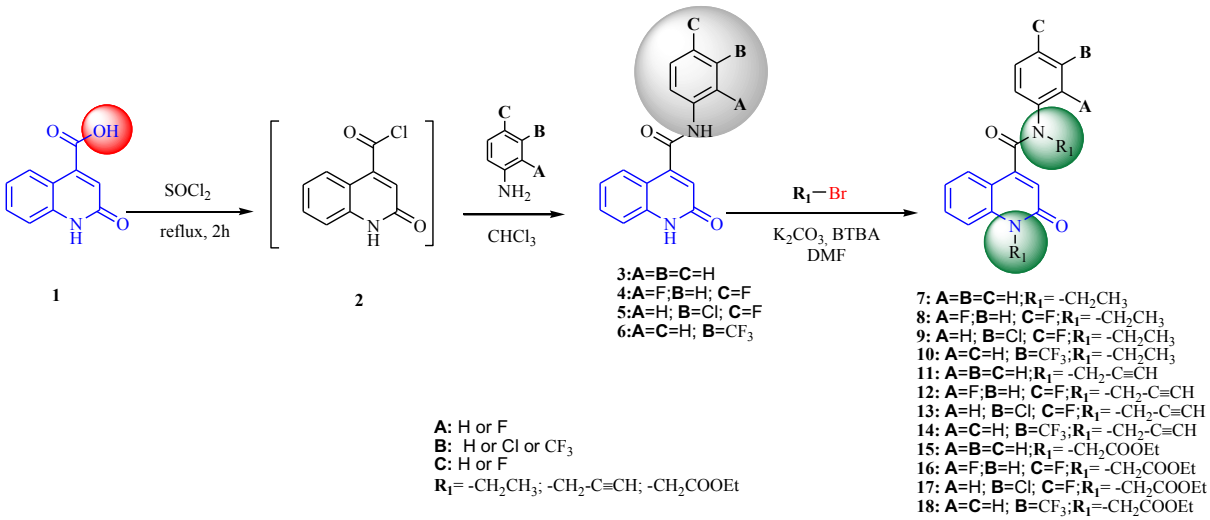


Schéma 46 : *L'action des anilines sur les dérivés l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique.*

On trouve les déplacements chimiques des signaux caractéristiques des spectres RMN ^{1}H et RMN ^{13}C des composés **3-6** Sur le tableau 10.

Tableau 1 : *Propriétés spectroscopiques caractéristiques RMN ^{1}H,^{13}C et ^{19}F des composés* ***(23a-26a)****.*

Produits	Rdt *%	RMN ^{1}H (ppm)	RMN ^{13}C (ppm)	RMN ^{19}F (ppm)
23a : X=H ; A=H ; Y=H ; Z=H ;	92	10.74 (s, 1H, NH) ; 12.02 (s, 1H, NH) ;	164.77 (C=O), 161.82 (C=O)	-
23b : X=Cl ; A=H ; Y=H ; Z=H ;	89	10.76 (s, 1H, NH) ; 12.17 (s, 1H, NH) ;	164.21 (C=O), 161.48 (C=O)	-
24a : X=H ; A=F ; Y=H ; Z=F ;	98	10.57 (s, 1H, NH) ; 12.02 (s, 1H, NH) ;	160.23 (dd, Cq, $^{1}J_{C-F}$ = 243.75 Hz, $^{3}J_{C-F}$ = 11.25 Hz), 156 (dd, Cq, $^{1}J_{C-F}$ = 248.25 Hz, $^{3}J_{C-F}$ = 12.75 Hz)	δ = -112.69 (d, 1F, ^{3}J= 6,2 Hz) δ = -116.70 ppm (d, 1F, ^{3}J= 6,2 Hz).
24b : X=Cl ; A=F ; Y=H ; Z=F ;	95	10.63 (s, 1H, NH) ; 12.19 (s, 1H, NH) ;	159.03 (dd, Cq, $^{1}J_{C-F}$ = 245.15 Hz, $^{3}J_{C-F}$ = 12.05 Hz), 156.04 (dd, Cq, $^{1}J_{C-F}$ = 247.33 Hz, $^{3}J_{C-F}$ = 12.35 Hz)	δ = -112.46 (d, 1F, ^{3}J= 6,2 Hz) δ = -116.66 ppm (d, 1F, ^{3}J= 6,2 Hz).
25a : X=H ; A=H ; Y=Cl ; Z=F ;	94	10.93 (s, 1H, NH) ; 12.04 (s, 1H, NH)	154.15 (d, Cq, $^{1}J_{C-F}$ = 242.25 Hz), 136.22 (d, Cq, $^{4}J_{C-F}$ = 3.75 Hz)	δ = -121.47 ppm.
25b : X=Cl ; A=H ; Y=Cl ; Z=F ;	87	10.68 (s, 1H, NH) ; 12.15(s, 1H, NH) ;	154.15 (d, Cq, $^{1}J_{C-F}$ = 241.95 Hz), 136.22 (d, Cq, $^{4}J_{C-F}$ = 4.15 Hz)	δ = -121.53 ppm.
26a : X=H ; A=H ; Y=CF_3 ; Z=H ;	91	11.08 (s, 1H, NH) ; 12.08 (s, 1H, NH) ;	129.97 (q, Cq, $^{3}J_{C-F}$ = 31.5 Hz,), 121.03 (q, CH_{arom}, $^{3}J_{C-F}$ = 4.5 Hz)	δ = -61.32 ppm (3F, CF_3).
26b : X=Cl ; A=H ; Y=CF_3 ; Z=H ;	90	11.02 (s, 1H, NH) ; 12.11 (s, 1H, NH) ;	129.97 (q, Cq, $^{3}J_{C-F}$ = 30.78 Hz,), 121.03 (q, CH_{arom}, $^{3}J_{C-F}$ = 5.1 Hz)	δ = -61.67 ppm (3F, CF_3).

*Rendement en produit pur

Spectroscopie RMN ^{1}H : 4

L'analyse du spectre de la RMN ^{1}H pris dans le DMSO nous a permis de distinguer les différents signaux du composé **4** on distingue alors : un singulet caractéristique au CH en position 3 du noyau

quinoléique à 6.72 (s, 1H, CH_{arom}), une multiplicité de signaux enter 7.36 et 7.82 ppm caractéristiques des sept protons aromatiques correspondant au noyau quinoléique et aniline, deux singulets à 10.57 et 12.02 ppm correspondants respectivement aux deux protons NH des fonctions amides (figure 35).

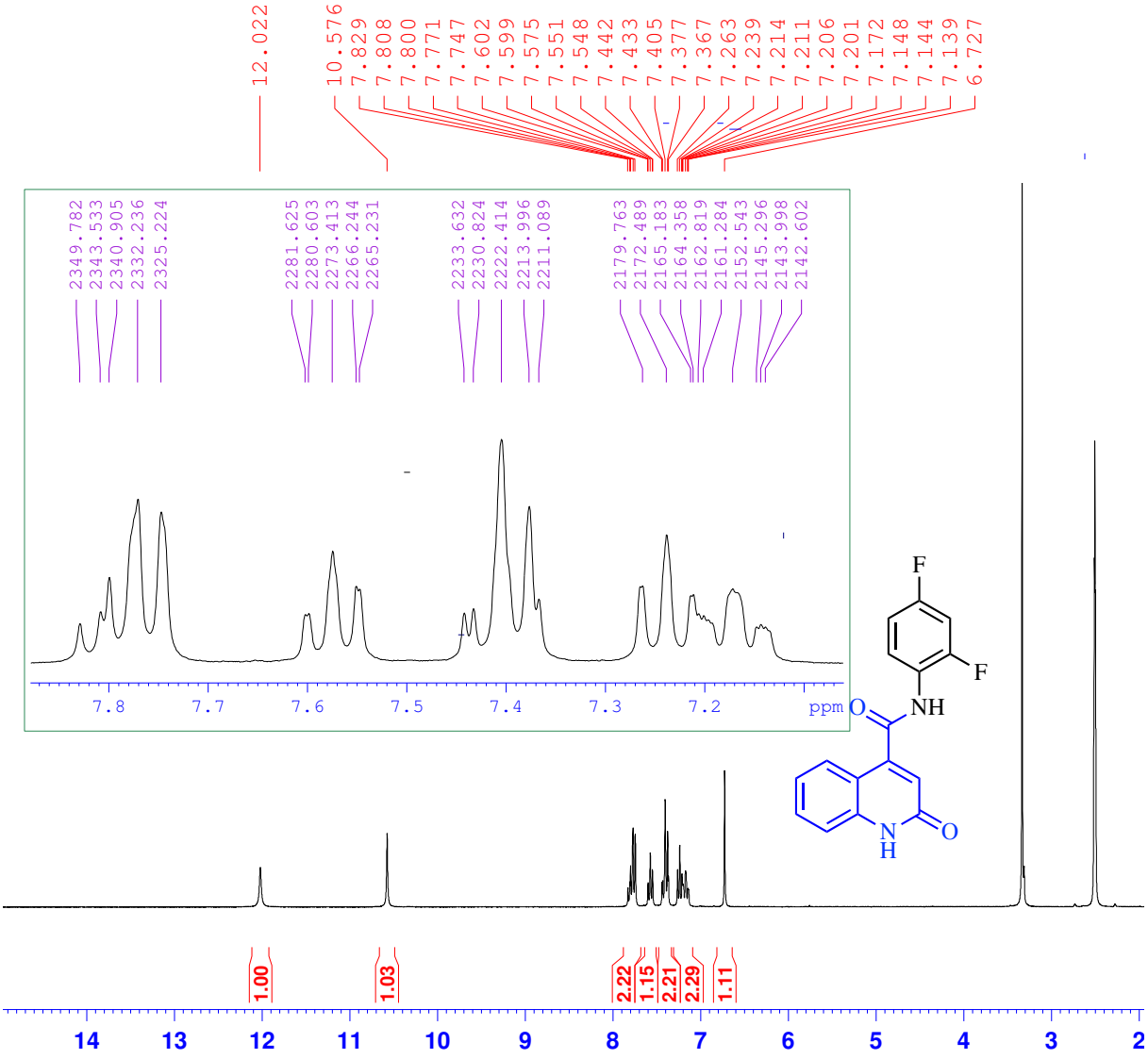


Figure 26 : *Spectre RMN ^1H du composé **4** ($DMSO_{d6}$).*

Spectroscopie RMN ^{13}C : 4

Sur le spectre RMN ^{13}C du composé on peut noter la présence de deux signaux à 165.22 et 161.78 ppm correspondants respectivement aux deux carbones quaternaires de deux groupements C=O quinoléique, trois signaux sous forme de doublets dédoublés à 160.23 ppm (dd, Cq, $^{1}J_{C-F}$ = 243.75 Hz, $^{3}J_{C-F}$ = 11.25 Hz), 156 ppm (dd, Cq, $^{1}J_{C-F}$ = 248.25 Hz, $^{3}J_{C-F}$ = 12.75 Hz) et 121.85 (dd, Cq, ^{2}J= 12.67 Hz, ^{4}J= 4.5 Hz) correspondants aux carbones quaternaires aromatiques et trois autres à 128.3 ppm (dd, CH_{arom}, ^{4}J = 9.9 Hz, ^{4}J = 2.85 Hz), 111.8 ppm (dd, CH_{arom}, ^{2}J= 22.5 Hz, ^{4}J= 3.75 Hz) et 104.97 ppm (dd, CH_{arom}, ^{2}J= 24 Hz, ^{2}J= 24 Hz) correspondants aux CH aromatiques de l'aniline difluorée (figure 36).

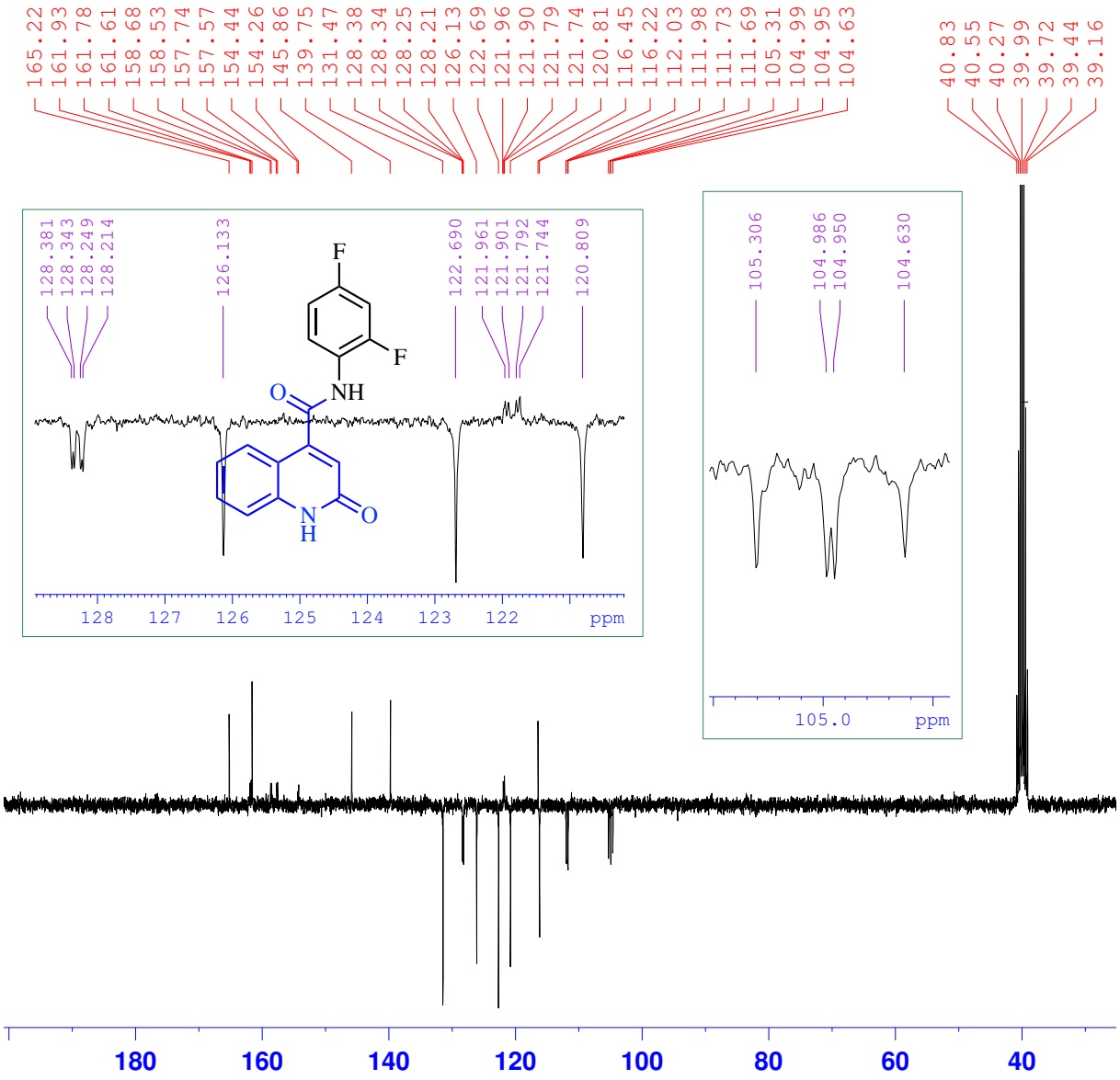


Figure 27 : *Spectre RMN ^{13}C du composé **4** ($DMSO_{d6}$).*

Spectroscopie RMN ^{19}F : 4

Sur le spectre RMN^{19}F découplé du composé **4** on note la présence de deux signaux sous forme de deux doublets vers δ = -112.69 (d, 1F, ^{3}J= 6,2 Hz) et δ = -116.70 ppm (d, 1F, ^{3}J= 6,2 Hz) correspondants aux deux fluores de l'aniline difluorée (figure 37).

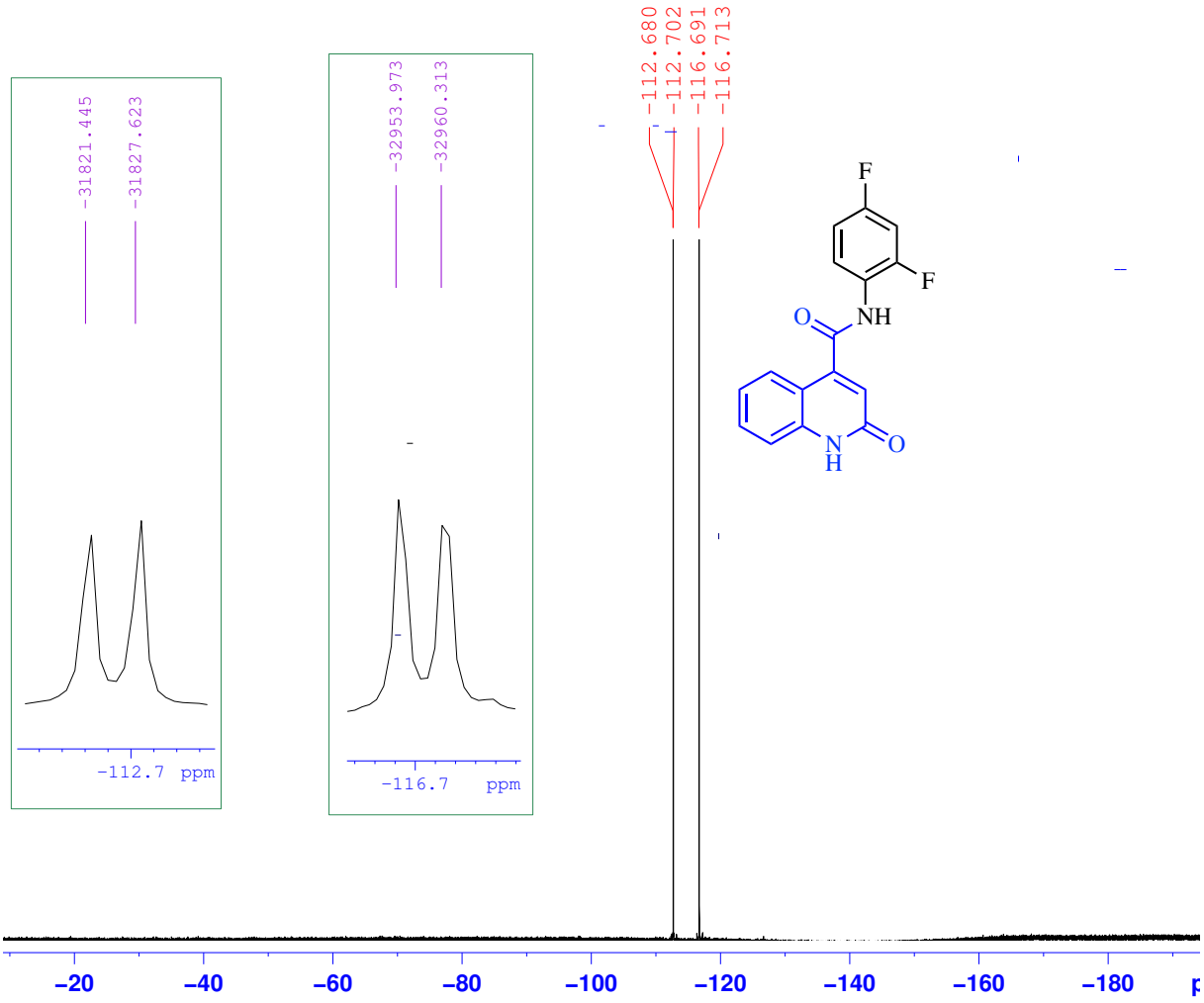


Figure 28 : *Spectre RMN ^{19}F du composé **4** ($DMSO_{d6}$).*

Analyse des rayons X monocristallins du composée 5.

Un échantillon marron en forme d'aiguille de $C_{14}H_{10}ClFN_2O_3$, dimensions approximatives de de 0.30 × 0.06 × 0.02 mm, a été utilisé pour l'analyse cristallographique des rayons X.

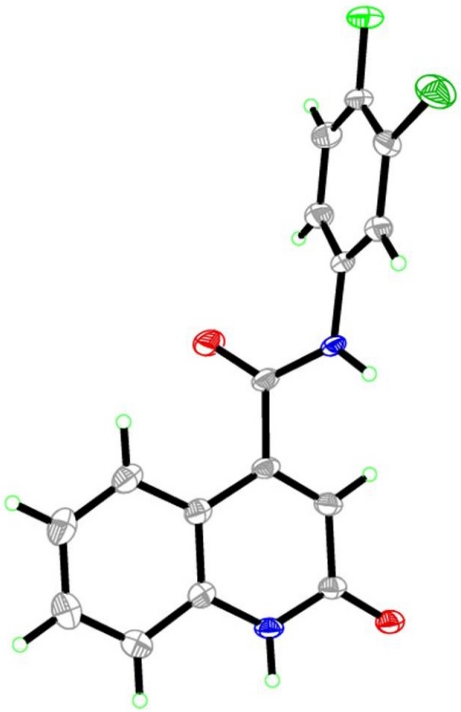


Figure 29 : *ORTEP du composée* ***5.***

Tableau 2 : *Données cristallographiques de du composée* ***5.***

Formule chimique	$C_{14}H_{10}ClFN_2O_3$	
Masse moléculaire	334.73 g/mol	
Température	200 K	
Longueur d'onde	0.71073 Å	
Taille de cristal	0.30 × 0.06 × 0.02 mm	
Nature de cristal	Aiguille, marron	
Système de cristal	Triclinique	
Groupe spatial	P 1	
Dimensions	a = 4.8878(3)Å	α = 97.787°
	b = 9.7620(5)Å	β = 92.562(2)°
	c = 15.8300(7)Å	γ = 90.867°
Volume	741.57Å^3	
Z	2	
Densité (calculée)	1.499 Mg/cm^3	
Coefficient d'absorption	0.285 mm^{-1}	
F(000)	344	

Spectroscopie RMN ^{1}H : 6

Le spectre RMN^{1}H du composé **6** révèle la présence d'un singulet à 6.79 ppm correspondant au proton du CH quinoléique. Ainsi, la présence de neuf signaux qui correspondent aux protons aromatiques ; on distingue un triplet à 7.22 ppm, un doublet vers 7.4 ppm, un multiplet entre 7.5 et 7.66 ppm, un doublet des doublets à 7.76 ppm et un doublet à 7.95 ppm. On peut également dévoiler la présence de deux signaux singulets caractéristiques des groupements –NH- à 11.08 et à 12.08 ppm (figure 39).

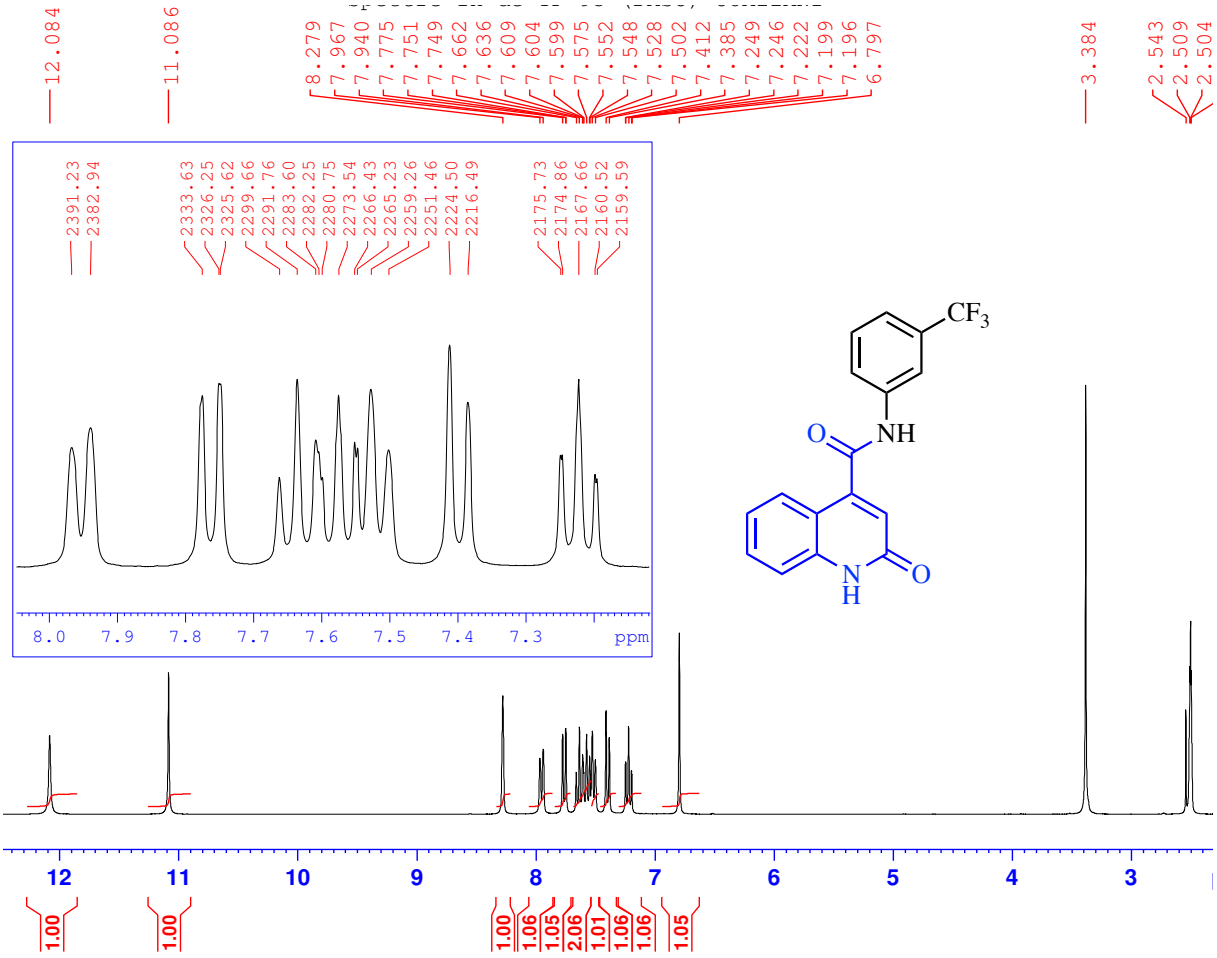


Figure 30 : *Spectre RMN ^{1}H du composé* ***6*** *($DMSO_{d6}$).*

Spectroscopie RMN ^{13}C : 6

Le spectre RMN ^{13}C du composé **6** révèle la présence d'un signal quadruplet à 129.96 ppm attribuable à -CF_3. On observe également deux quadruplets correspondants aux deux carbones aromatiques voisins de –CF_3 vers 116.42 et 121,04 ppm (figure 40).

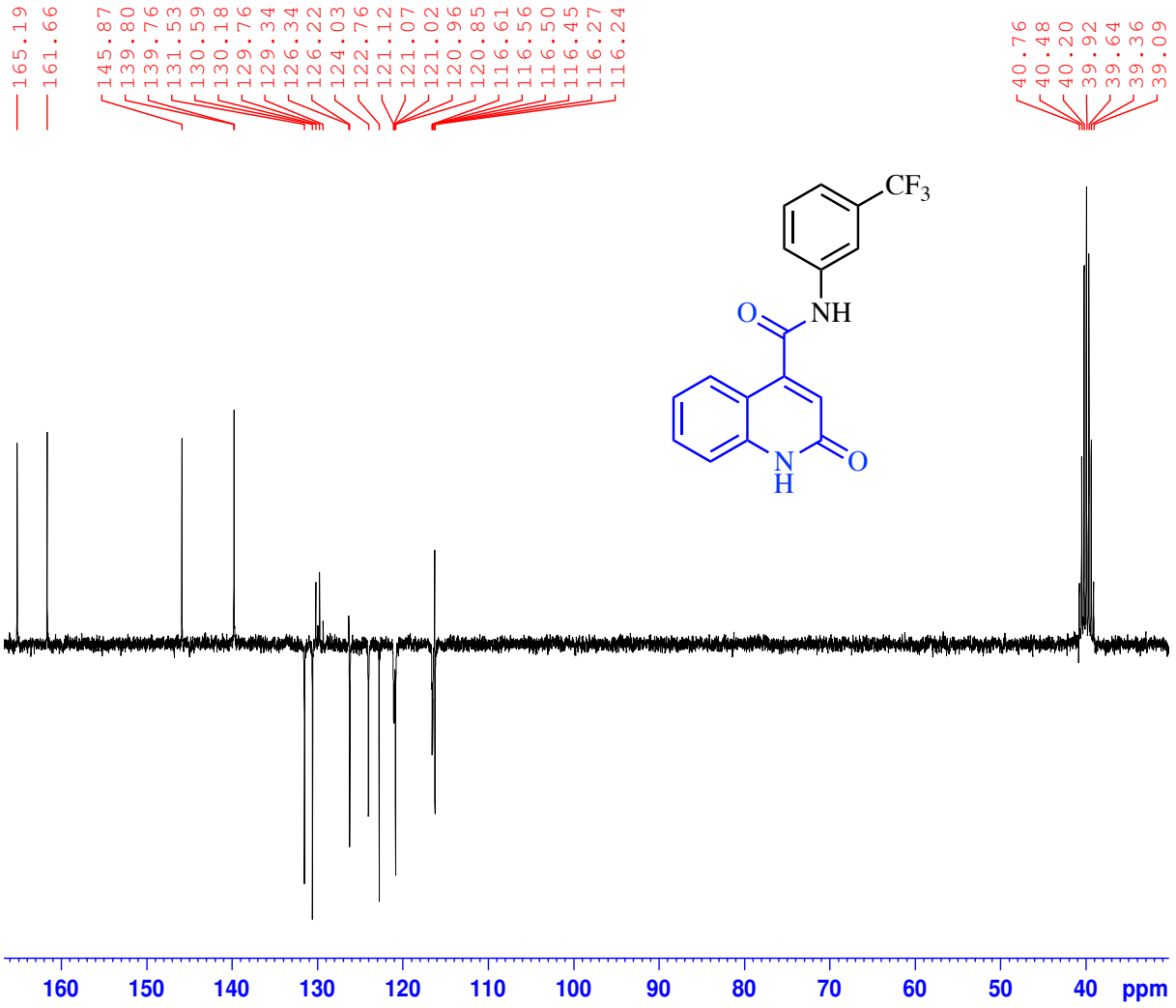


Figure 31 : *Spectre RMN ^{13}C du composé **6** ($DMSO_{d6}$).*

Spectroscopie RMN ^{19}F : 6

Sur le spectre RMN^{19}F découplé du composé **6** on note la présence d'un seul signal sous forme de singulet vers δ = -61.32 correspondant aux trois fluores CF_3 de l'aniline (figure 41).

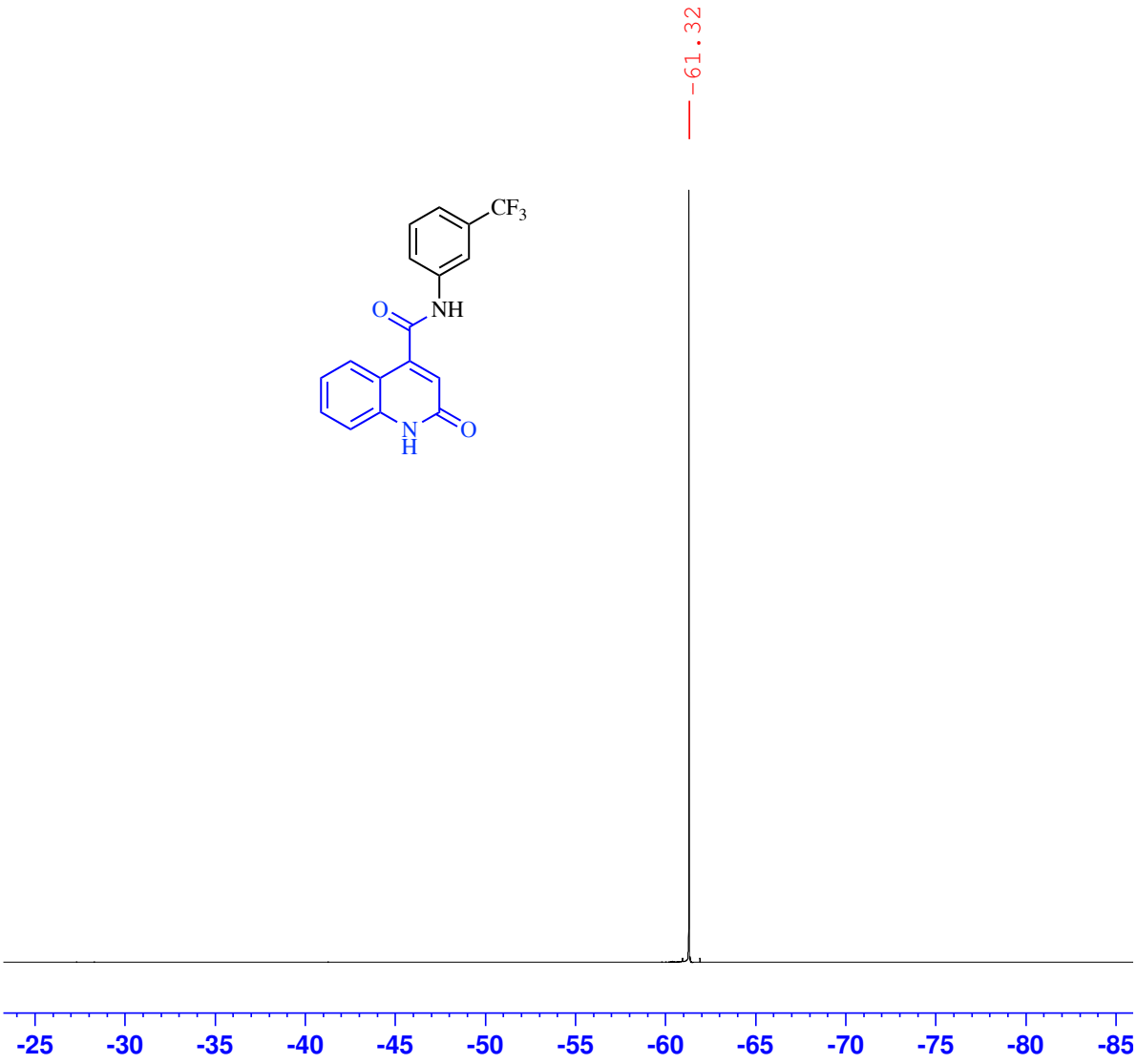


Figure 32 : *Spectre RMN ^{19}F du composé* ***6*** *($DMSO_{d6}$).*

Structure Géométrique Moléculaire

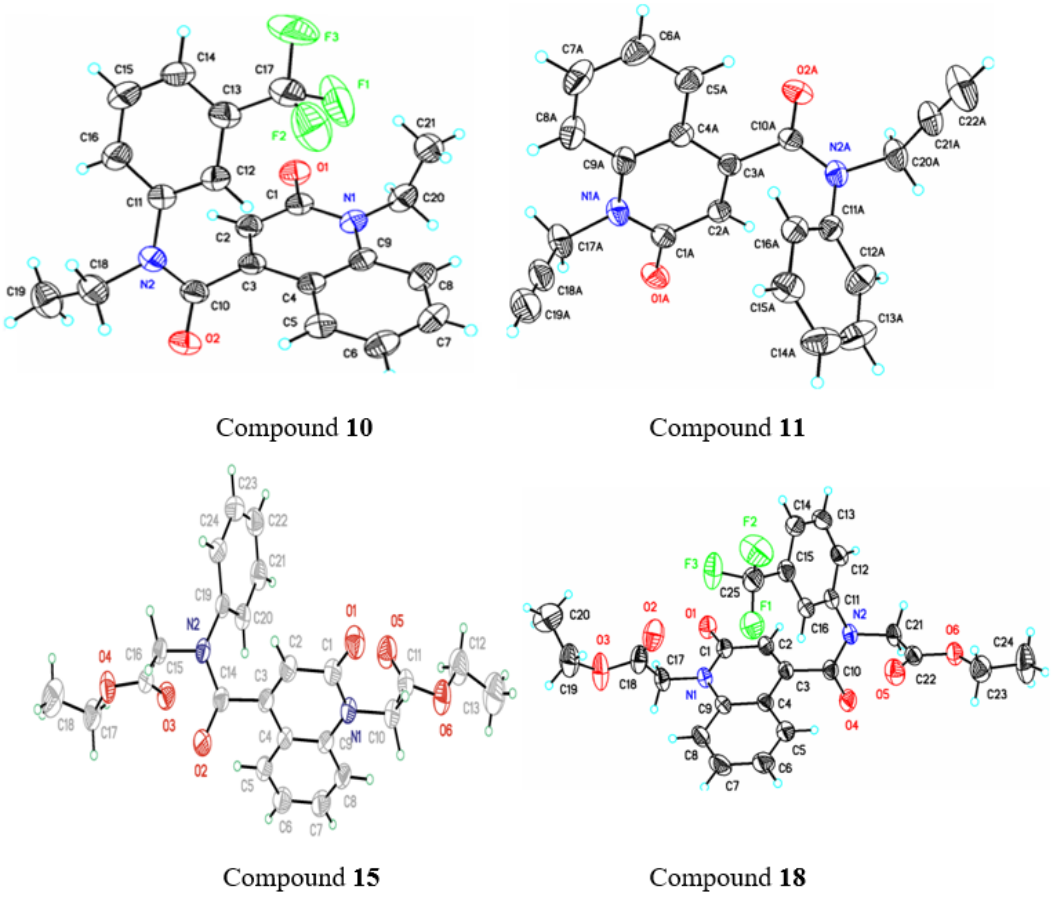


Figure 33 : *ORTEP des composés 10, 11, 15 et 18 montrant les schémas de numérotation des atomes et les ellipsoïdes de déplacement tracés au niveau de probabilité de 50 %.*

Conclusion

Ces études montrent que la 2-oxo-1,2-dihydroquinoline est un noyau susceptible d'être utilisé dans le domaine de la découverte de médicaments et des médicaments. De plus, dans ce travail, nous rapportons la synthèse de nouveaux dérivés de 2-oxo-1,2-dihydroquinoline : 7 à 18. Les structures de quatre composés, 10, 11, 15 et 18, ont été identifiées en utilisant la cristallographie aux rayons X sur monocristaux et des techniques spectroscopiques. L'approche théorique utilisée dans ce travail permet une reproduction relativement bonne des paramètres géométriques des rayons X, des données spectrales, ainsi que des déplacements chimiques en RMN 1H, 13C et 19F. Les surfaces de Hirshfeld ont été utilisées pour confirmer l'existence des interactions intermoléculaires dans les composés 10, 11, 15 et 18. Les données spectroscopiques expérimentales ont été bien reproduites grâce à des calculs théoriques quantiques DFT et à des études de docking moléculaire.

Chapitre 4: Synthèse, structure cristalline, caractérisation spectroscopique, analyse de la surface de Hirshfeld, études de docking moléculaire et calculs DFT, et activité antioxydante de dérivés de 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate.

Chapitre 4: Synthèse, structure cristalline, caractérisation spectroscopique, analyse de la surface de Hirshfeld, études de docking moléculaire et calculs DFT, et activité antioxydante de dérivés de 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate.

Auteurs: Yassir Filali Baba, Yusuf Sert, Youssef Kandri Rodi, **Sonia Hayani**, Joel T. Mague, Damien Prim, Jerome Marrot, Fouad Ouazzani Chahdi, Nada Kheira Sebbar, El Mokhtar Essassi.

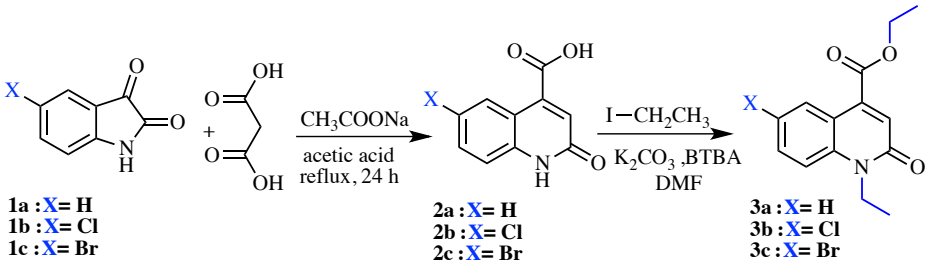
Journal: ***Journal of Molecular Structure***

Introduction

Dans les alcaloïdes naturels de la quinoléine, les produits pharmaceutiques et les analogues synthétiques dotés de propriétés biologiques intrigantes, le système cyclique de la quinoléine est un composant structurel crucial. Parce qu'ils contiennent un groupe acide (acide carboxylique) et un groupe basique (amine tertiaire), ils ont des capacités amphotères et peuvent se dissoudre dans des solutions acides et alcalines. Avec un azote en position 1, un groupe carbonyle en position 4 et un groupe carboxyle lié au carbone en position 3 du premier cycle, tous les dérivés de quinolone utilisés en pratique clinique ont une structure à double cycle. Les dérivés de quinolone ont des effets antibactériens, antituberculeux, antipaludiques, anti-VIH, anti-VHC et anticancéreux, entre autres caractéristiques pharmacologiques. Il a également été révélé récemment que les quinoléines substituées fonctionnent comme des antagonistes des récepteurs des leucotriènes D4, 5HT3, NK-3 et de l'endothéline. De plus, ils sont utilisés comme inhibiteurs de la 5-lipoxygénase, de la dihydroorotate déshydrogénase et de la (H+/K+)-ATPase gastrique. Des études sur les quinoléines ont examiné leurs structures, leurs fonctions et leurs sources..

I. Double alkylation par l'Iodure d'éthyle

Dans cet article, nous avons étudié la réaction de condensation suivie d'une double alkylation par le Iodure d'éthyle avec les dérives de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en utilisant le bromure de tétra-n-butylammonium (TBAB) comme catalyseur et du potassium, carbonate comme base.



Nous rapportons ici la synthèse et les structures moléculaires et cristallines des composés **3a-3c** ainsi que l'analyse de surface de Hirshfeld, les énergies d'interaction intermoléculaire et le calcul de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) effectué au niveau de B3LYP/6-311 G(d, p).

a. Action d'iodoéthane

Étude cristallographique du composé 3a.

Un échantillon violet en forme de colonne de $C_{14}H_{15}NO_2$, dimensions approximatives de 0.16 mm x 0.17 mm x 0.36 mm, a été utilisé pour l'analyse cristallographique des rayons X.

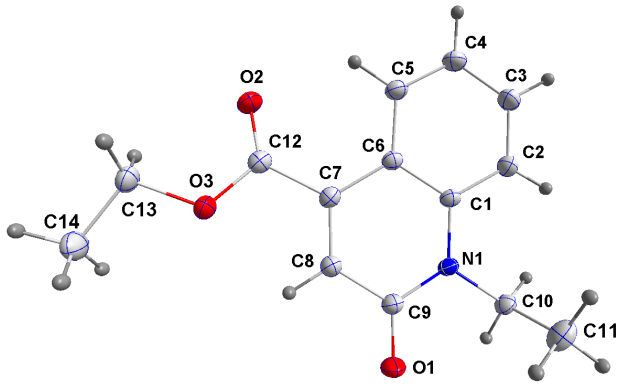


Figure 34 : *ORTEP du composé* ***3a.***

Tableau 3 : *Données cristallographiques de du composée* ***3a.***

Formule chimique	$C_{14}H_{15}NO_3$	
Masse moléculaire	245.27 g/mol	
Température	100(2) K	
Longueur d'onde	0.71073 Å	
Taille de cristal	0.160 x 0.170 x 0.360 mm	
Nature de cristal	Colonne violet	
Système de cristal	Monoclinique	
Groupe spatial	P 1 21/c 1	
Dimensions	a = 90°	α = 90°
	b = 93.272(2)°	β = 98.582(2)°
	c= 90°	γ = 90°
Volume	1214.7(3) $Å^3$	
Z	4	
Densité (calculée)	1.341 g/cm^3	
Coefficient d'absorption	0.095 mm^{-1}	
F(000)	520	

Spectroscopie RMN ^{1}H : 3b

Pour le composé **3b** on observe des signaux sous forme de deux triplets δ 1.35 ppm (t, 3H, ^{3}J= 7.2 Hz), δ 1.43 ppm (t, 3H, ^{3}J= 7.2 Hz) et deux quadruplets à δ 4.33 ppm (q, 2H, ^{3}J= 7.2 Hz), δ 4.46 ppm (q, 2H, ^{3}J= 7.2 Hz) correspondants aux deux groupements éthyles (O-CH_2CH_3) et (N-CH_2CH_3) (figure 87).

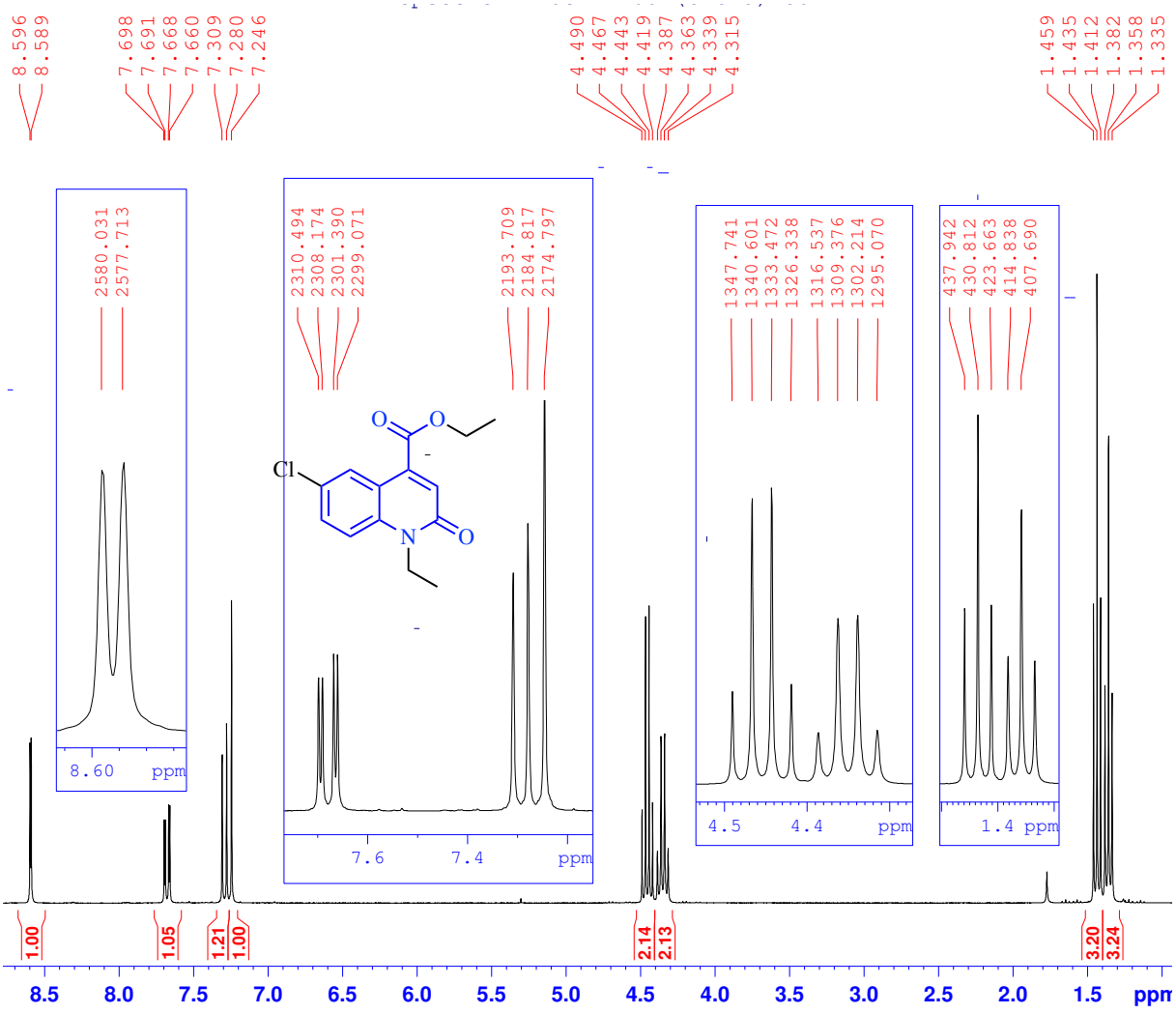


Figure 35 : *Spectre RMN ^{13}C du composé **3b** ($CDCl_3$).*

Spectroscopie RMN ^{13}C : 3b

Sur le spectre RMN ^{13}C composé **3b** on observe deux signaux correspondant aux deux carbones (-CH_2-N) et (-CH_2-O) sortant à 37.82 et 62.18 ppm respectivement. On note aussi la présence de deux signaux adjacents vers 12,56 et 14.11 ppm caractéristiques des deux carbones primaires (-CH_2-N) et (-CH_2-O) (figure 88).

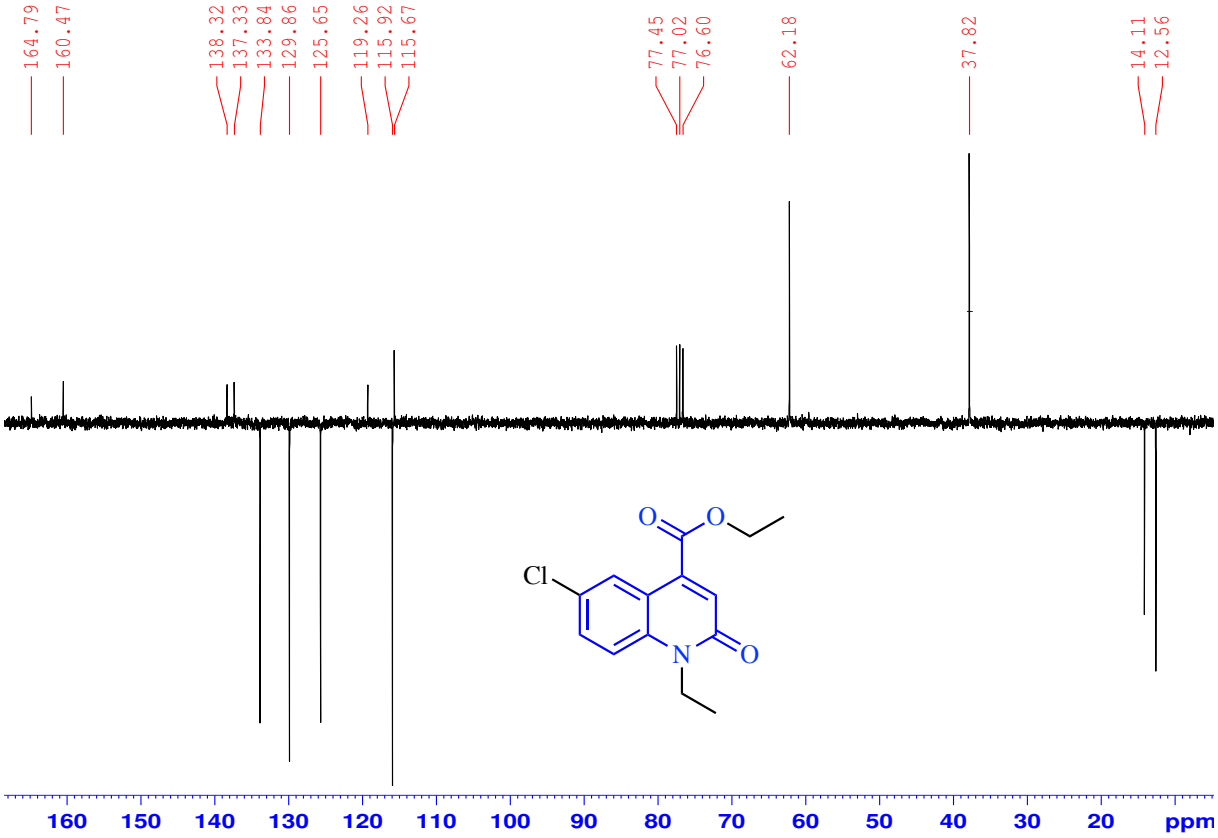


Figure 36 : *Spectre RMN ^{13}C du composé **4b** ($CDCl_3$).*

Analyse des rayons X monocristallins du composée 3b

Un échantillon violet en forme de colonne de $C_{14}H_{14}ClNO_3$, dimensions approximatives de 0.30 × 0.06 × 0.04 mm, a été utilisé pour l'analyse cristallographique des rayons X.

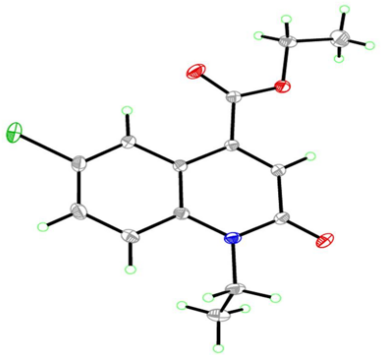


Figure 37. *ORTEP du composée **3b.***

Tableau 4 : *Données cristallographiques de du composée* ***3b.***

Formule chimique	$C_{14}H_{14}ClNO_3$	
Masse moléculaire	279.71 g/mol	
Température	200 K	
Longueur d'onde	0.71073 Å	
Taille de cristal	0.30 × 0.06 × 0.04 mm	
Nature de cristal	Aiguille, marron	
Système de cristal	Monoclinique	
Groupe spatial	$P2_1/n$	
Dimensions	a = 4.3316 (2) Å	α = 90°
	b = 11.6891 (5) Å	β = 91.291(2)°
	c = 25.8977 (12) Å	γ = 90°
Volume	1310.93 (10) Å3	
Z	4	
Densité (calculée)	1.417 Mg m^{-3}	
Coefficient d'absorption	0.29 mm^{-1}	
F(000)	584	

Conclusion

Cet article rapporte la synthèse de nouveaux dérivés de 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylique : **3a-3c**, ainsi que leur caractérisation utilisant des techniques de cristallographie par rayons X et spectroscopie RMN. L'approche théorique utilisée dans ce travail permet une reproduction relativement bonne des paramètres de coordonnées géométriques par rayons X et des données spectrales, ainsi que des déplacements chimiques ^{1}H et ^{13}C RMN.

Les surfaces de Hirshfeld sont employées pour confirmer l'existence d'interactions intermoléculaires dans les composés titre 3a-3c. Les données spectroscopiques expérimentales sont bien reproduites en utilisant la DFT.

L'étude de docking moléculaire révèle que les composés 3a et 3b se lient efficacement aux cibles moléculaires. Les composés 3a-3c montrent des activités antioxydantes, agissant comme de puissants antioxydants.

Chapitre 5: Structure cristalline, analyse de la surface de Hirshfeld, énergie d'interaction et études DFT du 2-chloroéthyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate.

Chapitre 3: Structure cristalline, analyse de la surface de Hirshfeld, énergie d'interaction et études DFT du 2-chloroéthyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate.

Auteurs: **Sonia Hayani**, Yassir Filali Baba, Tuncer Hökelek , Fouad Ouazzani Chahdi , Joel T. Mague, Nada Kheira Sebbar , Youssef Kandri Rodi.

Journal : ***Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications***

Introduction

Le noyau de la quinoléine est une structure essentielle présente dans divers alcaloïdes naturels, médicaments thérapeutiques, et composés synthétiques ayant une large gamme d'activités biologiques. Les dérivés de la quinoléine possèdent des propriétés pharmacologiques variées telles que des effets anti-inflammatoires, antifongiques, antiviraux, et antidiabétiques. Récemment, il a été démontré que certaines quinoléines substituées agissent comme inhibiteurs des récepteurs P2X7, des kinases B-Raf, et des phosphodiestérases. En outre, elles se révèlent efficaces en tant qu'agonistes du récepteur GPR35 et inhibiteurs des enzymes MAO-B et HDAC. Ces découvertes élargissent considérablement les applications thérapeutiques potentielles des quinoléines et ouvrent de nouvelles perspectives pour le développement de traitements novateurs.

Dans la continuité de nos recherches sur le développement de dérivés de quinoléine N-substitués et les évaluations de leurs potentielles activités pharmacologiques. Nous avons étudié la réaction de condensation du bromure de propargyle avec le 2-chloroéthyle 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate dans des conditions de catalyse de transfert de phase en utilisant (BTBA) comme catalyseur et le carbonate de potassium comme. Base. Nous rapportons ici la synthèse et la structure moléculaire et cristalline du composé du titre ainsi que l'analyse de surface de Hirshfeld et les énergies d'interaction intermoléculaire et le calcul informatique de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) effectué au B3LYP/6-311 G(d, p) niveau.

1. Synthèse et Caractérisation

L'étude démontre une méthode efficace pour la synthèse de la 2-chloroéthyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate, avec un rendement élevé de 84%. Cette méthode de condensation, utilisant le bromure de prop-2-yn-1-yl en présence de K2CO3 et de TBAB, s'avère efficace et peut être utilisée pour synthétiser d'autres dérivés similaires.

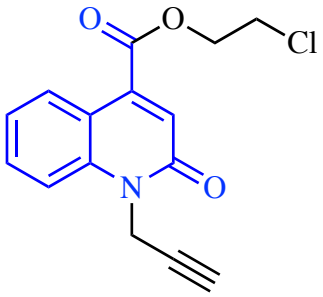


Figure 38. structure du composée 2-chloroéthyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate

2. Structure Cristalline et Interactions Supramoléculaires

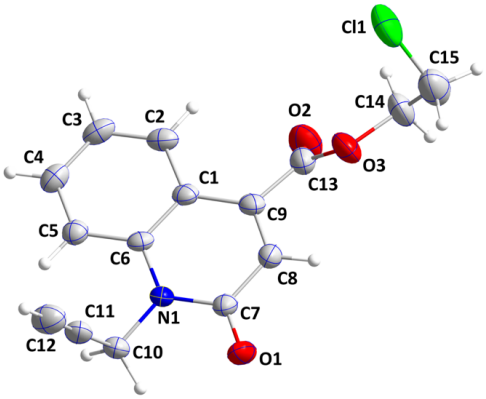


Figure 39. ORTEP du composée 2-chloroéthyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate

L'analyse de la structure cristalline révèle une disposition en zigzag le long de l'axe a, stabilisée par des interactions π-π et un réseau d'interactions hydrogène C-H···O. Cela montre l'importance des interactions intermoléculaires pour la stabilité de la structure cristalline.

3. Surface de Hirshfeld

Les analyses de la surface de Hirshfeld indiquent que les contacts entre atomes d'hydrogène jouent un rôle crucial dans l'emballage cristallin. Les interactions H···H, H···O/O···H, H···C/C···H et H···Cl/Cl···H sont déterminantes, soulignant l'importance des interactions de van der Waals et des liaisons hydrogène.

4. Calculs Énergétiques

Les calculs énergétiques montrent que les énergies d'interaction sont principalement dominées par les contributions de dispersion et d'électrostatique. Cela confirme la nature des forces de liaison observées dans l'analyse de la surface de Hirshfeld, et aide à comprendre les stabilités relatives des interactions supramoléculaires.

5. Propriétés Électroniques

Le composé présente une énergie de bande (gap) de 3,6984 eV, avec des niveaux HOMO et LUMO à -6,3024 eV et -2,6040 eV respectivement. Ces données sont cruciales pour comprendre le comportement électronique du composé, ce qui pourrait avoir des implications pour ses applications potentielles.

Conclusion Générale

Cette recherche apporte une compréhension approfondie de la structure et des interactions de la 2-chloroéthyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate. Les méthodes de synthèse efficaces et les détails sur les interactions intermoléculaires et les propriétés électroniques suggèrent un fort potentiel pour des applications pharmacologiques et dans le domaine des matériaux. Les résultats ouvrent la voie à des études futures sur des dérivés similaires et leurs possibles utilisations thérapeutiques.

Ces insights offrent une base solide pour les chercheurs intéressés par les quinoléines et leurs applications, en mettant en lumière des aspects cruciaux de leur structure et de leur comportement

Partie III : CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Conclusion générale et perspectives

1. Conclusion

Le travail de thèse que nous présentons a été réalisé dans le cadre d'un programme de recherche portant sur la chimie des dérivés de la quinoléine, thématique principale de notre équipe de recherche dans le Laboratoire de Chimie Organique Appliquée-LCOA, sous la direction scientifique de Monsieur le professeur Fouad OUAZZANI CHAHDI et le professeur Youssef KANDRI RODI, en collaboration avec plusieurs laboratoires de chimie national et international.

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à l'optimisation de la synthèse des quinoléines, l'exploration de nouvelles voies réactionnelles, la compréhension des mécanismes, le développement de méthodes de recristallisation efficaces pour la purification, l'analyse des propriétés physico-chimiques des quinoléines cristallisées via la relation structure-activité des produits quinoléiniques synthétisés.

Au cours de la deuxième partie du travail que nous présentons, nous avons réalisé la synthèse de nouveaux composés à base de 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate (2a-5d). Avec des valeurs de corrélation allant de 99,5 à 99,8 pour la RMN du ^{13}C et de 94,50 à 99,2 % pour la RMN du ^{1}H, les déplacements chimiques observés du ^{13}C et de la RMN du ^{1}H de 2b, 3c, 4a et 4d sont plutôt bien recréés en utilisant l'approche DFT au B3LYP/ Niveau de théorie 6-31G(d,p). De plus, au niveau théorique B3LYP/6-31G(d,p), les paramètres géométriques structurels des rayons X de 2b, 3c, 4a et 4d sont plutôt bien reproduits. Pour vérifier si des interactions intermoléculaires existent dans les composés 3c, 4a et 4d, les surfaces de Hirshfeld sont utilisées. Selon une étude d'amarrage moléculaire, les acides aminés de l'EGFR kinase et les modes de liaison 2b, 3c, 4a et 4d sont thermodynamiquement avantageux. En conséquence, les composés produits devraient être capables de supprimer efficacement la kinase EGFR. De plus, le 4d était l'un des dérivés récemment découverts qui devait fonctionner comme un composé anticorrosion approprié pour le cuivre en milieu neutre et le fer en milieu acide, respectivement. Pour 3c, cependant, la tendance inverse est attendue. De plus, il est plus précis d'anticiper les capacités de protection dans les solutions acides que dans les solutions neutres.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons synthétisé efficacement de nouveaux 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylates d'alkyle (3a-3d) à partir de l'acide 2-oxo-quinoléine carboxylique, qui subit successivement des réactions d'estérification et d'alkylation. Les résultats expérimentaux sont corrélés à ceux calculés et ont montré une grande compatibilité. Les calculs de surface de Hirshfeld ont montré qu'il existe trois couleurs différentes sur les

tracés de surface d_{norm}, telles que le rouge (point de densité électronique maximale), le bleu et le blanc (la valeur d_{norm} est nulle) et ces couleurs font référence à un type d'interaction. Les valeurs d_{norm} ont été obtenues comme étant de -0,1543 à 1,2989 au pour 3a, de -0,4177 à 1,3626 au pour 3b, de -0,2384 à 1,3641 au pour 3c et de -0,4063 à 1,3504 au pour 3d. Les valeurs expérimentales de décalage RMN des dérivés de 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate (3a-3d) ont été obtenues dans le chloroforme ($CDCl_3$) avec une substance standard TMS. De plus, les distributions HOMO sont concentrées sur les groupes oxo-dihydroquinoléine pour les composés 3a, 3c et 3d, alors que pour le composé 3b, HOMO est concentrée sur le groupe butyle. De même, les distributions LUMO se concentrent sur les groupes oxo-dihydroquinoléine et prop-2-yn-1-yle pour les composés 3a, 3b, 3c et 3d. Pour l'amarrage moléculaire 3a-1M17, le meilleur score de liaison a été trouvé à -7,5 (kcal/mol) et une liaison hydrogène active entre l'atome O3 et le résidu THR766 avec une distance de liaison de 2,99 Å. Pour l'amarrage moléculaire 3b-1M17 du tableau 6 et de la figure 9 (a et b), le meilleur score de liaison a été trouvé à -8,1 (kcal/mol) et un résidu actif entre O3 et THR766 avec une distance de liaison de 2,89 Å et un résidu non actif. Liaison hydrogène entre l'atome de Cl et le résidu LYS721 avec une distance de liaison de 2,88 Å. Pour l'amarrage moléculaire 3c-1M17, le meilleur score de liaison a été trouvé comme étant de -7,6 (kcal/mol) et une liaison hydrogène non active entre l'atome d'O2 et le résidu LYS721 avec une distance de liaison de 3,04 Å. Pour l'amarrage moléculaire 3d-1M17, le meilleur score de liaison a été trouvé à -8,0 (kcal/mol) et une liaison hydrogène active entre l'atome d'O2 et le résidu actif THR830 avec une distance de liaison de 2,94 Å. À partir des résultats de l'amarrage moléculaire in silico, il est conclu que les dérivés du 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate (3a-3d) peuvent être évalués en tant qu'inhibiteurs potentiels de la kinase PDB:1M17-EGFR.

Le cristal 2-chloroethyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-4- carboxylate forme des empilements en zigzag le long de la direction de l'axe a grâce à des interactions d'empilement légèrement décalées entre fragments quinoléine liés à l'inversion qui sont liés ensemble par des C—H_{Prpnyl} … O_{Carbx} et C—$H_{Chlethy}$ … O_{Carbx} (Prpnyl = propynyl, Carbx = carboxylate et Chlethy = chloroéthyle) liaisons hydrogène. La surface de Hirshfeld l'analyse de la structure cristalline indique que les contributions les plus importantes pour le garnissage cristallin sont de H…H (29,9%), H… O/O…H (21,4%), H…C/ Interactions C…H (19,4 %), H…Cl/Cl…H (16,3 %) et C…C (8,6 %). Les liaisons hydrogène et les interactions de Van der Waals sont les interactions dominantes dans l'emballage en cristal. La chimie computationnelle indique que dans le cristal, le CH Les énergies des liaisons C—H_{Prpnyl} O_{Carbx} et C—$H_{Chlethy}$ … O_{Carbx} sont de 67,1 et 61,7 kJ molÿ1, respectivement.

Théorie fonctionnelle de la densité (DFT) optimisée les structures au niveau B3LYP/ 6–311 G(d,p) sont comparées aux structures moléculaires déterminées expérimentalement à l'état solide. Le comportement HOMO–LUMO a été élucidé pour déterminer le fossé énergétique.

Dans la quatrième partie de cette thèse, le cristal de méthyl 6-chloro-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate, les feuillets de molécules parallèles à (101) sont générés par les liaisons hydrogène C-H…O et C-H…Cl, et sont empilés via des interactions d'empilement glissé entre des unités dihydroquinoléine liées à l'inversion. Une analyse de surface de Hirshfeld de la structure cristalline indique que les contributions les plus importantes pour l'emballage cristallin proviennent de H…H (34,2 %), H…O/O…H (19,9 %), H…Cl/Cl…H (12,8 %), interactions H…C/C…H (10,3 %) et C…C (9,7 %). La chimie computationnelle indique que dans le cristal, l'énergie de la liaison hydrogène C—H…Cl est de -37,4 kJ mol-1, tandis que les énergies de la liaison hydrogène C—H…O sont de -45,4 et -29,2 kJ mol-1. Une évaluation des cadres électrostatique, de dispersion et d'énergie totale a révélé que la stabilisation est dominée par la contribution de l'énergie de dispersion. Les structures optimisées par la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) au niveau B3LYP/6–311 G(d,p) sont comparées à la structure moléculaire déterminée expérimentalement à l'état solide, et le comportement HOMO-LUMO a été élucidé pour déterminer l'écart énergétique.

2. Perspectives

L'objectif de notre travail au départ concernait essentiellement l'optimisation de la synthèse des quinoléines, l'exploration de nouvelles voies réactionnelles, la compréhension des mécanismes, le développement de méthodes de recristallisation efficaces pour la purification, l'analyse des propriétés physico-chimiques des quinoléines cristallisées via la relation structure-activité des quinoléines synthétisées, et ce pour être en mesure de parvenir à une meilleure compréhension de la réactivité et d'autres caractéristiques physicochimiques et biologiques de ces composés.

Cependant, d'autres aspects nécessitent une recherche approfondie pour explorer d'autres aspects chimiques et fonctionnels des composés synthétisés. En premier temps, il est très important de synthétiser de nouveaux composés avec des propriétés thérapeutiques, notamment pour combattre le COVID-19 et la résistance des microorganismes. Et pour ce faire, d'autres recherches sont très importantes pour analyser et stabiliser les structures de ces composés quinoléines et leurs incorporations dans les médicaments et les vaccins.

Il reste donc de nombreuses possibilités de modulations originales dans ces systèmes hétérocycliques comportant les substituants qui ont permis de trouver une meilleure activité

biologique. Une étude par modélisation moléculaire pourrait donner des indications sur les modifications structurales à apporter pour améliorer l'activité.

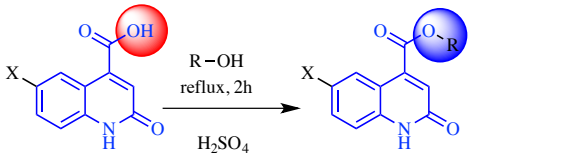
En termes de source, il est situable d'approfondir le screening des composés chimiques dans les huiles essentielles et les extraits des plantes médicinales pour découvrir de nouveaux composés naturels bénéfiques pour la médicine et l'industrie. La découverte de quinoléines à partir des plantes va réduire les coûts de synthèse et les impacts sur l'environnement.

Il serait important d'effectuer des études plus approfondies sur ces dérivés. En élargissant la portée du substrat en introduisant différentes fonctionnalités au niveau de l'atome d'azote et d'oxygène, la nature de la liaison C=X (X=O, S) de l'hétérocycle, par conséquent, la réactivité des quinoléines pourraient être modifiées pour répondre aux besoins de diverses applications chimiques et pharmacologiques. Par exemple, différents aldéhydes et autres composés carbonyles, comme les cétones, pourraient être introduits dans la réaction. Il serait très intéressant d'étudier, si cette voie de synthèse avec l'aldéhyde pouvait donc être appliquée aux réactions avec des cétones dérivées de la quinoléine. Les différentes évaluations biologiques réalisées sur ces composés et les résultats prometteurs obtenus avec l'activité antifongique ouvrent de nombreuses perspectives au niveau de la biologie et de la synthèse. Il reste donc de nombreuses possibilités de modulations originales dans ces systèmes hétérocycliques à cinq chainons comportant les substituants qui ont permis de trouver une meilleure activité en série quinoléines. Une étude par modélisation moléculaire pourrait donner des indications sur les modifications structurales à apporter pour améliorer l'activité.

Annexes

I. Alkylations des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique.

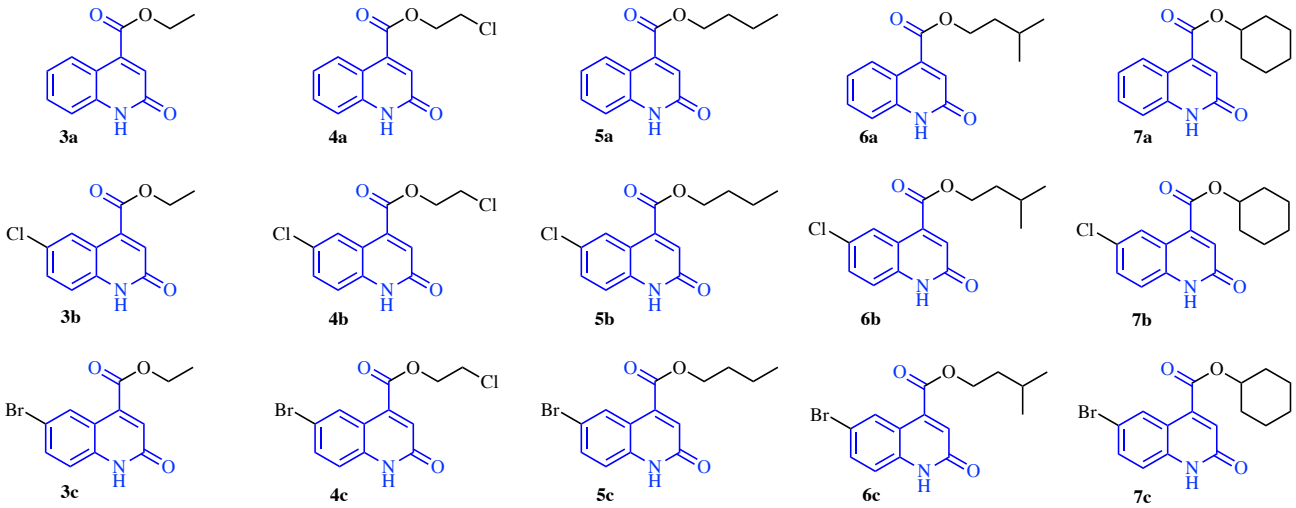
1. Stratégie de fonctionnalisation de la fonction acide COOH (réaction d'estérification)



2a X= H
2b X= Cl
2c X= Br

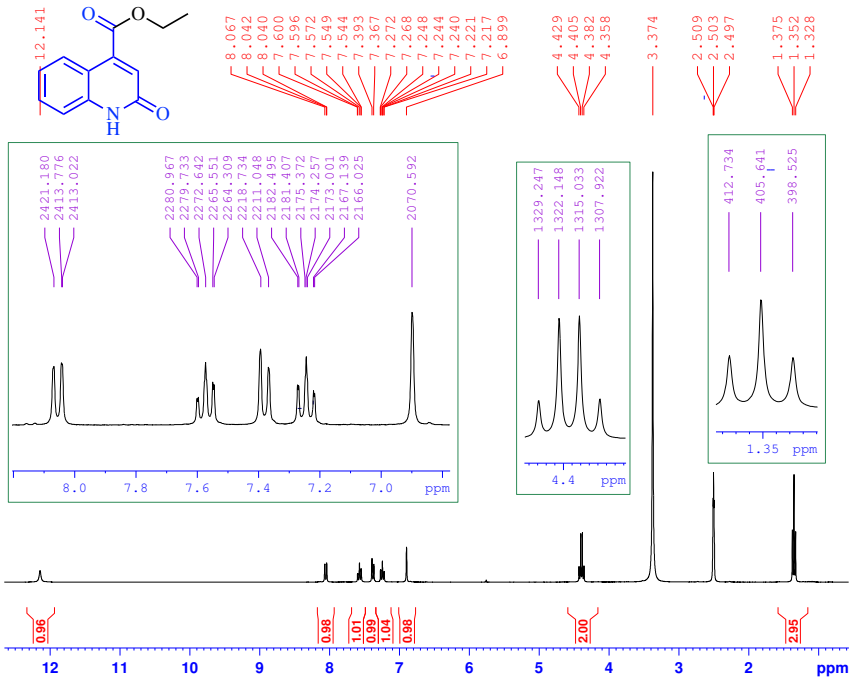
3a-7a R= CH_2CH_3
3b-7b R= $ClCH_2CH_3$
3b-7b R= $CH_3CH_2CH_2CH_2$
R= $(CH_3)_2CHCH_2CH_2$
R= C_6H_{11}

Annexe 1: L'estérification des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique .



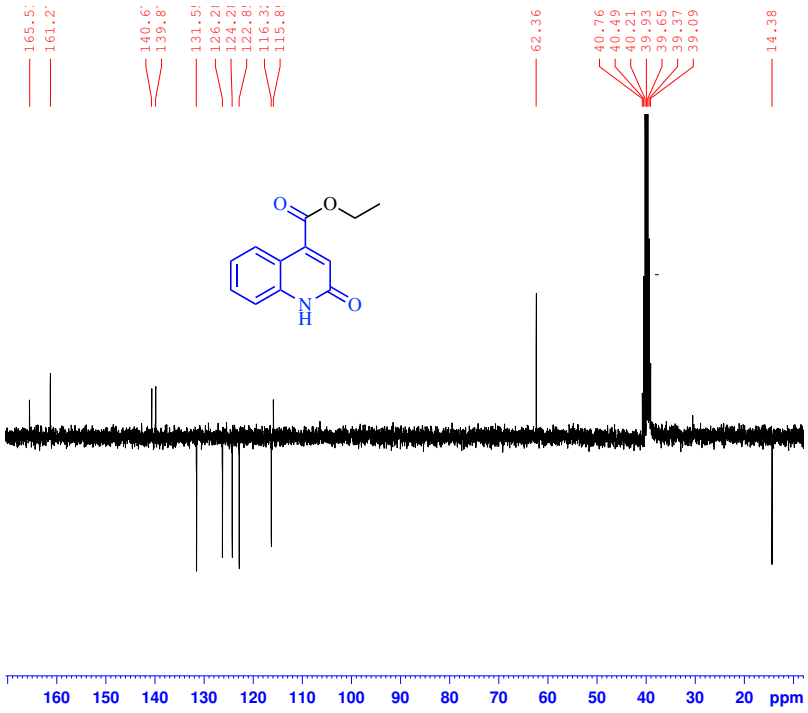
a. Action d'éthanol

Spectroscopie RMN ^{1}H : 3a



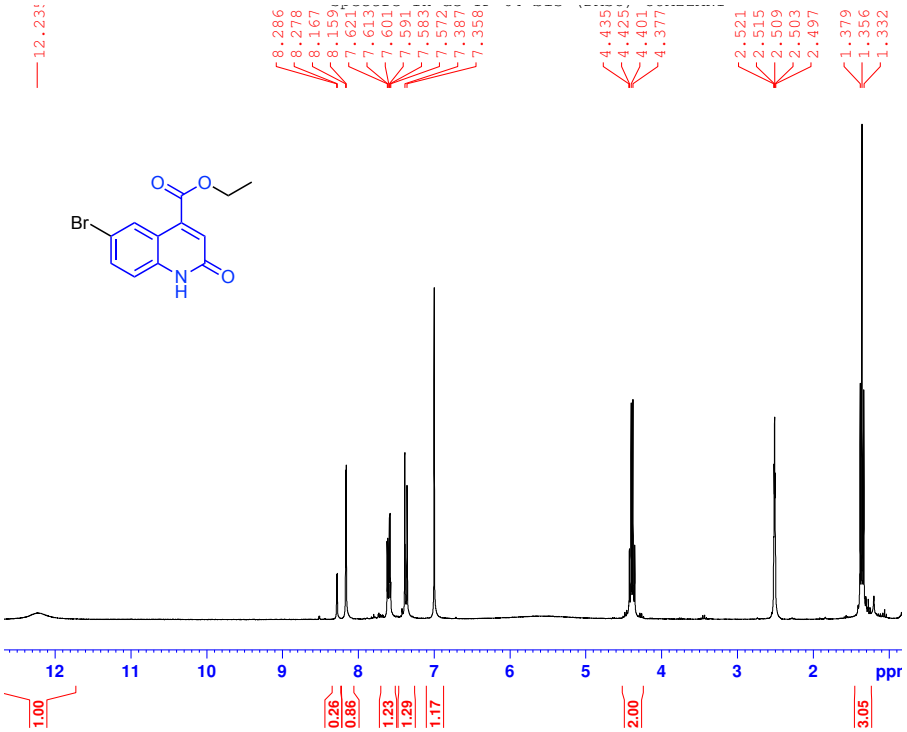
Annexe 2 : Spectre RMN ^{1}H du composé 3a (DMSO).

Spectroscopie RMN ^{13}C : 3a

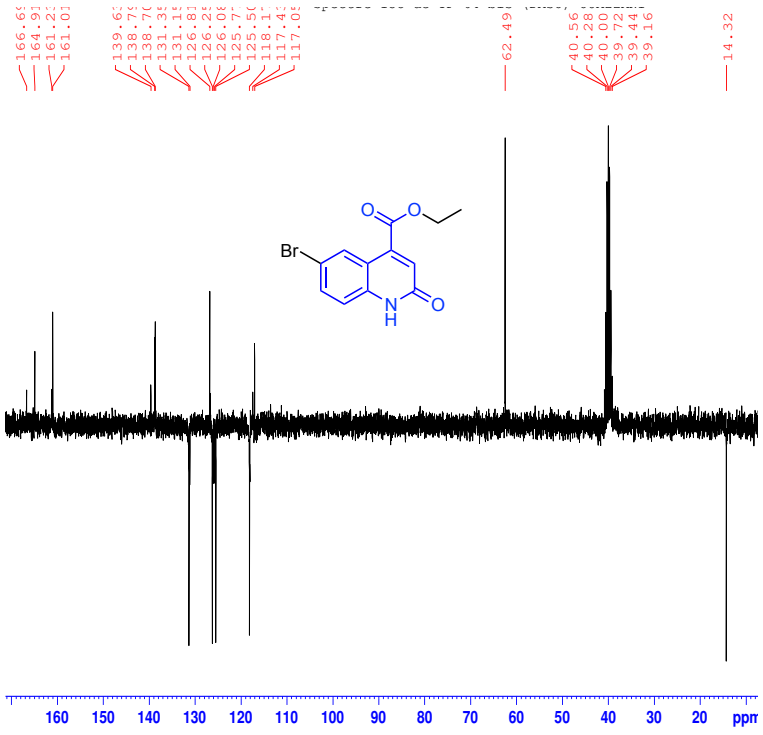


Annexe 3 : Spectre RMN ^{13}C du composé 3a (DMSO)

Spectroscopie RMN ^{1}H : 3c



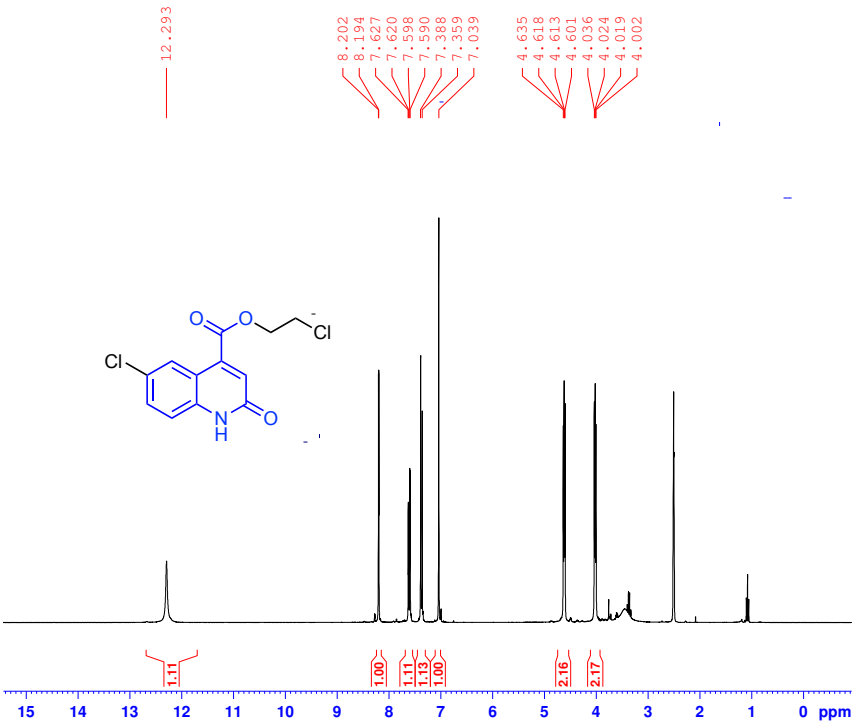
Annexe 4: Spectre RMN ^{1}H du composé 3c (DMSO).



Annexe 5 : Spectre RMN ^{13}C du composé 3c (DMSO)

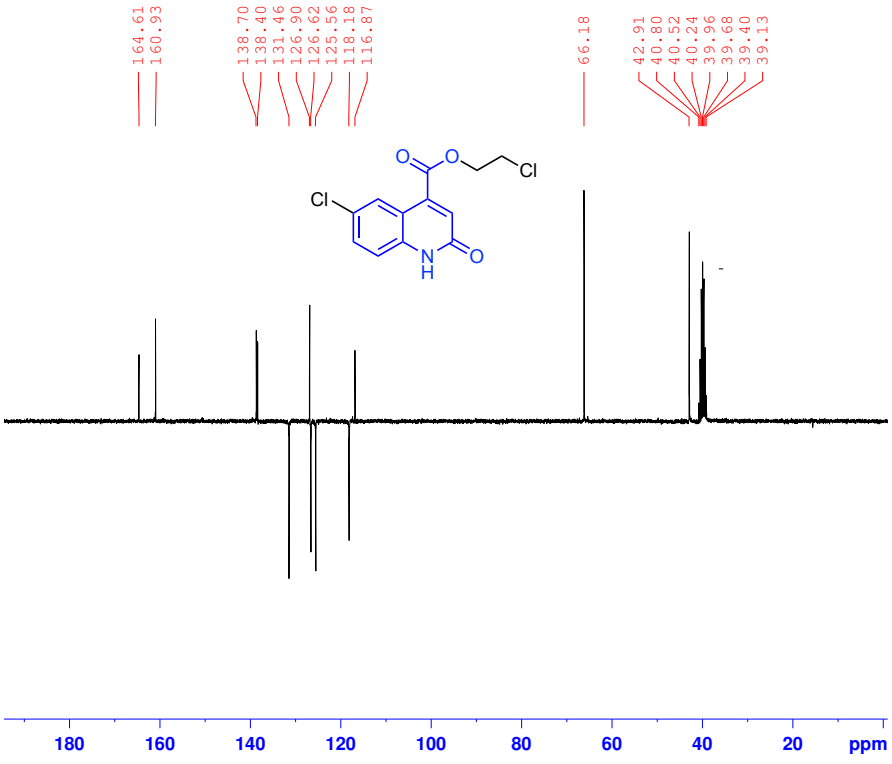
b. Action 2-Chloroéthanol

Spectroscopie RMN ^{1}H : 4b



Annexe 6: Spectre RMN ^{1}H du composé 4b (DMSO)

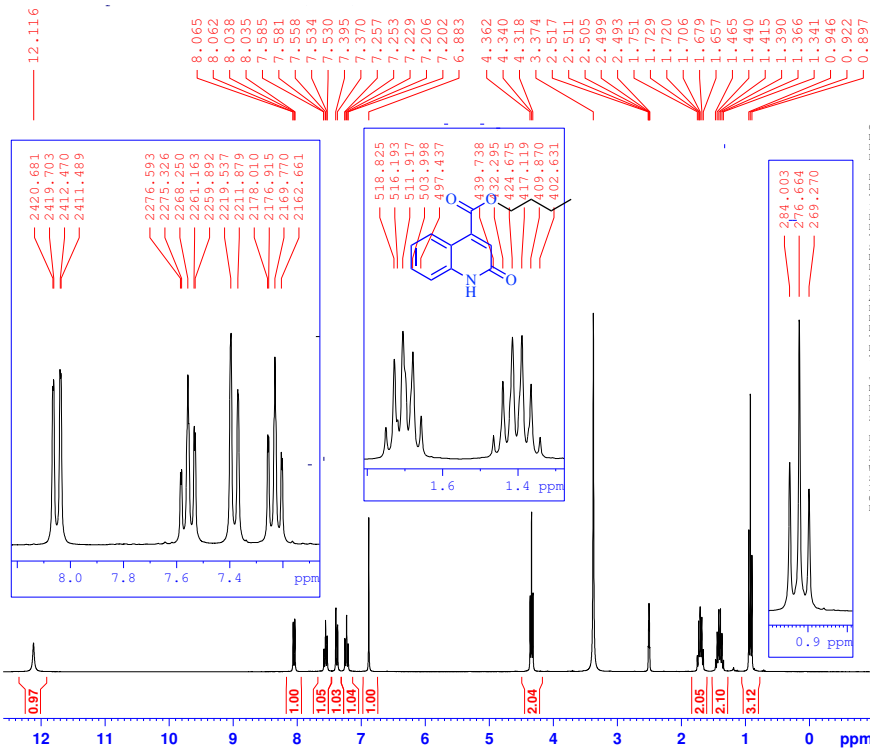
Spectroscopie RMN ^{13}C : 4b



***Annexe 7 :** Spectre RMN ^{13}C du composé **4b** (DMSO)*

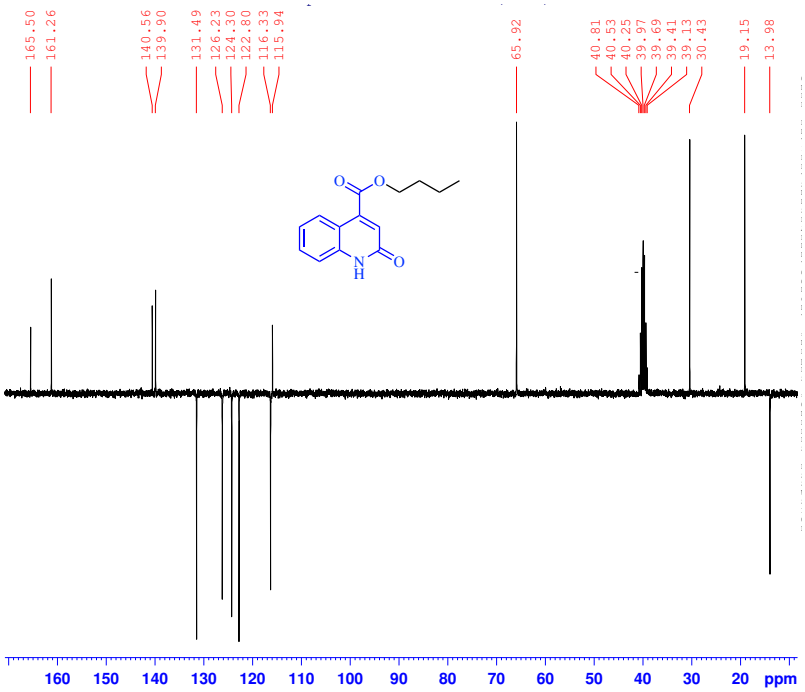
c. Action du n-Butanol

Spectroscopie RMN ^{13}C : 5a



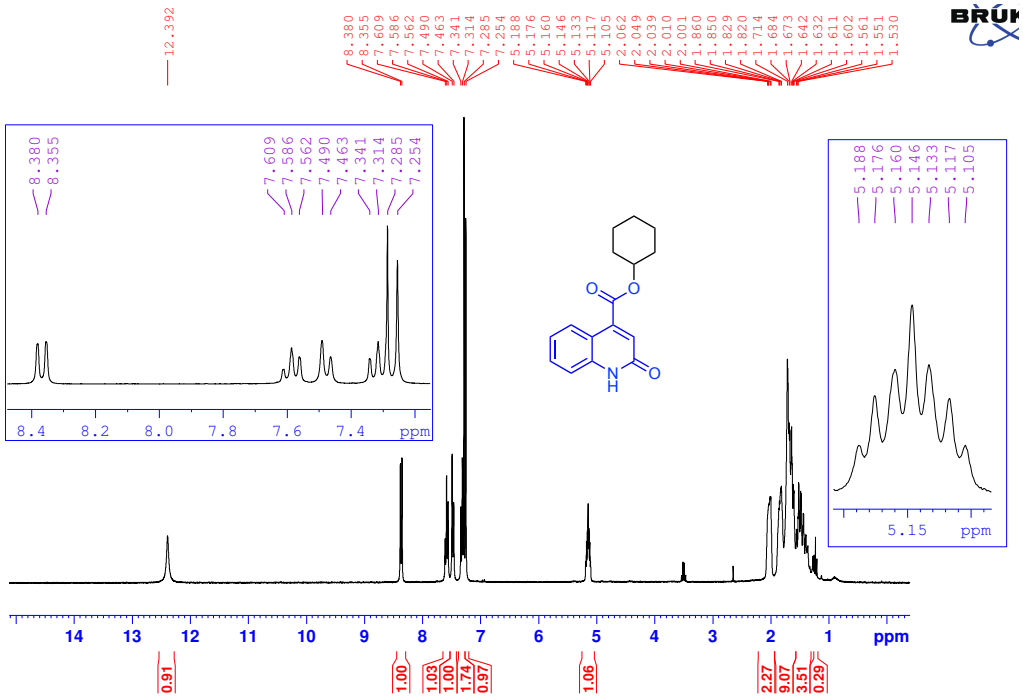
Annexe 8 : *Spectre RMN ^{1}H du composé* ***5a*** *(DMSO)*

Spectroscopie RMN ^{13}C : 5a



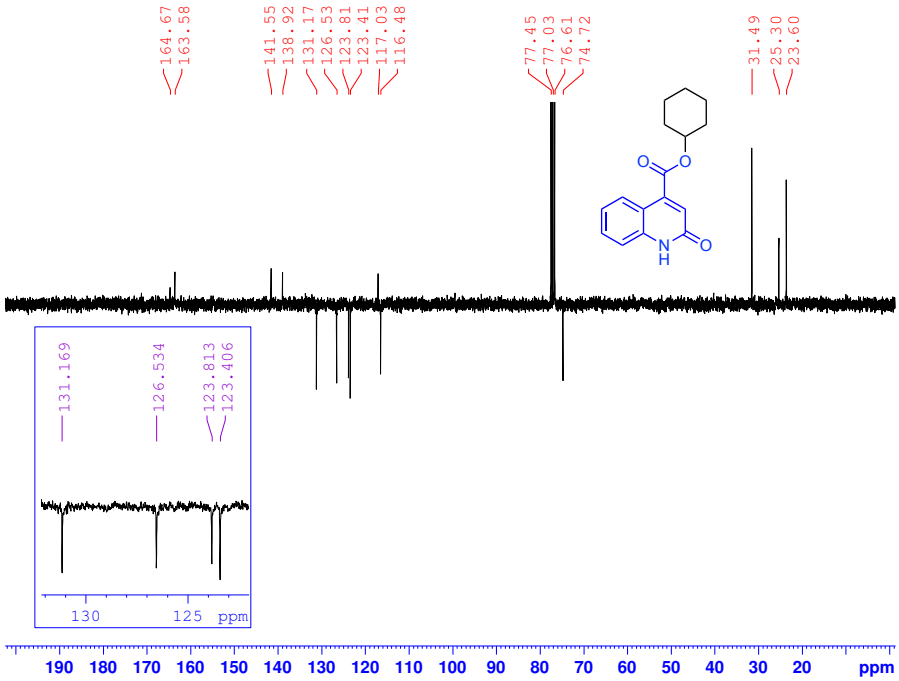
Annexe 9 : *Spectre RMN ^{13}C du composé* **5a** *(DMSO)*

Spectroscopie RMN ^{1}H : 7a



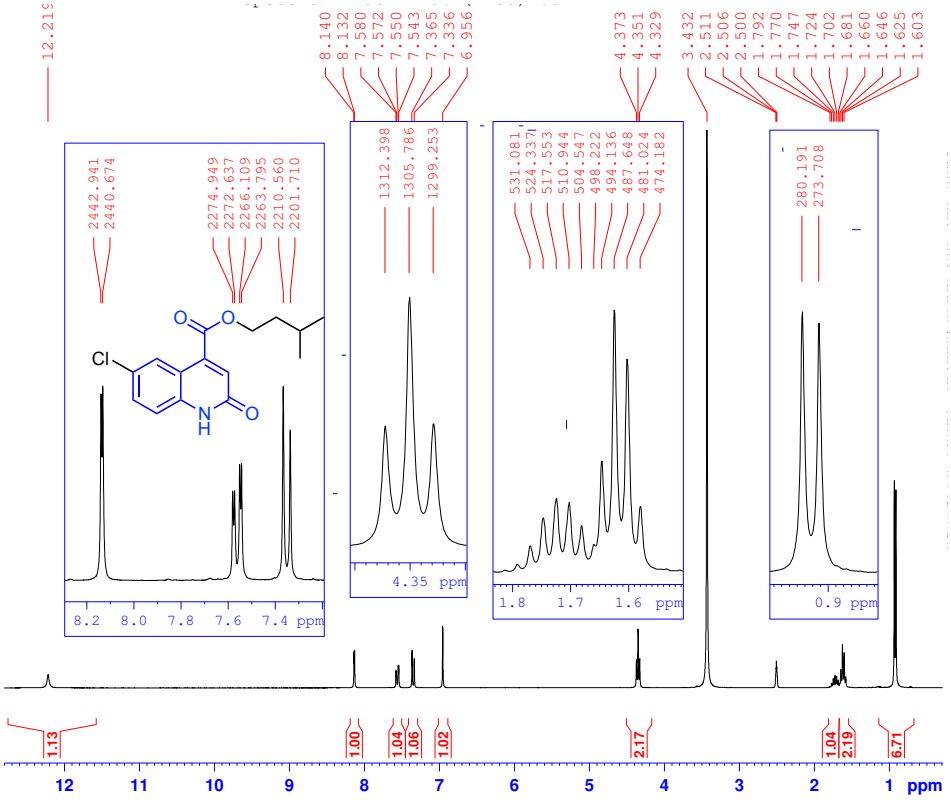
Annexe 10 : *Spectre RMN ^{1}H du composé* ***7a*** *(CDCl3)*

Spectroscopie RMN ^{13}C : 7a



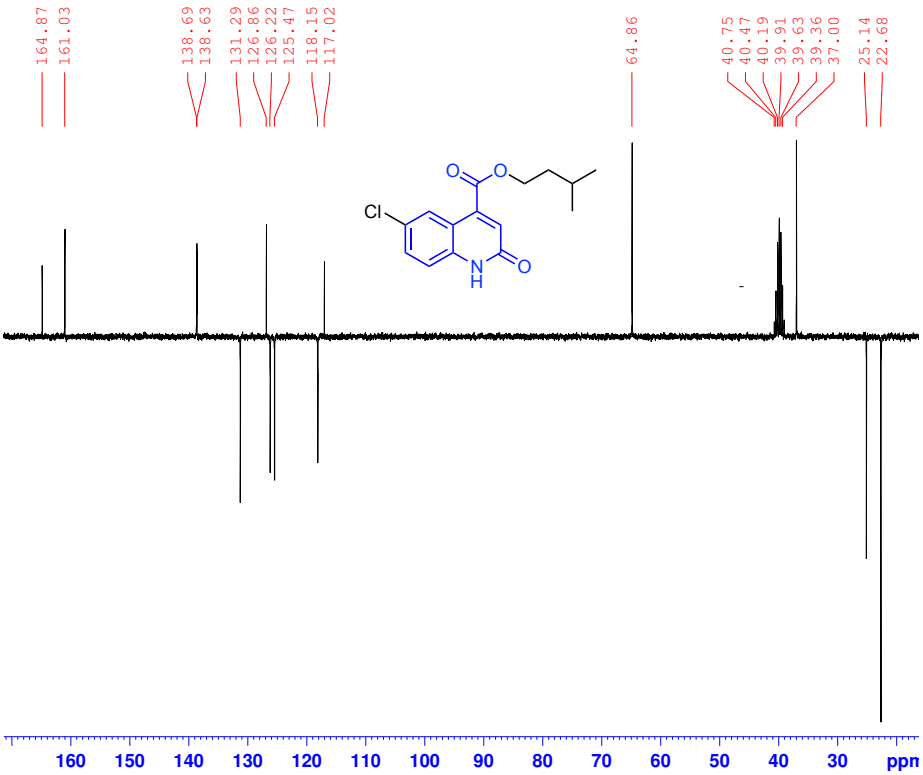
Annexe 11 : *Spectre RMN ^{13}C du composé* ***7a*** *(CDCl3)*

Spectroscopie RMN ^{1}H : 6b



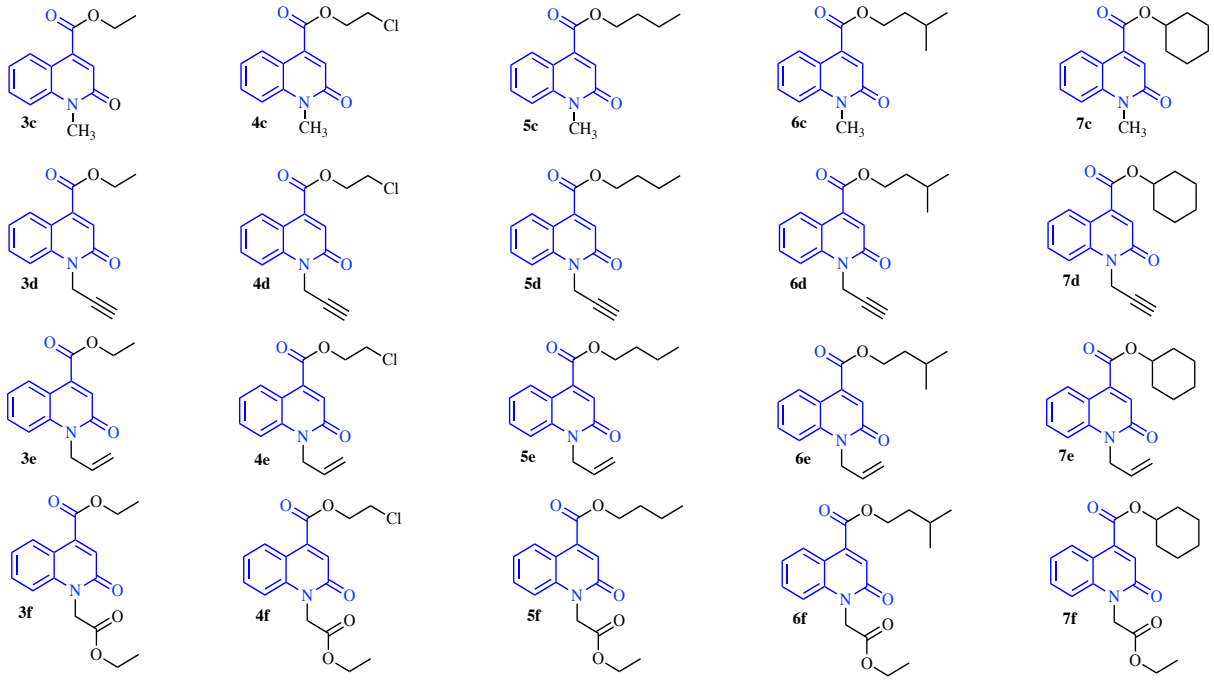
Annexe 12 : *Spectre RMN ^{1}H du composé* ***6b*** *(DMSO)*

Spectroscopie RMN ^{13}C : 6b

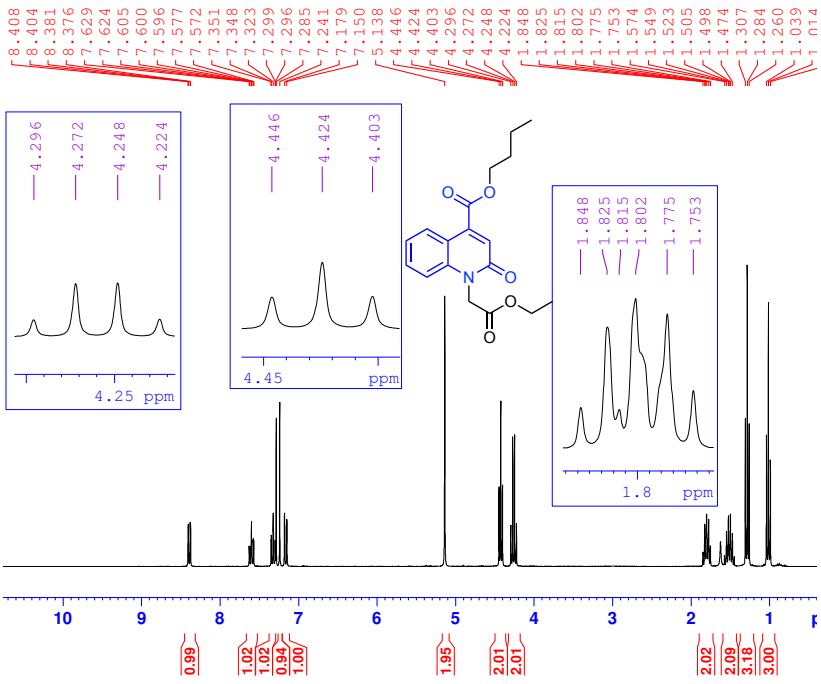


Annexe 13 : *Spectre RMN ^{13}C du composé* ***6b*** *(DMSO)*

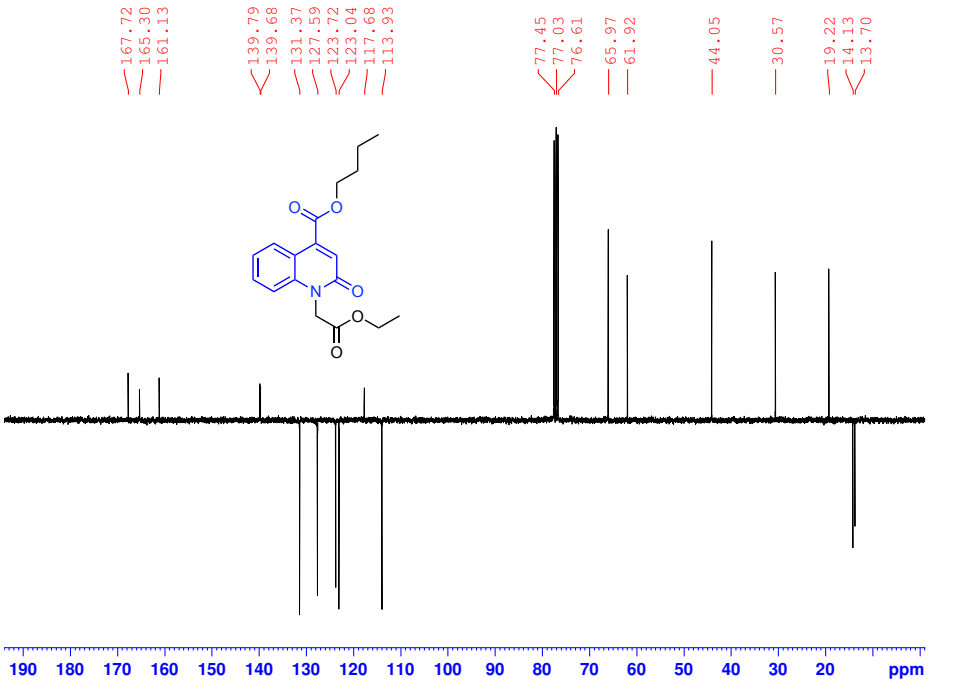
2. Accès sélectif à diverses combinaisons de substrats



Spectroscopie RMN ^{1}H : 5f

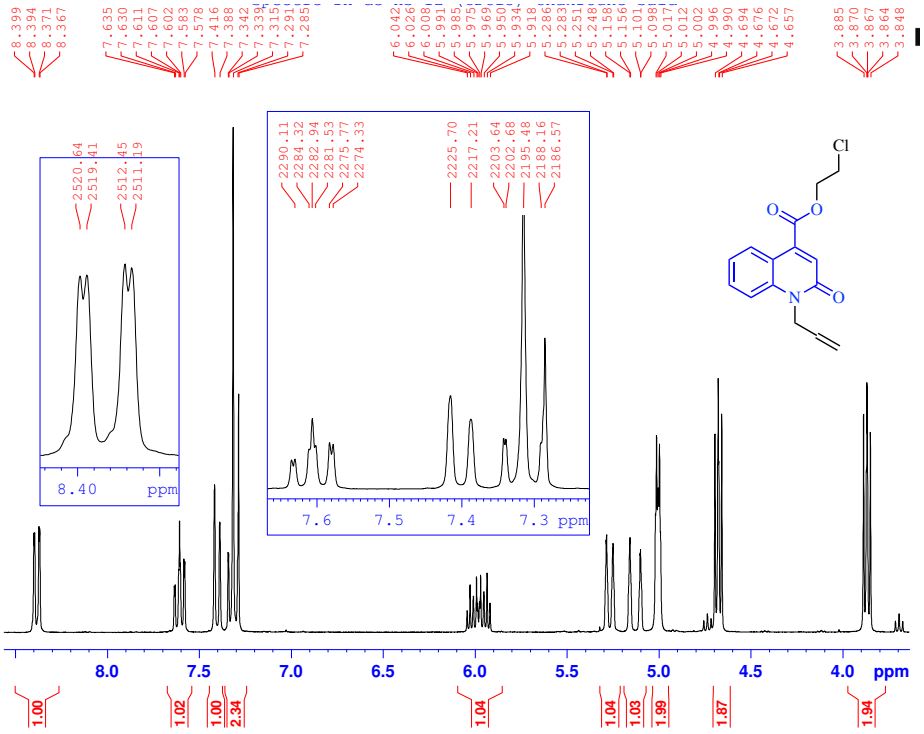


Annexe 14 : *Spectre RMN ^{1}H du composé* ***5f*** *($CDCl_3$)*

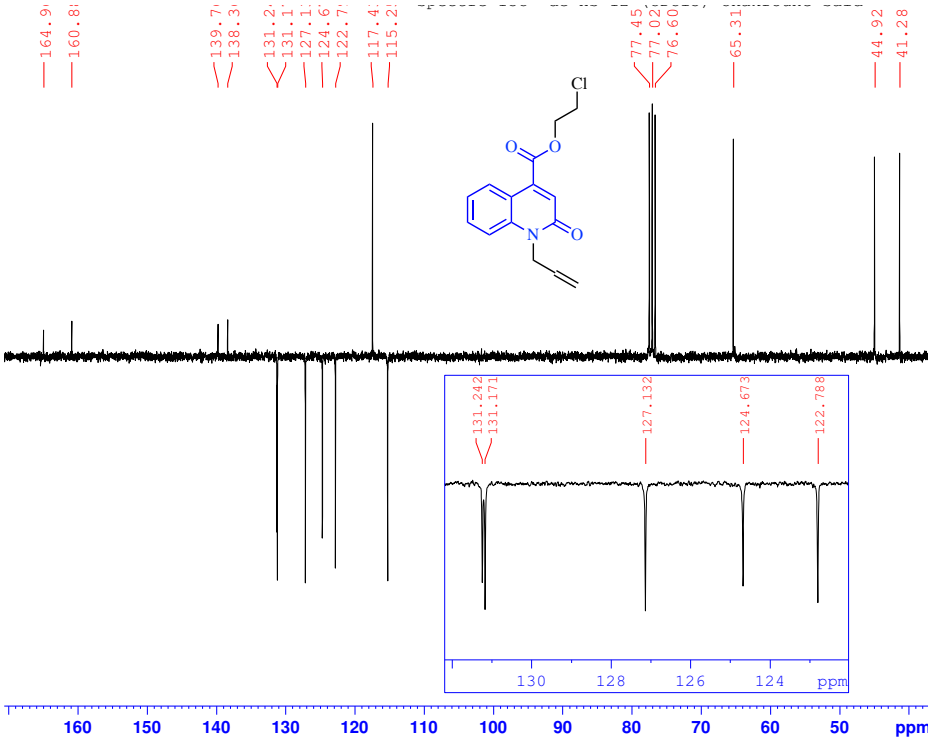


Annexe 15 : *Spectre RMN ^{13}C du composé* ***5f*** *($CDCl_3$)*

Spectroscopie RMN ^{1}H : 4e

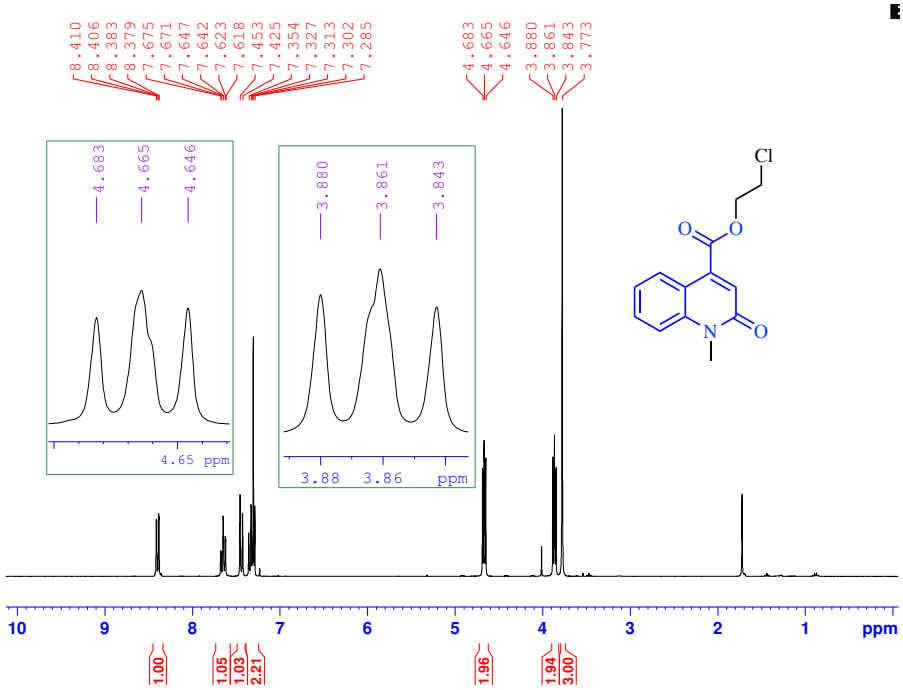


Annexe 16 : *Spectre RMN ^{1}H du composé* ***4e*** *($CDCl_3$)*

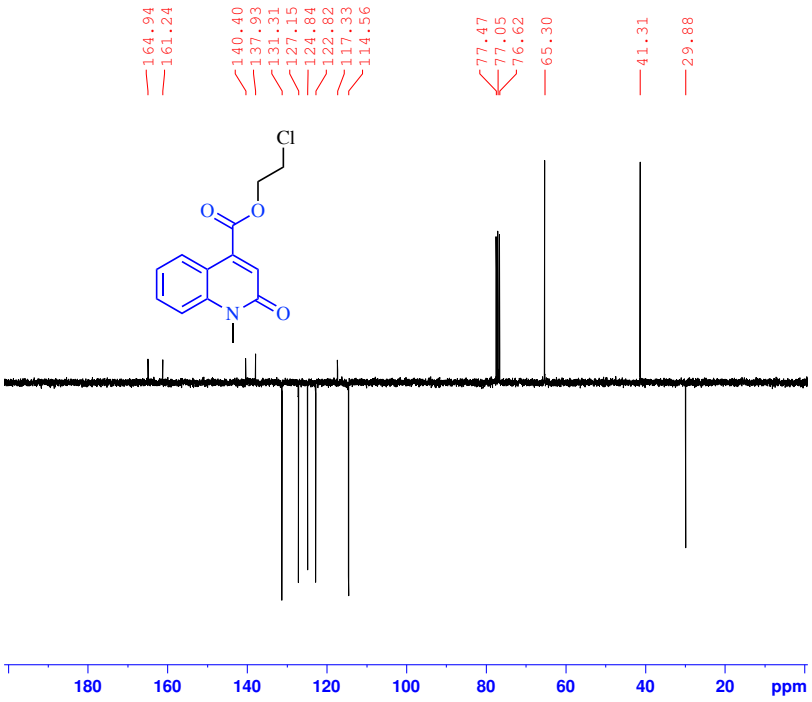


Annexe 17 : *Spectre RMN [13] C du composé* ***4e*** *($CDCl_3$)*

Spectroscopie RMN ^{13}C : 4c

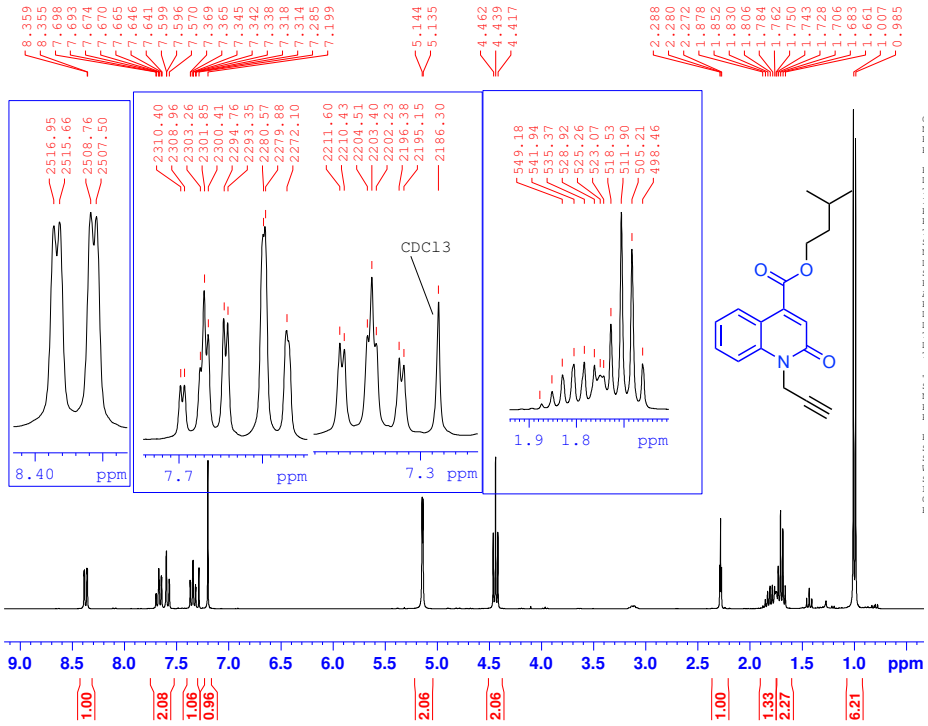


Annexe 18 : *Spectre RMN [13] C du composé* ***4c*** *($CDCl_3$)*



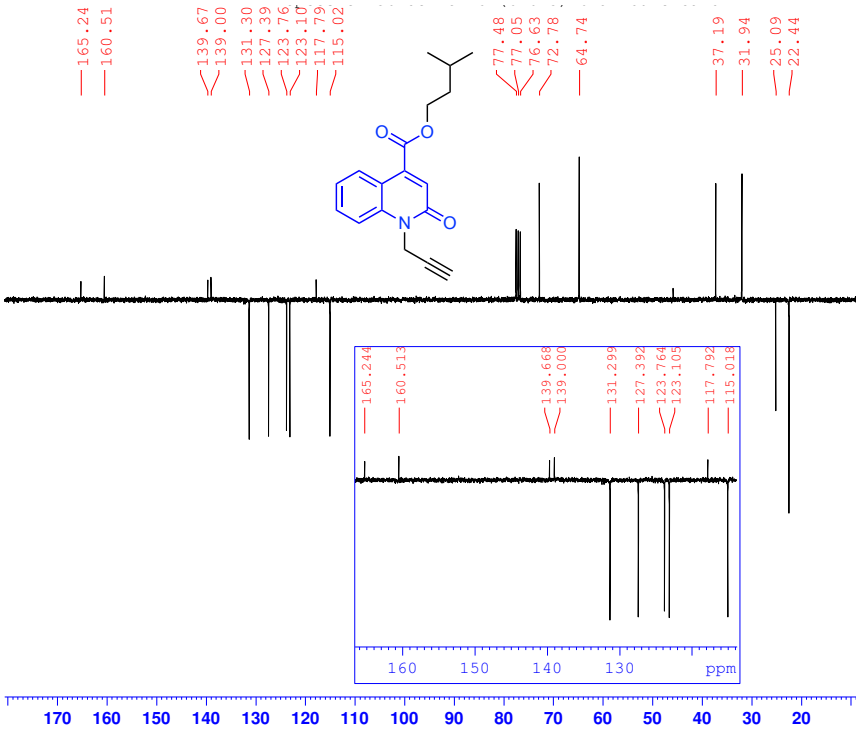
Annexe 19 : *Spectre RMN ^{13} C du composé* ***4c*** *($CDCl_3$)*

Spectroscopie RMN ^{1}H : 6d



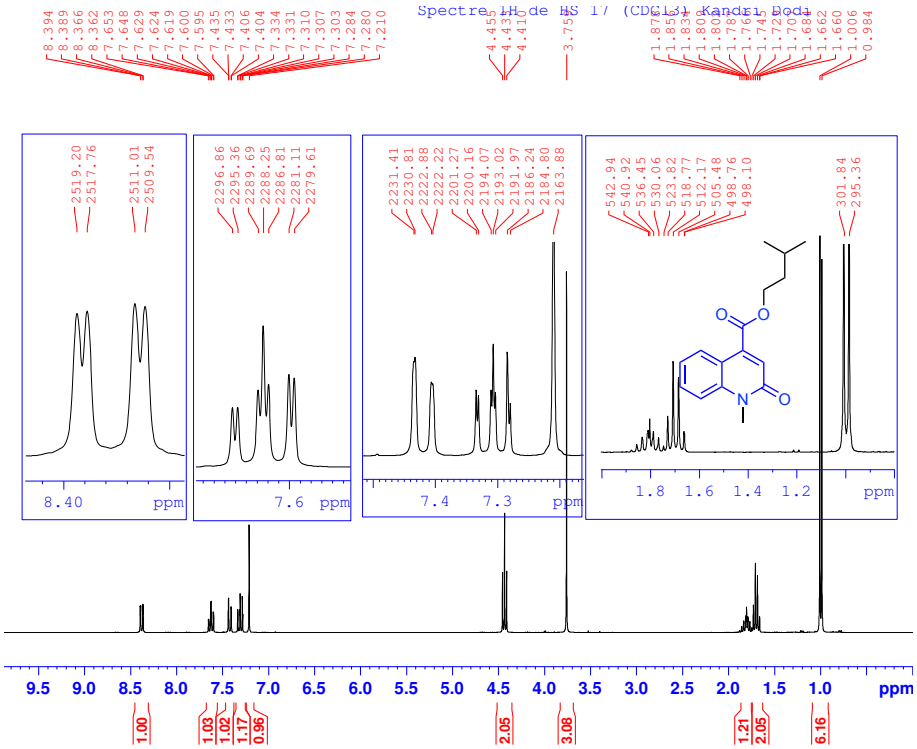
Annexe 20 : *Spectre RMN ^{1}H du composé* ***6d*** *($CDCl_3$)*

Spectroscopie RMN ^{13}C : 6d



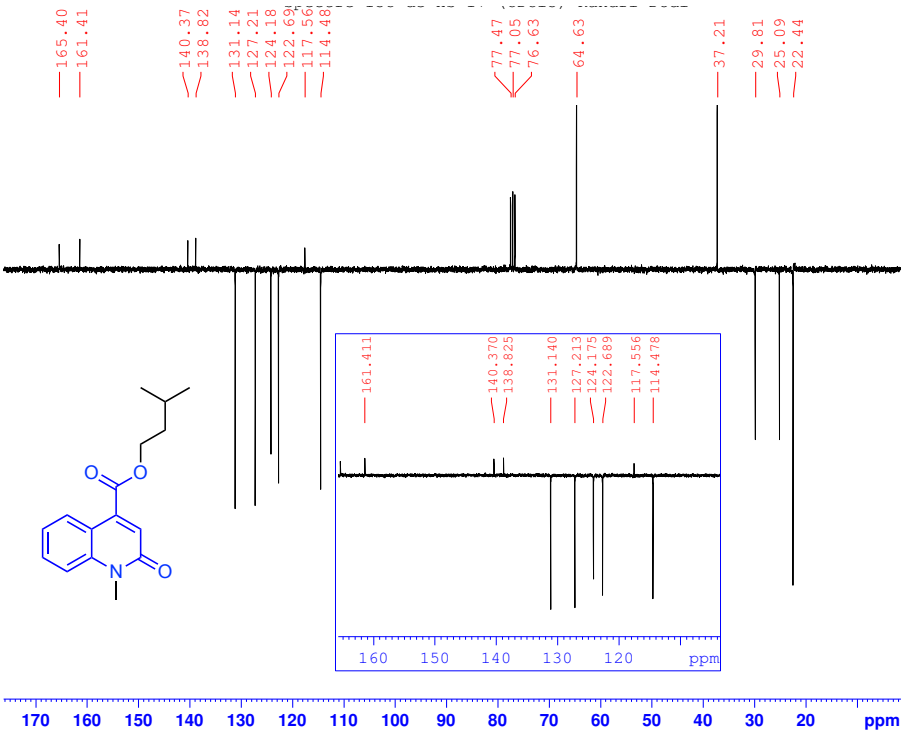
Annexe 21 : *Spectre RMN ^{13} C du composé* ***6d*** *($CDCl_3$)*

Spectroscopie RMN ^{1}H : 6c



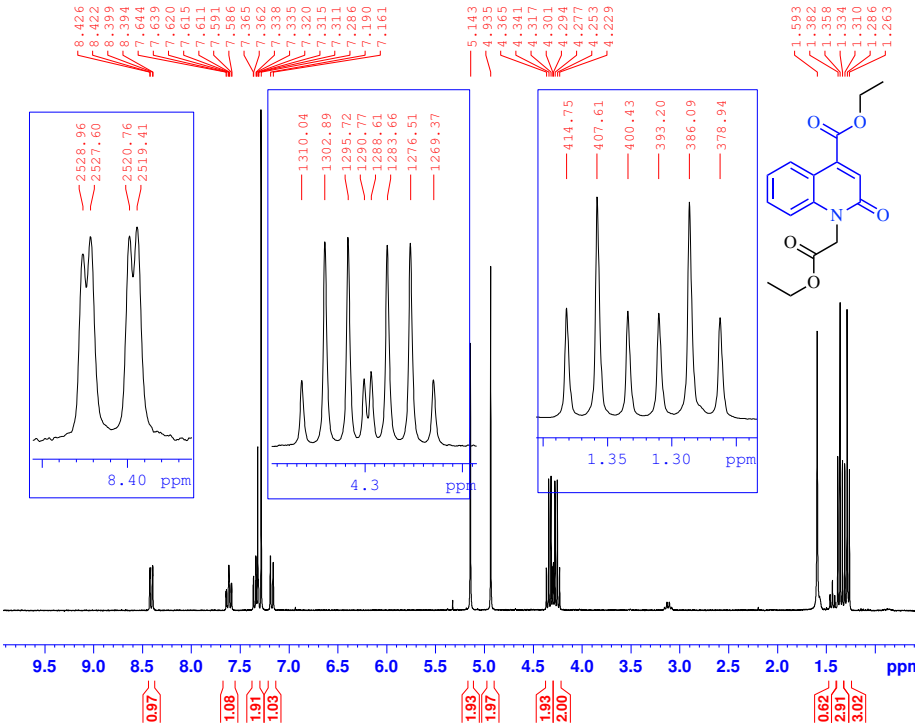
Annexe 22 : *Spectre RMN ^{1} H du composé* ***6c*** *($CDCl_3$)*

Spectroscopie RMN ^{13}C : 6c



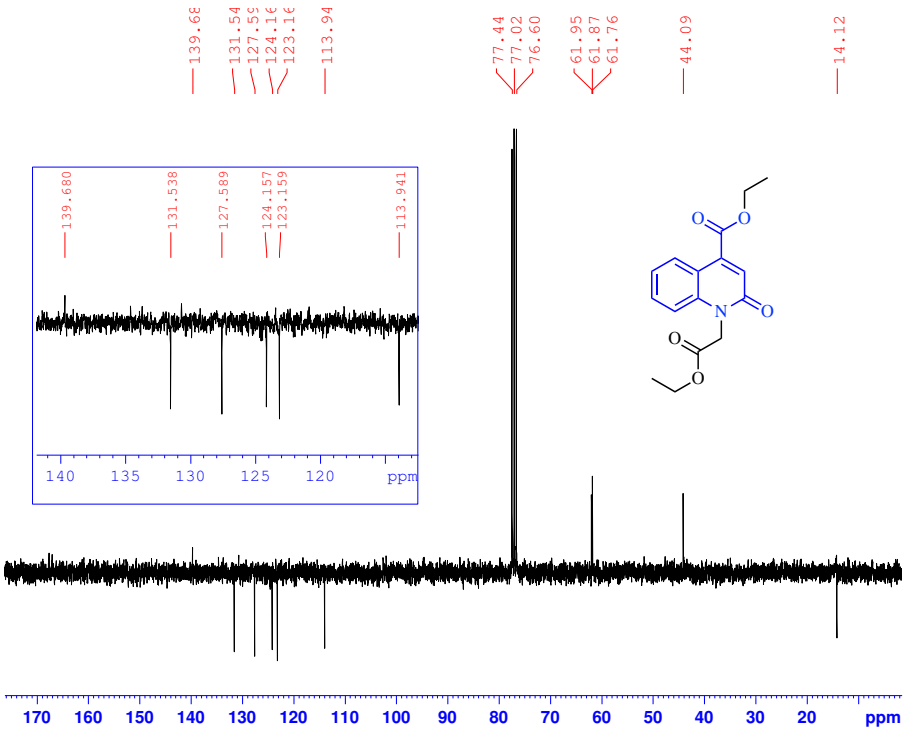
Annexe 23 : *Spectre RMN ^{13} C du composé* ***6c*** *($CDCl_3$)*

Spectroscopie RMN ^{1}H : 3f



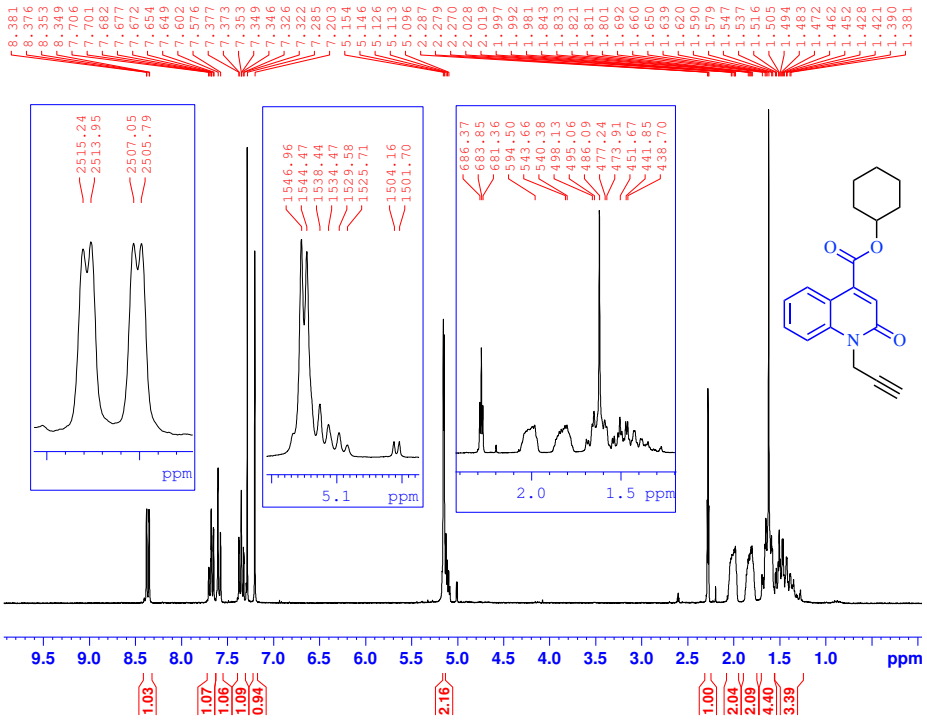
Annexe 24 : *Spectre RMN ^{1} H du composé* ***3f*** *($CDCl_3$)*

Spectroscopie RMN ^{13}C : 3f



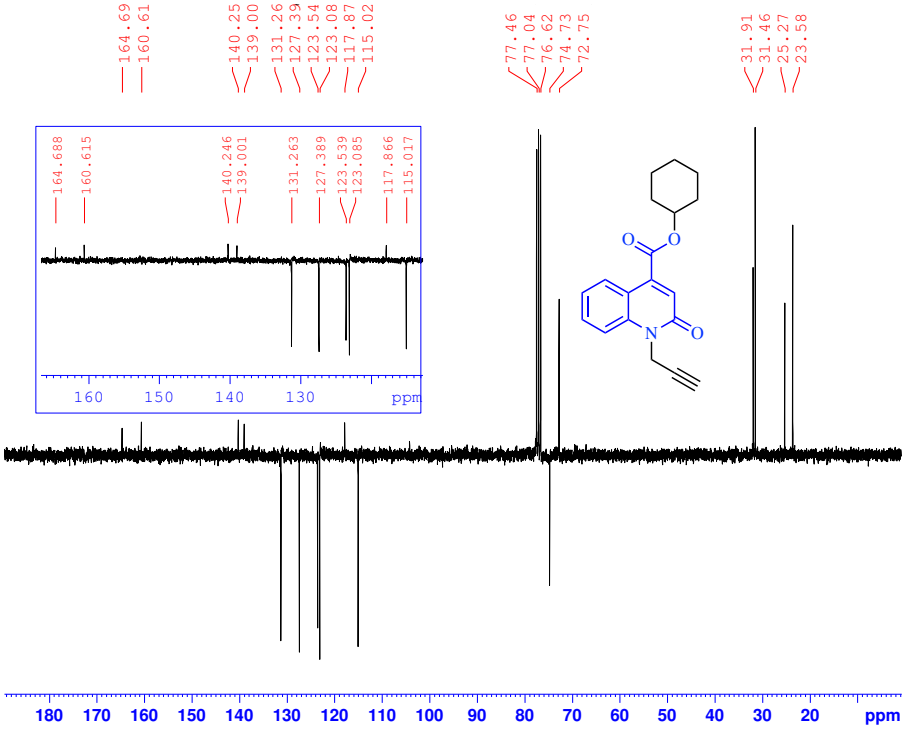
Annexe: *Spectre RMN ^{13} C du composé* ***3f*** *($CDCl_3$)*

Spectroscopie RMN ^{1}H : 7d



Annexe 25 : *Spectre RMN ^{1} H du composé* ***7d*** *($CDCl_3$)*

Spectroscopie RMN ^{13}C : 7d



Annexe 26 : *Spectre RMN ^{13} C du composé* ***7d*** *($CDCl_3$)*