

THESE

En vue de l'obtention du : **DOCTORAT**

Centre de Recherche : CENTRE DE RECHERCHE DES SCIENCES DES MEDICAMENTS,
POLE DE COMPETENCES PHARMACOCHEMIE

Structure de Recherche : LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE HETEROCYCLIQUE

Discipline : Chimie

Spécialité : Chimie Organique/ Pharmacochimie

Présentée et soutenue le: 24/10/2020 par :

Younos BOUZIAN

**Synthèse, réactivité, propriétés antibactériennes et
inhibitrices de corrosion de nouveaux dérivés de la
quinoléine**

JURY

| | | |
|---------------------------------------|--|------------------------------|
| M'hammed ANSAR | PES à la Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat. | Président |
| Noureddine HAMOU AHABCHANE | PES à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat. | Directeur de thèse |
| El Mokhtar ESSASSI | PES et Membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et techniques, Rabat | Co-directeur de thèse |
| Youssef KANDRI RODI | PES à la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdallah, Fès | Rapporteur/ Examineur |
| Youssef RAMLI | PH à la Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat. | Rapporteur/ Examineur |
| L'houssaine EL GHAYATI | PH à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat. | Rapporteur/ Examineur |
| Khalid KARROUCHI | PA à la Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat. | Invité |

Dédicaces

*À la mémoire de Ma mère que DIEU ait son âme,
J'aurais tant aimé qu'elle soit parmi nous à présent,
mais la volonté du grand DIEU est avant tout,*

A mon père ;

A mes sœurs ;

A mes frères ;

A toute ma famille ;

A mes amis ;

A tous ceux qui me sont chers ;

Pour leur présence de tous les instants,

Pour le soutien qu'ils m'ont apporté,

Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

Avant propos

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique de la Faculté des Sciences de l'Université Mohammed V, sous la direction conjointe de Monsieur le Professeur Noureddine HAMOU AHABCHANE et Monsieur El Mokhtar ESSASSI, membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et techniques de Rabat.

Tout d'abord, je voudrais exprimer ma grande appréciation, ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à mon directeur de thèse, le professeur Noureddine HAMOU AHABCHANE.

J'exprime également ma profonde reconnaissance et mes plus vifs remerciements à Monsieur El Mokhtar ESSASSI dont le dynamisme et les larges connaissances scientifiques sont reconnus à l'échelle internationale. Sa compétence autant que sa disponibilité m'ont permis de mener à bien ce travail. Qu'il trouve ici toute ma gratitude pour tout ce que je lui dois.

Je remercie très vivement Monsieur M'hammed ANSAR Professeur à la Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, de juger ce travail et d'être le président de jury.

Je voudrais également exprimer mes remerciements à Monsieur Youssef KANDRI RODI, Professeur à la Faculté des Sciences et Technique de Fès, d'avoir accepté de juger ce travail en tant que rapporteur et examinateur de jury.

Je remercie aussi Monsieur Youssef RAMLI, Professeur à la Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, pour avoir bien voulu juger cette thèse en tant que rapporteur et examinateur de jury.

Je tiens à adresser mes remerciements à Monsieur L'houssaine El GHAYATI Professeur à la Faculté des Sciences de Rabat, pour avoir bien voulu juger ce travail en tant que rapporteur et examinateur de jury.

Je tiens à remercier Monsieur Khalid KARROUCHI, Professeur assistant à la Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, d'avoir accepté de faire partie de ce jury et à qui j'adresse mes plus vifs remerciements.

Je tiens à remercier aussi mademoiselle Nada Kheira SEBBAR, Professeur à la Faculté des sciences Agadir, pour leurs conseils et pour l'aide qu'ils m'ont accordée, pendant la durée de thèse

Je tiens à remercier également le Professeur Ahmed TALBAOUI pour m'avoir accepté de réaliser les tests biologiques au sein de son laboratoire de Biologie des Pathologies Humaines à la Faculté des Sciences de Rabat.

Je saisis cette occasion pour remercier tous les membres du Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique de la Faculté des Sciences de Rabat.

Résumé

Le présent travail entre dans le cadre des recherches réalisées au sein du Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique concernant la synthèse, la réactivité et l'évaluation biologique et l'efficacité inhibitrice de corrosion de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la quinoléine. Ainsi, dans un premier temps, nous avons fonctionnalisé différentes positions de la quinoléine en engageant, cette dernière, dans des réactions d'alkylation, de sulfuration et de condensation. Les divers composés obtenus ont été utilisés comme précurseurs de synthèse dans des réactions de cyclocondensation et de cycloaddition 1,3-dipolaires, donnant de nouveaux systèmes hétérocycliques. Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'activité antibactérienne de quelques dérivés de la quinoléine. Les résultats observés se sont révélés être intéressants pour certaines quinoléines. Enfin, nous avons étudié l'efficacité inhibitrice de corrosion de quelques dérivés de la quinoléine. Les résultats obtenus montrent que tous ces composés quinoléines sont de bons inhibiteurs de corrosion.

Mots-clés : quinoléine, alkylation, cycloaddition, antibactérien, corrosion.

Abstract

The work we present is part of the research carried out within the Heterocyclic Organic Chemistry Laboratory for synthesis, reactivity and biological evaluation and the corrosion inhibiting efficiency of new heterocyclic systems derivatives of quinoline. So, in a first step we functionalized different positions of the quinoline engaging in the latter, in alkylation, sulfurization and condensation reactions. The various compounds obtained were used as synthetic precursors in cyclocondensation reactions and 1,3-dipolar cycloaddition, yielding novel heterocyclic systems. Secondly, we were interested in evaluating the antibacterial activity of some derivatives of quinoline. The results observed were found to be interesting for certain quinoline. Finally, we studied the inhibitory efficiency corrosion of some derivatives of quinoline. The results obtained show that all of these compounds quinolines are good corrosion inhibitors.

Keywords: quinoline, alkylation, cycloaddition, antibacterial, corrosion.

Abréviations et Symboles

| | | | |
|-------------------|---|---------------------|---|
| Ar | Aromatique | Rdt | Rendement |
| AscNa | ascorbate de sodium | Rf | (Rapport frontal) Mobilité relative sur ccm |
| BTBA | Bromure de tétrabutyle ammonium | RMN ₁₃ C | Résonance magnétique nucléaire du carbone 13. |
| CCM | Chromatographie sur couche mince | RMN ¹ H | Résonance magnétique nucléaire du proton |
| CDCl ₃ | Chloroforme deutérie | RX | Rayon X |
| Cq | Carbone quaternaire | S | Singulet |
| CTP | Catalyse par transfert de phase | SM | Spectrométrie de masse. |
| d | Doubet | t | triplet |
| DCM | Dichlorométhane | T.A | Température ambiante |
| DEPT | Augmentation sans déformation par transfert de polarisation (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) | TEA | Triéthylamine |
| DMF | N,N-diméthylformamide | THF | Tetrahydrofurane |
| DMSO | Diméthylsulfoxyde | DMAP | Diméthylaminopyridine |
| Et al. | Et autres | CBTEA | chloride Benzyltriethylammonium |
| PF (°C) | Point de fusion | DMSO | Diméthylsulfoxyde |
| H | Heure | VHC | Virus de l'hépatite C |
| H-Ar | Proton aromatique | AVC | Accident vasculaire cérébral |
| Hz | Hertz | VIH | Virus de l'immunodéficience humaine |
| HOMO | highest occupied molecular orbital | DFT | Density Functional Theory |
| J | Constante de couplage | OM | Orbital moléculaire |
| LUMO | lowest unoccupied molecular orbital | Δ | Chauffage |
| M | Multiplet | δ | Déplacement chimique |
| Mn | minute | °C | Degré Celsius |
| O | Ortho | δ ⁻ | Charge formelle négatif |
| Pd/c | Palladium/ charbon | Pyr | Pyridine |

| | | | |
|-------------------|-----------------------------------|----------------------|--|
| dd | Doublet dédoublé | DABCO | 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane |
| TFA | Acide trifluoroacétique | MeCN | Acétonitrile |
| Tf ₂ O | Anhydride triflique | IR | Infra rouge |
| DMA | N-méthylméthanamine | NaOAc | Acétate de sodium |
| NBS | N-bromosuccinimide | AcOH | acide acétique |
| CI50 | concentration inhibitrice médiane | ED50 | Dose efficace médiane |
| 5-lox | Arachidonate 5-lipoxygénase | HBV | virus de l'hépatite B |
| PIM-1 | proto-oncogène | BHT | Butylhydroxytoluène |
| BHA | acide salicylique | Ce(OTf) ₃ | Cerium(III) Trifluoromethanesulfonate |
| v | Nombre d'onde | ppm | Partie par million |

Table de matière

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION GENERALE | 1 |
| Partie I..... | 2 |
| Chapitre I : Mise au point sur la synthèse, la réactivité et l'activité biologique des dérivés de la quinoléine..... | 3 |
| I. Synthèse des dérivés de la quinoléine..... | 4 |
| I.1 Introduction | 4 |
| I.2 À partir d'aniline et ces dérivés | 6 |
| a. <i>Méthode de Skraup</i> | 7 |
| b. <i>Méthode de Gould-Jacobs</i> | 8 |
| c. <i>Méthode de Povarov</i> | 10 |
| I.3. Synthèse à partir d' <i>o</i> -acylarylamines et de composés carbonylés | 11 |
| a. <i>Méthode de Friedländer</i> | 11 |
| I.4 Synthèses à partir des indoles | 14 |
| a. <i>Méthode de Pfitzinger</i> | 14 |
| I. 5 Synthèses "multi-composants" | 16 |
| I.6 Autres méthodes | 18 |
| II. Réactivités des quinoléines | 21 |
| II.1 N-alkylation et O-alkylation | 21 |
| II.2. Réarrangement de Smiles des composés O-alkylés..... | 22 |
| II.3 Estérification de la fonction acide carboxylique | 24 |
| II.4 Synthèse des pyrazolyl-quinoléines..... | 25 |
| II.5 Synthèse des quinoléines adamantylaminées et ribosylées | 26 |
| II.6 Synthèses des quinoléines condensées..... | 28 |
| II.7 Réaction avec l'hydrate d'hydrazine, le semicarbazide et le thiosemicarbazide..... | 28 |
| II.8 Réactivité des dérivés de la quinoléine mettant en jeu les substituants | 29 |
| II.9 Réactions impliquant de dérivés de la quinoléine | 30 |
| III. Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine..... | 32 |
| III.1 Activité antibactérienne | 32 |
| III.2 Activité antipaludique | 33 |
| III.3 Activité anti-inflammatoire..... | 34 |
| III.4 Activité anticonvulsivante | 35 |
| III.5 Activité cardiovasculaire | 37 |
| III.6 Activité antiulcéreuse | 38 |
| III.7 Activité antivirale..... | 39 |

| | |
|--|-----|
| III.8 Activité anticancéreuse..... | 40 |
| III.9 Autres activités des dérivés de la quinoléine | 42 |
| IV. Conclusion..... | 44 |
| Chapitre II: Synthèse et réactivité des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique | 45 |
| I. Introduction | 46 |
| II. Synthèse de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique. | 46 |
| III. Rappel sur les réactions d'alkylations | 47 |
| III.1. Alkylation par le bromure d'éthyle | 47 |
| III.2. Alkylation par des agents alkylants à longues Chaînes carbonées | 52 |
| III.3. Alkylation par le chlorure de benzyle..... | 66 |
| III.4. Alkylation par le bromo acétate d'éthyle..... | 71 |
| III.5. Alkylation par bromure d'allyle | 82 |
| III .6. Alkylation par le bromure de propargyle | 85 |
| III.7. Sulfuration de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylique | 87 |
| IV. Conclusion..... | 89 |
| Partie Expérimentale | 90 |
| Chapitre III : Synthèse de nouvelles molécules polyhétérocycliques dérivées de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique via des réactions de cycloaddition | 106 |
| I. Introduction | 107 |
| II. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire..... | 108 |
| II. 1. Synthèse des précurseurs des oxydes de nitrile | 109 |
| II. 2. Réactivité des oxydes de nitrile | 110 |
| II-3. Synthèse d'isoxazoles liés aux dérivés de la quinoléine..... | 112 |
| II.4. Synthèse des 1,2,3-triazoles disubstituées | 122 |
| II.5. Mécanisme de la cycloaddition 1,3-dipolaire De Huisgen Azide-Alcyne | 123 |
| II.6. Mécanisme de la cycloaddition Azide-Alcyne catalysée par le cuivre (I) | 124 |
| II.7. Réactivité des azides | 125 |
| II.8. Condensation de dérivé N-propargyl-quinoléine avec les dérivés d'azides..... | 127 |
| III. Conclusion | 135 |
| Partie Expérimentale | 136 |
| Partie II | 150 |
| Chapitre I : Evaluation de l'activité antibactérienne de quelques dérivés de l'acide-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate..... | 151 |
| I. Introduction | 152 |
| II. Antibiotiques | 153 |

| | |
|--|------------|
| II .1. Paramètres d'activité d'un antibiotique | 153 |
| II.2. Mode d'action d'un antibiotique | 153 |
| III- Méthode de mesure de l'efficacité antibiotique antibactérien | 156 |
| III.1. Méthode de dilution en tube..... | 156 |
| III.2. Méthode de la plaque d'agar..... | 158 |
| III.3. Tests de diffusion sur disque de gélose-disque | 159 |
| IV. Matériel et Méthodes | 160 |
| IV.1. Matériel | 160 |
| <i>IV.1.1. Souches bactériennes</i> | <i>160</i> |
| <i>IV.1.2. Témoin.....</i> | <i>160</i> |
| <i>IV.1.3. Produits à tester</i> | <i>161</i> |
| <i>IV.1.4. Préparation d'inoculum</i> | <i>162</i> |
| IV.2. Méthode par diffusion sur disque d'agar..... | 162 |
| IV.3. Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) | 162 |
| V. Résultats | 164 |
| VI. Discussions..... | 166 |
| Conclusion..... | 167 |
| Chapitre II : Etude du pouvoir inhibiteur de corrosion de quelques dérivés de la quinoléine..... | 168 |
| I. Introduction | 169 |
| II. Type de corrosion..... | 169 |
| II.1. Corrosion chimique | 169 |
| II.2. Corrosion électrochimique | 170 |
| II.3. Corrosion bactérienne | 170 |
| III. Différentes formes de corrosion..... | 170 |
| III.1. Corrosion uniforme | 170 |
| III.2. Corrosion par piqûres | 171 |
| III.3. Corrosion caverneuse | 172 |
| III.4. Corrosion intergranulaire..... | 172 |
| III.5. Corrosion galvanique..... | 173 |
| IV. Protection par modification du milieu corrosif..... | 173 |
| IV.1. Inhibiteurs organiques | 174 |
| IV.2. Mécanisme d'action des inhibiteurs organiques..... | 174 |
| IV.3. Structures des inhibiteurs organiques | 176 |
| V. Méthodes d'évaluation de la corrosion..... | 178 |
| V.1. Mesure de l'efficacité des inhibiteurs..... | 178 |
| V.2. Méthode gravimétrie | 179 |

| | |
|---|-----|
| V.3. Méthode électrochimique (courbes de polarisation)..... | 179 |
| VI. Etude du pouvoir inhibiteur de quelques dérivés de la quinoléine | 179 |
| VI.1. Matériaux..... | 179 |
| VI.2. Solution | 180 |
| VI.3. Inhibiteurs | 180 |
| VI.4. Étude gravimétrique | 180 |
| VI.5. Isothermes et paramètres thermodynamiques d'adsorption..... | 182 |
| VI.5-1. Isothermes d'adsorption de différents composés étudiés | 182 |
| VI.6. Etude électrochimique (Courbes de polarisation) | 185 |
| VI.7. Études par spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)..... | 187 |
| VII. Conclusion | 189 |
| Conclusion générale..... | 190 |
| <i>Perspectives</i> | 192 |
| <i>Références bibliographiques</i> | 193 |

INTRODUCTION GENERALE

Ce travail que nous présentons s'insère dans un ensemble de travaux réalisés dans le laboratoire de chimie organique hétérocyclique.

Vu la richesse de la chimie de la quinoléine, et les activités pharmacologiques importantes que présentent ces dérivés, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques polyfonctionnels dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique, en faisant appel à des réactions d'alkylation, d'estérification, de sulfuration, et de cycloaddition 1,3-dipolaire. Les composés ainsi synthétisés, seront ultérieurement évalués pour leurs propriétés biologiques et inhibitrices de corrosion. . Ce travail se répartit, ainsi, en deux parties:

La première partie traitera la synthèse de nouvelles quinoléines et se présentera en quatre chapitres.

Le premier chapitre est un rappel bibliographique sous forme d'une mise au point qui rapporte les différentes voies de synthèse des quinoléines et leurs dérivés, ainsi qu'une présentation de leurs activités biologiques.

Le deuxième chapitre sera consacré à la synthèse de quelques dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylique. L'alkylation par transfert de phase solide-liquide, conduit à un mélange de dérivés N-alkylés et O-alkylés ; les réactions d'estérification, et de sulfuration de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique seront également examinées.

Le troisième chapitre sera dédié à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques en faisant appel à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire, engageant comme dipôles les azides, les oxydes de nitrile et comme dipolarophiles les dérivés N-allylés (N-propargylés) de la quinoléine.

La deuxième partie traitera diverses propriétés biologiques et physicochimiques de nouvelles quinoléines et se présentera en deux chapitres.

Le premier chapitre, sera consacré à l'évaluation de l'activité antibactérienne de quelques dérivés N-alkylés et O-alkylés, préparés dans la première partie.

Le deuxième chapitre présentera une étude de l'effet inhibiteur de corrosion de dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylique.

Enfin, nous terminerons par une conclusion générale.

Partie I

Chapitre I : Mise au point sur la synthèse, la réactivité et l'activité biologique des dérivés de la quinoléine

I. Synthèse des dérivés de la quinoléine

I.1 Introduction

La quinoléine (Figure. 1) est un composé organique aromatique hétérocyclique. Il a pour formule C_9H_7N et a, d'abord, été obtenu à partir de goudron de houille en 1834 par Runge [1]. Le goudron de houille reste la principale source de quinoléine commerciale. Elle bout à $238^\circ C$ et c'est un liquide incolore avec une odeur ressemblant à celle de la pyridine, et très hygroscopique. Il s'agit d'une amine tertiaire qui forme des sels bien définis. Les échantillons exposés pendant longtemps à la lumière deviennent jaunes et plus tard bruns. Elle se dissout facilement dans l'eau chaude et dans les solvants organiques courants.

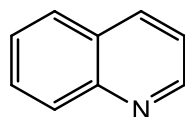


Figure 1: Formule chimique de la quinoléine

La quinoléine et ses dérivés jouent un rôle important dans la synthèse de produits naturels et en tant qu'agents thérapeutiques, ces dérivés présentent une classe importante pour le développement de nouveaux médicaments largement répandus [2,3]. Les dérivés de la quinoléine sont connus pour leur large spectre d'activité comme antipaludéens [4-8], anticancéreux [9-11], antibactériens [12], antifongiques [13,14], anti-tumoraux [15], antiviraux [16], antioxydants [17,18], anti-inflammatoires [19], antiprotozoaires [20], antiprolifératifs [21], agents anti-VIH [22] et inhibiteurs de corrosion [23,24]. Nous proposons quelques structures de produits naturels et de leurs analogues à base de la quinoléine (Figure 2) et des structures de médicaments synthétisés, contenant le squelette de la quinoléine. (Figure 3).

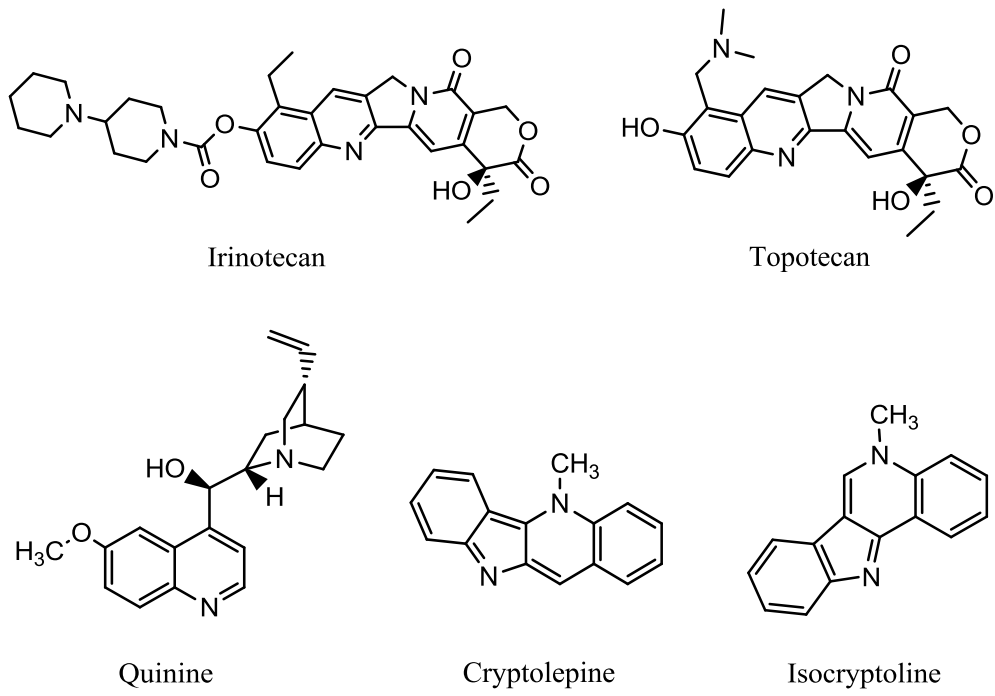
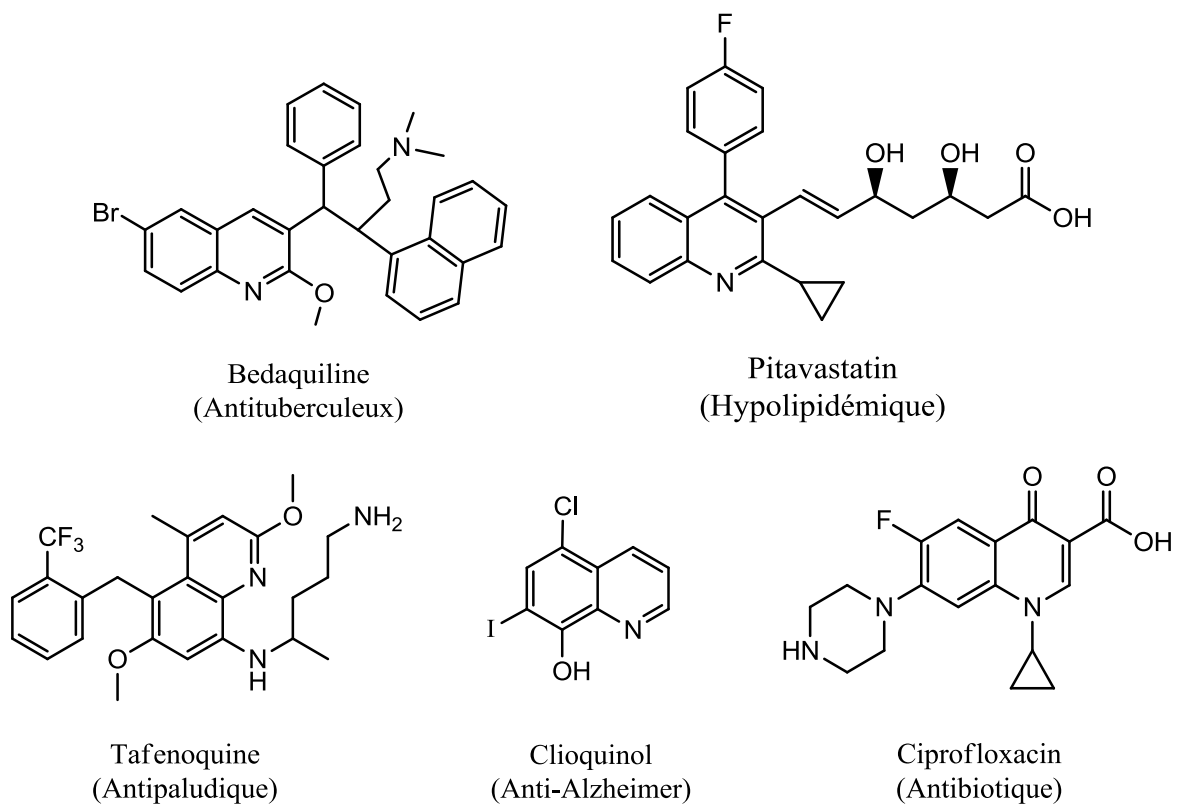


Figure 2: Structure des produits naturels portant un cycle quinoléine.



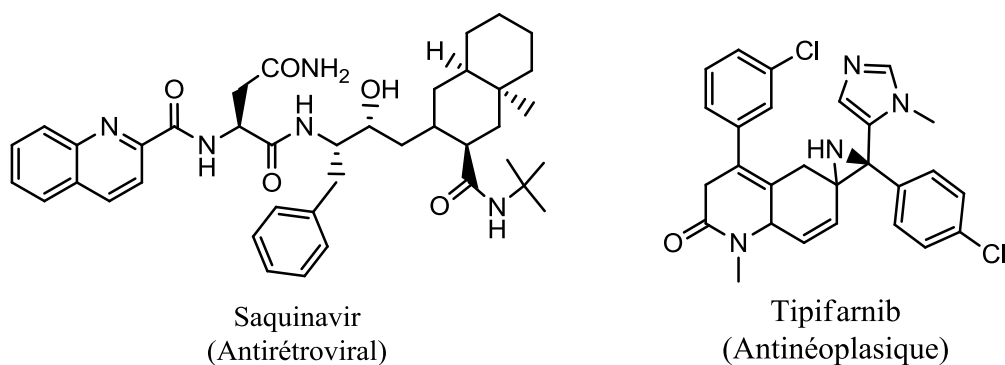


Figure 3: Structures de médicaments contenant de la quinoléine.

I.2 À partir d'aniline et ces dérivés

Il existe plusieurs voies de synthèse classiques disponibles pour la synthèse du motif quinoléine. Les voies synthétiques qui sont largement utilisées comprennent la réaction de Combes, la réaction de Skraup, la réaction de Conrad-Limpach, la réaction de Povarov, la réaction de Doebner, la réaction de Doebner-Miller, la réaction de Gould-Jacobs et la réaction de Riehm, qui utilisent principalement l'aniline comme précurseur de synthèse de ce type de composé hétérocyclique [25- 31] (figure. 4).

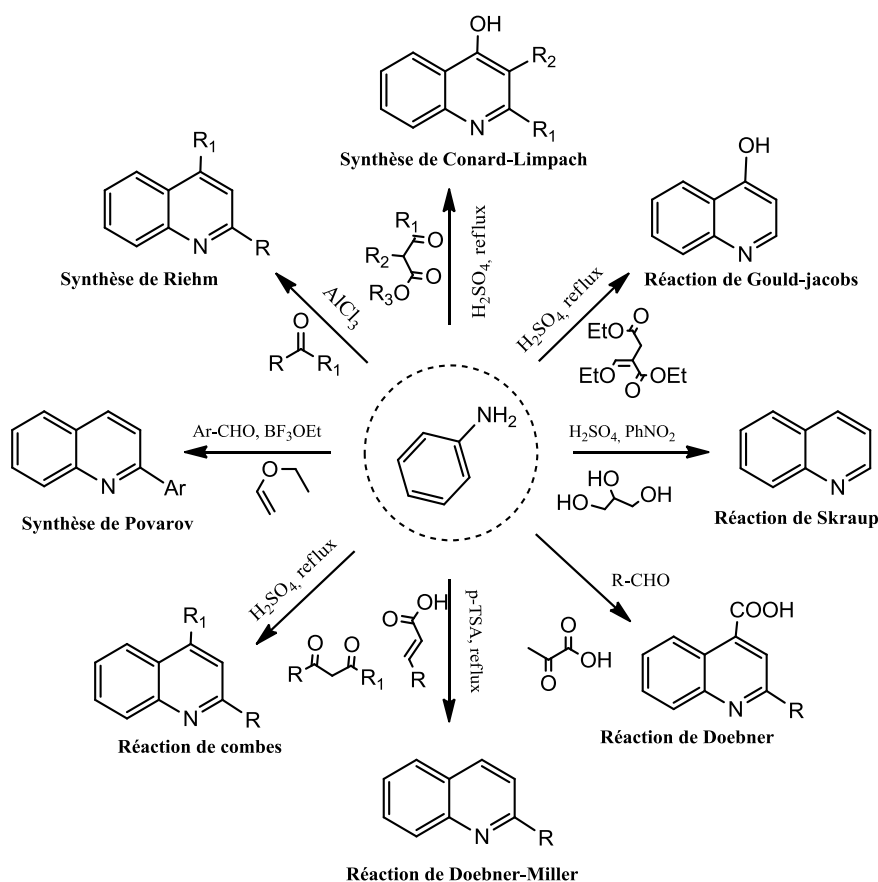


Figure 4: Voies classiques de synthèse de la quinoléine

a. Méthode de Skraup

Une réaction de Skraup efficace dans l'eau pour la synthèse des dérivés de la quinoléine à partir d'anilines substituées **1** et du glycérol **2** sous l'influence d'un rayonnement micro-ondes, en présence d'acide sulfurique, en tant que catalyseur, a été rapportée par Saggadi et al. [32]. Cette méthode a donné un faible rendement (moins de 40%) de quinoléines substituées **3** avec toutes les anilines substituées, utilisées par les auteurs, à l'exception de la 4-hydroxyaniline (rendement: 66%) (Schéma 1).

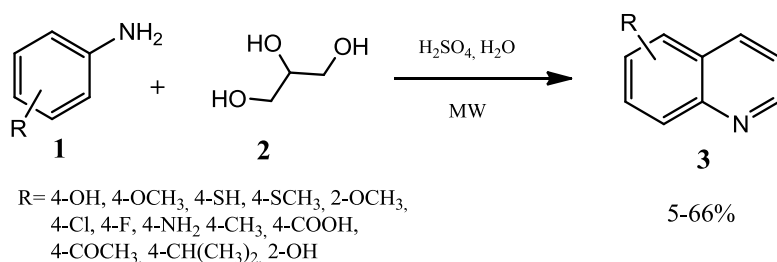


Schéma 1

De façon similaire, une autre méthode de synthèse de type Skraup des quinoléines **5**, utilisant le solketal **4** et des anilines **1** en présence du phosphate de niobium, en tant que catalyseur, à 250 ° C et une pression de 10 MPa, a été développée par Jin et al. [33]. Les conditions de réaction rigoureuses, telles que la température élevée et la pression, rendent cette méthode peu utilisée. Cependant, cette méthode pourrait être utile à des fins industrielles (Schéma 2).

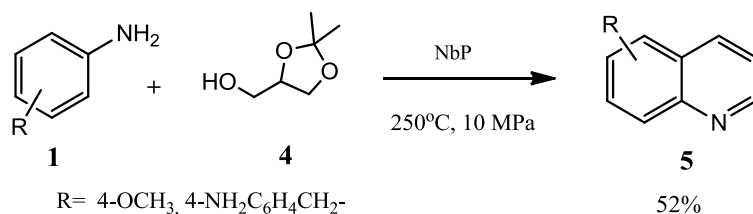
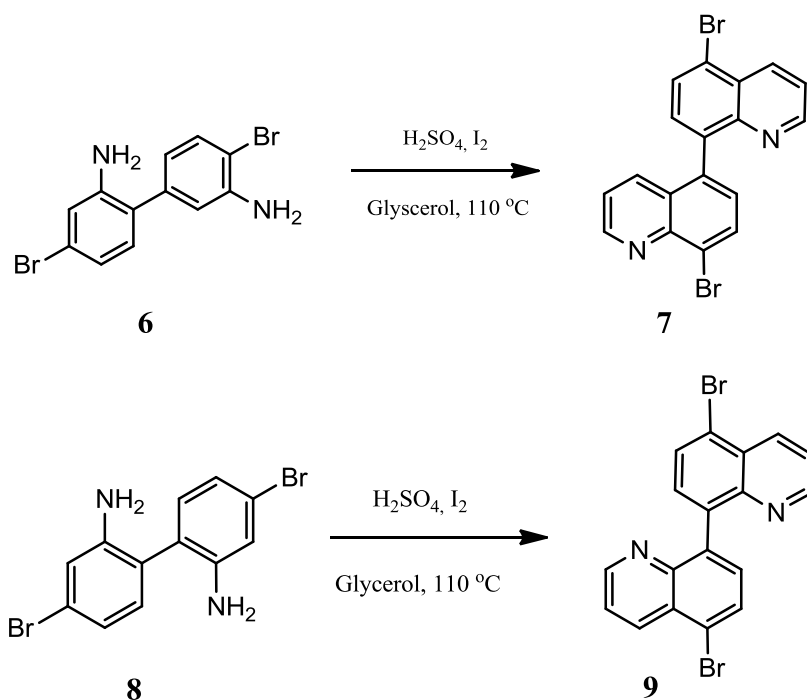


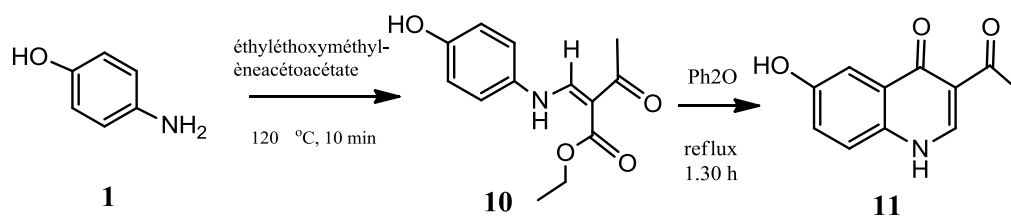
Schéma 2

Par ailleurs, Tomar et al. [34] avaient développé une synthèse verte de dibromoquinoléines **7** ou **9** dans du glycérol, en utilisant l'acide sulfurique et l'iode comme catalyseur plus écologique, à partir du 4,4'-dibromo-2,3'-diaminobiphényle **6** ou du 4,4'-dibromo-2,2'-diaminobiphényle **8** via la Synthèse de Skraup (schéma 3).



b. Méthode de Gould-Jacobs

Vandurm et al., [35] ont réalisé la synthèse de la 3-acétyl-6-hydroxy quinoléin-4 (1H)-one **11**, en utilisant la réaction de type Gould et Jacobs. Cette méthode conduit à la formation de l'intermédiaire dicarbonylé **10** qui subit une cyclisation intramoléculaire, pour donner la quinoléine correspondante (schéma 4).



Vandurm et al., ont proposé un mécanisme plausible pour expliquer la formation des dérivés de la quinoléine **11** (schéma 5) :

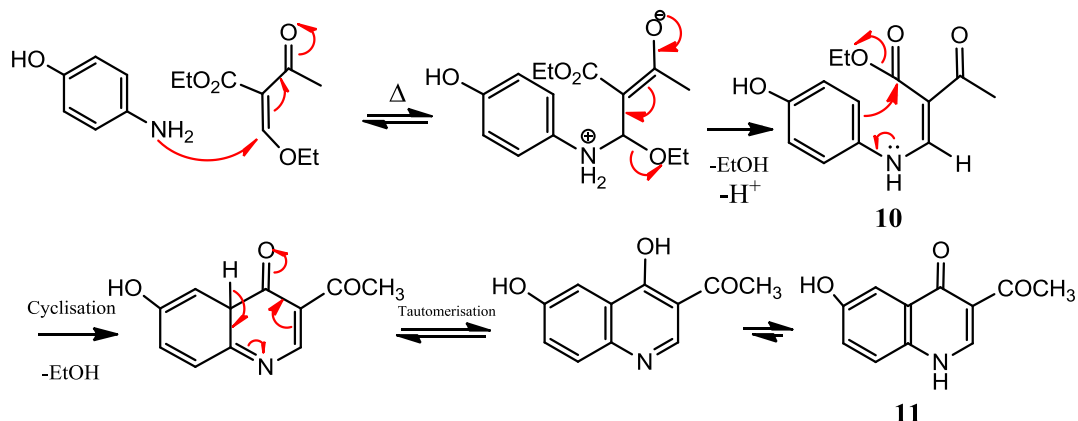


Schéma 5

La synthèse en phase gazeuse de 3-carbéthoxyquinoléine-4-ones **13**, a été réalisée par Malvacio et al. [36] à partir de 2 - ((arylamino) méthylène) malonates de diéthyle **12** due à une cyclisation de Gould-Jacobs, en utilisant la méthode de pyrolyse sous vide (FVP). L'étude mécanistique a également été réalisée pour étudier le mécanisme de la réaction de déséthoxycarbonylation (Schéma 6).

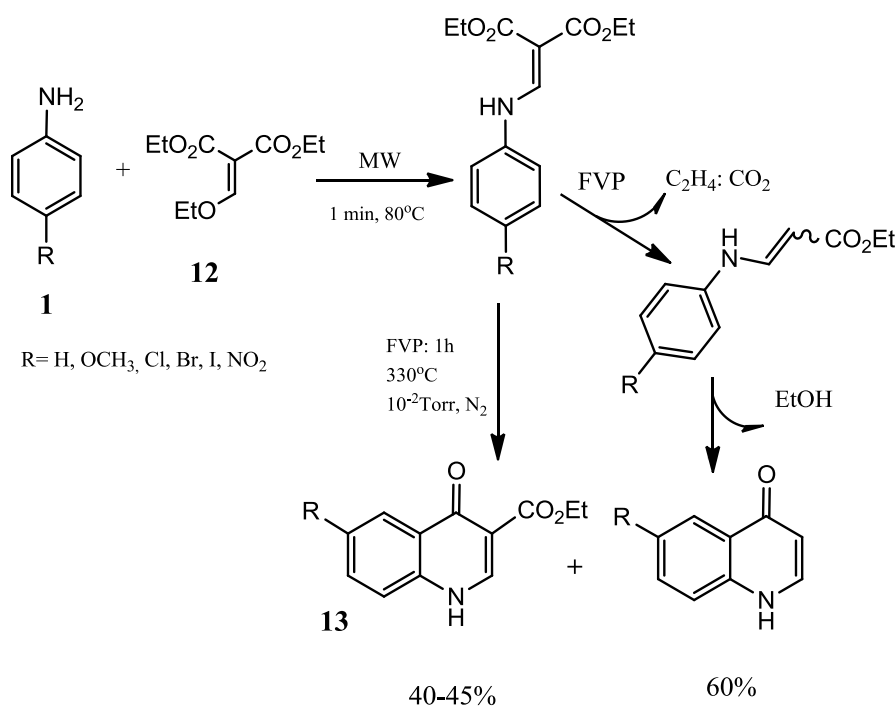


Schéma 6

Les 2,4-diphényl-2-méthyl-1,2-dihydroquinoléines **15** ont été synthétisées en utilisant l'aniline **1** et l'acétophénone **14** en présence d'un catalyseur de type zéolite E4a de petite taille de pore (Schéma 7). [37]

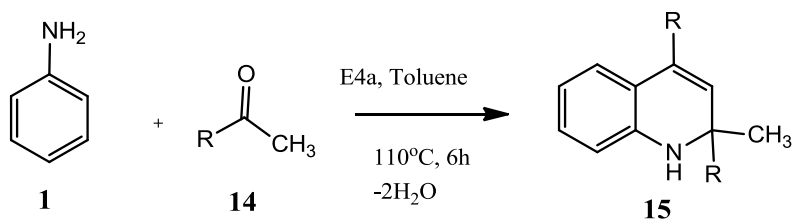


Schéma 7

C. Méthode de Povarov

Kantevari et al.[38] ont effectué la condensation du dibenzo [b, d] furane-2-carbaldéhyde **16** avec la 4-bromoaniline **1** et le 3,4-dihydro-2H-pyrane **17**, en présence de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en tant que catalyseur de type de Lewis dans des conditions de la réaction d'imino-Diels-Alder (schéma 8). Après une série d'expériences, la réaction s'est déroulée efficacement dans l'acétonitrile à la température ambiante pendant 5,5 heures pour donner les produits **18a** et **18b** avec un rendement combiné de 67%.

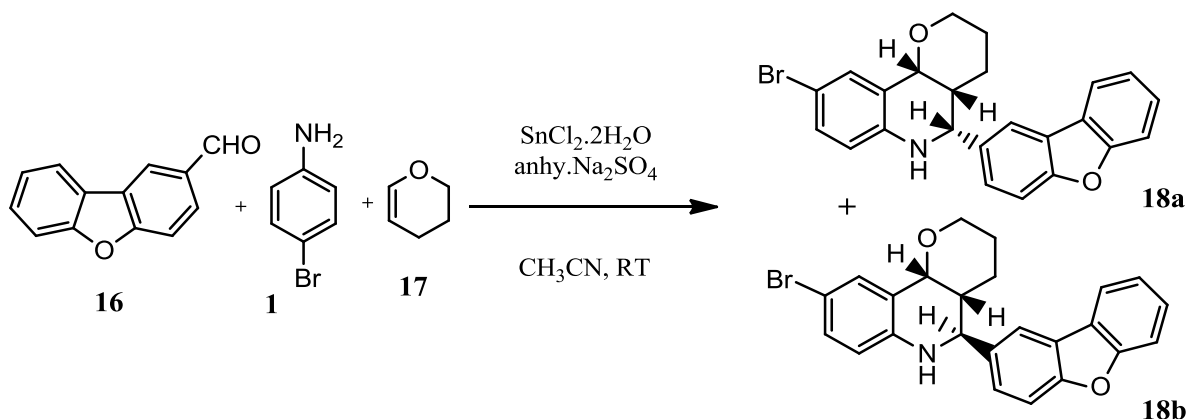


Schéma 8

Les structures isomères cis et trans pour les composés respectifs **18a** et **18b** ont été attribuées à partir de données de spectrales (RMN ^1H et ^{13}C , spectroscopie de masse) et confirmées par une analyse cristallographique (Figure 5).



Figure 5: ORTEP du composé **18a**

I.3. Synthèse à partir d'*o*-acylarylamines et de composés carbonylés

Cependant, il existe plusieurs autres réactions qui nécessitent des anilines substituées ou d'autres réactifs substitués pour obtenir des dérivés de la quinoléine.

Celles-ci incluent la réaction de Knorr, la réaction de Pfitzinger, la réaction de Friedländer, la réaction de Niementowski, la réaction de Meth-Cohn et la réaction de Camps [39-47] (Figure. 6).

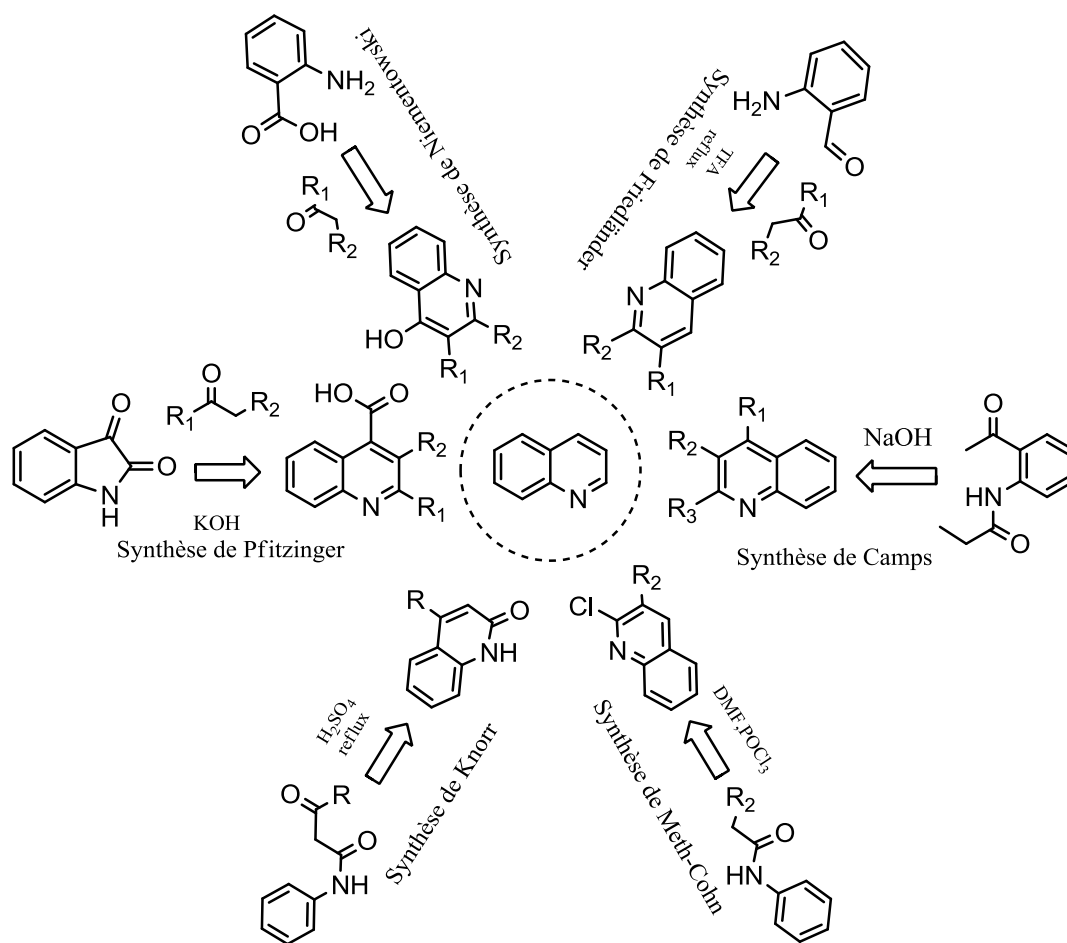


Figure 6: Voies classiques de synthèse des quinoléines

a. Méthode de Friedländer

Wanrong et al., [48] ont réalisé une nouvelle synthèse de type Friedländer des 3-aryl quinoléines **21**, à partir de 3-oxo-2,3-diarylpropionaldéhydes **20**, en mettant en jeu l'acide trifluorométhanesulfonique (TfOH) comme catalyseur (schéma 9).

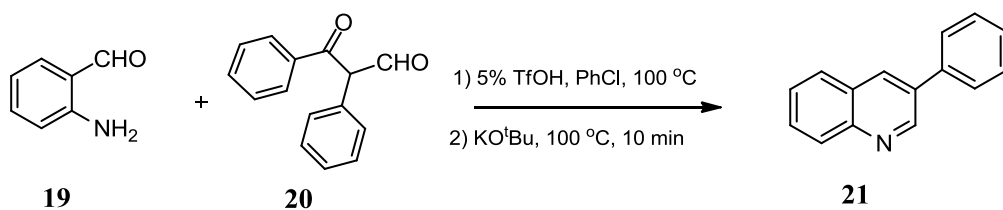


Schéma 9

Le mécanisme de cette réaction est illustré dans le schéma 10

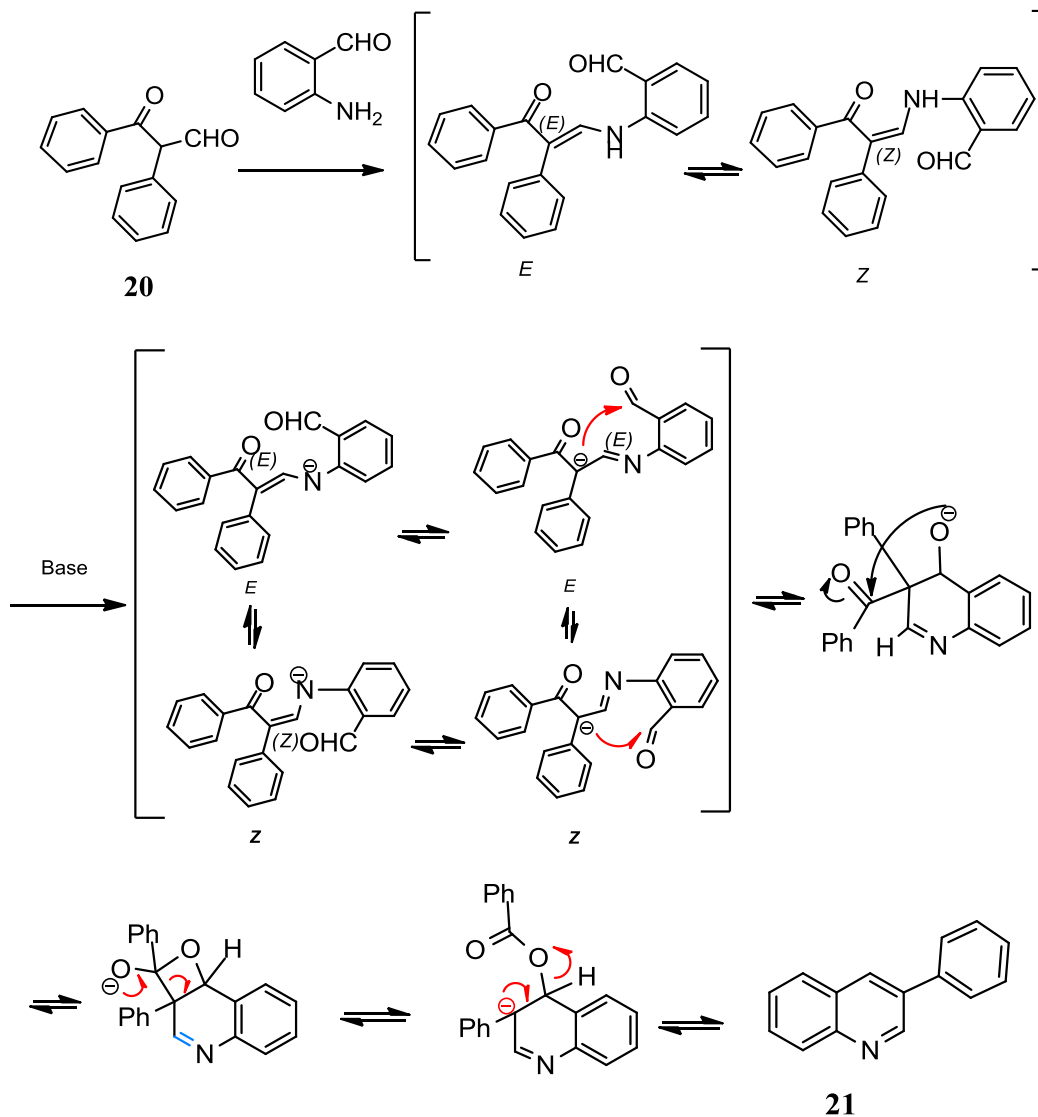


Schéma 10

Une synthèse de Friedländer très attractive et efficace, sans métaux, des quinoléines substituées **23**, utilisant comme réactifs de départ les 2 aminobenzaldéhydes substitués **19** et acétoacétate d'éthyle **22**, en présence des aérogels de nano-carbone comme catalyseurs, a été rapportée par Ojer et al. [49], sous l'influence des rayonnements micro-ondes (schéma 11).

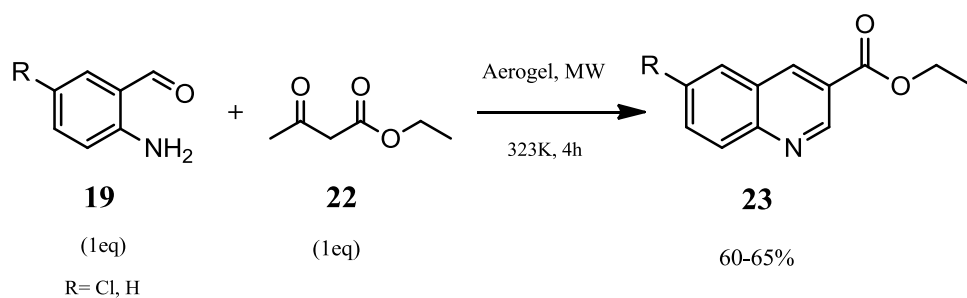


Schéma 11

Kyung et al. [50] ont réalisé la synthèse des quinoléines halogènes **26** par irradiation sous micro-ondes de 2-aminobenzophénones **24** avec des cétones hétéroaromatiques **25**, via une condensation de Friedländer, avec des rendements satisfaisants (Schéma 12). Les auteurs ont également utilisé divers autres catalyseurs acides; cependant le diphénylphosphate (DPP), permet de réaliser les réactions avec de meilleurs rendements et avec moins de produits secondaires. Il est à noter que les auteurs ont obtenue à coté des composés **26**, des dérivés de la dibenzodiazocine **27** avec de faibles rendements.

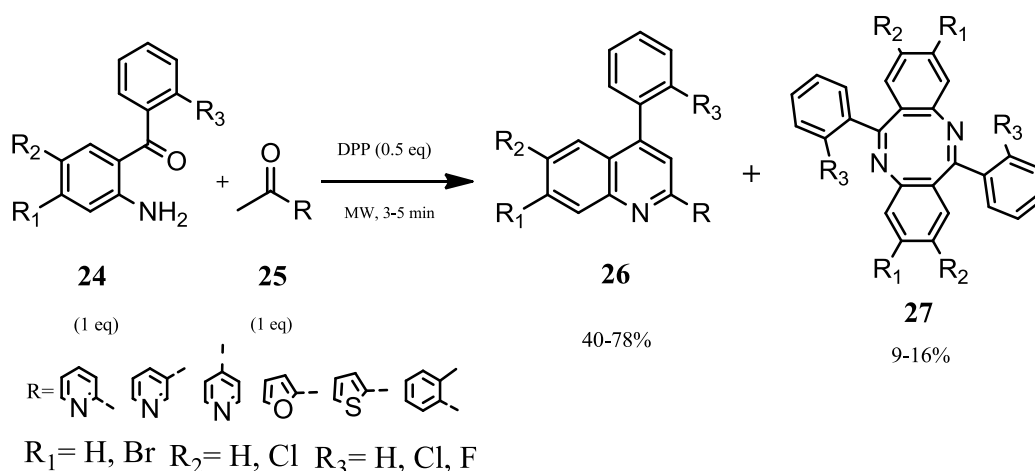


Schéma 12

Shiri et al. [51] ont présenté une approche verte, les assistée par micro-ondes, pour la synthèse des 2- (indol-3-yl) -3-nitriloquinoléines **29** à partir d'*o*-aminoarylcétones **24** et de 3-cyanoacétylindoles **28** via la réaction de Friedländer. La réaction s'est déroulée dans le polyéthylène glycol (PEG-400) où elle a été catalysée par l'acide polyphosphorique (PPA) en 6 minutes à 150 ° C sous irradiation par micro-ondes. la réaction sous chauffage thermique classique a également été étudiée un rendement moindre était obtenu, même après 24 heures de chauffage (Schéma 13).

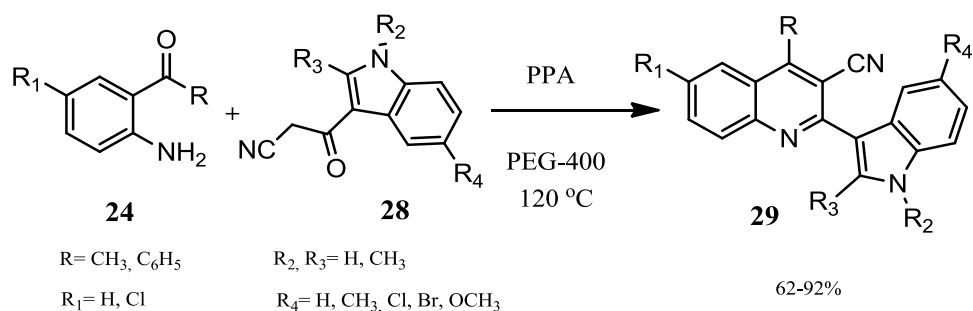


Schéma 13

I.4 Synthèses à partir des indoles

a. Méthode de Pfitzinger

La synthèse de l'acide 6-sulfamoylquinoléine-4-carboxylique **31**, en utilisant un chauffage classique, à partir d'isatine **30** et de malonate de diéthyle dans des conditions de la réaction de Pfitzinger, a été décrite par Ivachtchenko *et al* (schéma 14). [52]

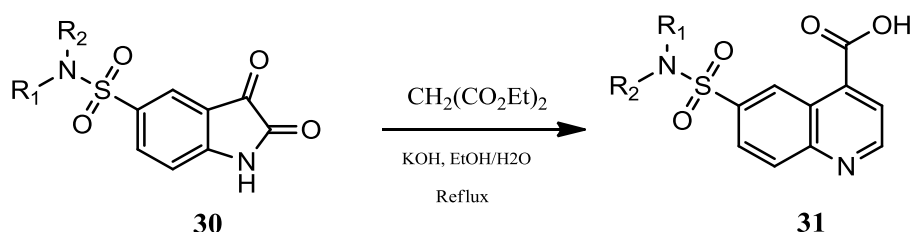


Schéma 14

Un mécanisme plausible, illustré dans le schéma 15, a été proposé pour expliquer la formation des dérivés de la quinoléine, à partir du dérivé de l'isatine.

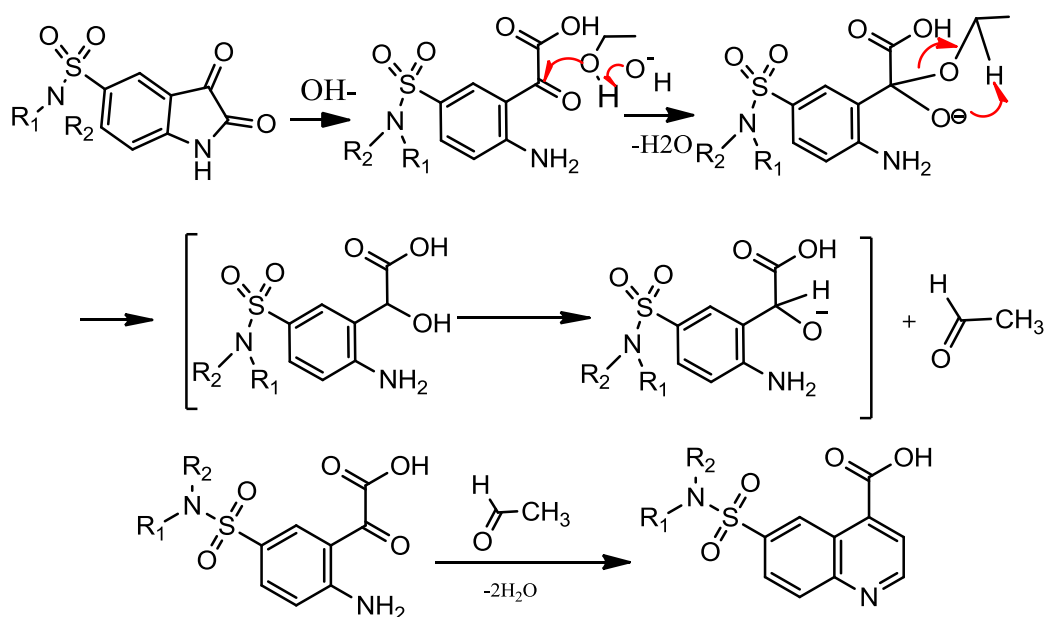


Schéma 15

Une autre méthode de type *Pfitzinger* de la synthèse des quinoléines **34** substituées en position 2, concerne la condensation de l'isatine **32** avec des cétones **33**, en présence d'une base dans l'éthanol à reflux (schéma 16).[53,54]

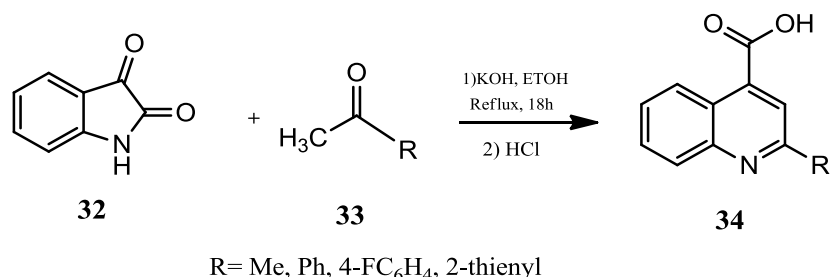


Schéma 16

Zhu et al.[55], ont rapporté une méthode efficace pour la préparation d'acides quinoléine-2,4-dicarboxyliques **36** via la réaction Pfitzinger, mettant en jeu les isatines **32** et le pyruvate de sodium **35**, en présence d'hydroxyde de sodium dans l'eau, en tant que solvant, sous irradiation micro-ondes pendant 3-15 minutes, pour obtenir les composés **36** avec un rendement élevé.(Schéma 17)

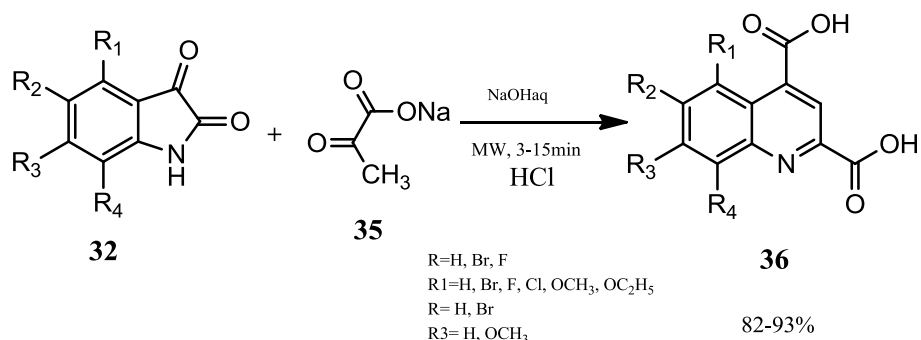


Schéma 17

Une synthèse sélective de 3,4-cyclopentan-quinoléin-3-ones **38**, utilisant l'acide de Bronsted (acide trifluoroacétique dans le chloroforme), et l'indolyl-ynone **37** sous l'influence de micro-ondes (100W) à 100 ° C, en 30 minutes, été rapportée par Fedoseev et al. [56]. Les substitutions de biphényle ou de *p*-fluorophényle déficientes en électrons ont donné un excellent rendement ; tandis que la substitution d'*o*-tolyle, dû à son encombrement stérique, avait une influence négative sur le rendement de la réaction (schéma 18).

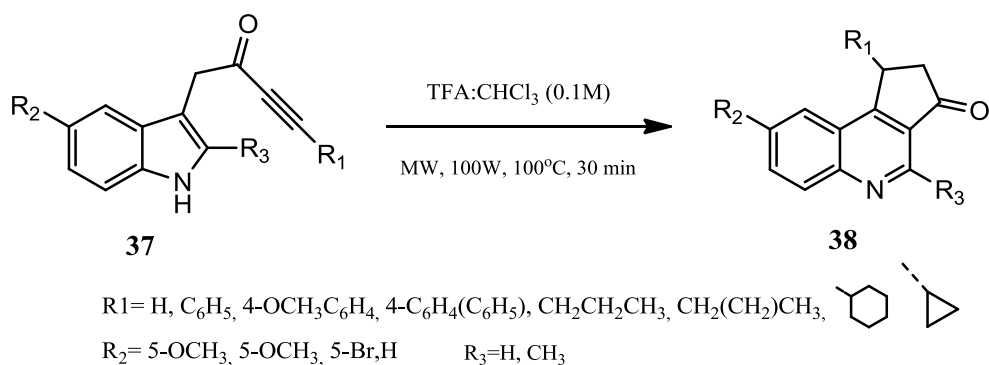


Schéma 18

I. 5 Synthèses “multi-composants”

Saeed et al ont décrit un procédé efficace de synthèse de dérivés d'acide quinoléine-4-carboxylique, par condensation d'anilines substituées 1, de benzaldéhyde 39 et d'acide pyruvique 40, en l'absence de catalyseur dans l'éthanol, à reflux (Schéma 19). [57]

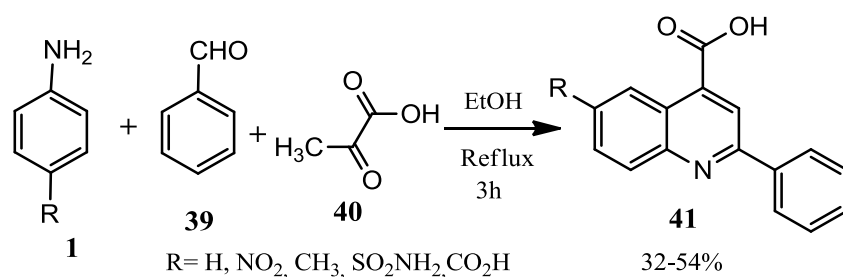


Schéma 19

La même réaction a été effectuée via l'acide phénylpyruvique au lieu de l'acide pyruvique dans des conditions réactionnelles similaires ; ce qui a donné les meilleurs résultats en termes de rendements en produit et de temps de réaction. Les auteurs ont examiné l'activité antibactérienne de tous les composés synthétisés par rapport aux souches bactériennes standard *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli* et *P. vulgaris*. Il est important de noter que l'acide 2,3-diphényl-6-sulfanilamidoquinoléine-4-carboxylique a montré l'activité la plus élevée contre les quatre souches testées (Schéma20). [57]

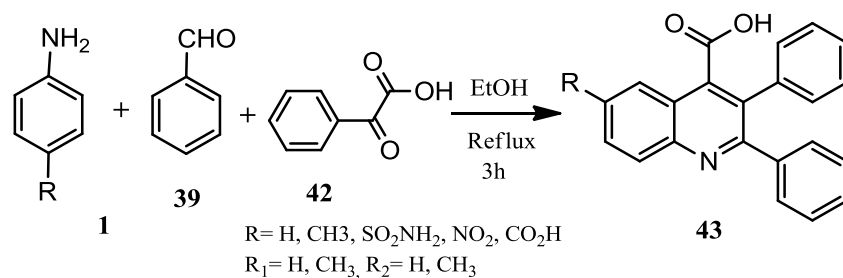


Schéma 20

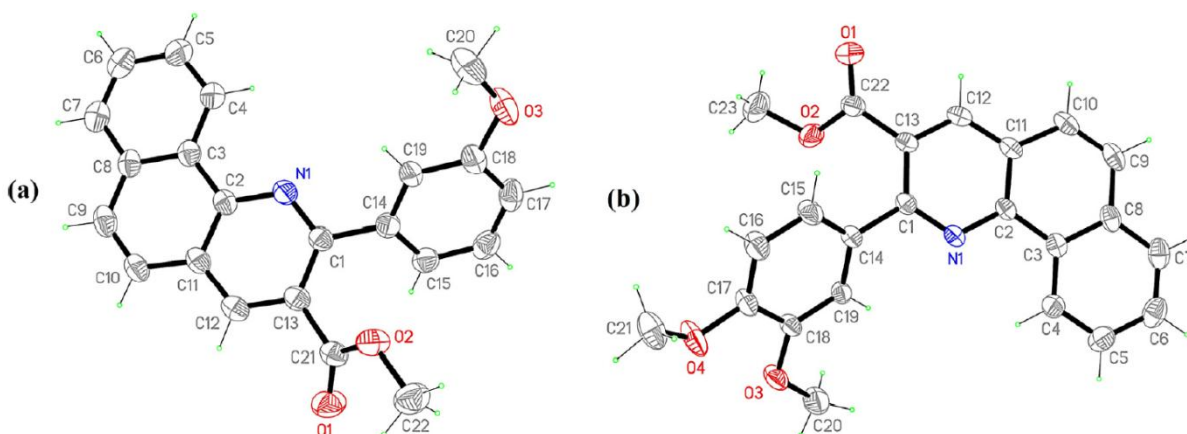


Figure 7: Structures moléculaires de (a) **49a** et (b) **49b**. Les atomes non-H sont représentés par des ellipsoïdes à déplacement probable de 30%.

I.6 Autres méthodes

Les dérivés des 2-chloro-quinoléine-3-carbaldéhydes **52** ont été obtenus par une réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold. L'acétanilide **50** subit une condensation avec le N, N-diméthylformamide (DMF) en présence de l'oxychlorure de phosphore (POCl_3). Les quinoléines **52** ont ensuite été synthétisées avec de bons rendements par la réaction hydrolyse des composés **51** en présence d'une solution aqueuse d'acide acétique 70% (schéma 23). [60]

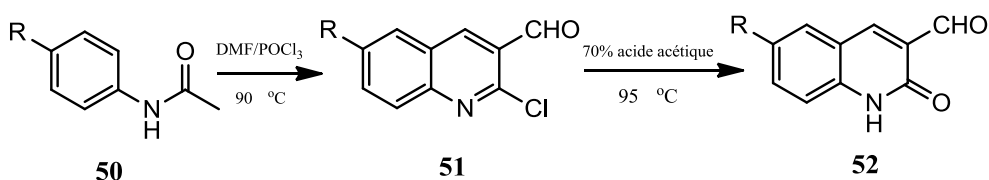


Schéma 23

Une autre synthèse est rapportée par Sekgota et al., [61] relative à l'action d'acrylate de méthyle sur les 2-nitro-benzaldéhydes **53**, suivie d'une cyclisation ultérieure, pour donner l'acétate de (2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-3-yl) de méthyle **55** (Schéma 24).

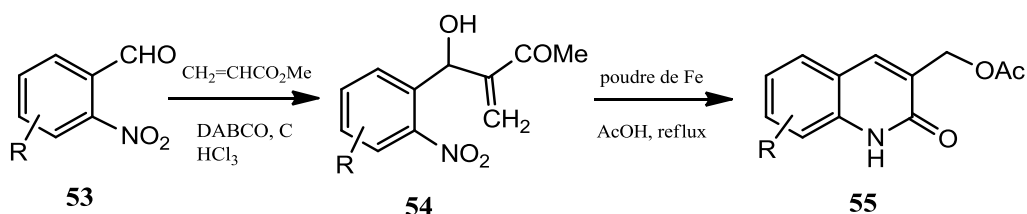


Schéma 24

Des synthèses hautement efficaces de nouveaux acides quinoléine-4-carboxyliques fluorés **58**, ont été réalisées par cyclocondensation du sel de sodium de l'acide 2-amino-5-fluorophénylgyoxylique **56** avec divers 3-oxo-3-phénylpropanamides **57** dans le DMF à 80 ° C (Schéma 25). [62]

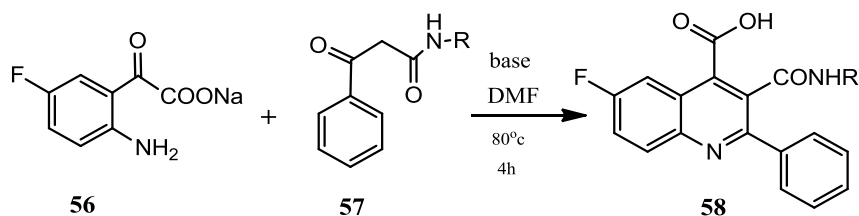


Schéma 25

Wu et al. [63], ont, pour leur part, proposé une synthèse de dérivés de la quinoléine, basée sur l'utilisation du Tf_2O comme catalyseur, mettant en jeu une cyclisation intramoléculaire des β -phénylamino acrylonitriles **59** dans le DMF, pour obtenir les 4-quinolones **60** correspondantes, avec de bons rendements (Schéma 26).

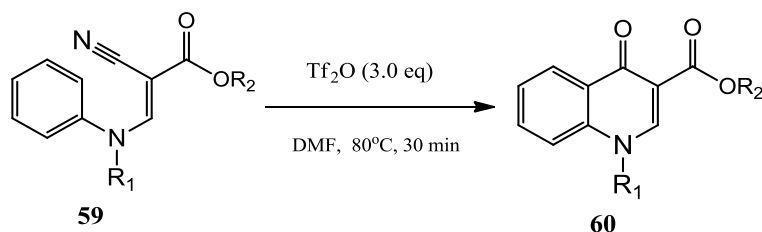


Schéma 26

Les auteurs ont proposé un mécanisme plausible pour expliquer la formation des 4-quinolones trisubstituées (schéma27) :

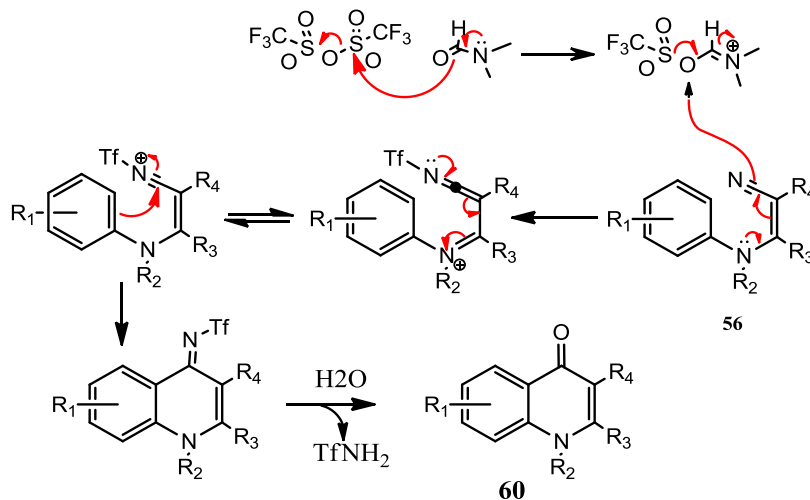


Schéma 27

Fan et al.[64], ont choisi, le 2-aminobenzonitrile **61** et le 4,4-difluorobut-2-ynoate de méthyle **62**, comme substrats modèles pour optimiser les conditions de la réaction. Considérant que les solvants jouent généralement un rôle important dans les réactions organiques, ils ont utilisé divers solvants tels que MeOH, MeCN, DCM, DMF et THF. À leur grande satisfaction, la réaction modèle s'est déroulée doucement dans MeOH avec DBU comme base, dans des conditions sans métal, à 80 °C donnant le composé **63** souhaité avec un excellent rendement de 87% (Schéma 28).

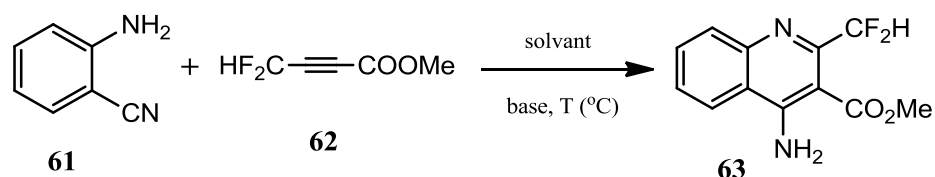


Schéma 28

La structure du composé **63** été déterminée par RMN ¹H, RMN ¹⁹F, RMN ¹³C, MS, HR-MS et IR, et a été en plus, confirmé par l'analyse de la structure par diffraction des rayons X.

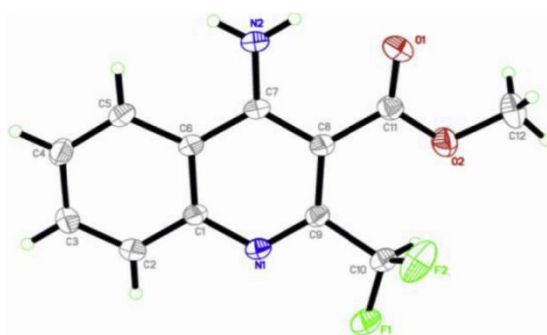


Figure 8: Structure cristalline aux rayons X du composé **63**

Mécanisme réactionnel proposé par les auteurs

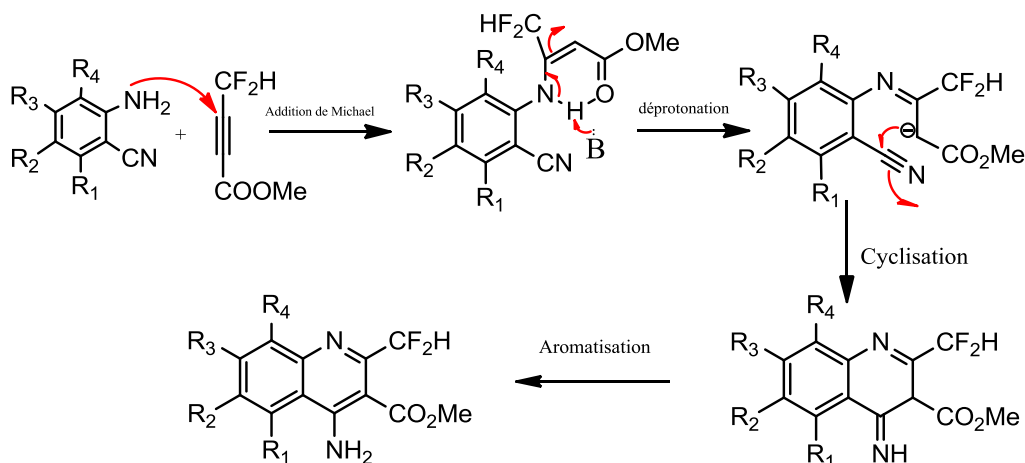


Schéma 29

II. Réactivités des quinoléines

II.1 N-alkylation et O-alkylation

En raison de la tautomérie amido-imido, les deux hétéroatomes (O, N) ont le potentiel de subir une alkylation via une substitution nucléophile. Cependant, la régiochimie de l'alkylation étant contrôlée par le substituant présent dans le noyau benzénique. Pour les composés **64a-i**, avec un substituant présent en position 6 du système bicyclique ou sans substitution, l'alkylation s'effectue principalement sur l'atome d'azote amidique. Dans le cas d'un composé possédant un substituant en position 8, contrairement à l'observation ci-dessus, l'alkylation affecte principalement l'atome d'oxygène de la fonction lactame, en raison de l'encombrement stérique engendré par le substituant en position 8 (schéma 30). [65]

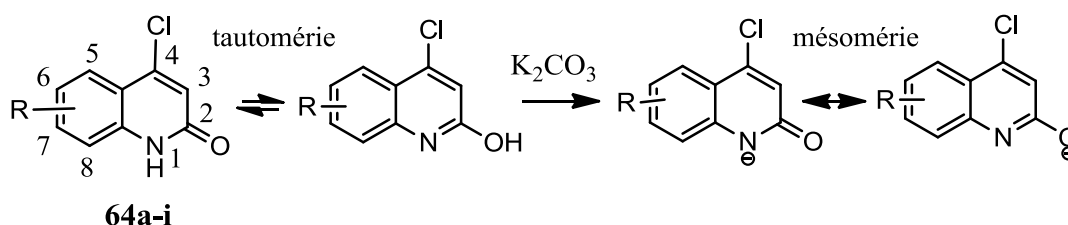


Schéma 30

Les composés **64a-i** ont été synthétisés à partir des chloroquinoléines à reflux dans l'acide acétique glacial [66]. Afin d'obtenir les composés alkylés **65a-i** et **66a-i**, les auteurs ont alkylé les composés **64a-i** avec le chloroacétamide ou le chloroacétate d'éthyle, en utilisant K_2CO_3 dans le DMF. Ces réactions ont permis d'affecter les atomes d'oxygène et d'azote de la fonction lactame du motif quinoléine (schéma31).[67]

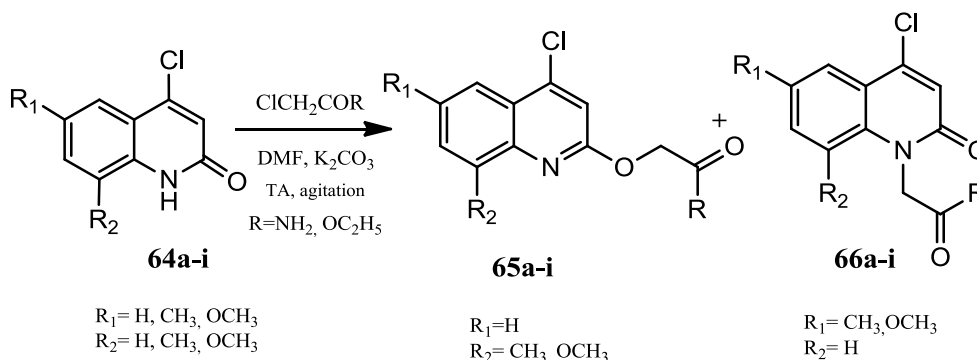


Schéma 31

II.2. Réarrangement de Smiles des composés O-alkylés

De même, Kumar et al.[67], ont étudié le réarrangement de Smiles des composés O-alkylés **67ab**. Lorsque ces composés ont été traités avec l'hydrure de sodium dans le DMF à 0 °C, un réarrangement de Smiles s'est produit donnant les 4-chloroquinoléin-2-ylamines **68a** et **68b** avec un rendement de 93-96% sans aucun autre produit secondaire. Ensuite, ils ont développé une méthode « one pot » pour cette réaction. Comme le DMF était utilisé comme solvant dans les deux étapes (O-alkylation et réarrangement de Smiles), ils ont essayé d'effectuer le réarrangement de Smiles sans isoler les intermédiaires O-alkylés, avec une addition supplémentaire de NaH. Ils ont, ainsi obtenu à partir des composés **64a** et **64b**, les composés **68a** et **68b** avec un rendement de 90 à 92% (Schéma32).

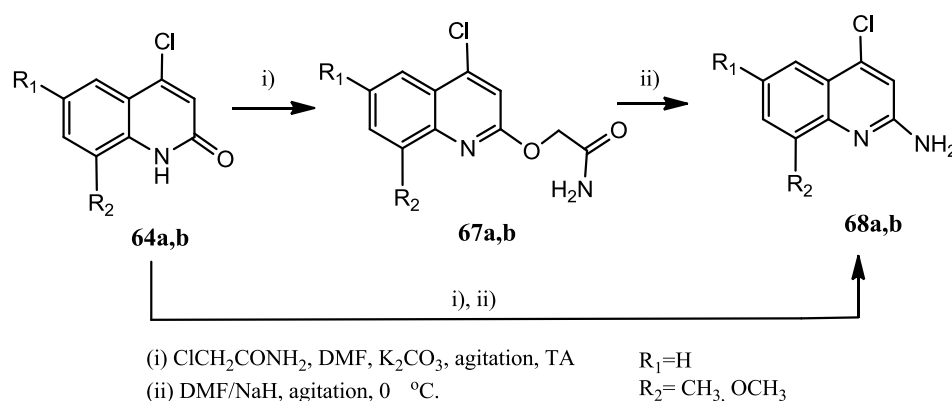


Schéma 32

Les mêmes auteurs ont également utilisé le réarrangement de Smiles avec le DMA comme solvant au lieu du DMF; ce qui a également conduit aux mêmes résultats (schéma 33).

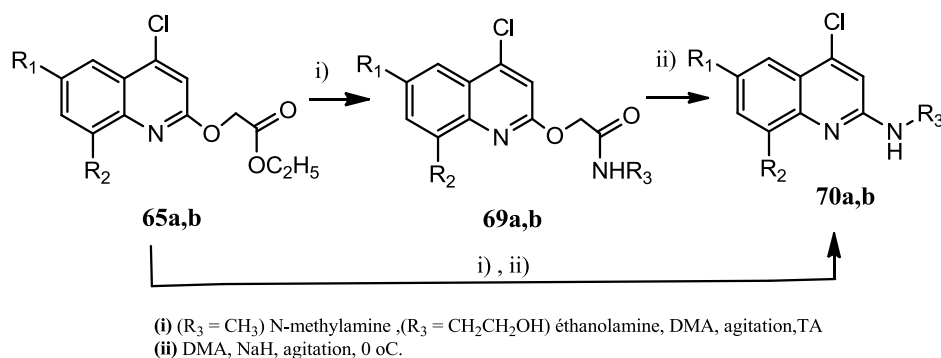


Schéma 33

Kumar et al ont proposé un mécanisme (schéma 34) pour le réarrangement de Smiles basé sur des travaux antérieurs.[68] Dans la 4-chloro-1H-quinoléin-2-one, l'atome de chlore et l'azote du cycle facilitent le réarrangement en 4-chloroquinoléin-2-ylamines, à partir d'un intermédiaire anionique spirocyclique (complexe de Meisenheimer).

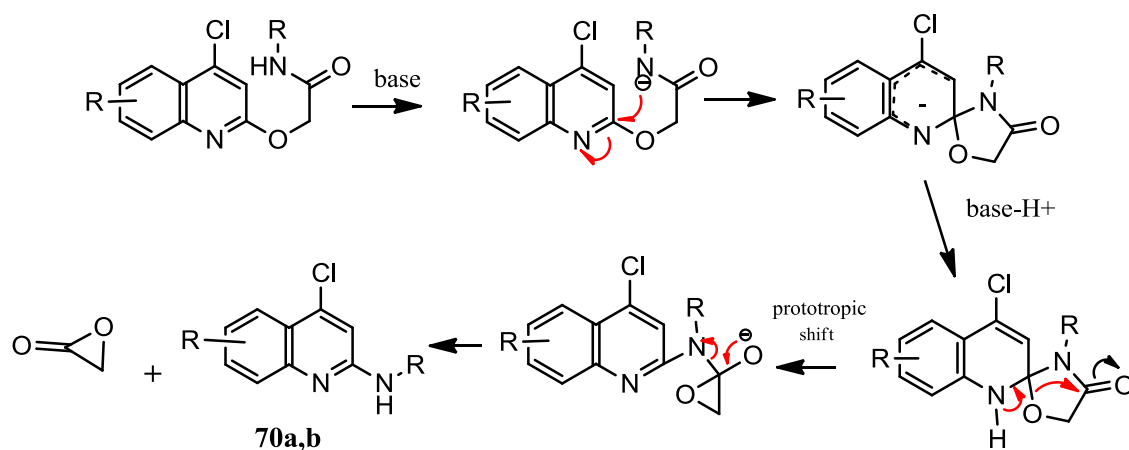


Schéma 34

De même Filali Baba *et al.*[69], ont réalisé une série d'alkylation sur l'acide-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique **71a-c** halogéné, en position 6 dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, en utilisant le DMF comme solvant, le carbonate de potassium comme base et le bromure de tétra-n-butylammonium comme catalyseur à température ambiante. Ils ont obtenu les composés dialkylés **72a-c** avec un excellent rendement. Ces réactions ont affecté les atomes d'azote amidique et d'oxygène carboxylique de système bicyclique (Schéma 35).

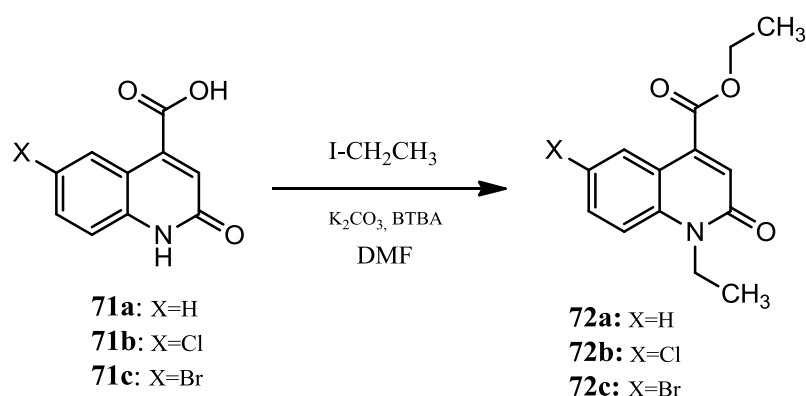


Schéma 35

Les auteurs ont confirmé les structures des composés **72a** et **72b** grâce à une étude cristallographie.

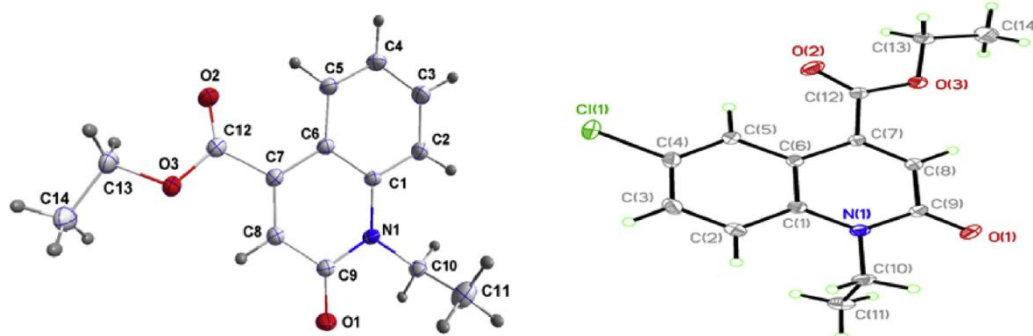


Figure 9: Représentation ORTEP de deux composés **72a** et **72b**.

II.3 Estérification de la fonction acide carboxylique

Bonacorso et al.[70], ont réalisé l'estérification des acides carboxyliques **73a-d**, en utilisant le méthanol en présence de l'acide sulfurique concentré, et isolé les esters correspondants **74a-d**. Ils se sont intéressés à la préparation des hydrazides **75a-d** à partir des esters **74a-d**. Pour obtenir les hydrazides **75a-d**, la réaction entre les esters **74a-d** avec le monochlorhydrate d'hydrazine ($\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$) a été optimisée. Ils ont utilisé le composé **74b** comme précurseur, et les différentes conditions réactionnelles, employant l'eau, le méthanol, l'éthanol et l'acétonitrile comme solvants; et le carbonate de sodium, l'acétate de sodium, l'hydroxyde de sodium et le méthylate de sodium comme bases (pour neutraliser l'acide chlorhydrique). En outre, les auteurs ont changé le rapport entre **74b**, le chlorhydrate d'hydrazine et la base, et modifié la température et le temps. Toutes les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) jusqu'à la consommation totale du précurseur (**74b**). Ils ont observé que les meilleures conditions réactionnelles correspondant à l'utilisation des réactifs (**74b**, $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ et NaOH) dans les proportions de 1:10:10, respectivement, avec l'éthanol comme solvant, à reflux pendant 20 heures, ce qui conduit à un rendement isolé de 86% (schéma 36).[71]

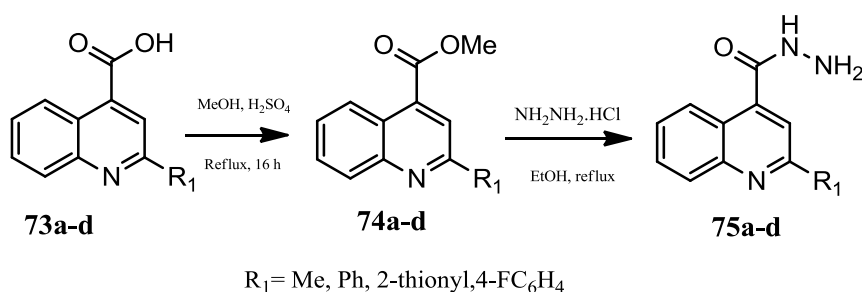


Schéma 36

II.4 Synthèse des pyrazolyl-quinoléines

Bonacorso et al.[71], ont étudié la condensation entre l'hydrazides **75a-d** et les cétones fluorées et obtenu les pyrazolyl carbonyl quinoléines **76**, au reflux de l'éthanol, compte tenu de l'importance pharmacologique des pyrazoles aromatiques, ils ont réalisé une déshydratation des composés **76** pour obtenir les composés correspondants possédant un noyau contenant les cycles pyrazole aromatique **77**, en présence de la pyridine et du chlorure de thionyle dans le benzène (schéma 37).

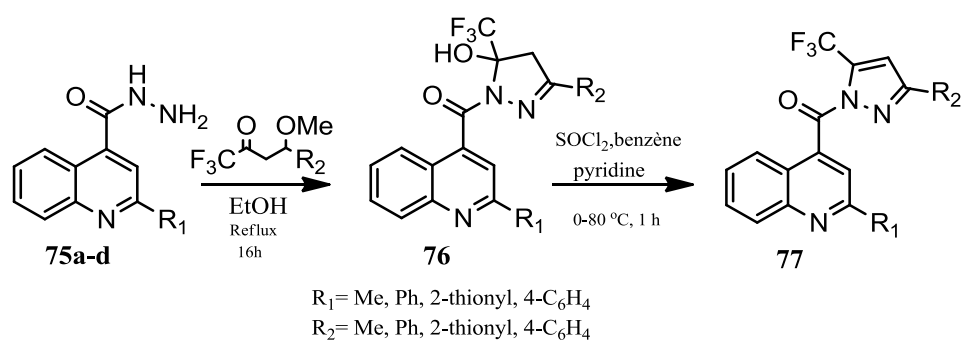


Schéma 37

Le mécanisme de cette réaction est illustré dans le schéma 38

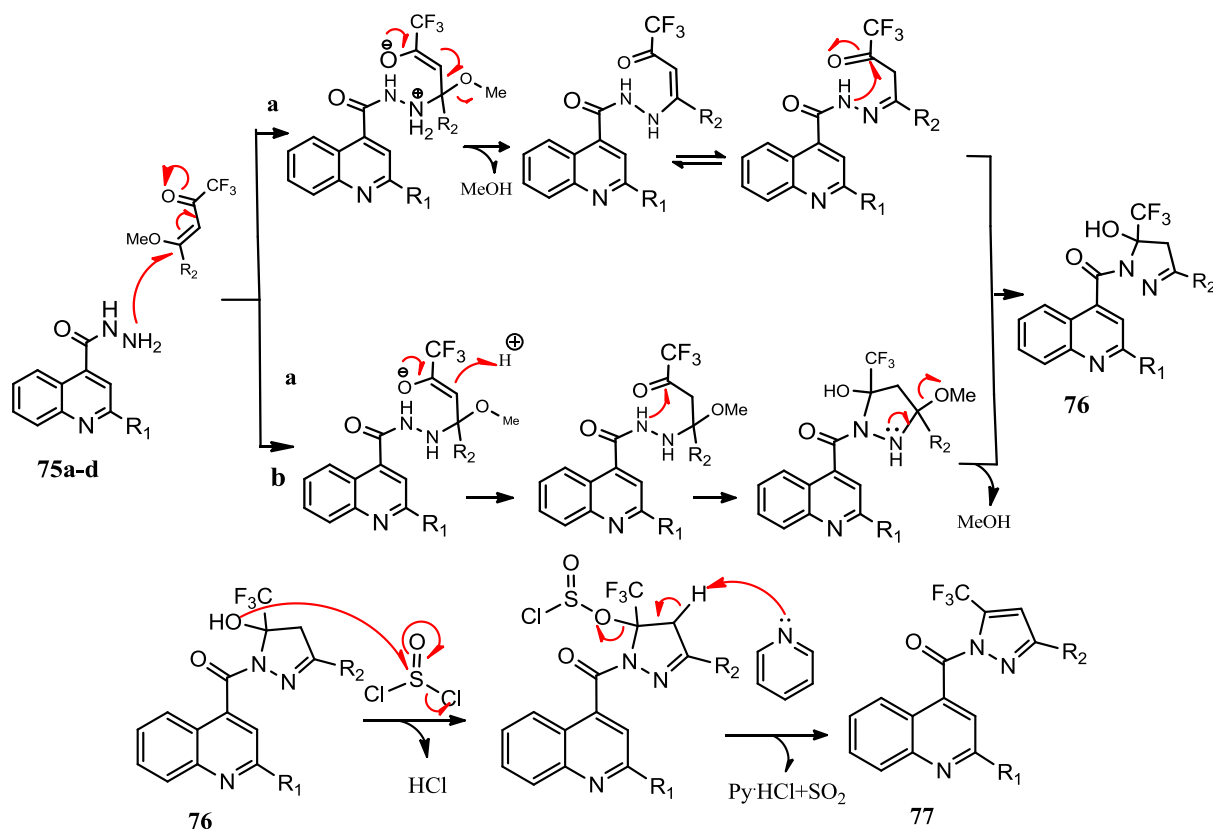


Schéma 38

Les structures des composés isolés ont été établies à partir de l'ensemble des données spectrales RMN ^1H , RMN ^{13}C et Masse et par étude cristallographique par diffraction des rayons X, pour confirmer les structures des composés **76ba**, **76bb**, et **76dd** [72](Figure 10).

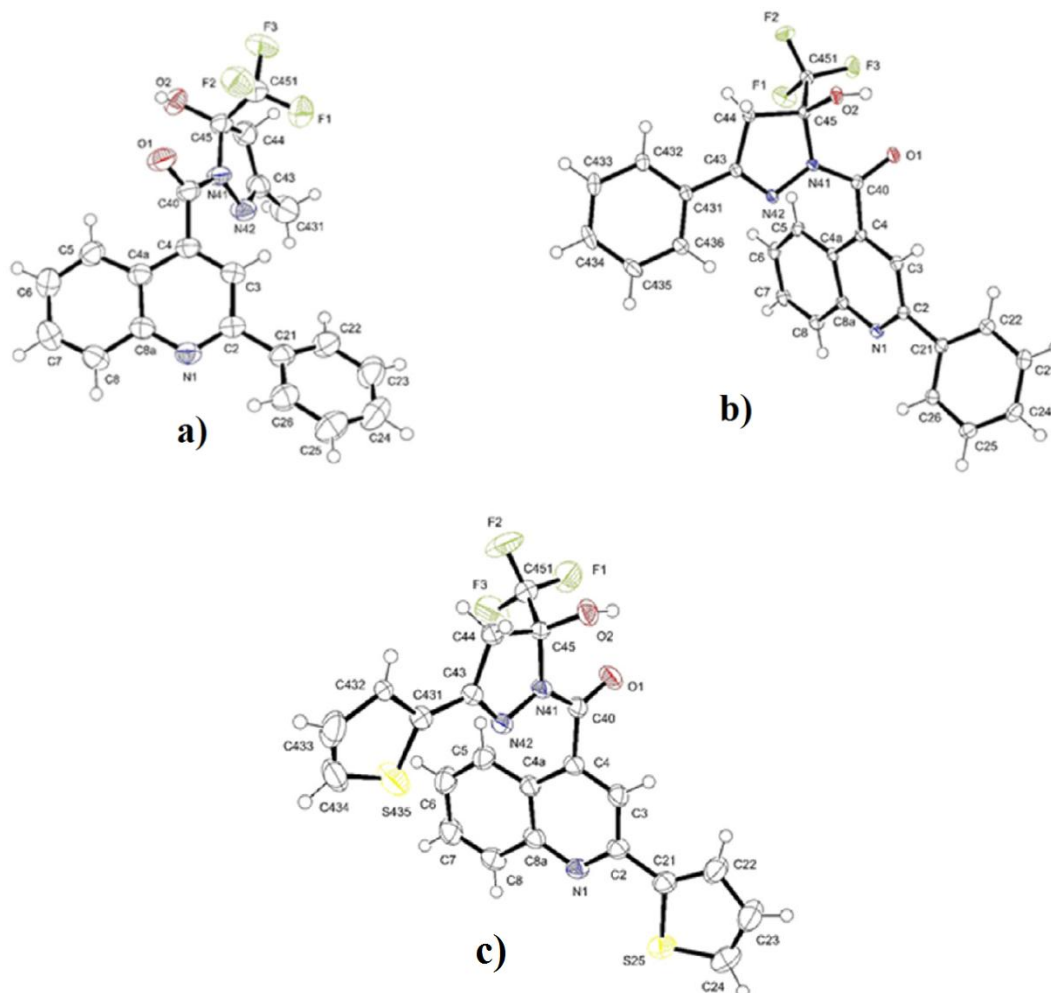


Figure 10: Vues en perspective des molécules **76ba** (a), **76bb** (b) et **76dd** (c), avec des atomes marqués (CCDC 1487055, CCDC 1487057, CCDC 1487056, respectivement)

II.5 Synthèse des quinoléines adamantylaminées et ribosylées

Plusieurs modifications structurales des trifluorométhoxyquinolones **78a** et **78b**, ont été effectuées pour augmenter à la fois leur activité biologique et leur solubilité (schéma 31). Premièrement, l'éthylation des trifluorométhoxyquinolone éthyléthers **78a** ou **78b** dans le DMF en présence de K_2CO_3 a donné des dérivés **79a** ou **79b**, avec de bons rendements. Ensuite, une hydrolyse des composés éthylés **79a** ou **79b**, donne les acides carboxyliques correspondants **80a** ou **80b**. Une autre méthode de la synthèse des amides **81a** ou **81b**, a été réalisée par couplage des acides **80a** ou **80b** avec l'adamantylamine, en présence de

tétrafluoroborate d'*O*- (benzotriazol-1-yl) -N, N, N', N'-tétraméthyluronium (TBTU) en tant que réactif de couplage et la N, N-diisopropyléthylamine (DIPEA) en tant que base non nucléophile, La réaction du fluoroquinolone avec l'adamantylamine a été choisie en raison de l'activité antivirale de l'amantadine pure.[73]

En raison de l'activité antivirale [74] bien connue des nucléosides naturels et synthétiques, Plevová et al [75] ont envisagé d'augmenter l'effet antiviral de 4-quinolones fluorées couplées au ribose. Ils ont mis au point la condensation des quinolones **78a** ou **78b** avec le 1-O-acétyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-b-D-ribofuranose **82**, en présence d'une quantité catalytique de triméthylsilyl trifluorométhanesulfonate (TMSOTf), conduisant aux produits **83a** ou **83b** avec de très bons rendements. La déprotection des groupes hydroxyles avec la soude méthanolique à 0,5 N, suivie d'une neutralisation avec l'Amberlite H+, a permis d'obtenir les nucléosides cibles **84a** ou **84b** (schéma 39).

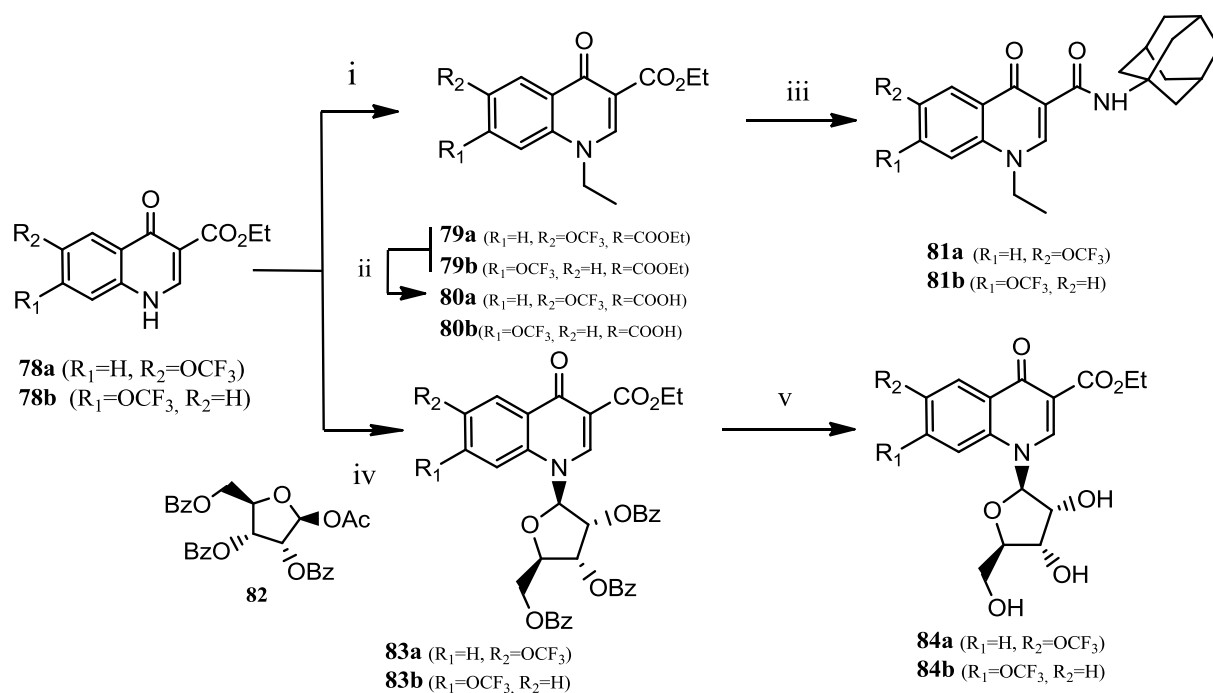


Schéma 39

II.6 Synthèses des quinoléines condensées

Sankaran et al. [76] ont effectué les réactions de condensation de la 3-acétyl-4-hydroxyquinoléine-2 (1H) -one **85** [77] avec une série de bases azotées (urée, thiourée, nitrate de guanidine, chlorhydrate d'hydroxylamine), en présence d'une quantité catalytique d'acétate de sodium dans l'éthanol à reflux, pour conduire aux composés tricycliques **86a-d** (schéma 40).

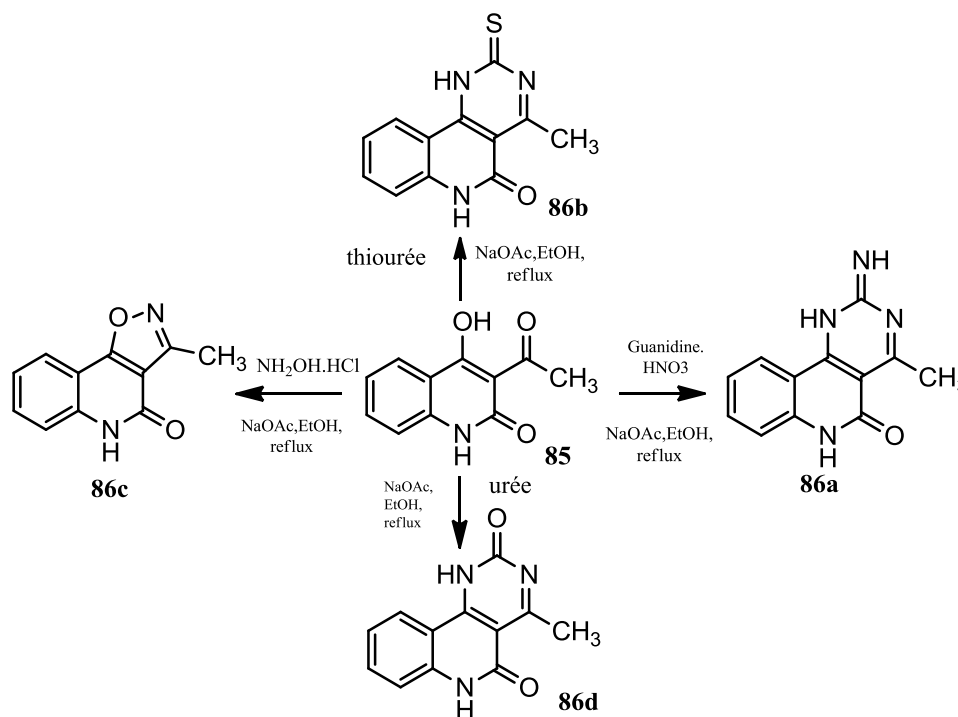
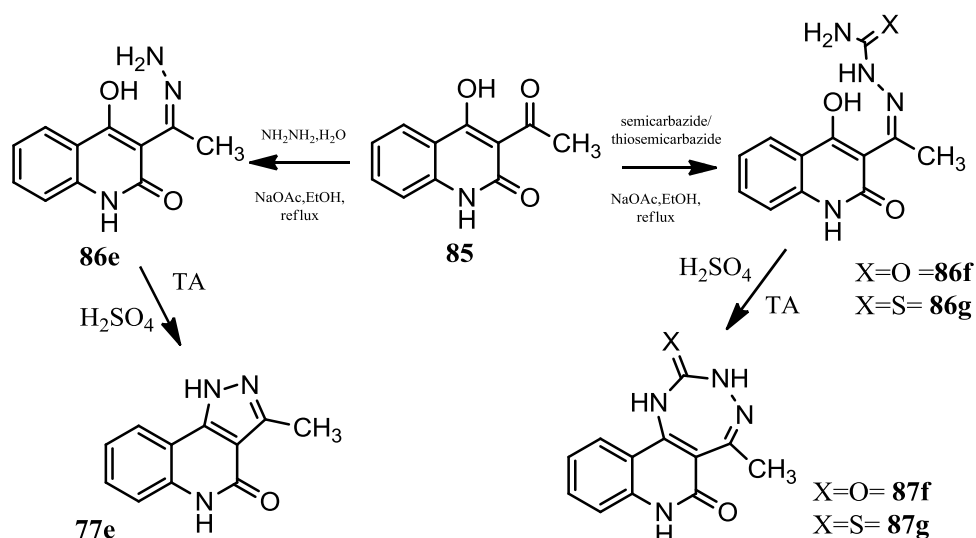


Schéma 40

II.7 Réaction avec l'hydrate d'hydrazine, le semicarbazide et le thiosemicarbazide

De manière similaire, Sankaran et al. [76] ont également montré que le composé **87g** n'a pas été préparé directement par condensation de la 3-acétyl-4-hydroxyquinoléine-2 (1H) -one **85** avec le thiosemicarbazide. Ils ont d'abord isolé le composé ouvert **86g** (schéma 41). Lequel qui a subi une cyclisation intramoléculaire, en présence de H_2SO_4 concentré, pour donner le composé **87g**. Tous les composés ont été obtenus avec de bons rendements.

L'hydrate d'hydrazine réagit avec le composé **85** pour conduire à l'hydrazone correspondant **86e**. Ce dernier subit une cyclisation intramoléculaire, en présence de l'acide sulfurique, à température ambiante, pour conduire à la pyrazoloquinoléine **77e** [76].



II.8 Réactivité des dérivés de la quinoléine mettant en jeu les substituants

La littérature rapporte un certain nombre de travaux concernant la réactivité des dérivés de la quinoléines mettant en jeu les substituants portés par le système bicyclique [78] ainsi la saponification de l'ester **88** a fourni l'acide carboxylique **89** qui a conduit après décarboxylation à la 4-hydroxy-6-méthoxyquinoléine **90** .[79] L'introduction régiosélective d'un atome de brome en position 3 [80,81] du composé **90** donne la quinoléine 3,4, 6-trisubstituée **91**. La fonction hydroxyle en position 4 et le groupe méthoxy en position 6 du composé **91** peuvent être facilement transformé respectivement en groupes chlore et hydroxyle. La chloration du groupe hydroxyle par un agent de chloration de type POCl_3 , par exemple, a conduit au composé **92**, qui a été converti avec du tribromure de bore en quinolinol dihalogéné **93**. De même, il est également possible d'obtenir d'autres quinoléines à partir de l'intermédiaire **88**, en maintenant la fonction ester dans la molécule. Le groupe hydroxyle en position 4 a été remplacé par un substituant chlore (composé **94**), qui à son tour a été remplacé par un groupe méthylsulfonyle, Conduisant au composé **95**, qui réagit avec la méthylamine pour donner le composé aminé **96**. La saponification de l'ester du composé **96** a permis d'obtenir un nouveau acide aminé hétérocyclique **97** (schéma 42).

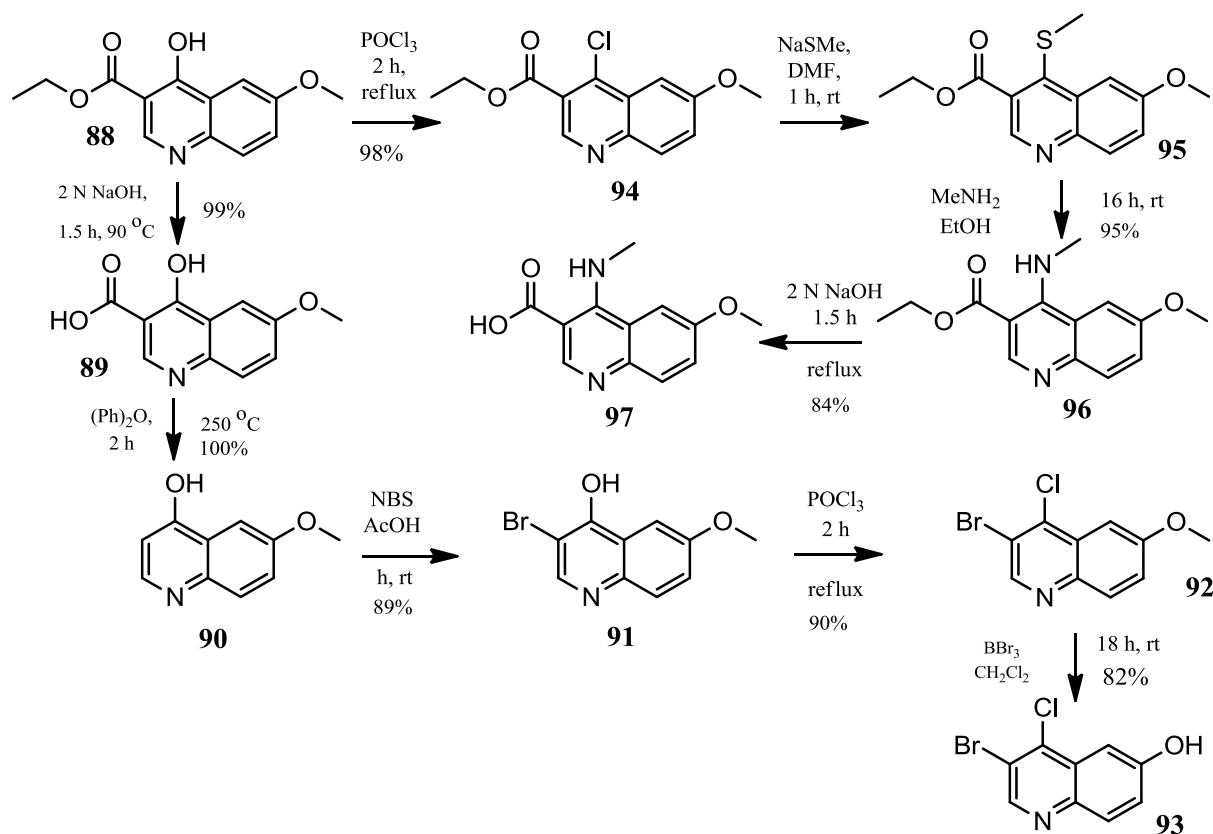


Schéma 42

II.9 Réactions impliquant de dérivés de la quinoléine

La sulfuration de la 6-amino-3,4-dihydroquinoléin-2 (1H) -one **98** avec le pentasulfure de phosphore dans l'acétonitrile, à reflux, en présence de la triéthylamine, a donné la thiolactame **99** correspondante. Sous atmosphère d'azote, cette dernière conduit au composé de structure triazolonequinoléine **100** sous l'action de l'éthoxycarbonylhydrazine, avec un rendement modéré [82]. L'acylation du groupe amino du composé **100**, avec le chlorure de 2-chloroacétyle dans le dichlorométhane à température ambiante, conduit à l'amide correspondant **101**. L'action de réactifs nucléophiles de types pipérazine monosubstituée ou 1,4-diazépine sur le composé **101**, dans l'acétone, à reflux, en présence du carbonate de potassium, conduit aux composés **102** ou **103** avec des rendements quantitatifs (schéma 43).[83]

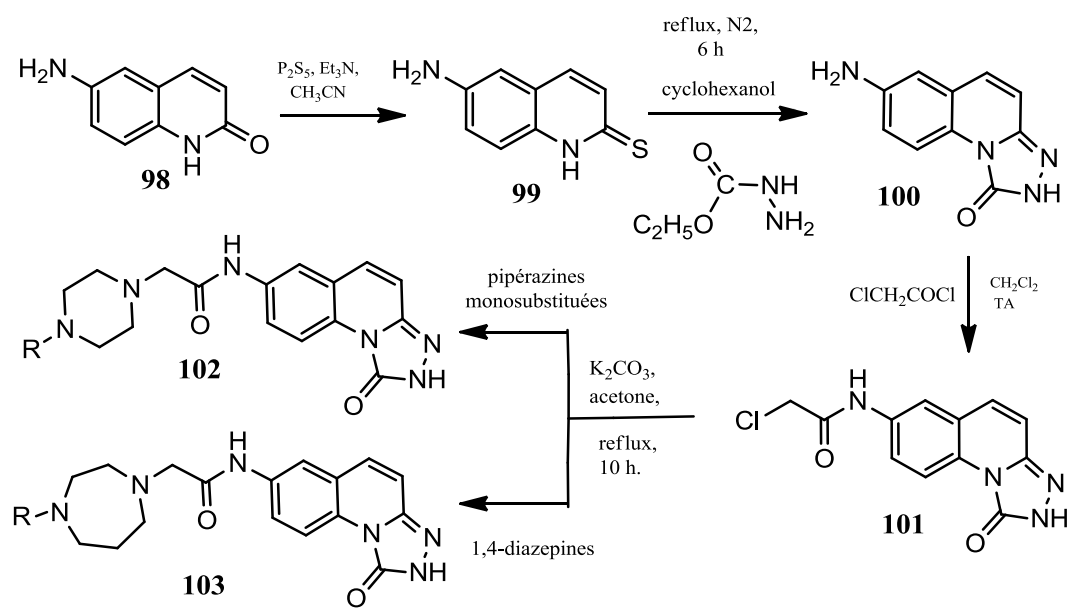


Schéma 43

III. Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine

III.1 Activité antibactérienne

L'acide oxolinique **104** est une quinolone de première génération [69,70] qui est utilisée depuis plusieurs décennies pour le traitement des infections des voies urinaires (figure 11). [84]

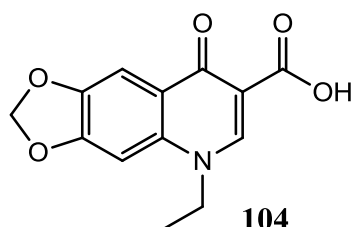


Figure 11: Première génération d'antibiotique de type quinolone

Les fluoroquinolones substituées de deuxième, troisième et quatrième génération, possèdent un spectre d'activité plus large que les quinolones de première génération. [85] Ces antibiotiques de structure acide quinolone-3-carboxylique ont été développés pour les infections bactériennes à Gram positif, et à Gram négatif, pour le traitement des maladies des voies urinaires, et respiratoires, et de la peau chez les animaux de compagnie et le bétail (Figure 12). [86,87]

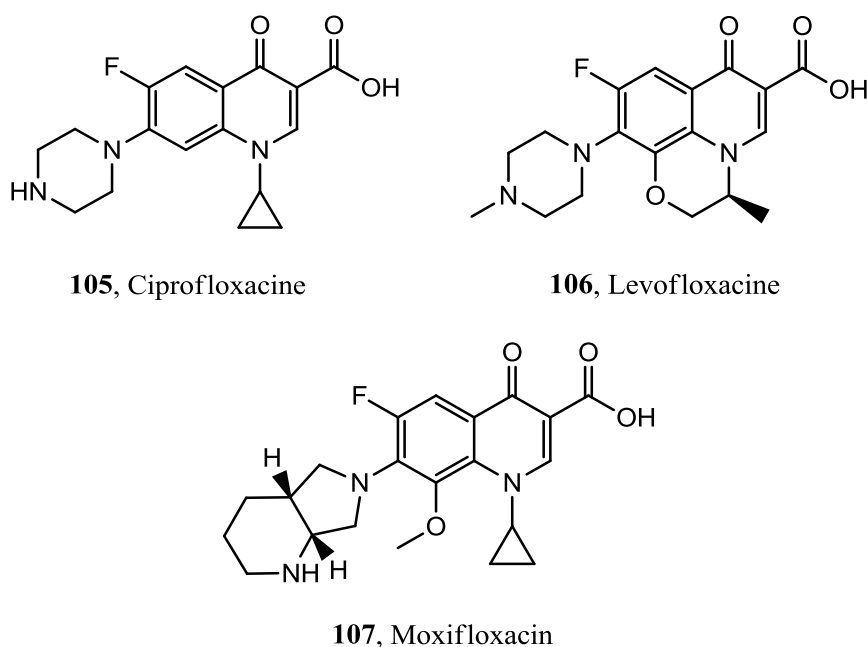


Figure 12: Trois générations d'antibiotiques quinolones cliniques: **105**, deuxième génération; **106**, troisième génération; et **107**, quatrième génération.

Venkat Reddy et al. [88], ont développé une série de nouveaux imidazoquinolone carboxamides **108** et évalué en tant qu'agents antibactériens. Les auteurs ont montré que ces dérivés présentent une activité antibactérienne modérée (Figure 13).

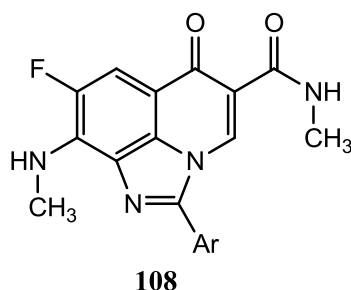


Figure 13: Imidazoquinolone carboxamides

III.2 Activité antipaludique

Les composés de structure quinoléine-ferrocène sont également considérés comme des antipaludéens efficaces (Figure 14). La ferroquine **109** s'est révélée efficace contre les isolats de *P. falciparum* qui sont multirésistants, comparés à d'autres antipaludiques telles que la chloroquine, la pipéraquline, etc. [89]

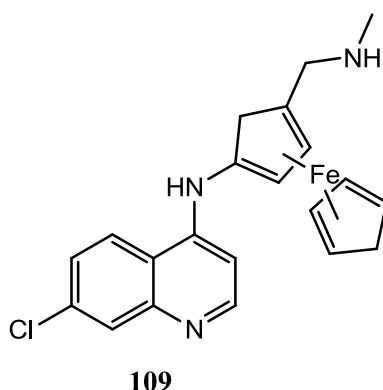
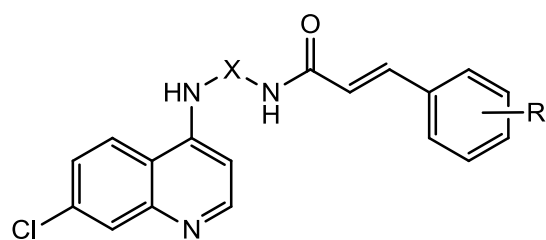


Figure 14: Ferroquine

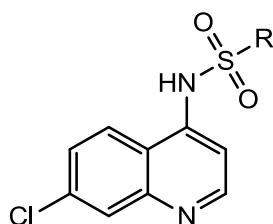
Des antibiotiques de la famille des quinoléines ont été développés, en utilisant différents agents antibactériens tels que l'acide cinnamique. Pérez et al. [90] ont synthétisé les composés hybrides **110** contenant la 4-amino-7-chloroquinoléine et le cinnamoyle liés par une chaîne alkylamine, et se sont révélés être de puissants antipaludéens *in vitro* (figure 15). Les composés hybrides contenant une chaîne aminobutyle, se sont avérés très actifs contre les parasites érythrocytaires de *P. falciparum*.



110

Figure 15: Dérivés de la 4-amino-7-chloroquinoléine

Salahuddin et al., [91] ont synthétisé des 4-aminochloroquinoléines-sulfonamides **111** avec de bonnes activités antipaludiques. Certains des composés préparés, présentaient une activité antipaludique contre la souche FCR-3 de *Plasmodium falciparum* résistante à la chloroquine avec des valeurs de CI_{50} inférieures à 2 μ M. L'absence d'hémolyse des érythrocytes humains non infectés, suggère que le composé pénètre dans le parasite, inhibant la croissance parasitaire sans interférer avec l'intégrité de la membrane des globules rouges. Le composé puissant, la 4 - {[4- (7-chloroquinoléine-4-yl) pipérazin-1-yl] sulfonyl} -N-acétylaniline) était sept fois moins actif que la quinine (Figure 16).



111

Figure 16: Dérivés de la 4-aminochloroquinoléine-sulfonamide

III.3 Activité anti-inflammatoire

El-Fekry et al., [54] ont développé une nouvelle quinoléine incorporant des dérivés de pyrazole, en utilisant la réaction de Pfitzinger. Le composé **112** s'est avéré avoir la meilleure activité anti-inflammatoire, ainsi que les meilleurs profils de liaison avec l'isoenzyme cyclo-oxygénase-2 (COX-2). Il présente une activité similaire à celle du célécoxib (figure 17).

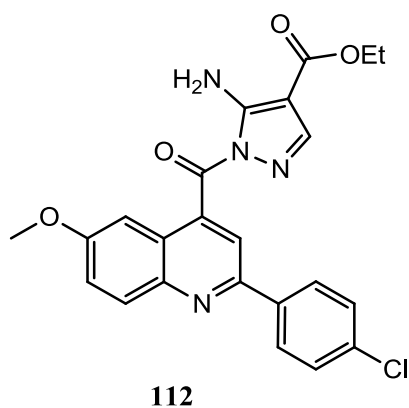


Figure 17 : Agent anti-inflammatoire

De même, de nouveaux analogues de la 8-(phénylméthylène)- tétrahydroquinoléine ont été synthétisés et évalués pour leur activité anti-inflammatoire à la fois *in vivo* et *in vitro*. Le composé de structure générale **113** inhibe totalement les 5-LOX et les COX dans le dosage des leucocytes polymorphonucléaires chez le rat à 50 μ M (Figure 18). [92]

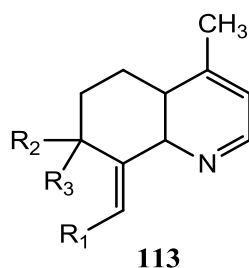


Figure 18: Dérivé de la 8-(phénylméthylène)- tétrahydroquinoléine

Divers dérivés de tétrazolo [1,5-a] quinoléine **114** contenant un cycle pyrimidine possèdent une double activité anti-inflammatoire et antibactérienne (Figure 19). [93]

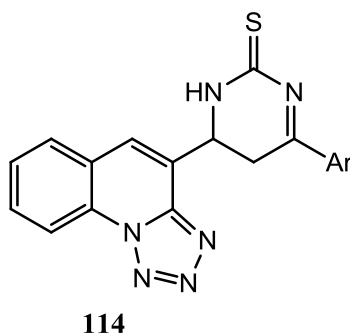
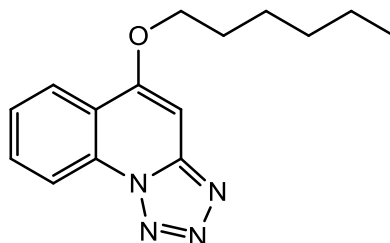


Figure 19: Agent anti-inflammatoire et antibactérienne

III.4 Activité anticonvulsivante

Ces dernières années, diverses modifications moléculaires de dérivés de la quinoléine ont été rapportées avec des réactivités anticonvulsivantes prometteuses. Zhe-Shan Quan et al.

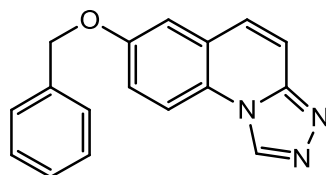
[94] ont rapporté une série de dérivés de la 5-alkoxy- [1,2,4] triazolo [4,3-a] quinoléine ayant une activité anticonvulsivante évaluée par le test d'électrochoc maximal (MES) et leurs neurotoxicités ont été mesurées par le test rotarod. Le composé **115** s'est révélé être le plus puissant anticonvulsivant (Figure 20).



115

Figure 20 : Agent anticonvulsivant

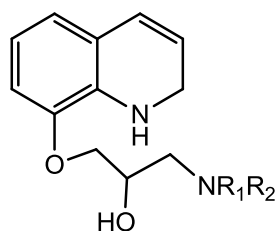
Jin et al. [95], ont étendu leurs travaux à la synthèse d'une série de dérivés de la 7-alkoxy-4,5-dihydro- [1,2,4] triazolo [4,3-a] quinoléin-1 (2H) -one. Le composé de structure 7-(benzyloxy)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoline **116** était parmi les plus actifs avec (ED50) de 12,3 mg / kg (Figure 21).



116

Figure 21: Agent anticonvulsivant

Des dérivés de la quinoléine 8-substituée, ont été synthétisés et testés contre les crises induites par un choc électrique maximal (MES). La 8- (3'-(4''-phénylpipérazino) -2'-hydroxypropyloxy) quinoléine **117** est puissante dans les deux modèles de convulsions (Figure 22). [96]

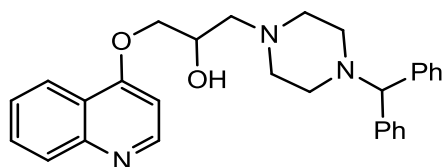


117

Figure 22 : Agent puissant anticonvulsivant

III.5 Activité cardiovasculaire

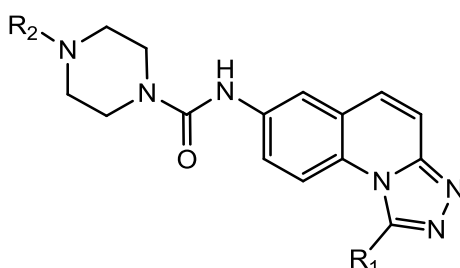
Certains nouveaux dérivés de la 4- (diphénylméthyl)- α -[(4-quinolinyloxy) méthyl] - 1-pipérazinéthanol, ont également présenté une activité cardiovasculaire sur le cœur de rat isolé et perfusé et de cochon d'Inde. Le composé **118** a montré un g puissant dans le cœur du rat (Figure 23). [97]



118

Figure 23: Agent présente une activité cardiovasculaire

Divers N- (4,5-dihydro- [1,2,4] triazolo [4,3-a] quinoléin-7-yl) -2- (pipérazin-1-yl) acétamides **119** ont été synthétisés et leur activité inotrope positive a été évaluée, en mesurant le volume de l'oreillette gauche sur des préparations de cœur de lapin, isolées. Le dérivé le plus puissant a montré une augmentation de 13,2% du volume cérébral (4,7% de milrinone) à une concentration de $3 \cdot 10^{-5}$ M dans une étude *in vitro* (Figure 24). [98]



119

Figure 24: Agent présente une activité cardiovasculaire

Les dérivés de la quinoléine liée à un motif pyridazinone, ont été conçus et leur activité vasodilatatrice a été examinée sur l'artère pulmonaire principale isolée du lapin. Les composés **120** et **121** ont présenté une activité vasorelaxante modérée par rapport au médicament standard à la Milrinone (figure 25). [99]

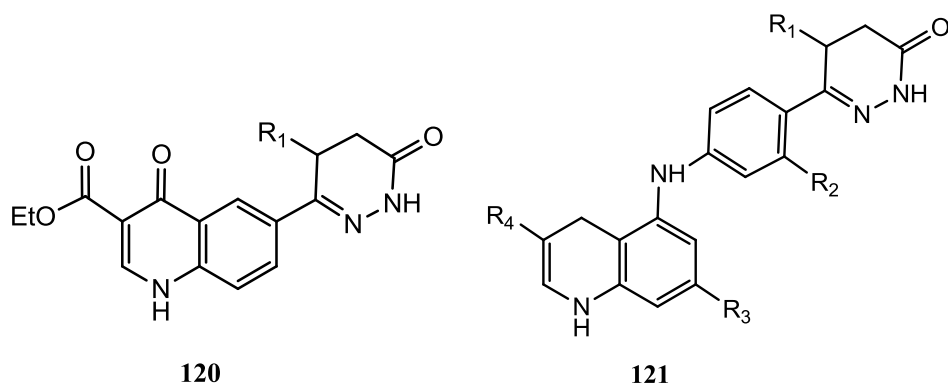


Figure 25 : Dérivés de la quinoléine présentent une activité vasorelaxante

III.6 Activité antiulcéreuse

Le rebamipide de structure (2- (4-chlorobenzoylamino) -3- [2- (1H) -quinoléinon-4-yl] propionique) **122** est un composé dérivé de la quinoléine agissant comme agent anti-ulcère gastrique efficace. L'effet protecteur du rebamipide n'est pas seulement dû à la stimulation de la prostaglandine endogène dans la muqueuse gastrique, mais également à L'inhibition de la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène (Figure 26). [100,101]

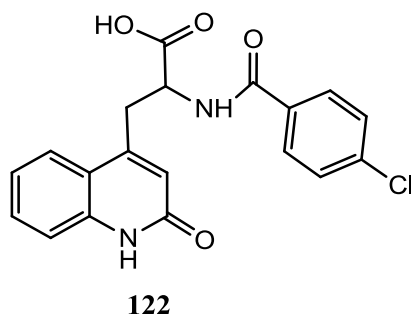


Figure 26: Structure du rebamipide

Le dérivé de la quinoléine 4- (arylamino) de structure quinoléine **123**, a inhibé l'ATPase (H^+ / K^+) gastrique, l'enzyme responsable de la sécrétion d'acide dans les puits gastriques (Figure27). [102,103]

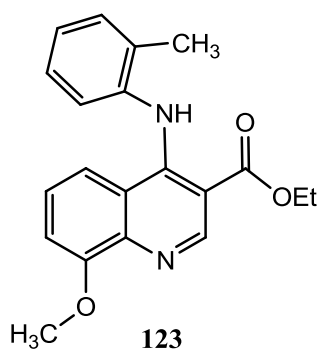


Figure 27 : Structure du dérivé de la quinoléine 4- (arylamino)

Plusieurs groupes de recherche ont synthétisé des dérivés à base de quinoléine dont AU-461 (composé **124**), en tant qu'agents anti-ulcéreux (Figure 28). [104-109]

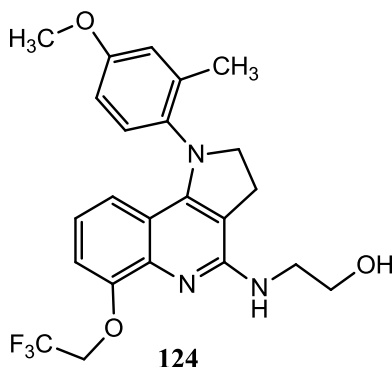


Figure 28 : Structure du AU-461

III.7 Activité antivirale

Plusieurs études ont montré que les dérivés de l'acide quinoléinique sont dotés d'une activité anti-herpétique en raison de leur mécanisme d'action non compétitif vis-à-vis de l'enzyme ADN polymérase HSV-1 [110].

De nouveaux ribonucléosides oxoquinoléiniques ont été synthétisés par Matta et al.,[111,112] comprenant le composé **125** et l'acide 6-chloro-1,4-dihydro-4-oxo-1H-quinoléine-3-carboxylique **126**. Souza et al.[113] ont étudié leur capacité à inhiber la réplication du HSV dans les cellules Vero. Ils ont constaté que les composés **125** et **126** inhibaient l'activité de l'ADN polymérase du HSV de manière non compétitive et entravaient ainsi la réplication à la fois le HSV-1 et le HSV-2 (Figure 29).

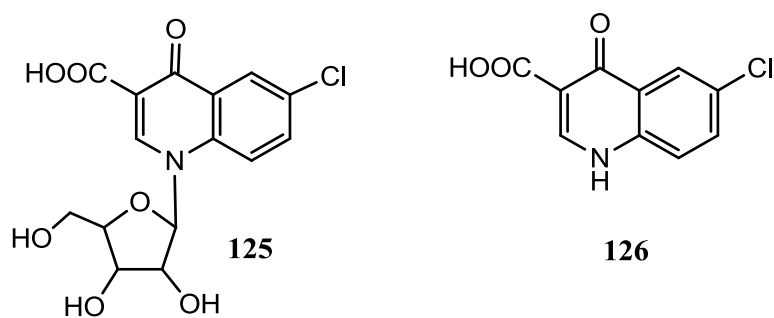


Figure 29: Dérivés de l'acide quinoléinique

Chen et al., [114] ont découvert un composé appelé CS3 qui présentait une activité inhibitrice légère de l'interaction Tat – TAR, et une activité antivirale (Figure 30).

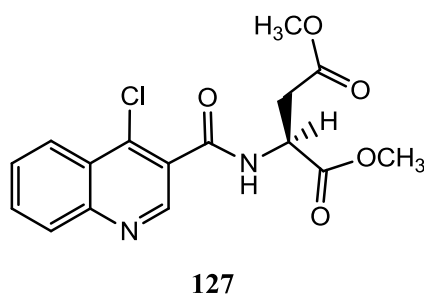


Figure 30: Structure du composé CS3

La 4-aryl-6-chloro-quinolin-2-one **128** présentait une activité modérée pour inhiber la production d'antigène de surface du HBV (HBsAg) dans les cellules Hep G2.2.15 infectées par le VHB avec un indice sélectif (SI) de 2,6 (IC₅₀ = 0,458 mM) (Figure 31). [115-117]

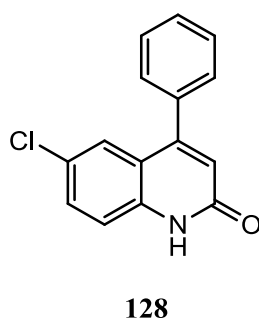


Figure 31: Agent d'inhibiteur de la production d'antigène de surface du HBV

III.8 Activité anticancéreuse

Kitambi et al., [118] ont découvert un nouveau dérivé de la quinoléine, contenant le fragment piperidin-2-ylmethanol en position 4, et appelé Vacquinol-1. Cette molécule potentiellement intéressante est utilisée pour traiter le glioblastome multiforme, un type de cancer du cerveau pour lequel les taux de survie sont très faibles (figure 32).

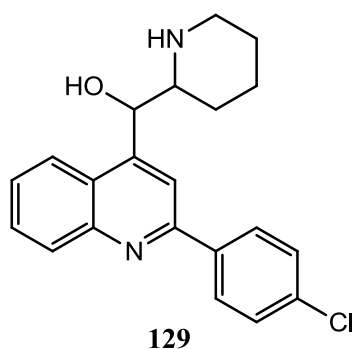


Figure 32: Structure du Vacquinol-1

Le Brequinar de sodium (Sel sodique de l'acide 6-fluoro-2-(20-fluoro-1,10-biphényl-4-yl)-3-méthyl-4-quinoléine carboxylique **130**), est un dérivé d'acide quinoléine carboxylique fluoré. Il a montré une activité antinéoplasique dans une grande variété de criblages *in vitro* et de modèles de cancer chez la souris, notamment des xénogreffes humaines du côlon, du sein, du poumon, de la tête, du cou et de l'estomac chez des souris (Figure33).[119-121]

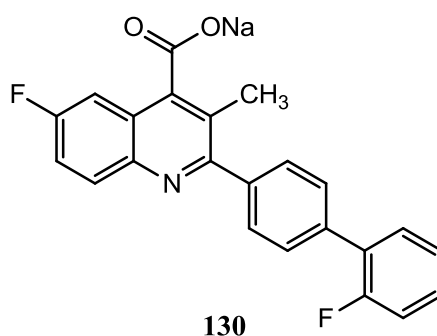


Figure 33: Brequinar de sodium

Chen et al., [122] ont préparé plusieurs inhibiteurs de STAT3 (transducteurs de signal et activateurs de la transcription 3). Le composé le plus puissant **131** (HJC0123, Figure. 33), inhibe la progression du cycle cellulaire et favorise l'apoptose dans les cellules cancéreuses du sein et du pancréas présentant de faibles valeurs de CI_{50} micromolaires à nanomolaires.

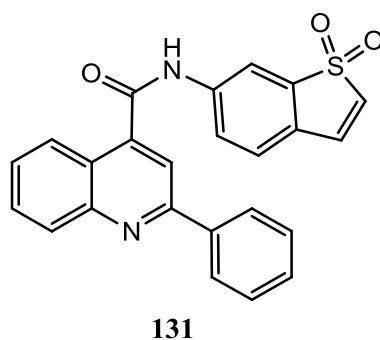


Figure 33: Agent d'inhibiteur de STAT3

III.9 Autres activités des dérivés de la quinoléine

L'essai préliminaire *in vitro* a indiqué que certains dérivés de la quinoléine synthétisés, possédaient des activités antidiabétiques. De plus, le composé **132** est considéré comme un inhibiteur de l'enzyme Acétyl-CoA carboxylase (Figure 34). [123]

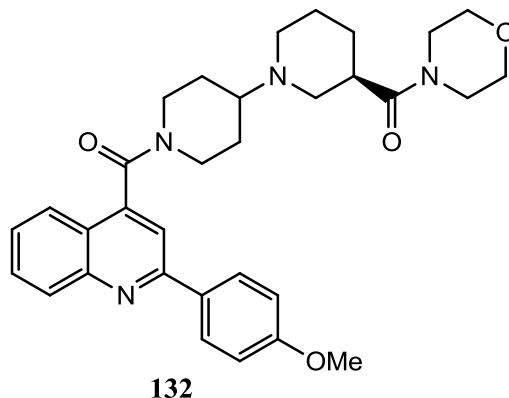


Figure 34: Agent antidiabétique

L'interaction entre les dérivés des quinoléines et la kinase PIM-1 mérite un examen plus approfondi. Selon les résultats des essais biologiques, le composé **133** présentait l'inhibition la plus puissante contre deux lignées cellulaires de cancer de la prostate humaine et deux lignées cellulaires de leucémie humaine (Figure 35).[124]

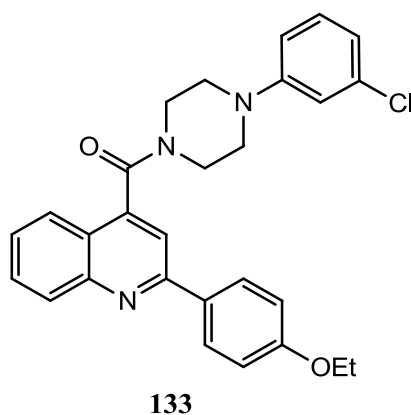


Figure 35: Inhibiteur puissant contre cancer de la prostate humaine

Les dérivés de 2-arylquinoléine **134** constituent des squelettes prometteurs pour le large éventail des activités biologiques. Ils possèdent une puissante activité antimicrobienne contre les bactéries et les souches fongiques Gram-positives et négatives comme *C. Albicans* (figure 36)[125].

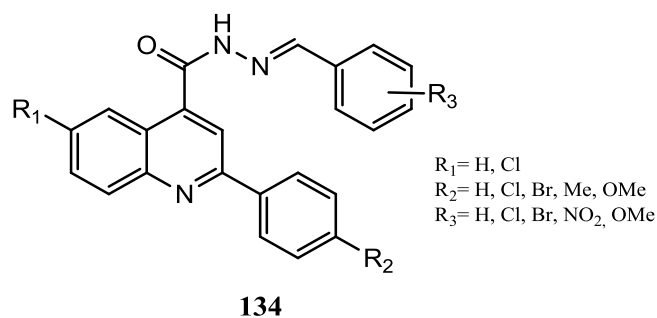


Figure 36: Dérivés de la 2-arylquinoléine

L'activité anti-radicalaire libre des composés dérivés de la quinoléine synthétisés est due soit aux groupes hydroxyles phénoliques, soit aux fonctions imines du système tricyclique. Une série de nouvelles et 1,2,3-triazépinoquinoléines ont été synthétisées et évaluées par Sankaran et al.[76] Ils ont étudié la 4-méthylpyrimido [5,4-c] quinoléine-2,5(1H, 6H)-dione (**86a**) et la 5-méthyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-[1,2,4] triazépino [6,5-c]quinoline-6(7H)-one (**87g**) qui ont montré une activité de nettoyage plus élevée et un niveau comparable à celui du BHA standard, et de BHT. Les résultats indiquent que l'atome «S» présent dans la fraction triazépino semble stimuler l'activité du composé (**77g**) qui peut être considéré comme un bon piègeur de radicaux (Figure 37).

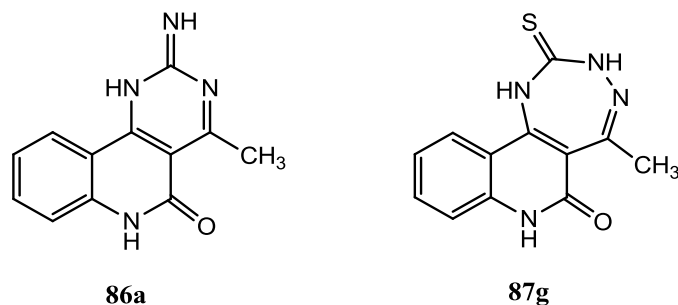


Figure 37: Agents anti- radicaux

Il est à noter que la réaction "multicomposants" décrites par Povarov et catalysées par BiCl_3 a conduit à la synthèse efficace de la tétrahydroquinoléine avec une capacité antiradicalaire importante. L'acétamide **135** (Figure.38) était 2,2 fois plus puissante que la vitamine E, l'antioxydant de référence [126]. De manière similaire, un processus de Povarov catalysé par $\text{Ce}(\text{OTf})_3$, a conduit à un dérivé de la quinoléine lié un groupe ferrocényle et accolé à un motif pyranone **136**, constituant un agent de piégeage radical inhibiteur l'oxydation de l'ADN [127].

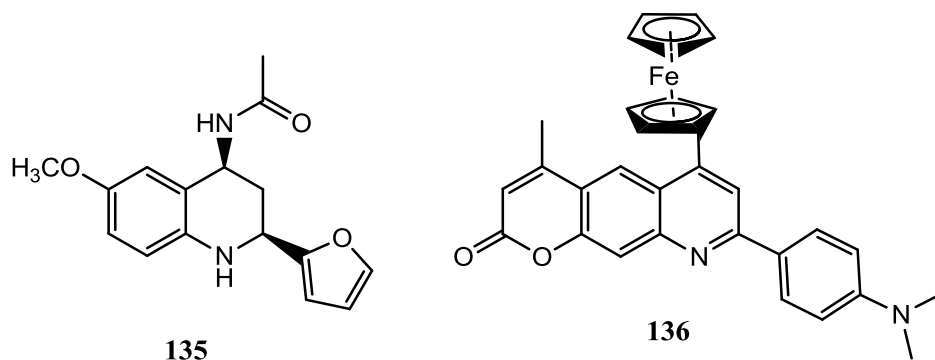


Figure 38: Inhibiteurs l'oxydation de l'ADN

IV. Conclusion

Ainsi donc, dans cette mise au point nous avons montré que les dérivés de la quinoléine présentent une richesse toute particulière, tout du point de vue de la synthèse, que de la réactivité des dérivés de la quinoléine.

Les modifications structurales de la structure du motif de base de la quinoléine, ont permis de mettre de nouveaux dérivés présentant un large spectre d'activité biologique.

Il est à noter que les modifications structurales au niveau des différentes positions de la molécule de base, permettent d'améliorer le profil pharmacologique, de ces systèmes hétérocyclique leur conférant des propriétés anticonvulsivantes, antimicrobiennes, anti-VIH, antidiabétiques et anticancéreuses.

Chapitre II: Synthèse et réactivité des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2- dihydroquinoléine-4-carboxylique

III. Rappel sur les réactions d'alkylations

La régiosélectivité et la régiochimie des réactions d'alkylations des dérivés de la quinoléine sont contrôlées par la nature des substituants porté par le noyau benzénique. Les réactions d'alkylations conduisant à un mélange de composés de N et O-alkylés, à cause de la présence de la tautomérie amide-imide. Lorsque la position 6 porte un substituant, l'alkylation affecte principalement l'atome d'azote de la fonction lactame. Par contre lorsque le substituant occupe la position 8, l'alkylation sur l'atome d'oxygène de la fonction lactame est préférée à cause de la gêne stérique [65]. L'identification des structures des deux isomères N et O-alkylés est facilement réalisée grâce aux données spectrales (RMN¹H et ¹³C). En particulier, en RMN¹³C le carbone lié à l'atome d'azote résonne vers 29.9 ppm, alors que le carbone lié à l'atome d'oxygène résonne vers 53 ppm [128] (Schéma 45).

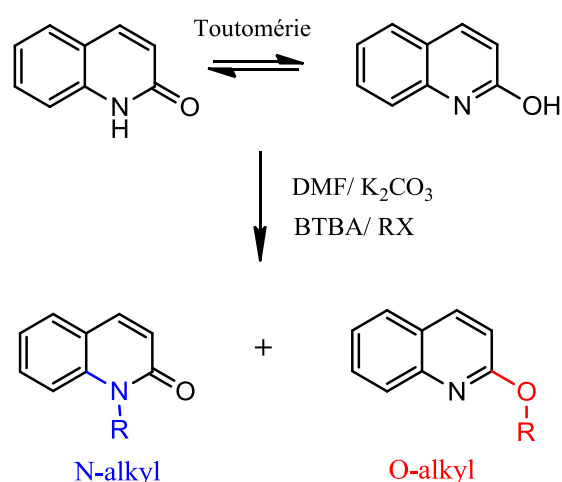


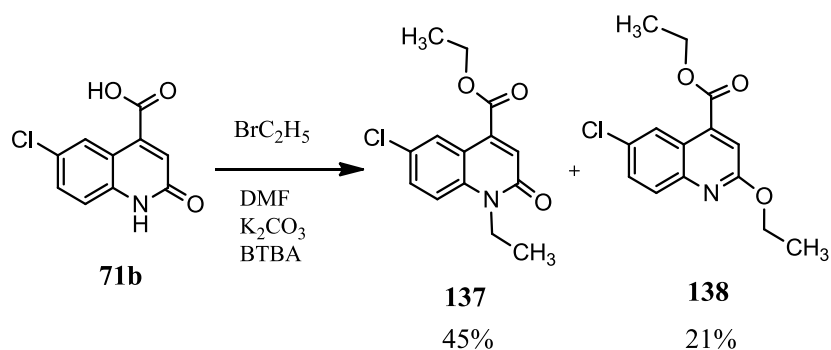
Schéma 45

III.1. Alkylation par le bromure d'éthyle

Pour notre part nous nous sommes intéressés aux réactions d'alkylation des dérivés de l'acide quinoléine-4-carboxylique **71**, vis-à-vis de différents agents alkylants.

Il est à noter que le composé **71** présente trois centres réactifs : les atomes d'azote et d'oxygène de la fonction lactame, ainsi que le groupement hydroxyle de la fonction carboxyle.

Ainsi, l'alkylation de l'acide 6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique **71b** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide/liquide, par le bromure d'éthyle, en présence 2.2 équivalents de K_2CO_3 , a permis d'obtenir deux produits régioisomères N-alkylé **137** et O-alkylé **138** et possèdent un groupe éthoxycarboonyle avec des rendements de 45% et 32% respectivement (schéma 46).



Ces résultats montrent que la réaction, d'alkylation étudiée, a permis d'affecter les trois centres réactifs du système bicyclique vis-à-vis du bromure d'éthyle.

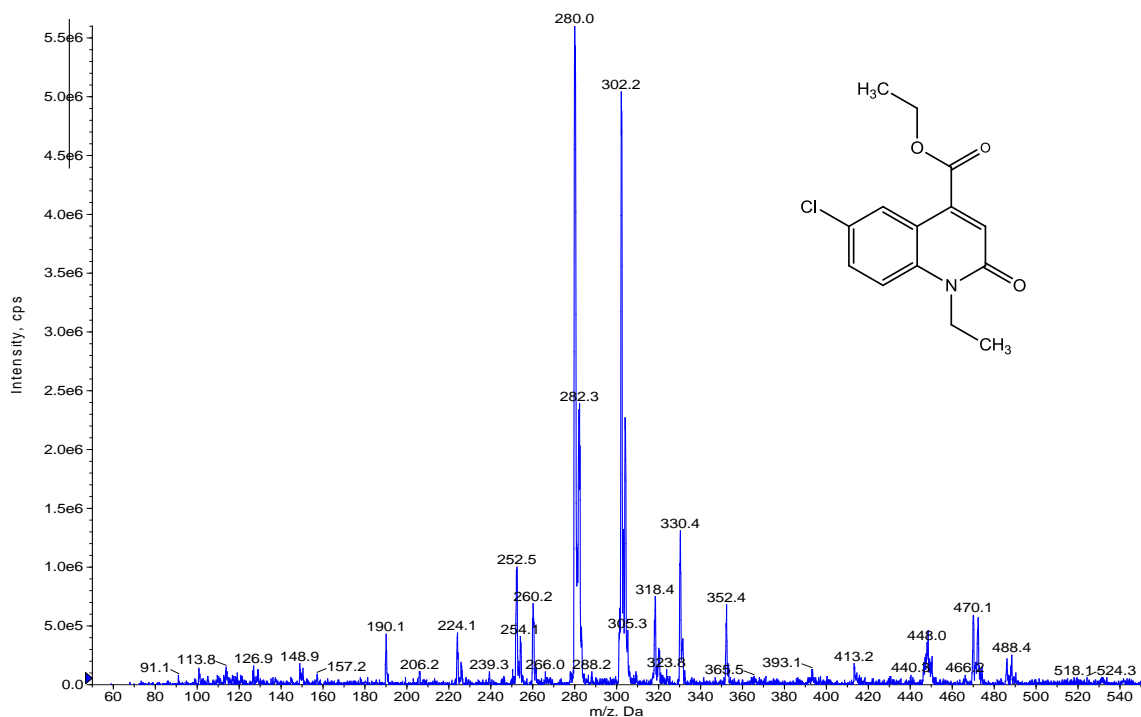
Les structures de deux produits ont été établies sur la base des données spectrales de RMN, 1H , RMN ^{13}C , et spectrométrie de masse et confirmées dans certains cas par une étude cristallographique.

Le spectre de masse du composé **137** met en évidence, en particulier, un pic à $m/z=280$ dû à l'ion moléculaire protoné MH^+ ainsi qu'un pic à $m/z=302$ correspondant à l'ion sodié MNa^+ .

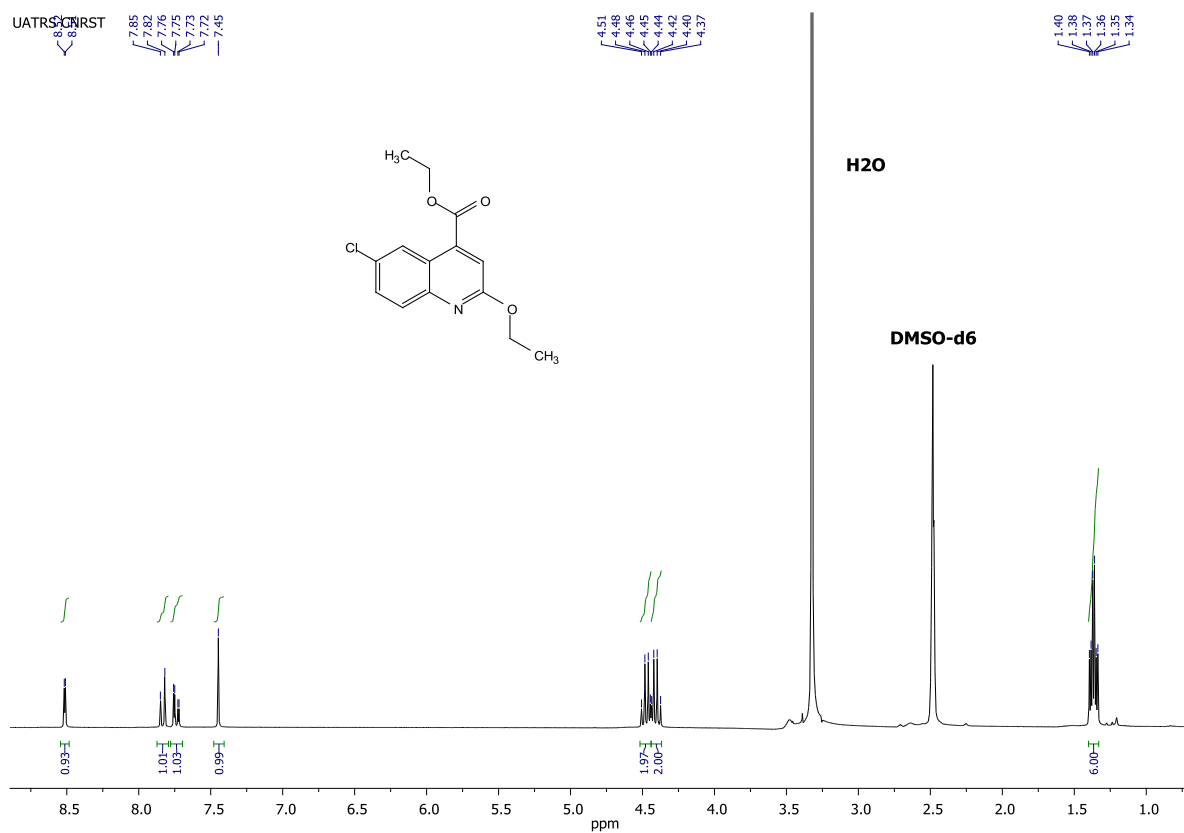
De même, l'amas isotopique relatif aux ions MH^+ et MNa^+ , révèle la présence d'un atome de chlore (Figure 39).

Le spectre de RMN 1H du produit **138** (Figure 40), pris dans le DMSO- d_6 , présente, en plus des signaux dus aux protons aromatiques, un singulet à 7.45 ppm correspondant au proton de pyridinique, deux quadruplets entre 4.37 et 4.51 ppm correspondant aux groupements méthylènes des groupes éthyles et deux triplets entre 1.34 et 1.40 ppm attribuables aux deux groupements méthyles des groupes éthyles.

De même, le spectre RMN ^{13}C , présente, en particulier, des signaux à 122.39, 130.16, 137.83, 145.96, 161.79 et 165.54 ppm correspondant aux carbones quaternaires du composé **138**.



* Spectre RMN ¹H et RMN ¹³C du Composé 138:



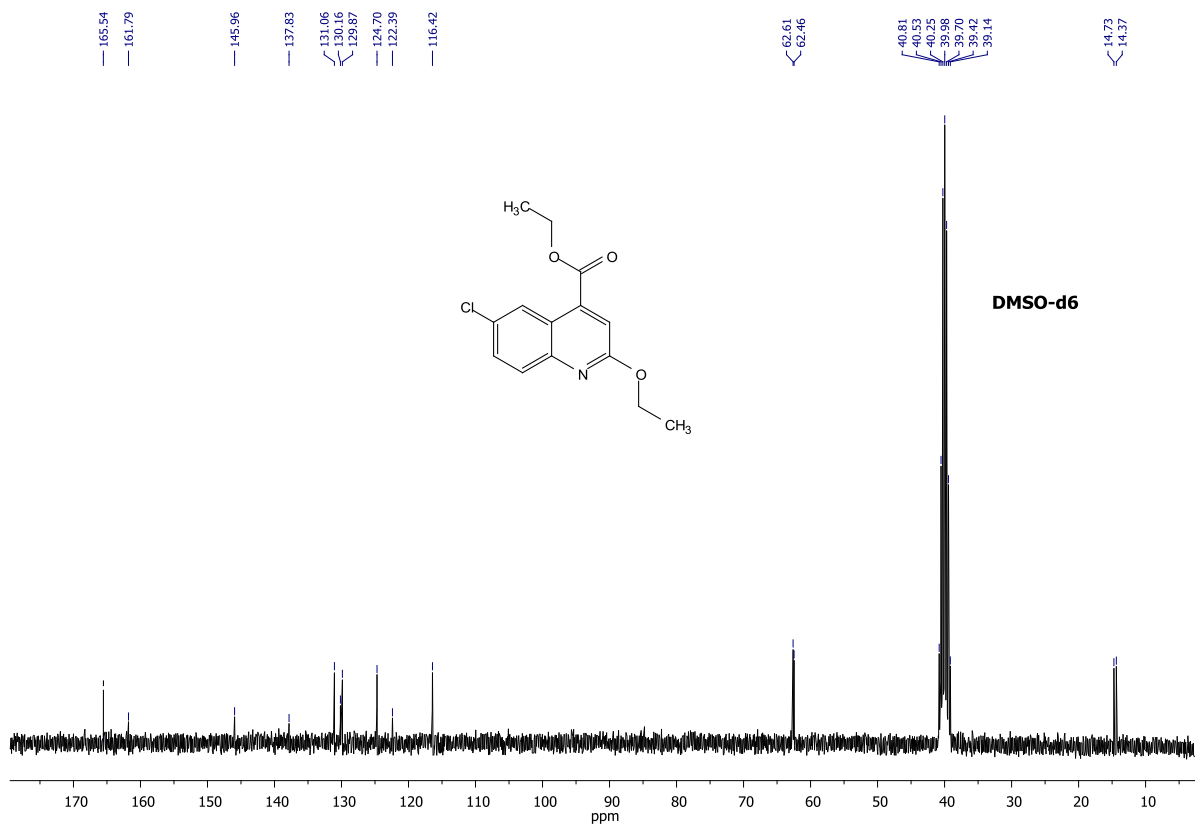


Figure 41: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) du composé 138

*** Etude cristallographique du composé 138 :**

La cristallisation du composé **138** dans un mélange d'acétate d'éthyle-hexane et l'obtention de monocristaux incolores, nous a permis d'effectuer une étude cristallographique par diffraction des rayons X, afin de confirmer la structure proposée.

Cette étude cristallographique a donc, permis de déterminer la structure complète de ce dérivé. Il cristallise dans le système Monoclinic. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $C2/c$.

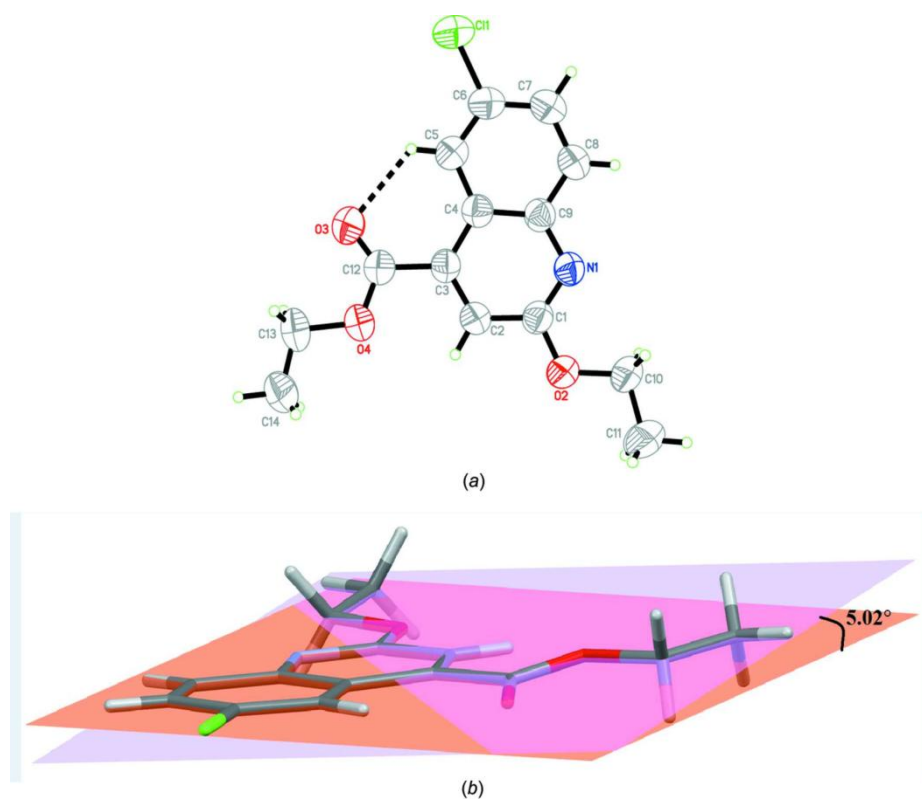


Figure 42: (a) ORTEP du composé **138** (b) La structure plane du composé du titre.

Tableau 1 : Données cristallographiques du composé **138**

| | | |
|--|-------------|---|
| Formule chimique | | $C_{14}H_{14}ClNO_3$ |
| Masse moléculaire | | 279.71 |
| Couleur du cristal, forme | | bloque, incolore |
| Système cristallin, Groupe spatial | | Monoclinic, C2/c |
| Dimensions de la cellule unité | a, b, c (Å) | 14.2634 (7), 16.0124 (7), 13.7732 (6) |
| | β (°) | 117.748 (2) |
| Volume (Å ³) | | 2783.9 (2) |
| Z | | 8 |
| type de Radiation | | Mo Ka |
| Coefficient d'absorption μ (mm ⁻¹) | | 0.28 |
| Taille du cristal (mm ³) | | 0.50* 0.47 * 0.37 |
| Température (K) | | 296 |
| Diffractomètre | | Bruker SMART APEXII DUO CCD area-detector |
| Données collectées de l'angle théta (deg) | | 3.8–74.5° |
| R_{int} | | 0.029 |
| $(\sin \theta / \lambda)_{max}$ (Å ⁻¹) | | 0.650 |

III.2. Alkylation par des agents alkylants à longues Chaînes carbonées

Nous avons procédé à l'alkylation du composé **71a**, par différents agents alkylants à longues Chaînes carbonées, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, dans le diméthyl formamide en présence de 2.2 équiv de carbonate de potassium comme base et du bromure de tétra-n-butylammonium comme catalyseur. La réaction conduit aux N-alkylquinoléines **139-144**, et O-alkylquinoléines alkoxy-carbonylées **145-150** (Schéma 47).

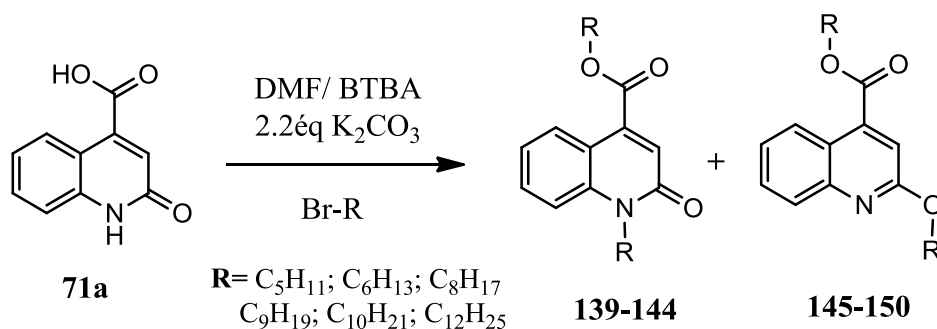


Schéma 47

Tableau 2: Les produits synthétisés et leurs rendements

| position | Les composés | Chaines Carbonés {R} | Rendement % |
|--------------|--------------|------------------------------|-------------|
| N-alkylation | 139 | C_5H_{11} | 43 |
| | 140 | C_6H_{13} | 40 |
| | 141 | C_8H_{17} | 41 |
| | 142 | C_9H_{19} | 41 |
| | 143 | $\text{C}_{10}\text{H}_{21}$ | 43 |
| | 144 | $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ | 39 |
| O-alkylation | 145 | C_5H_{11} | 22 |
| | 146 | C_6H_{13} | 21 |
| | 147 | C_8H_{17} | 24 |
| | 148 | C_9H_{19} | 32 |
| | 149 | $\text{C}_{10}\text{H}_{21}$ | 38 |
| | 150 | $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ | 41 |

Les structures des composés **139-150** sont parfaitement caractérisées par les méthodes spectrales usuelles (RMN¹H et ¹³C), ainsi que dans certains cas par l'étude cristallographique par diffraction des rayons X. Quelques signaux significatifs de la RMN ¹H (Tableau 3 et 4) et RMN¹³C (Tableaux 5 et 6) des composés synthétisés sont indiqués ci-dessous. L'absence des signaux attribuables au groupe NH, et du groupe OH, confirme leurs engagements dans les réactions d'alkylation étudiées.

Tableau 3 : Quelques données RMN ^1H des composés N-alkylés **139-144**.

| position | composés | RMN ^1H (DMSO- d_6 ; CDCl_3) | | | |
|--------------|------------|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | CH_{pyr} | CO_2CH_2 | NCH_2 | 2CH_3 |
| N-alkylation | 139 | 7.22 (s) | 4.41 (t, $^3J = 6.6$ Hz) | 4.34 (t, $^3J = 6.6$ Hz) | 0.97(td, $^3J = 7.0$ Hz) |
| | 140 | 7.22 (s) | 4.41 (t, $^3J = 6.6$ Hz) | 4.34 (t, $^3J = 6.6$ Hz) | 0.96(td, $^3J = 7.0$ Hz) |
| | 141 | 7.22 (s) | 4.41 (t, $^3J = 6.6$ Hz) | 4.34 (t, $^3J = 6.6$ Hz) | 0.94 (q, $^3J = 6.3$ Hz) |
| | 142 | 7.22 (s) | 4.41 (t, $^3J = 6.6$ Hz) | 4.34 (t, $^3J = 6.6$ Hz) | 0.92 (q, $^3J = 6.3$ Hz) |
| | 143 | 7.22 (s) | 4.41 (t, $^3J = 6.6$ Hz) | 4.34 (t, $^3J = 6.6$ Hz) | 0.91 (t, $^3J = 6.7$ Hz) |
| | 144 | 7.21 (s) | 4.41 (t, $^3J = 6.6$ Hz) | 4.34 (t, $^3J = 6.6$ Hz) | 0.89 (t, $^3J = 6.7$ Hz) |

Tableau 4 : Quelques données RMN ^1H des composés O-alkylés **144-150**

| position | composés | RMN ^1H (DMSO- d_6 ; CDCl_3) | | | |
|--------------|------------|---|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | | CH_{pyr} | CO_2CH_2 | OCH_2 | 2CH_3 |
| O-alkylation | 145 | 7.37 (s) | 4.44 (t, $^3J = 6.6$ Hz) | 4.39 (t, $^3J = 6.6$ Hz) | 0.91 (td, $^3J = 7.0$ Hz) |
| | 146 | 7.38 (s) | 4.44 (t, $^3J = 6.6$ Hz) | 4.39 (t, $^3J = 6.6$ Hz) | 0.91 (td, $^3J = 7.0$ Hz) |
| | 147 | 7.34(s) | 4.42 (t, $^3J = 6.7$ Hz) | 4.37 (t, $^3J = 6.6$ Hz) | 0.91 (q, $^3J = 6.3$ Hz) |
| | 148 | 7.45 (s) | 4.51 (t, $^3J = 6.7$ Hz) | 4.44(t, $^3J = 6.7$ Hz) | 0.92 (q, $^3J = 6.3$ Hz) |
| | 149 | 7.34 (s) | 4.40 (t, $^3J = 6.7$ Hz) | 4.33 (t, $^3J = 6.7$ Hz) | 0.81 (t, $^3J = 6.6$ Hz) |
| | 150 | 7.45 (s) | 4.52 (t, $^3J = 6.7$ Hz) | 4.44 (t, $^3J = 6.7$ Hz, | 0.92 (t, $^3J = 6.6$ Hz) |

Tableau 5 : Quelques données RMN ¹³C des composés N-alkyles **139-144**

| position | Composés | RMN ¹³ C 75 MHz (DMSO-d ₆ ; CDCl ₃) |
|--------------|------------|---|
| N-alkylation | 139 | 165.57 (CO ₂), 161.19 (C=O), 139.59, 138.89, 117.82(Cq) 131.03, 127.36, 122.45, 114.54 (CHar) 124.14(CH), 66.15 (OCH ₂), 42.69 (NCH ₂), 29.12, 28.27, 28.13, 27.15, 22.48, 22.33 (CH ₂), 14.01, 13.96 (CH ₃). |
| | 140 | 165.57(CO ₂), 161.18(C=O), 139.59, 138.89, 117.82(Cq) 131.03, 127.36, 122.45, 114.55 (CHar) 124.14(CH), 66.16(OCH ₂), 44.70(NCH ₂), 30.65-22.72 (CH ₂), 14.08, 14.02 (CH ₃). |
| | 141 | 165.57(CO ₂), 161.17(C=O), 139.59, 138.89, 117.81(Cq) 131.03, 127.35, 122.44, 114.54 (CHar) 124.15(CH), 66.16(OCH ₂), 44.71(NCH ₂), 31.75- 22.94 (CH ₂), 14.08, 14.02 (CH ₃). |
| | 142 | 165.58 (CO ₂), 161.17(C=O), 139.59, 138.88, 117.81(Cq) 131.02, 127.35, 122.44, 114.54 (CHar) 124.15(CH), 66.17 (OCH ₂), 42.72(NCH ₂), 31.94- 22.61(CH ₂), 14.11, 14.10(CH ₃). |
| | 143 | 165.58 (CO ₂), 161.17(C=O), 139.60, 138.89, 117.81 (Cq) 131.02, 127.35, 122.43, 114.54 (CHar) 124.15 (CH) 66.17 (OCH ₂) 42.73 (NCH ₂), 32.84- 22.69 (CH ₂) 14.12 (CH ₃). |
| | 144 | 165.58(CO ₂), 161.17 (C=O), 139.59, 138.88, 117.81(Cq) 131.02, 127.35, 122.4, 114.55 (CHar) 424.16, (CH), 66.17 (OCH ₂), 42.73(NCH ₂), 31.93- 22.71(CH ₂) 14.14 (CH ₃). |

Tableau 6 : Quelques données RMN ¹³C des composés O-alkyles **145-150**

| position | Composés | RMN ¹³ C 75 MHz (DMSO-d ₆ ; CDCl ₃) |
|--------------|------------|---|
| O-alkylation | 145 | 165.20 (CO ₂), 160.98 (C=O), 146.81, 138.62, 121.05 (Cq) 130.28, 127.41, 125.11, 114.31 (CHar), 125.24(CH), 65.94, 65.68(OCH ₂), 27.96, 27.68, 27.63, 27.59, 21.86, 21.73 (CH ₂), 13.86, 13.81(CH ₃). |
| | 146 | 165.53 (CO ₂), 161.12 (C=O), 147.12, 138.51, 121.35 (Cq) 130.13, 127.53, 125.08, 114.73 (CHar), 125.33(CH), 66.11, 65.72 (OCH ₂), 28.93- 22.63 (CH ₂), 14.02, 14.02(CH ₃). |
| | 147 | 165.85 (CO ₂), 161.45 (C=O), 147.42, 138.32, 121.67 (Cq) 129.87, 127.66, 125.02, 114.80 (CHar), 125.42(CH), 66. 32, 65.82 (OCH ₂), 31.90- 22.94 (CH ₂), 14.02, 14.02(CH ₃). |
| | 148 | 166.04(CO ₂), 161.60(C=O), 147.64, 138.27, 121.94(Cq) 129.76, 127.71, 124.99, 115.38 (CHar), 125.56 (CH), 66.44, 65.84 (OCH ₂), 31.91- 22.68, (CH ₂)14.12, 14.11(CH ₃). |
| | 149 | 166.03(CO ₂), 161.60 (C=O), 147.64, 138.27, 121.95(Cq) 129.76, 127.71, 124.99, 115.38(CHar), 125.56 (CH), 66.44, 65.94 (OCH ₂), 31.92-22.69 (CH ₂), 14.13(CH ₃). |
| | 150 | 166.04(CO ₂), 161.60 (C=O), 147.65, 138.24, 121.95(Cq) 129.76, 127.72, 124.99, 115.39 (CHar), 125.56 (CH), 66.43, 65.95 (OCH ₂), 31.94-22.72 (CH ₂), 14.15(CH ₃). |

* Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé 139 :

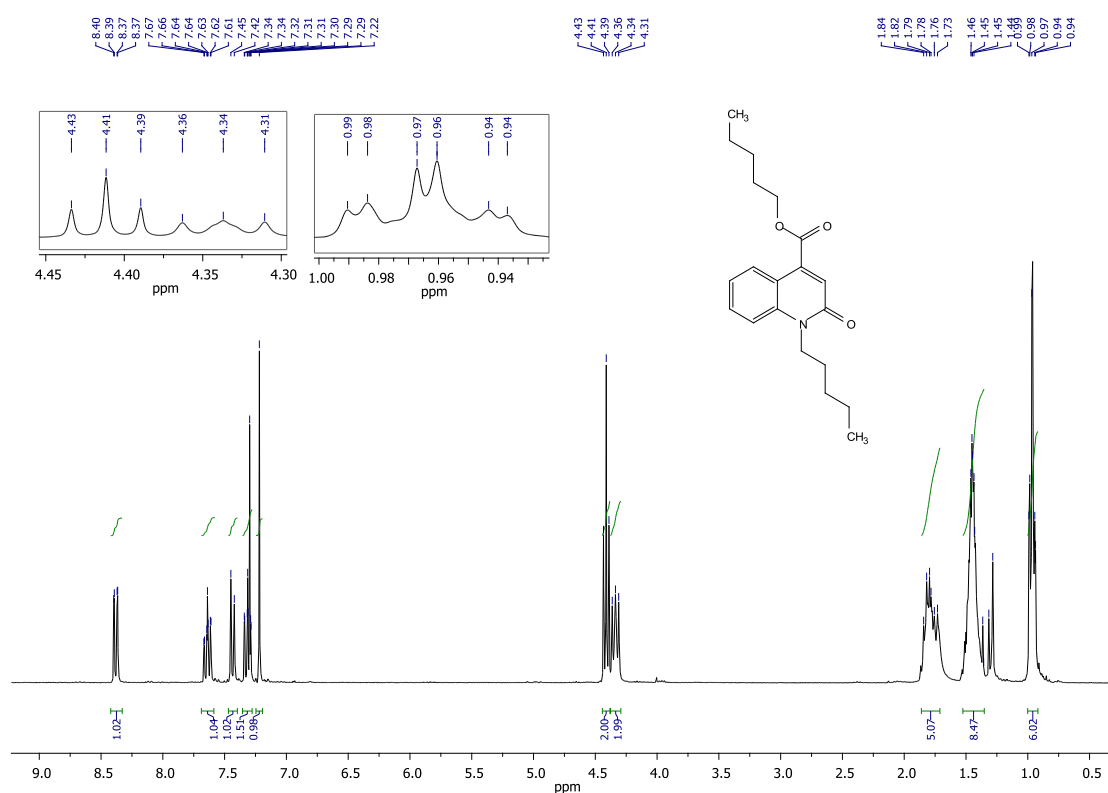


Figure 43: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) du composé 139.

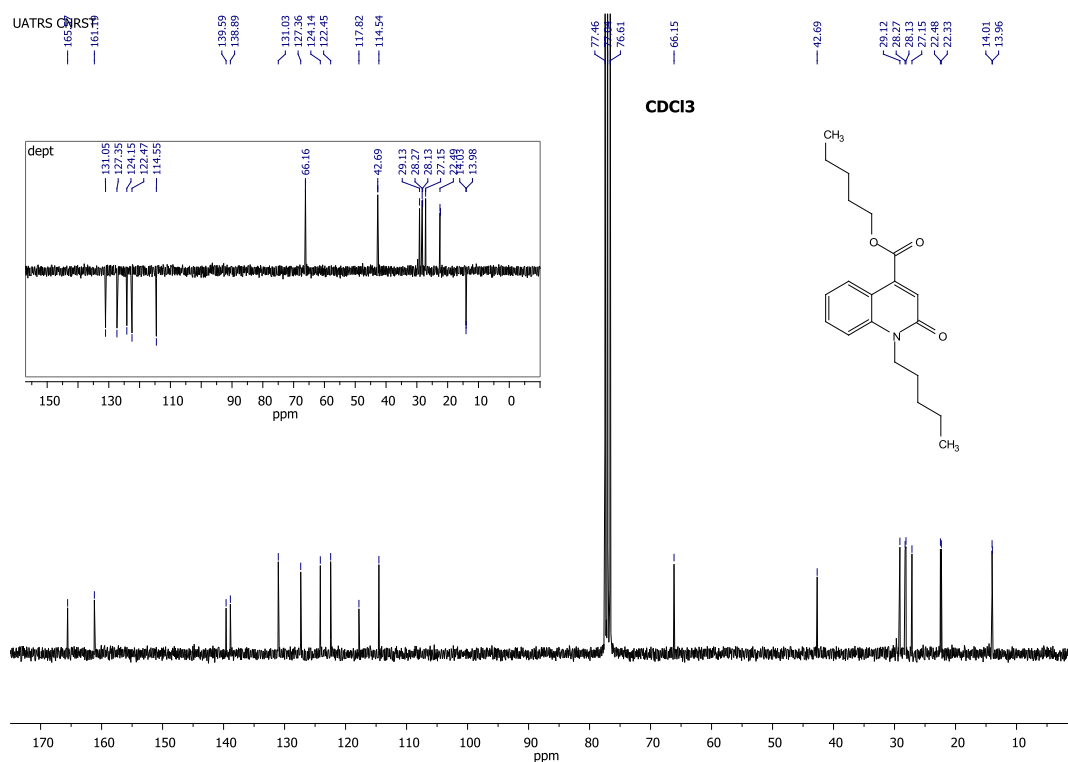


Figure 44: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) et spectre de Dept du composé 139.

*** Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé 145:**

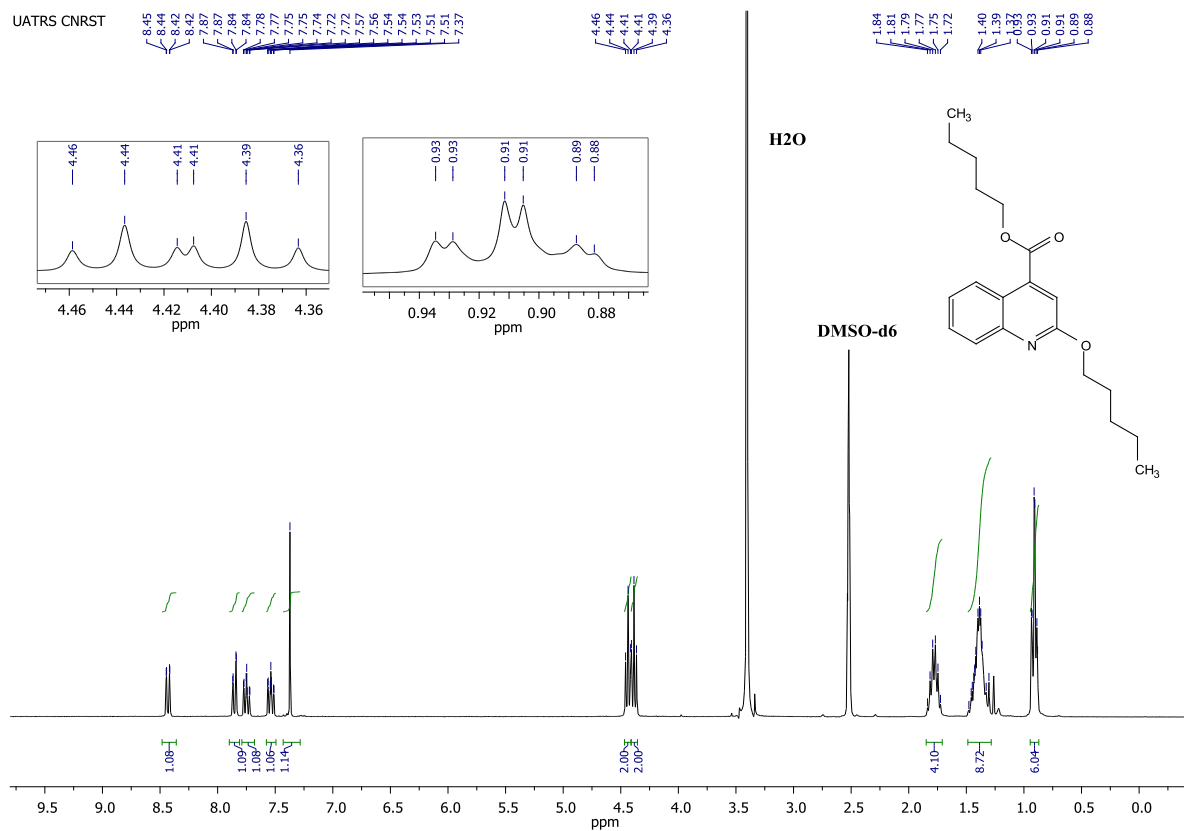


Figure 45: Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz) du composé 145.

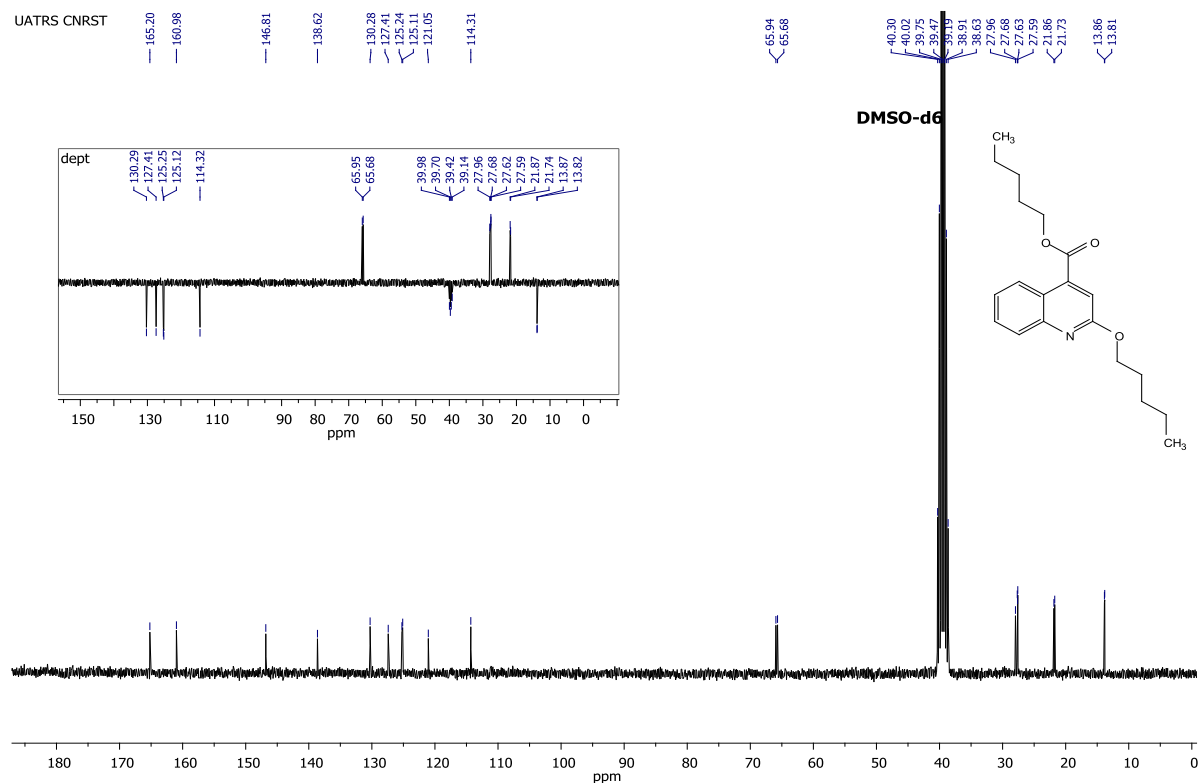


Figure 46: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75MHz) et spectre de RMN dept du composé 145

* Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé 143:

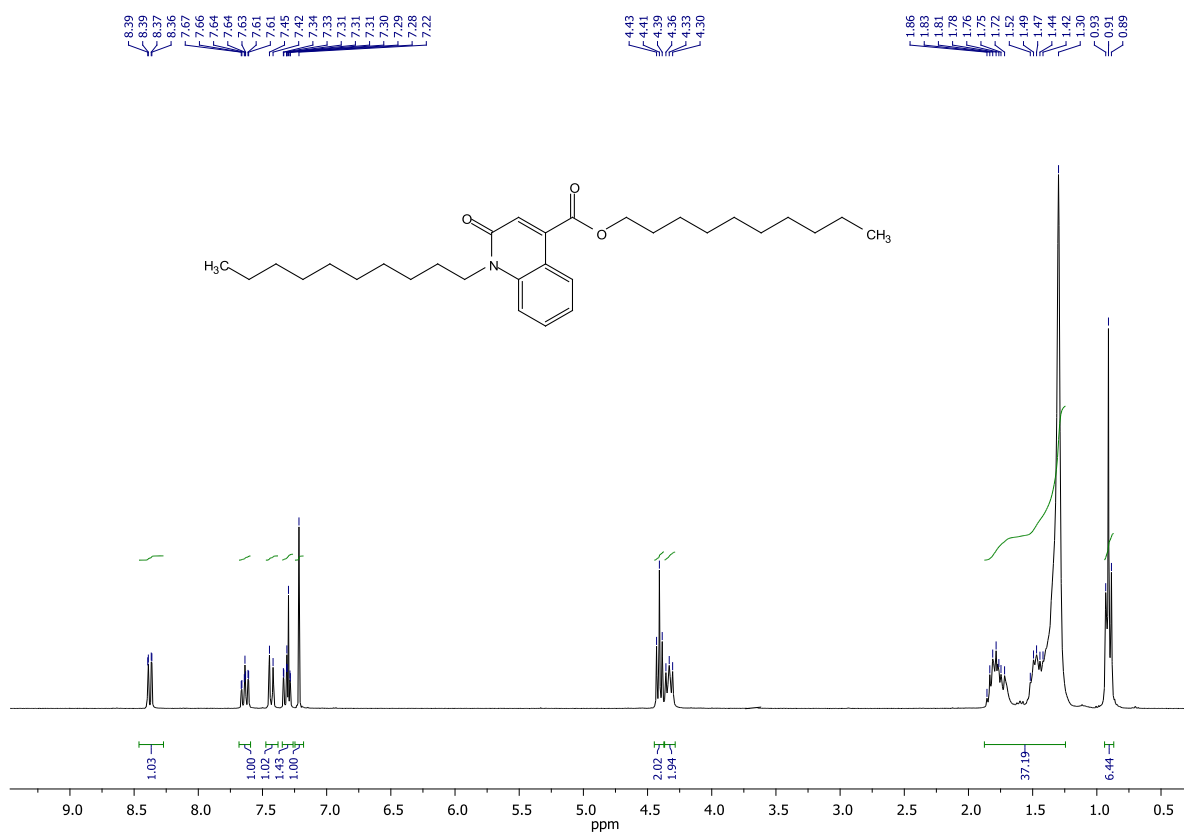


Figure 47: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) du composé 143

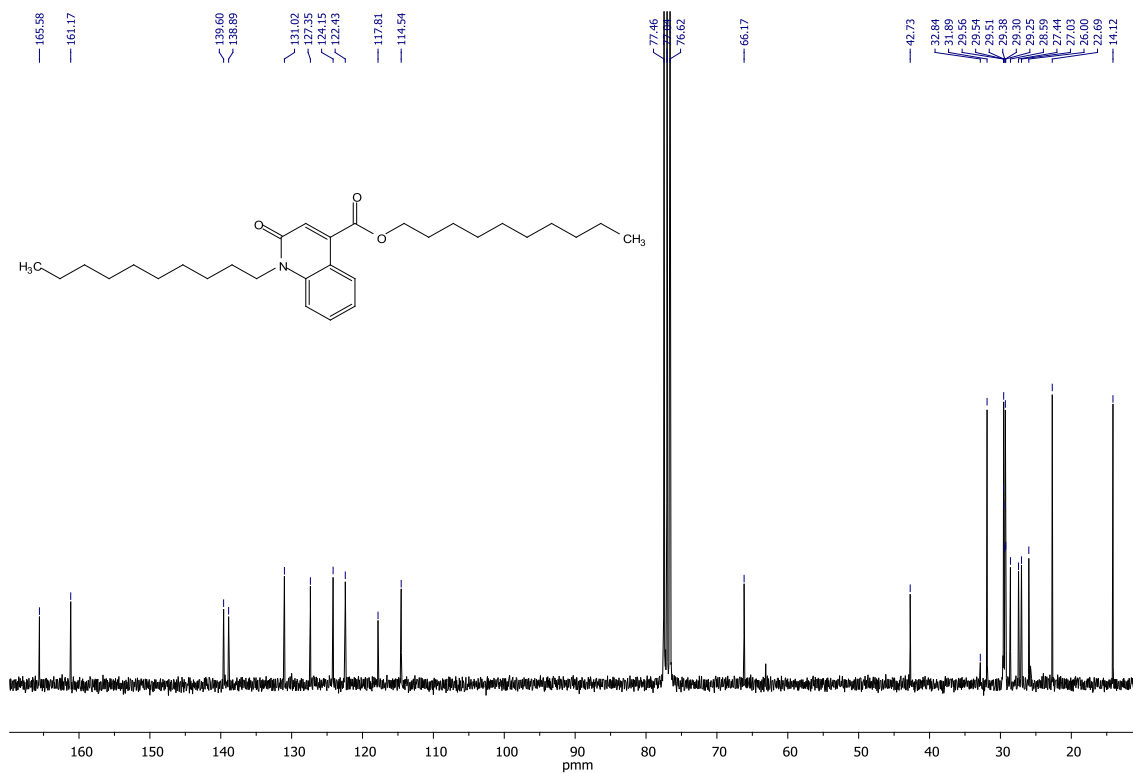


Figure 48: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) du composé 143.

*** Spectre RMN ¹H et RMN ¹³C du Composé 144:**

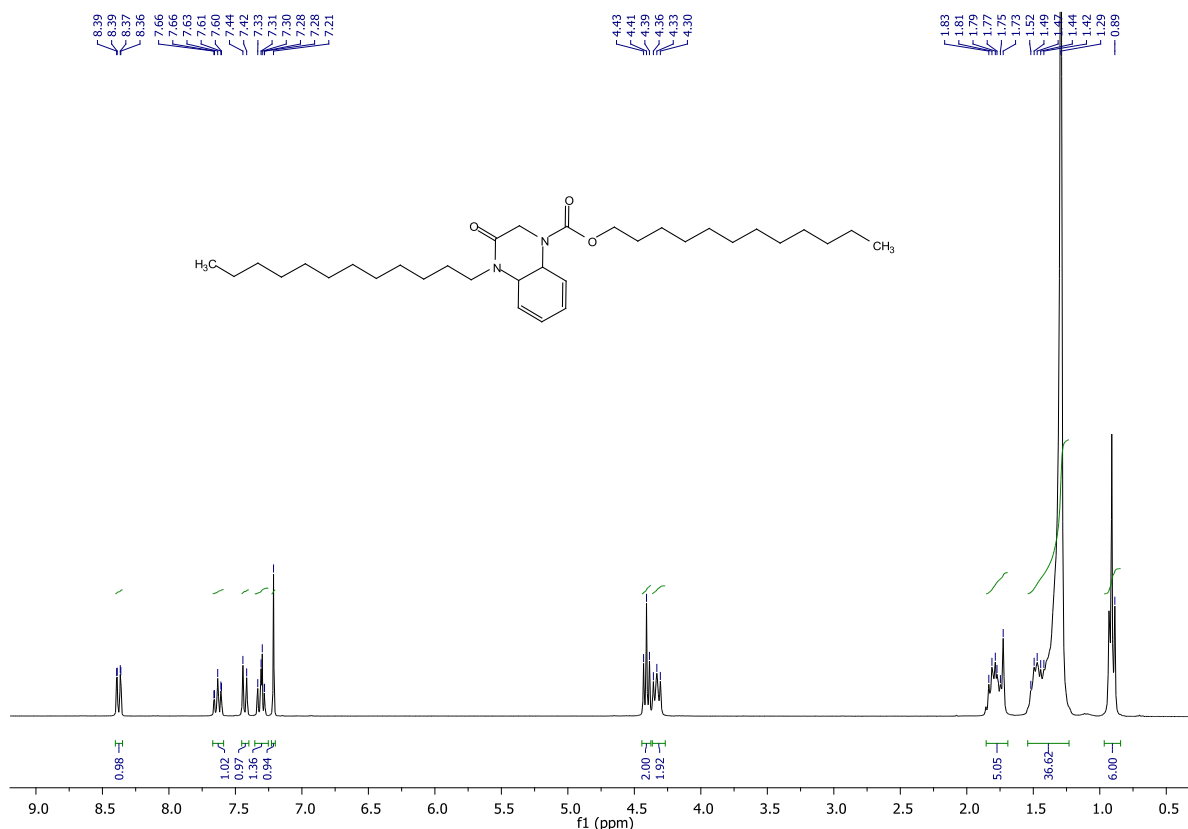


Figure 51: Spectre de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) du composé 144.

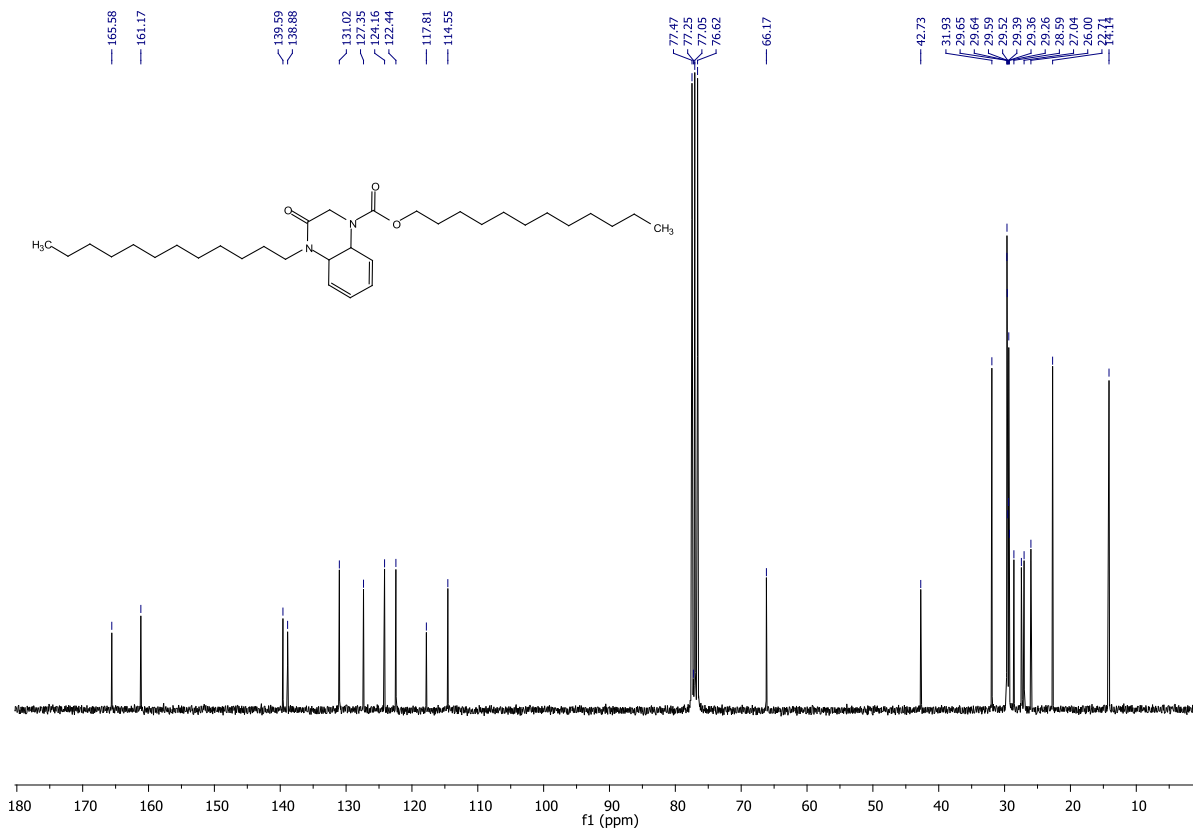


Figure 52: Spectre de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) du composé 144.

*** Spectre RMN ¹H et RMN ¹³C du Composé 150:**

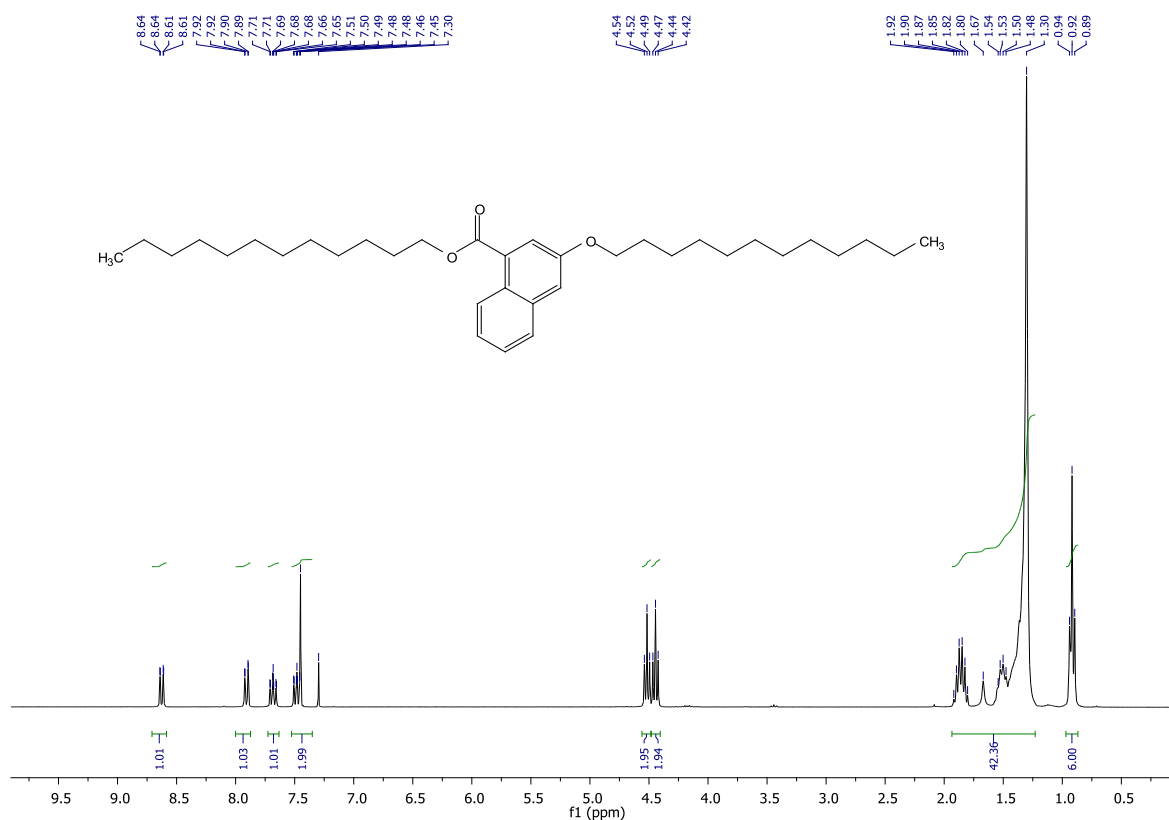


Figure 53: Spectre de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) du composé 150.

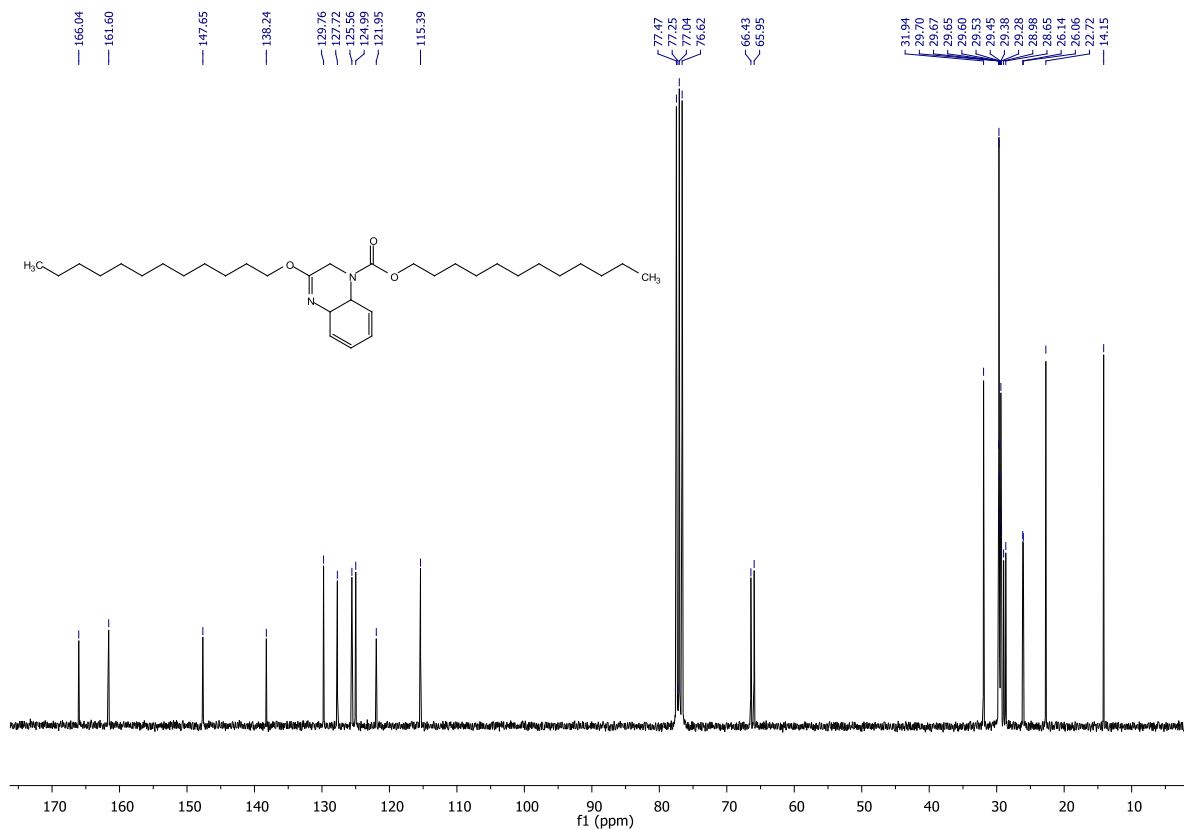


Figure 54: Spectre de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) du composé 150.

*** Etude cristallographique du composé 140.**

Les cristaux, sous forme de blocs incolores, utilisés pour l'étude cristallographique, ont été obtenus par évaporation lente d'une solution d'acétate d'éthyle.

L'analyse par diffraction des Rayon X montre que le monocristal cristallise dans un système monoclinique avec le groupe d'espace $P2_1/c$. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure résolue sont représentées ci-dessous (Figures 55-56, tableau 7).

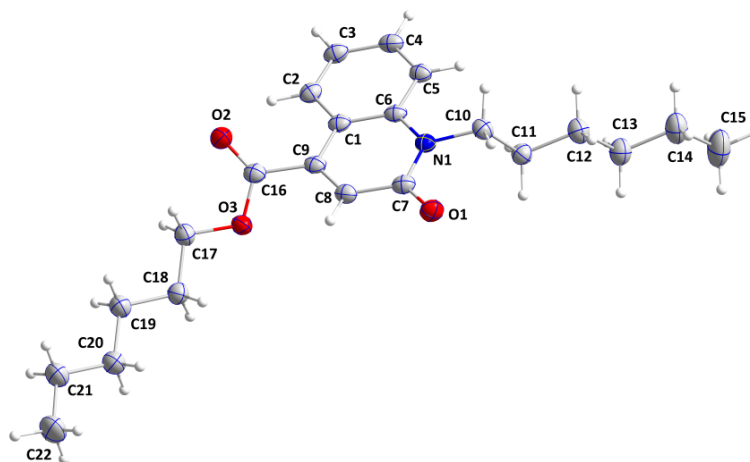


Figure 55: ORTEP du composé 140

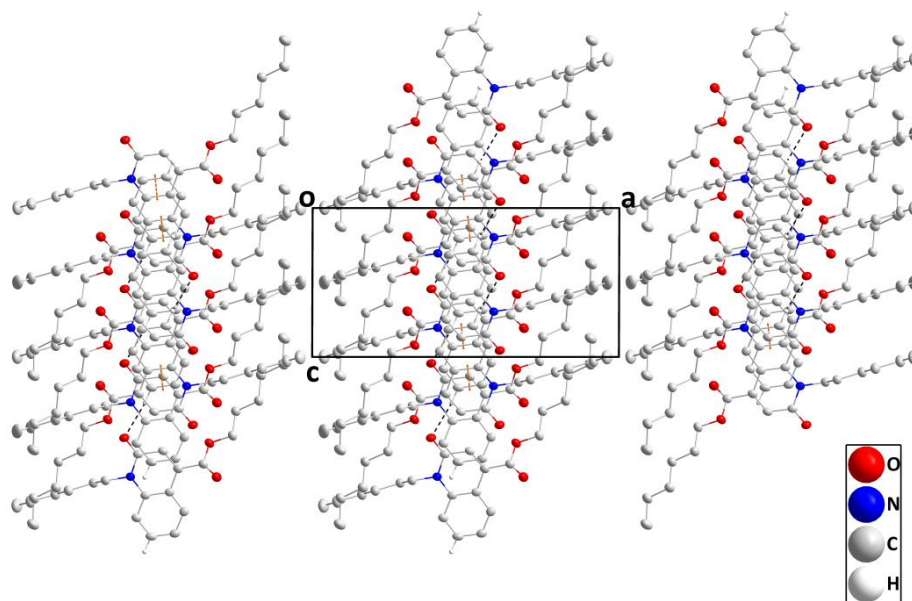


Figure 56: Emballage vu le long de la direction de l'axe b avec des liaisons hydrogène C — H ... O et des interactions d'empilement π montrées, respectivement, par des lignes pointillées noires et oranges.

Tableau 7: Données cristallographiques du composé **140**.

| | | |
|--|-------------|---|
| Formule chimique | | C ₂₂ H ₃₁ NO ₃ |
| Masse moléculaire | | 357.48 |
| Couleur du cristal, forme | | bloque, incolore |
| Système cristallin, Groupe spatial | | Monoclinic, <i>P2₁/c</i> |
| Dimensions de la cellule unité | a, b, c (Å) | 17.6928 (7), 13.2512 (5), 8.5916 (3) |
| | β (°) | 90.184 (2) |
| Volume (Å ³) | | 2014.30 (13) |
| Z | | 4 |
| Densité (g/cm ³) | | 1.179 |
| Coefficient d'absorption μ (mm ⁻¹) | | 0.61 |
| F (000) | | 776 |
| Taille du cristal (mm ³) | | 0.25 × 0.17 × 0.10 |
| Température (K) | | 150 |
| détecteur | | Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS |
| T _{min} , T _{max} | | 0.82, 0.94 |
| R _{int} | | 0.048 |
| (sin θ / λ) _{max} (Å ⁻¹) | | 0.618 |

*** Etude cristallographique du composé 150.**

La structure de l'isomère O-alkylé **150**, a été attribuée à partir de donnée de spectroscopies de RMN ¹H et ¹³C, et d'une analyse cristallographique sur cristal unique (Figures 57-58, Tableau 8).

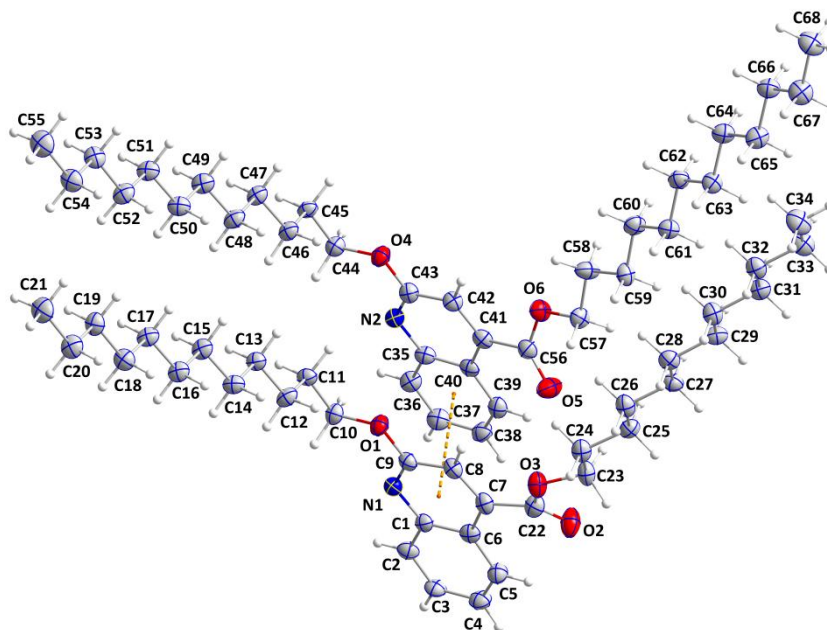


Figure 57: ORTEP du composé **150**

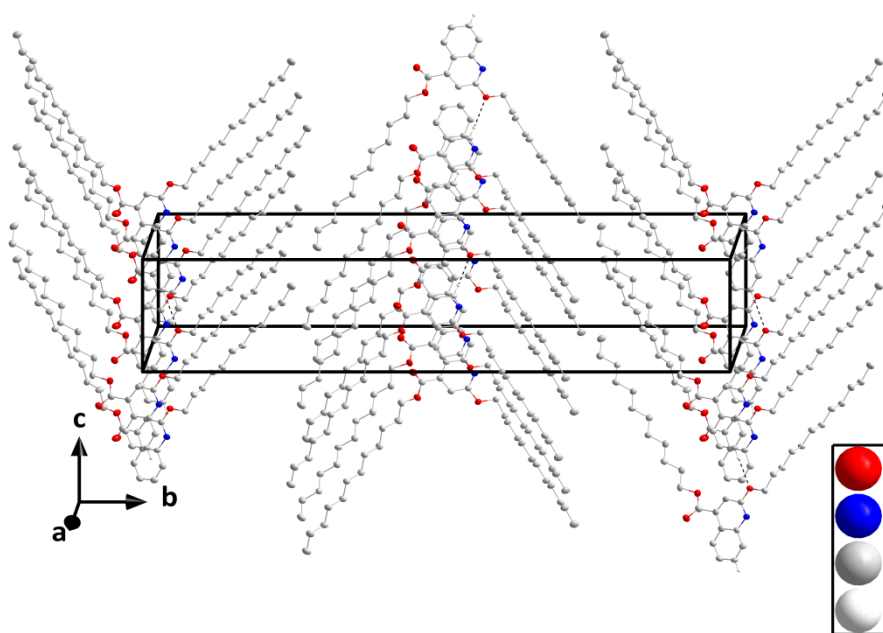


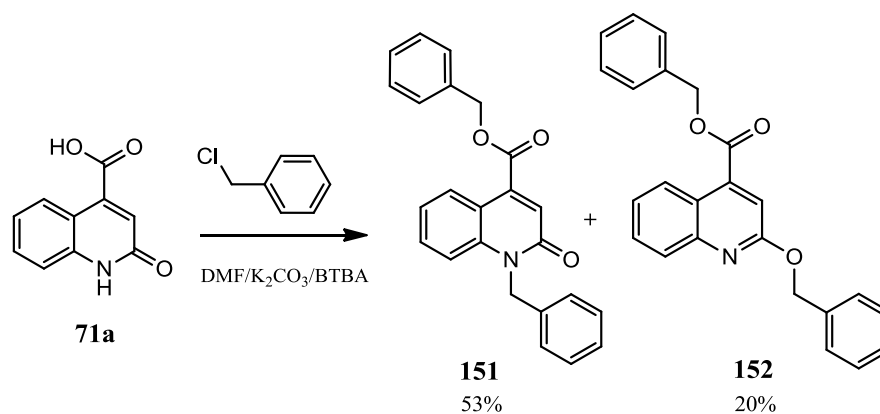
Figure 58 : Une partie d'une pile formée par des interactions d'empilement π (lignes en pointillés) le long de la direction de l'axe

Tableau 8 : Données cristallographiques du composé **150**.

| | | |
|---|-------------|---|
| Formule chimique | | C ₃₄ H ₅₅ NO ₃ |
| Masse moléculaire | | 525.79 |
| Couleur du cristal, forme | | bloque, incolore |
| Système cristallin, Groupe spatial | | Monoclinique, <i>P</i> 2 ₁ |
| Dimensions de la cellule unité | a, b, c (Å) | 8.3477 (2), 45.7449 (11), 9.0616 (2) |
| | β (°) | 116.168 (1) |
| Volume (Å ³) | | 3105.64 (13) |
| Z | | 4 |
| Coefficient d'absorption μ (mm ⁻¹) | | 0.54 |
| F (000) | | 504 |
| Taille du cristal (mm ³) | | 0.26 × 0.14 × 0.09 |
| Température (K) | | 150 |
| détecteur | | Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS |
| <i>T</i> _{min} , <i>T</i> _{max} | | 0.87, 0.95 |
| <i>R</i> _{int} | | 0.065 |
| (sin θ / λ) _{max} (Å ⁻¹) | | 0.610 |

III.3. Alkylation par le chlorure de benzyle

L'action d'un excès du chlorure de benzyle sur l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique **71a**, pendant 24 heures, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, conduit à la formation de deux produits N-alkylés et O-alkylés benzyloxycarbonylés **151** et **152** avec des rendements de 53% et 20 % respectivement.



Les structures de composés di-alkylés ont été identifiées, grâce aux données spectrales (RMN ^1H et ^{13}C).

Le spectre de RMN ^1H du composé 151 (**152**), pris dans le CDCl_3 , montre la présence d'un singulet à 5.44 et à 5.56 (**5.54** et **5.55**) ppm correspondant aux CH_2 des groupements benzyles et d'un multiplet entre 7.17 et 7.46 (**7.18** et **7.62**) ppm représentant les protons benzéniques.

* *Spectre RMN ^1H du Composé 151:*

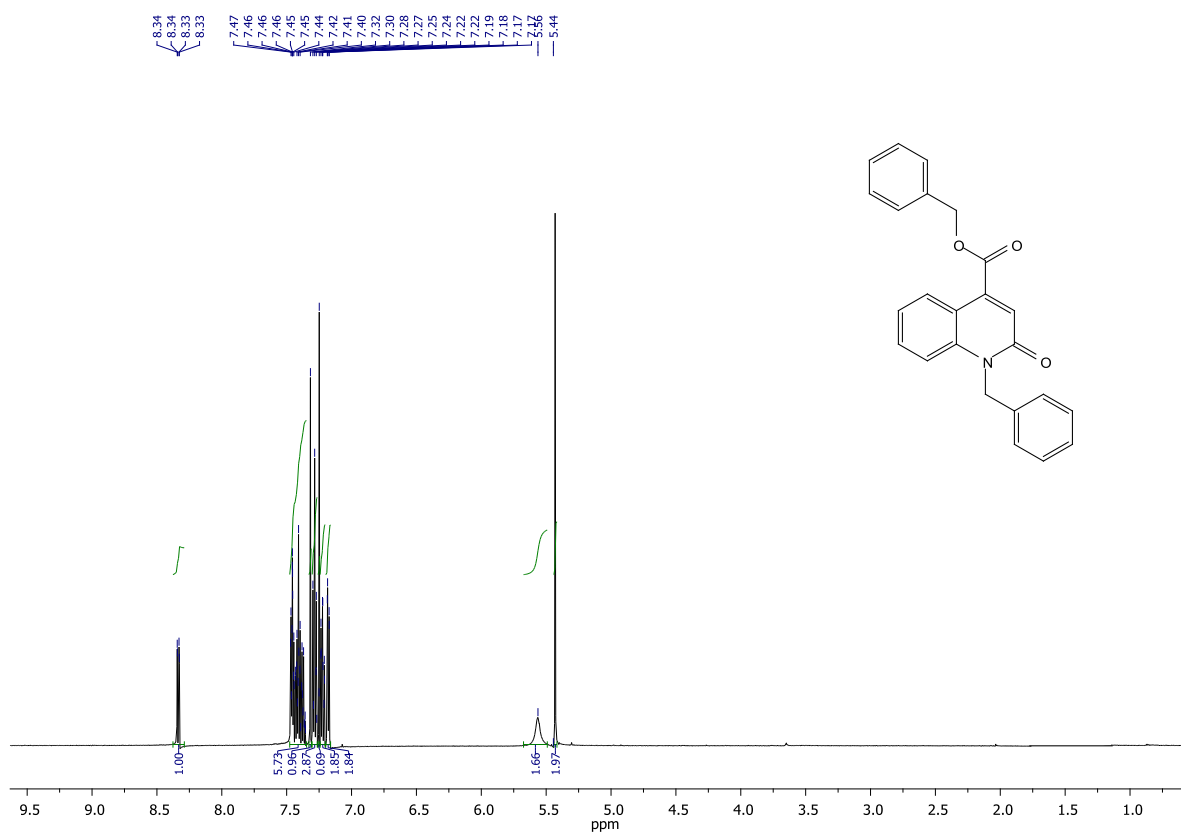


Figure 59: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 600MHz) du composé **151**.

Sur le spectre de RMN ^{13}C du composé **151** (**152**), on peut aisément signaler la présence de deux signaux à 46.33 et à 67.82 (**66.77** et **67.79**) ppm, dus aux deux carbones méthylènes de groupements benzyles pour les deux isomères N-alkylés et O-alkylés.

*** Spectre RMN ^{13}C du Composé 151:**

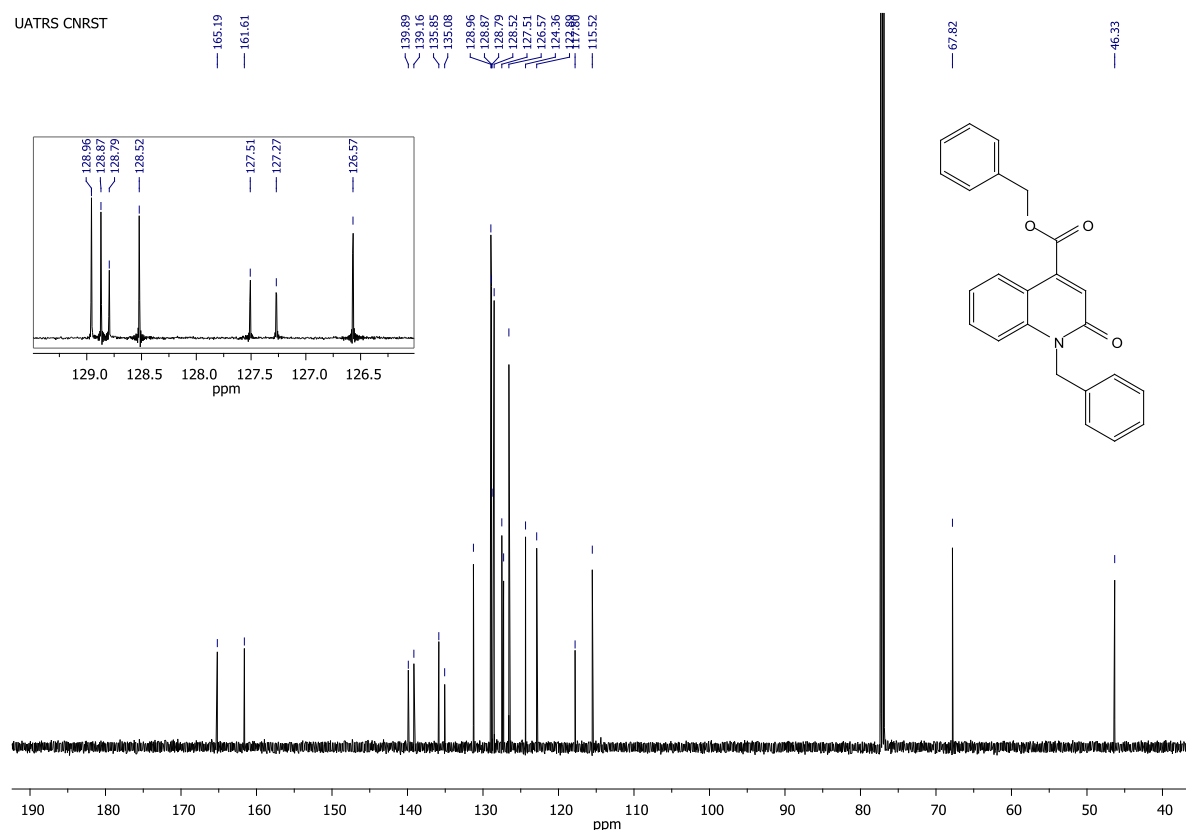


Figure 60: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150MHz) du composé **151**

*** Etude cristallographique du composé 151:**

L'analyse d'un monocristal sous forme de bloc jaune, obtenu par évaporation d'une solution du composé **151** dans l'éthanol, a montré que le composé cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P21/n (Figures 61 et 62, Tableau 9).

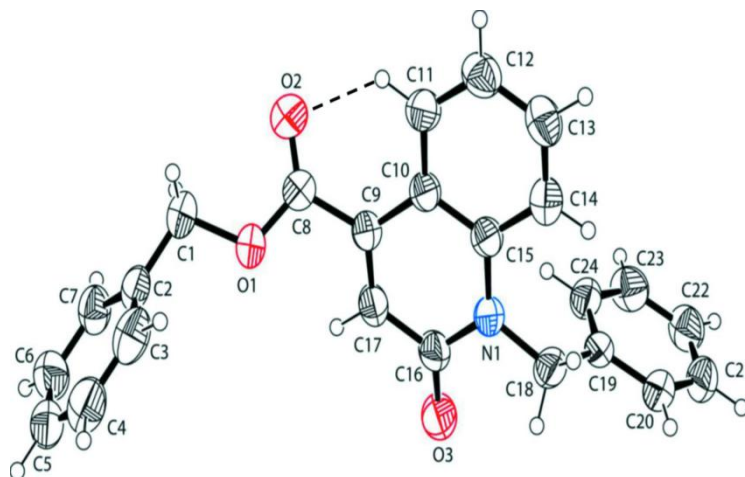


Figure 61: ORTEP du composé **151**

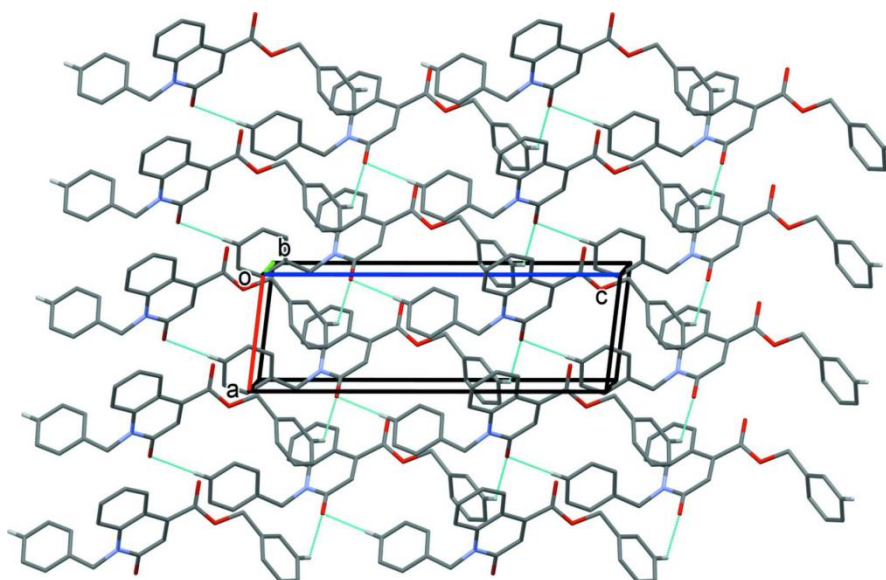


Figure 62: Une vue le long de l'axe *b* de l'emballage cristallin du composé du titre. Les liaisons hydrogènes sont représentées par des lignes en pointillés.

Tableau 9 : Données cristallographiques du composé **151**

| | | |
|---|-------------|--|
| Formule chimique | | $C_{24}H_{19}NO_3$ |
| Masse moléculaire | | 369.40 |
| Couleur du cristal, forme | | prisme, incolore |
| Système cristallin, Groupe spatial | | Monoclinic, $P2_1/n$ |
| Dimensions de la cellule unité | a, b, c (Å) | 5.6101 (4), 19.5523 (11), 17.2761 (11) |
| | β (°) | 96.969 (5) |
| Volume (Å ³) | | 1881.0 (2) |
| Z | | 4 |
| Densité (g/cm ³) | | 1.304 |
| Coefficient d'absorption μ (mm ⁻¹) | | 0.09 |
| F (000) | | 776 |
| Taille du cristal (mm ³) | | 0.71 * 0.52 * 0.25 |
| Température (K) | | 296 |
| Diffractomètre | | STOE IPDS 2 |
| Données collectées de l'angle théta (deg) | | 2.1–30.9° |
| T_{\min} , T_{\max} | | 0.949, 0.979 |
| R_{int} | | 0.046 |
| $(\sin \theta / \lambda)_{\text{max}}$ (Å ⁻¹) | | 0.617 |

III.4. Alkylation par le bromo acétate d'éthyle

l'alkylation de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique **71a** par le bromure d'acétate d'éthyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide dans le DMF, en présence de 2.2 équivalents de K_2CO_3 , et du bromure de tétra n-butylammonium (BTBA), comme catalyseur, conduit aux deux produits de structures **153** et **154**, avec un rendement de 80%. D'autre part, dans les mêmes conditions mais en présence de 4 équivalents de K_2CO_3 , on obtient un nouveau composé **155** avec rendement de 50% avec la formation des composés **153** et **154** en faible quantité (Schéma 49).

Ces résultats montrent que la quantité du carbonate de potassium a une influence sur le cours de la réaction.

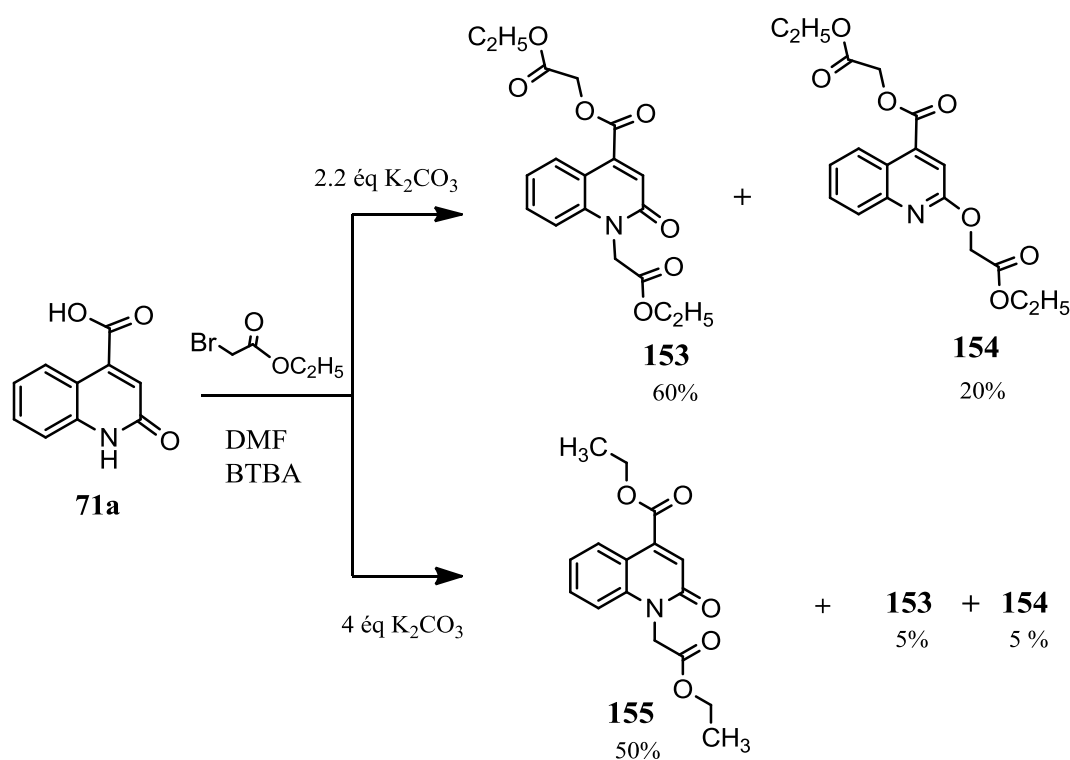


Schéma 49

* Mécanisme de formation du composé 155

Dans ce type de réaction, le bromure d'acétate d'éthyle peut agir de deux manières.

Il réagit comme agent alkylant du composé **71a**, conduisant à la quinoléine di-alkylée **153**.

Dans les conditions de la réaction, il peut subir une réaction d'hydrolyse pour donner l'acide bromoacétique et l'éthanol. Une réaction de transestérification, pour former le diester **155**, on utilise de l'ester en position 4 de la quinoléine di-alkylée **153** et lui additionner l'éthanol. On se place en milieu basique pour catalyser la réaction.

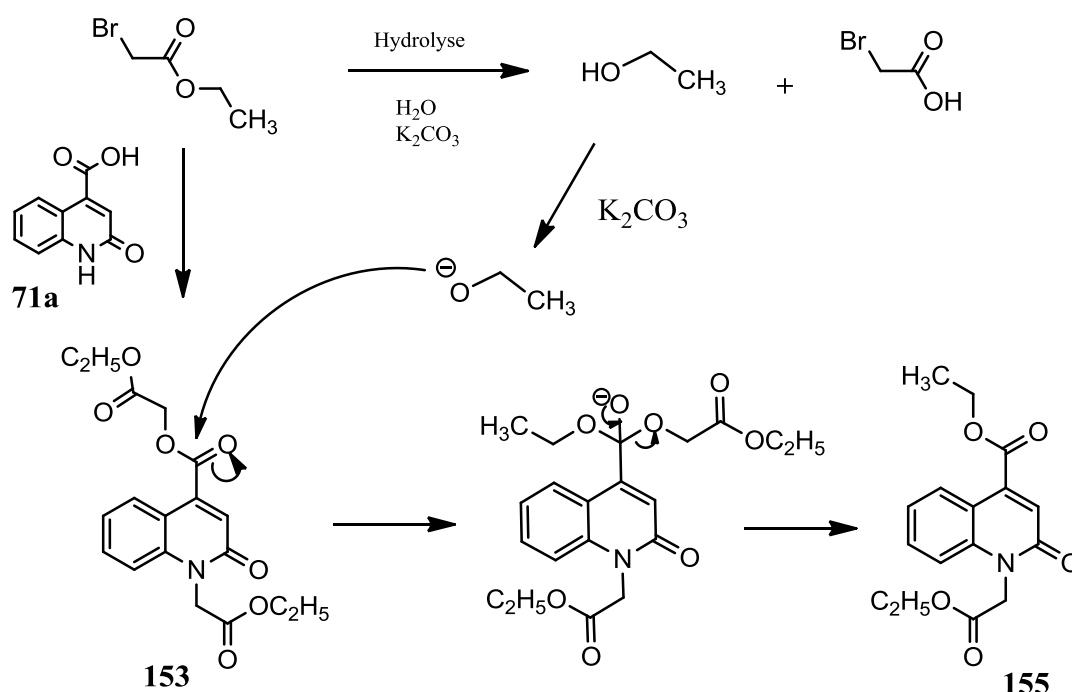


Schéma 50

Les structures de ces composés alkylés ont été identifiées grâce aux données spectrales (RMN ^1H et ^{13}C). Le spectre de RMN ^1H des composés **153** (**154**), pris dans le DMSO, met en évidence l'insertion du groupement éthoxycarbonyléthyle dans le composé **71a** attestée par la disparition de signaux NH et OH et l'apparition de deux signaux à 5.02 et à 5.14 (5.05 et 5.07) ppm, relatifs aux protons $-\text{CH}_2-$ du groupement ester éthylique.

Les spectres de RMN ^{13}C montrent, en particulier, les signaux relatifs aux carbones des groupes alkyles des deux isomères, on observe les signaux à 63.16, 62.51, 61.69, 61.03 ppm correspondant aux carbones des groupements CH_2 lié à l'oxygène de l'isomère O-alkylé, et

les signaux 62.56, 61.74 ppm, correspondant à ceux de l'isomère N-alkylé, un signal à 44.41 ppm attribuable au carbone lié à l'atome d'azote de la fonction lactame.

D'autre part les spectres de RMN ^1H et ^{13}C pris dans le chloroforme deutérié, du composé **155**, montre, en particulier la présence d'un signal à 5.13 ppm dû au groupement méthylène lié à l'atome d'azote de la fonction lactame du système bicyclique.

Concernant le spectre RMN ^{13}C , on remarque la présence deux signaux à 61.92 et 62.16 ppm correspondants aux groupements méthylènes des fonctions esters, et un signal à 44.04 ppm correspondant au groupe CH_2 lié à l'atome d'azote.

*** Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé 153 :**

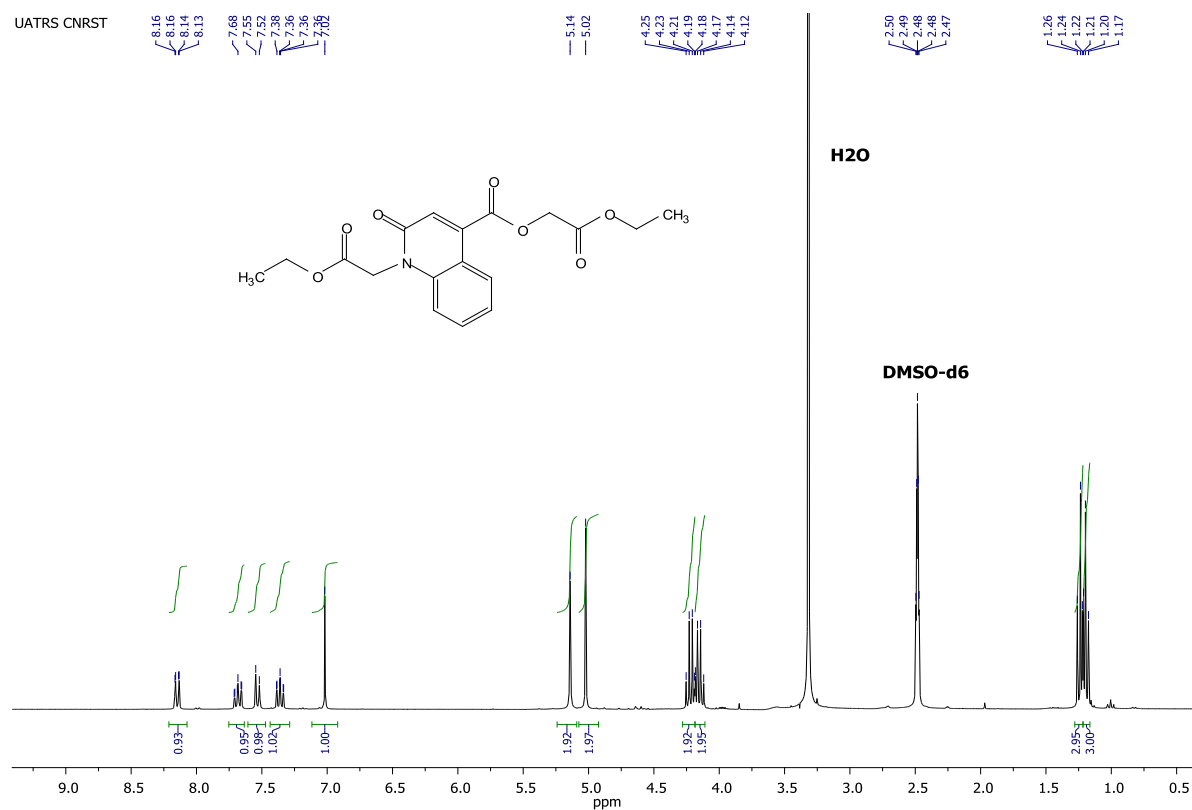


Figure 63 : Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz) du composé **153**.

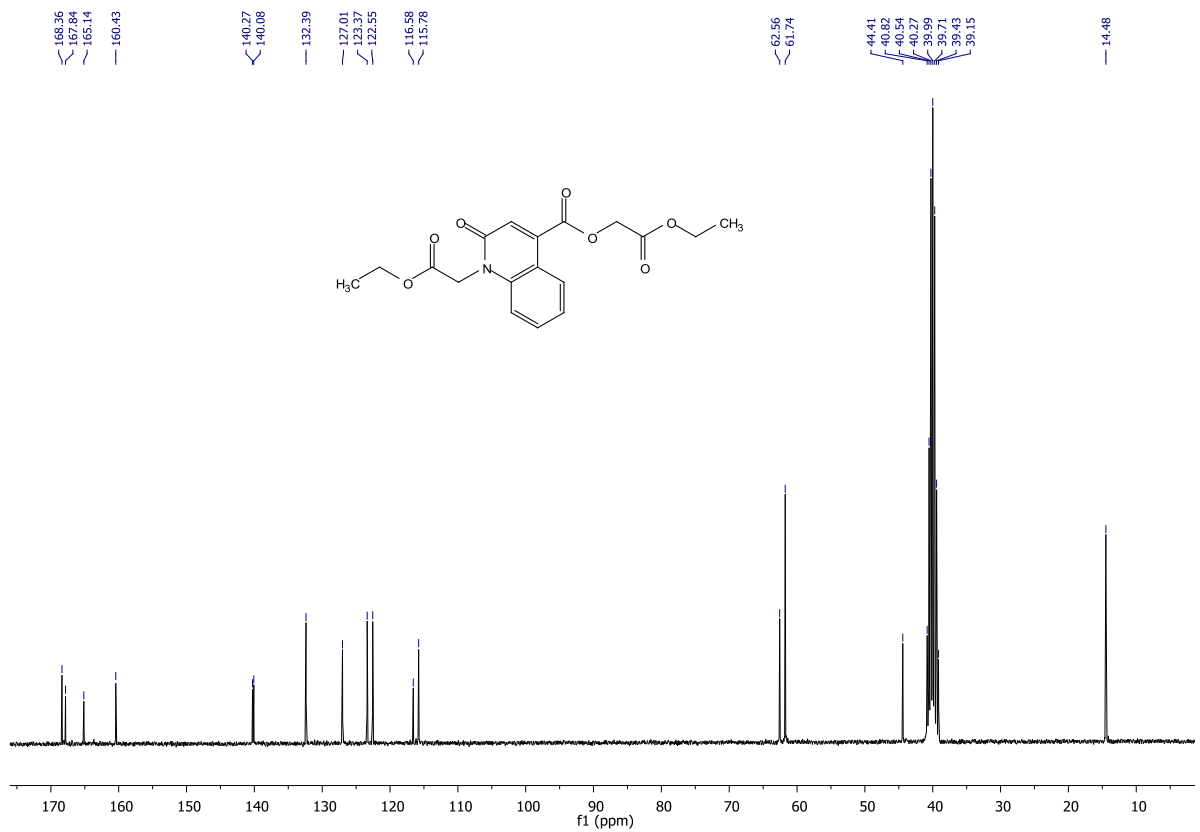


Figure 64 : Spectre de RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75MHz) du composé 153

* Spectre RMN ¹H et RMN ¹³C du Composé 154 :

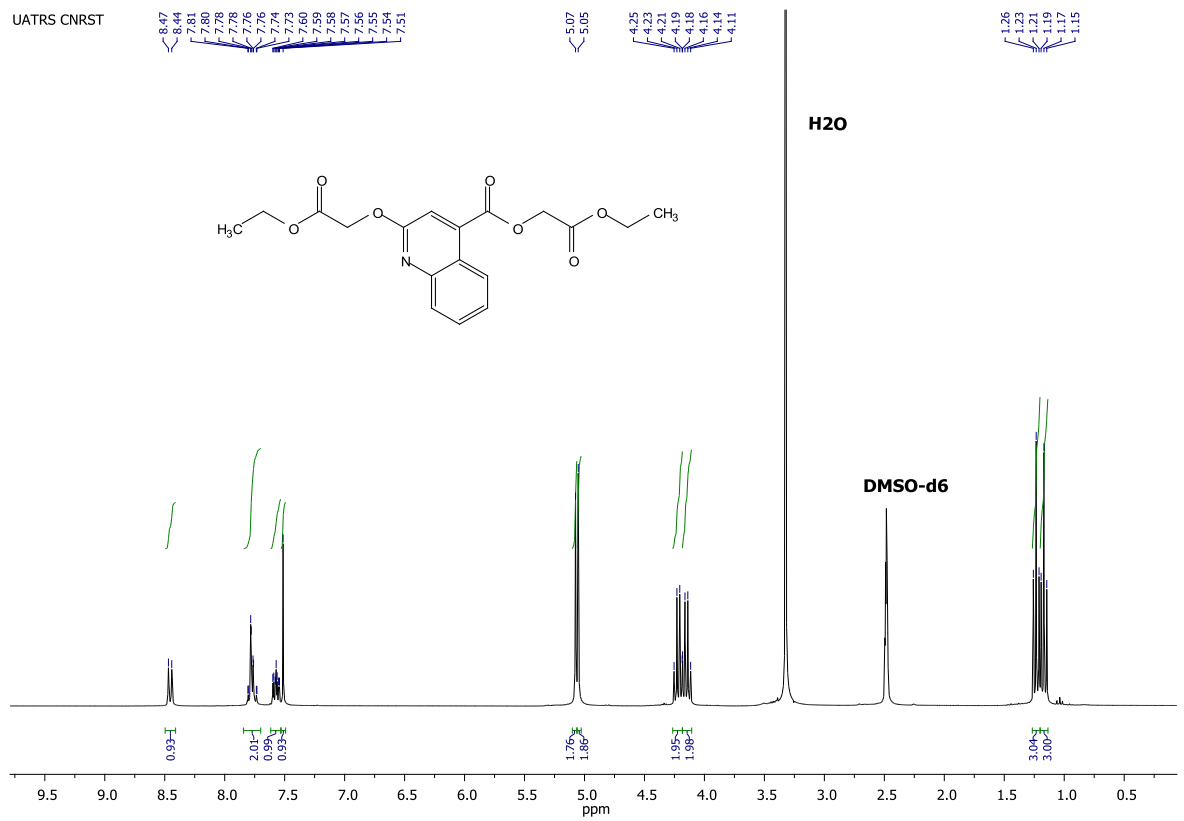


Figure 65 : Spectre de RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) du composé 154.

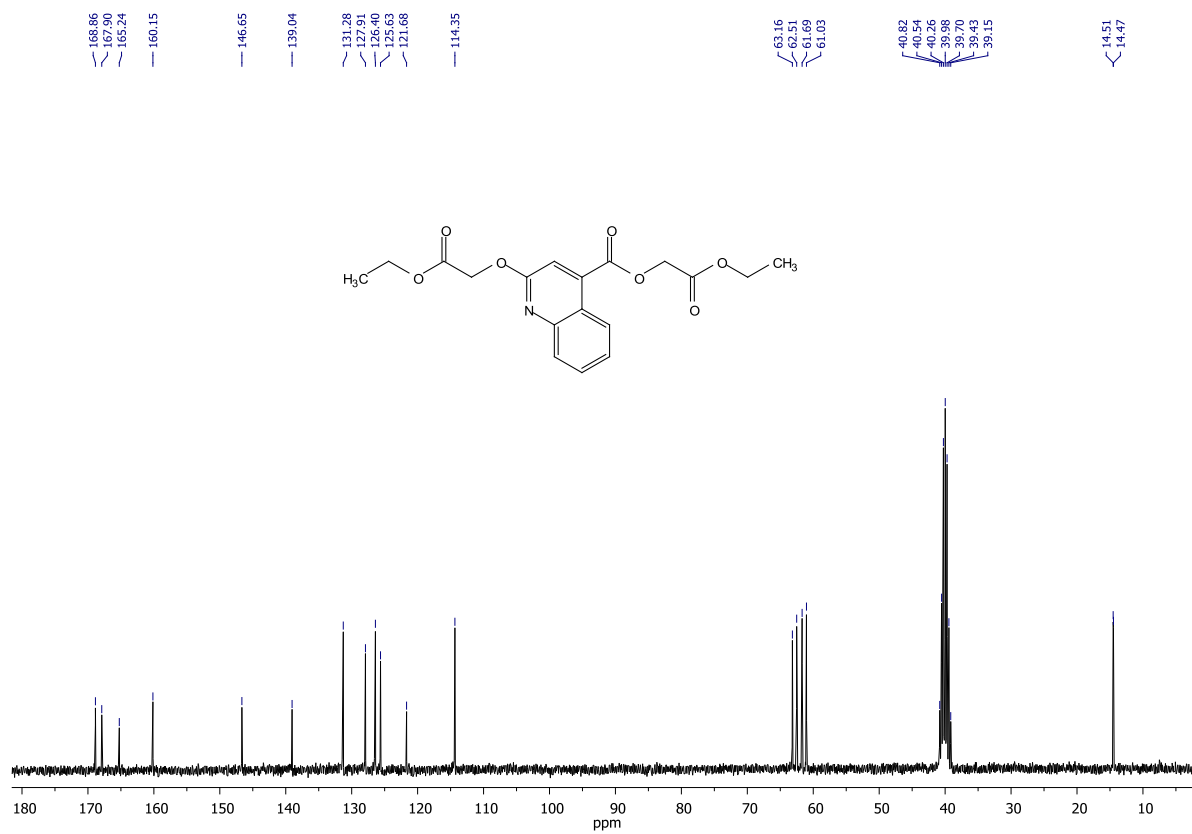


Figure 66 : Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 300MHz) du composé **154**

*** Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé 155:**

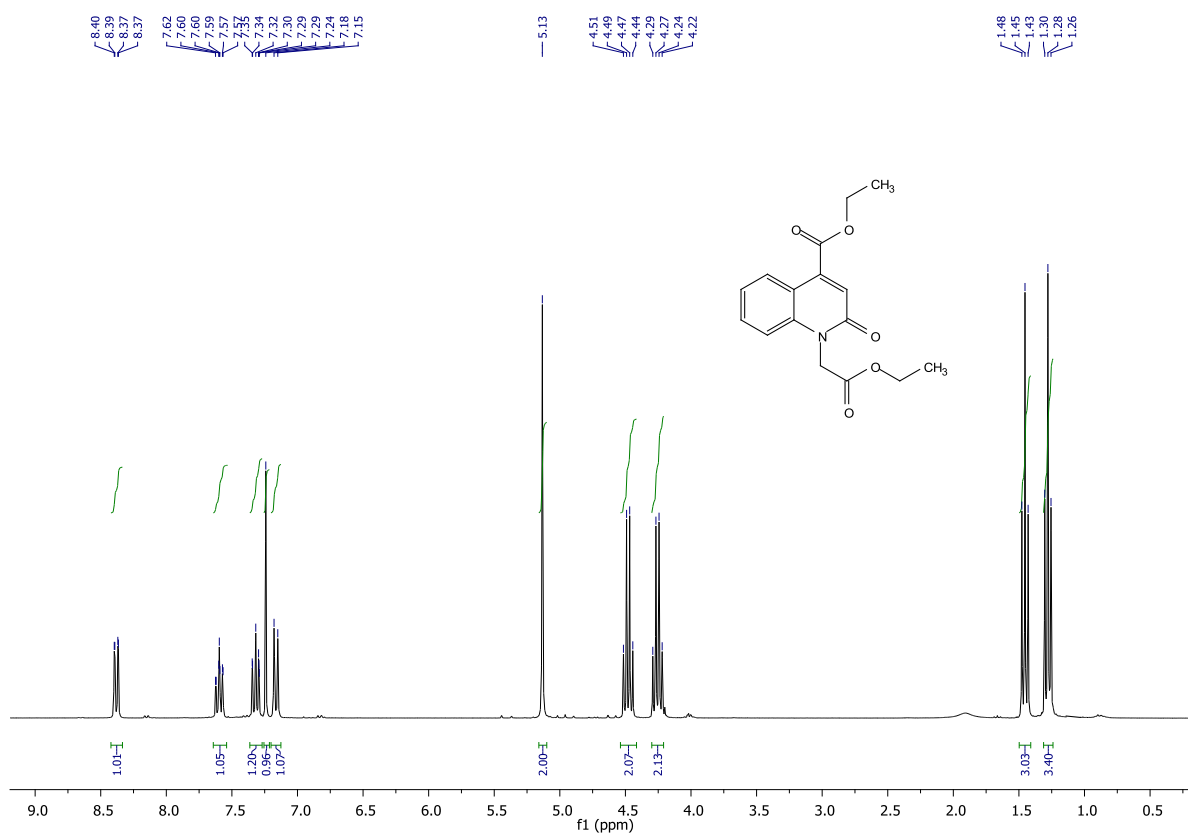


Figure 67: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) du composé 155.

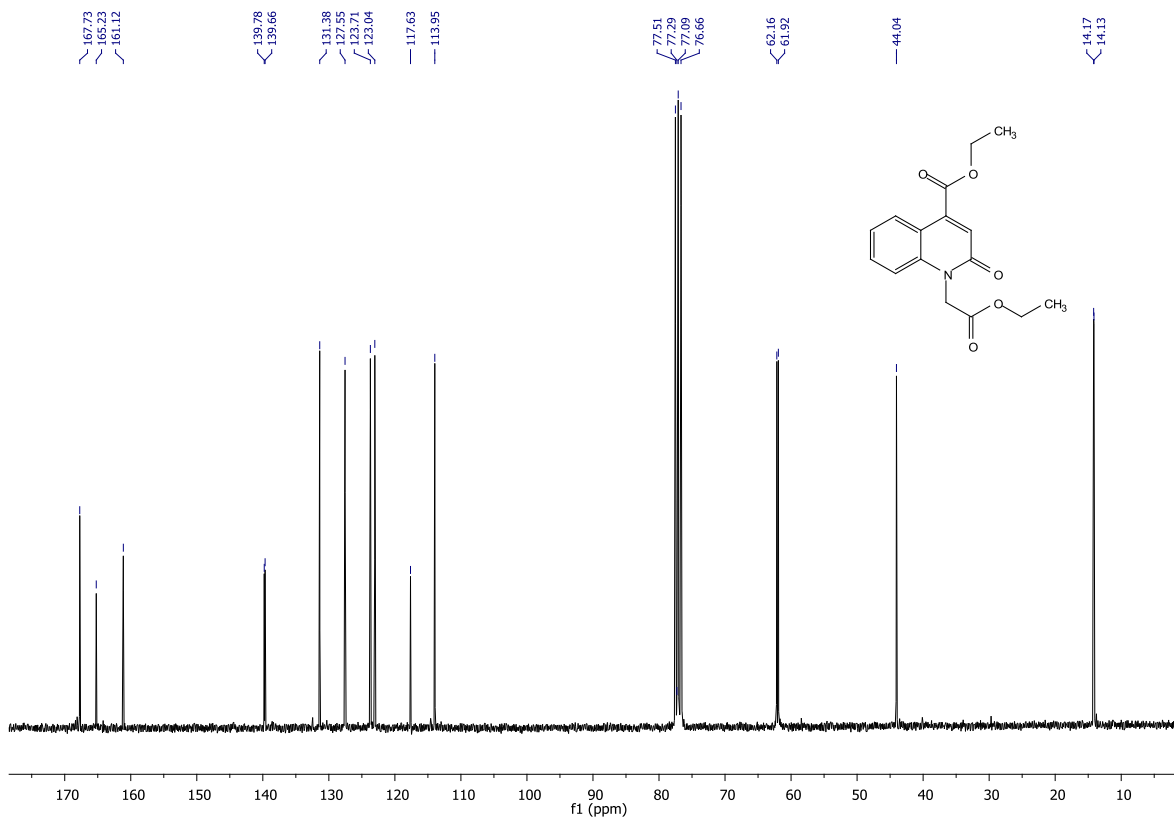


Figure 68 : Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) du composé 155

❖ Spectre de masse du composé 155

10Octobre2019_4 1896 (16.323) Cm (1889.1902-1917.1927)

, 02-Oct-2019 + 15:57:30
Scan EI+
3.04e8

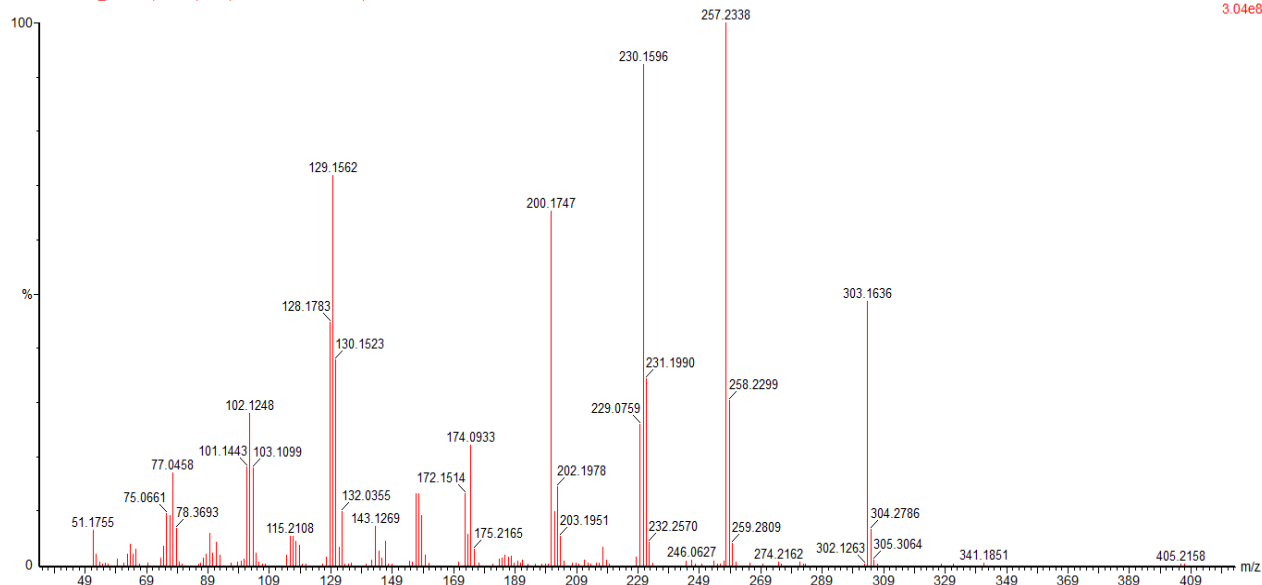


Figure 69: Spectre de masse du composé 155

La figure 70, montre les principaux fragments mis en évidence par le spectre de masse du composé 155, en impact électronique.

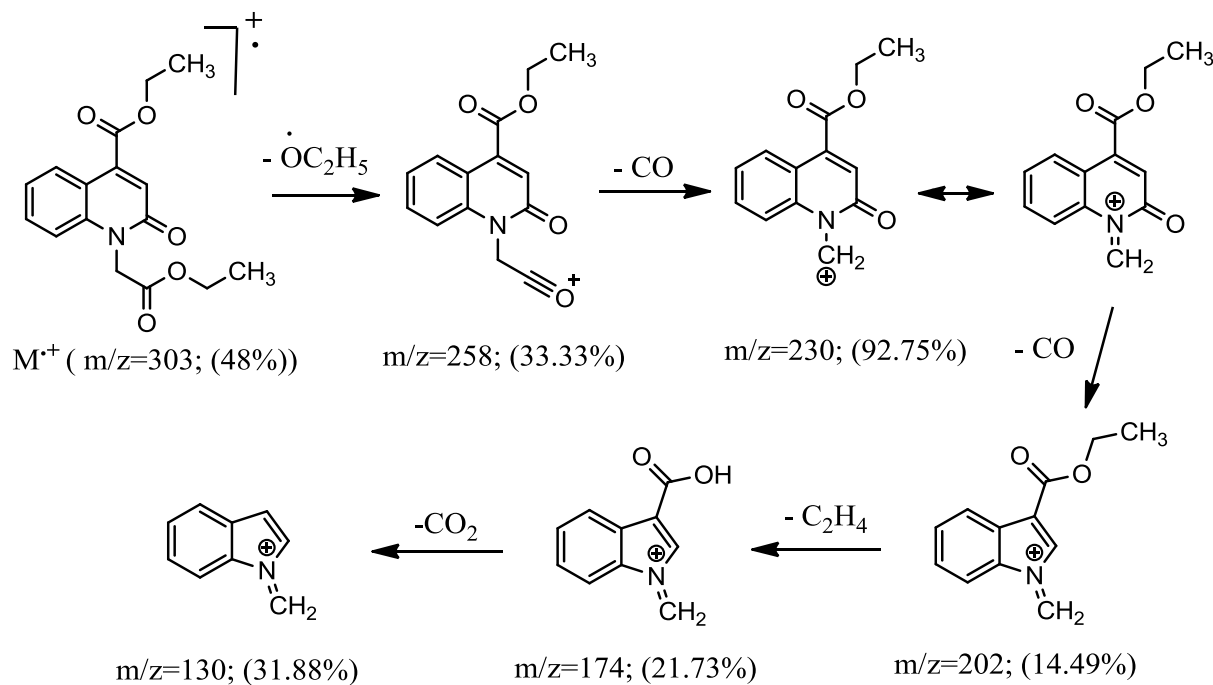


Figure 70 : Mécanisme proposé pour la formation des fragments du composé 155.

*** Etude cristallographique du composé 154:**

La cristallisation du composé **154** dans l'éthanol et l'obtention de monocristaux incolores, nous a permis d'effectuer une étude cristallographique par diffraction des rayons X afin de confirmer la structure proposée.

Cette étude cristallographique a, donc, permis de déterminer la structure complète de ce dérivé. Il cristallise dans le système Triclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P\bar{1}$.

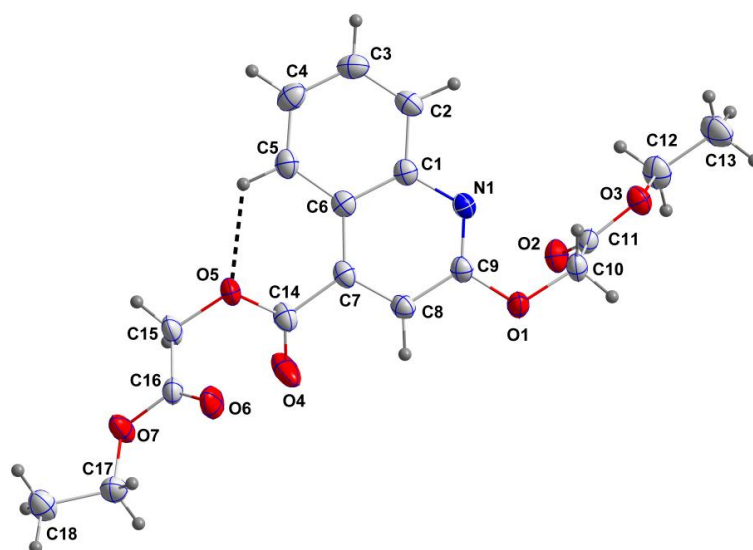


Figure 71: ORTEP du composé 154

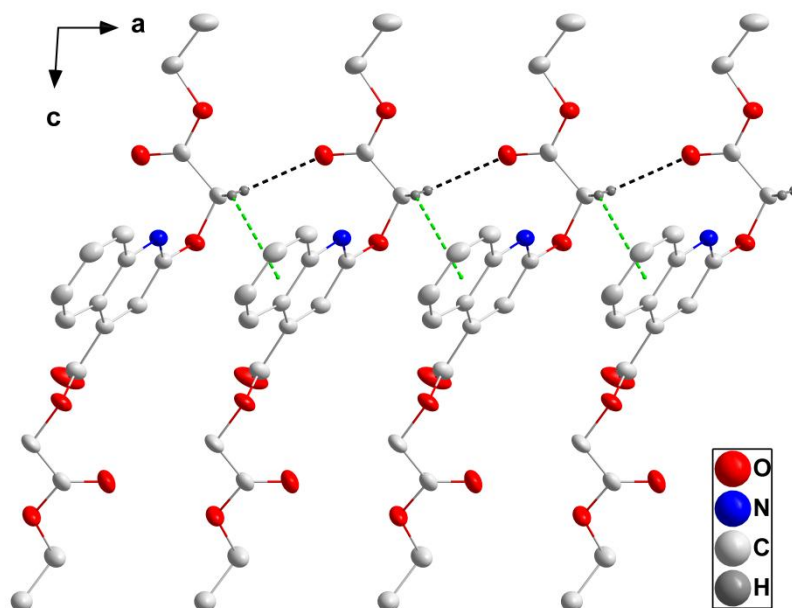


Figure 72: Une partie de la chaîne liée à l'hydrogène vue le long de l'axe b direction. Les liaisons hydrogène C — H... O et les interactions C — H... π (anneau) sont représentés, respectivement, par des lignes pointillées noires et vertes.

Tableau 10 : Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont illustrées ci-dessous.

| | | |
|---|-----------------------------|--------------------------------------|
| Formule chimique | | $C_{18}H_{19}NO_7$ |
| Masse moléculaire | | 361.34 |
| Couleur du cristal, forme | | bloque, incolore |
| Système cristallin, Groupe spatial | | Triclinique, $P\bar{1}$ |
| Dimensions de la cellule unité | a, b, c (Å) | 4.9417 (2), 7.6157 (3), 23.4472(9) |
| | α, β, γ (°) | 94.490 (2), 92.997 (2), 98.136 (2) |
| Volume (Å ³) | | 869.06 (6) |
| Z | | 2 |
| Densité (g/cm ³) | | 1.381 |
| Coefficient d'absorption μ (mm ⁻¹) | | 0.91 |
| F (000) | | 504 |
| Taille du cristal (mm ³) | | 0.19 × 0.14 × 0.08 |
| Température (K) | | 150 |
| Diffractomètre | | Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS |
| Données collectées de l'angle théta (deg) | | 3.8–74.5° |
| T_{\min}, T_{\max} | | 0.85, 0.93 |
| R_{int} | | 0.023 |
| $(\sin \theta / \lambda)_{\max}$ (Å ⁻¹) | | 0.625 |

*** Etude cristallographique du composé 155:**

L'analyse d'un monocristal sous forme de bloc transparent, obtenu par évaporation d'une solution du composé **155** dans l'éthanol, a montré que le composé cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/c$ (Figures 73et 74, Tableau 11).

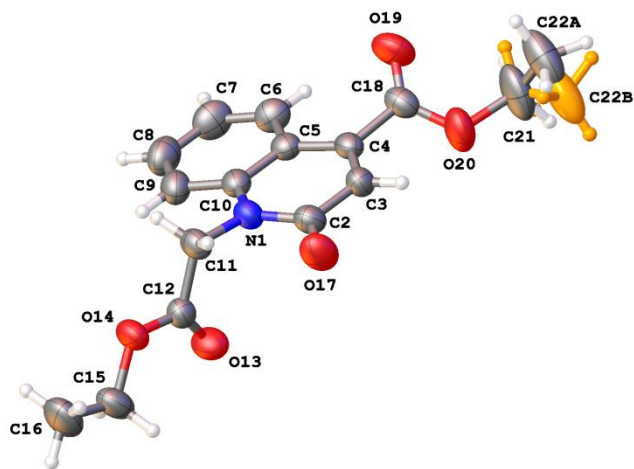


Figure 73: ORTEP du composé **154**

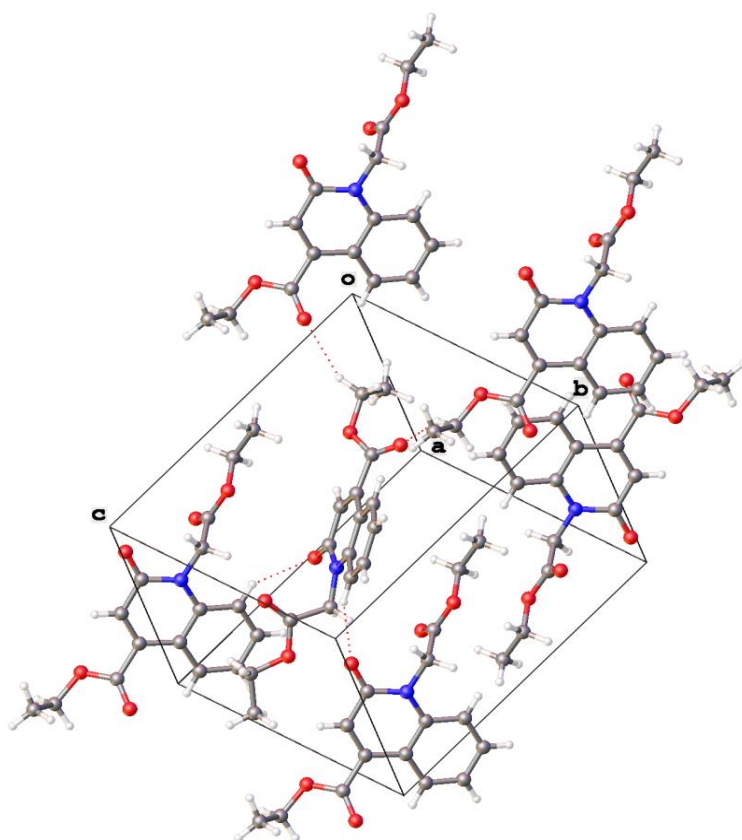


Figure 74 : Représentation 3D du composé **155**

Tableau 11 : Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont illustrées ci-dessous.

| | | |
|--|-----------------------------|---|
| Formule chimique | | $C_{16}H_{17}NO_5$ |
| Masse moléculaire | | 303.30 g/mol |
| Couleur du cristal, forme | | bloc, transparent |
| Système cristallin, Groupe spatial | | Monoclinique, $P2_1/c$ |
| Dimensions de la cellule unité | a, b, c (Å) | 11.4774 (5), 9.7985 (3), 14.0539 (6) |
| | α, β, γ (°) | 90, 106.022 (4), 90 |
| Volume (Å ³) | | 1519.13 (11) |
| Z | | 4 |
| Densité (g/cm ³) | | 1,326 |
| Coefficient d'absorption μ (mm ⁻¹) | | 640,0 |
| F (000) | | 504 |
| Taille du cristal (mm ³) | | 0,35 × 0,3 × 0,2 |
| Température (K) | | 293 (2) |
| Diffractomètre | | Eos SuperNova, source unique à décalage / éloigné |
| Données collectées de l'angle théta (deg) | | 5.136 à 52.714 ° |
| R_{int} | | 0,0273 |

III.5. Alkylation par bromure d'allyle

Le dipôlarophile allyle est un système de base utilisé dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. Nous avons, donc, choisi de le faire greffer sur le motif quinoléine. L'action du bromure d'allyle sur le composé **71a** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, liquide-solide, en présence de 4 équivalents de K_2CO_3 , a permis d'obtenir le produit N-alkylé **156** avec un rendement de 84%. Lorsque la réaction est conduite en présence de 2.2 équivalents de K_2CO_3 , il nous a été possible d'isoler deux produits **156** et **157** avec des rendements de 15% et 50% respectivement (Schéma51).

Ce résultat permet de montrer que la première alkylation concerne le groupe hydroxyle de la fonction carboxyle du composé **71a**.

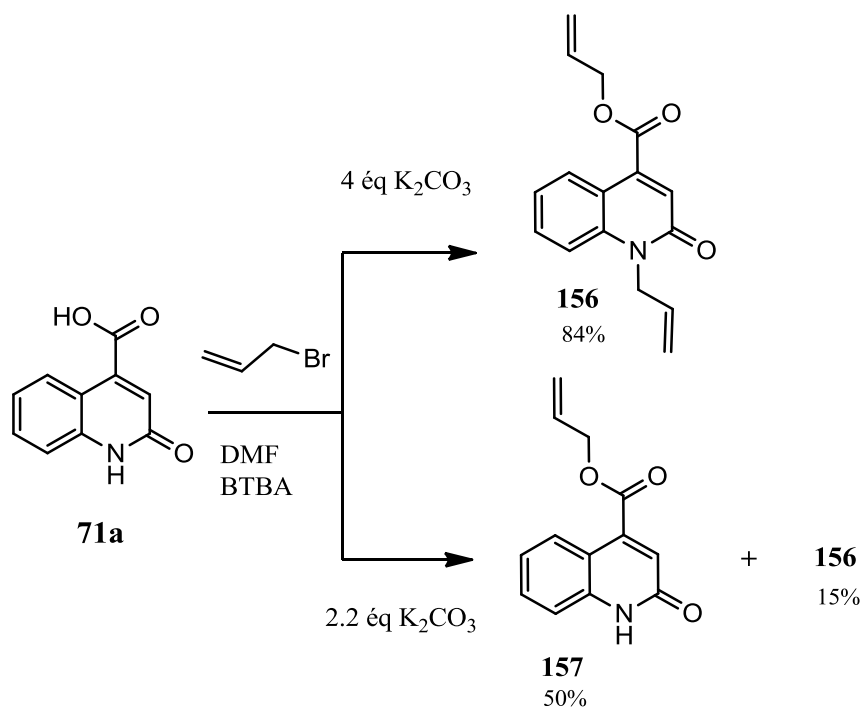


Schéma 51

Les structures des composés **156** et **157**, ont été élucidées grâce aux données spectrales (RMN ¹H, RMN ¹³C).

Le spectre de RMN ¹H (CDCl₃) du composé **156**, révèle la présence d'un multiplet centré à 4.9 ppm correspondant aux groupements méthylènes (CH₂-N et CH₂-O) et d'un multiplet entre 5.0 et 5.4 ppm attribuable au groupes méthylidène (=CH₂), et d'un multiplet centré à 5.9 ppm attribuable au proton allylique (-CH=).

D'autre part, le spectre RMN ¹H (CDCl₃) du composé **157**, montre un doublet attribuable au groupement (OCH₂) à 4.93 ppm et deux doublets (d) entre 5.37-5.53 ppm attribuable au groupe méthylidène =CH₂, un multiplet dû au proton allylique -CH= apparaissant entre 6.02 et 6.15 ppm, et un signal à 13.09 ppm attribuable au proton amidique, confirmant son non implication dans la réaction d'alkylation.

On note également Sur le spectre ¹³C du composé **156** (**157**), la présence de signaux caractéristiques du groupement allyle : 131.25, 131.06, 117.58 et 117.49 (**131.25** et **119.45**) ppm, de deux signaux correspondant aux groupements méthylènes adjacents à l'atome d'azote à 44.85 ppm et à l'atome d'oxygène à 66.44 ppm pour le composé **156** (un signal à 66.55 ppm dû au groupement OCH₂ pour le composé **157**).

* Spectre RMN ^1H , RMN ^{13}C et dept du Composé 157 :

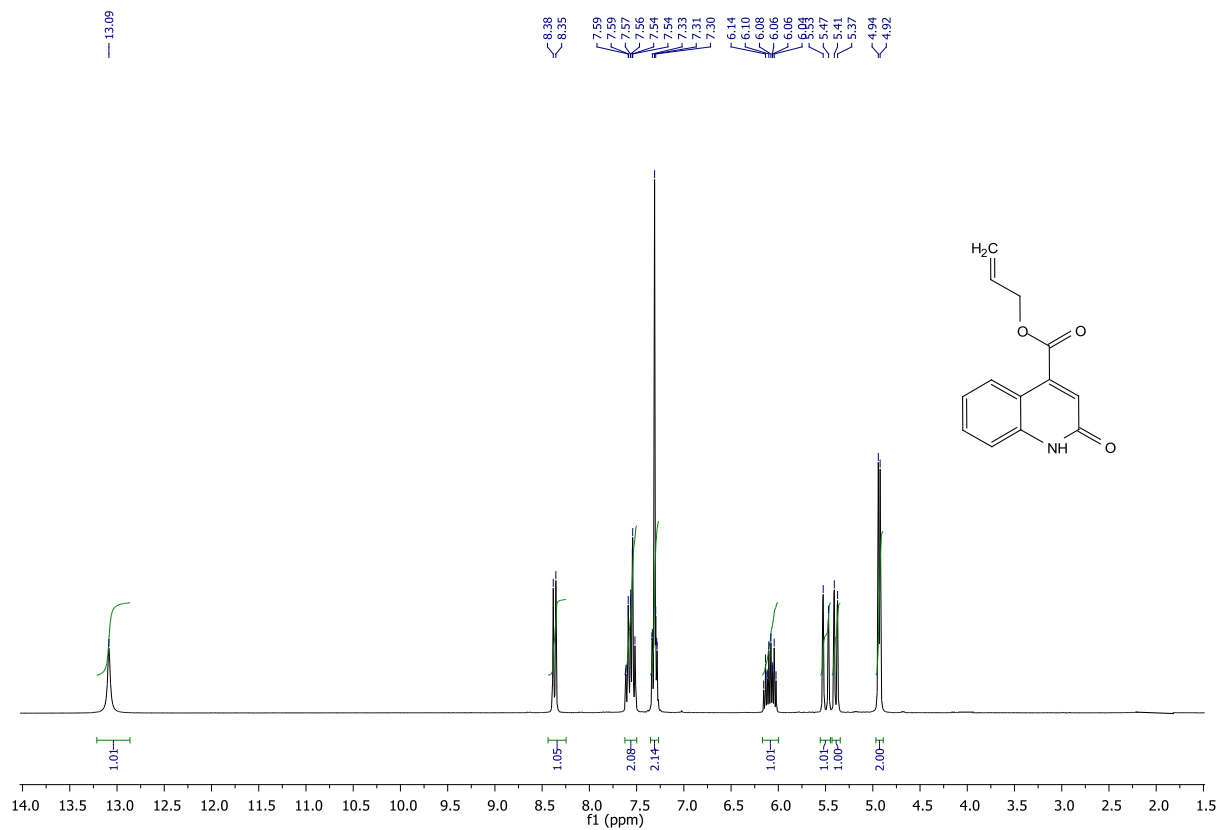


Figure 75 : Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) du composé 157.

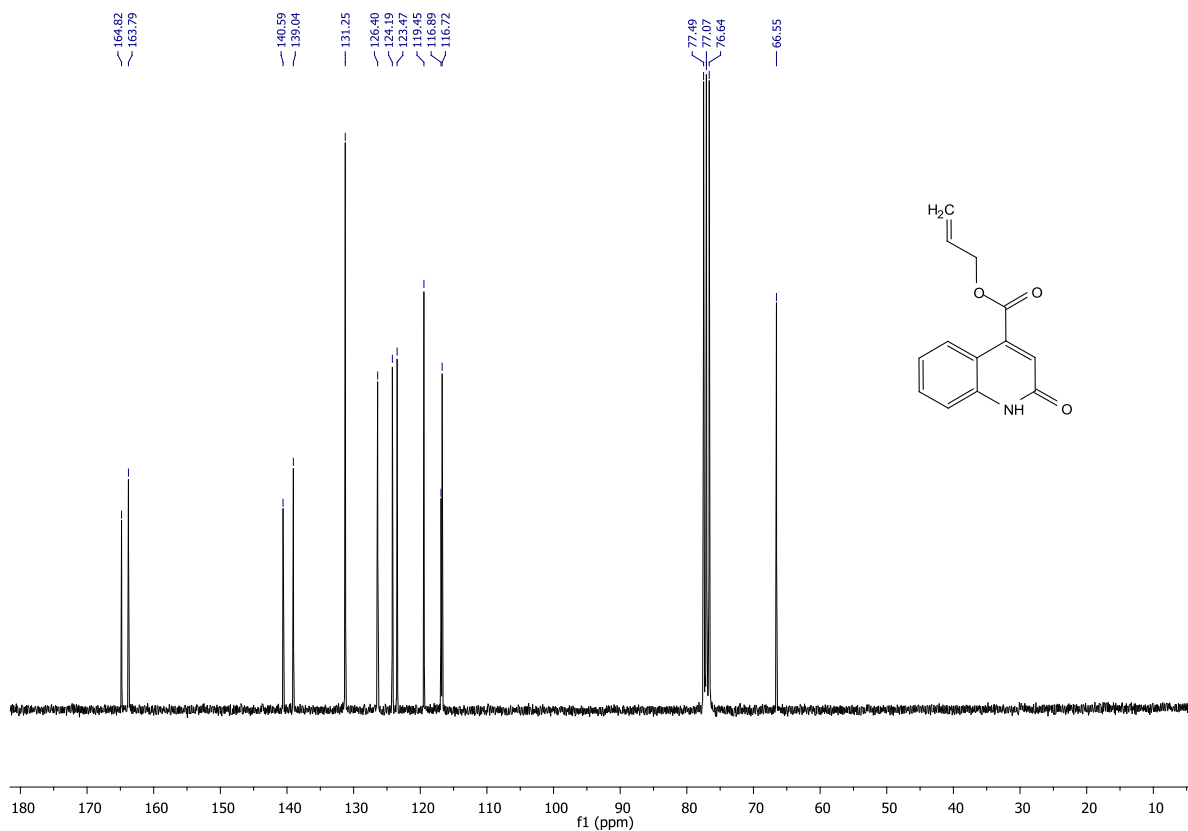


Figure 76: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) du composé 157

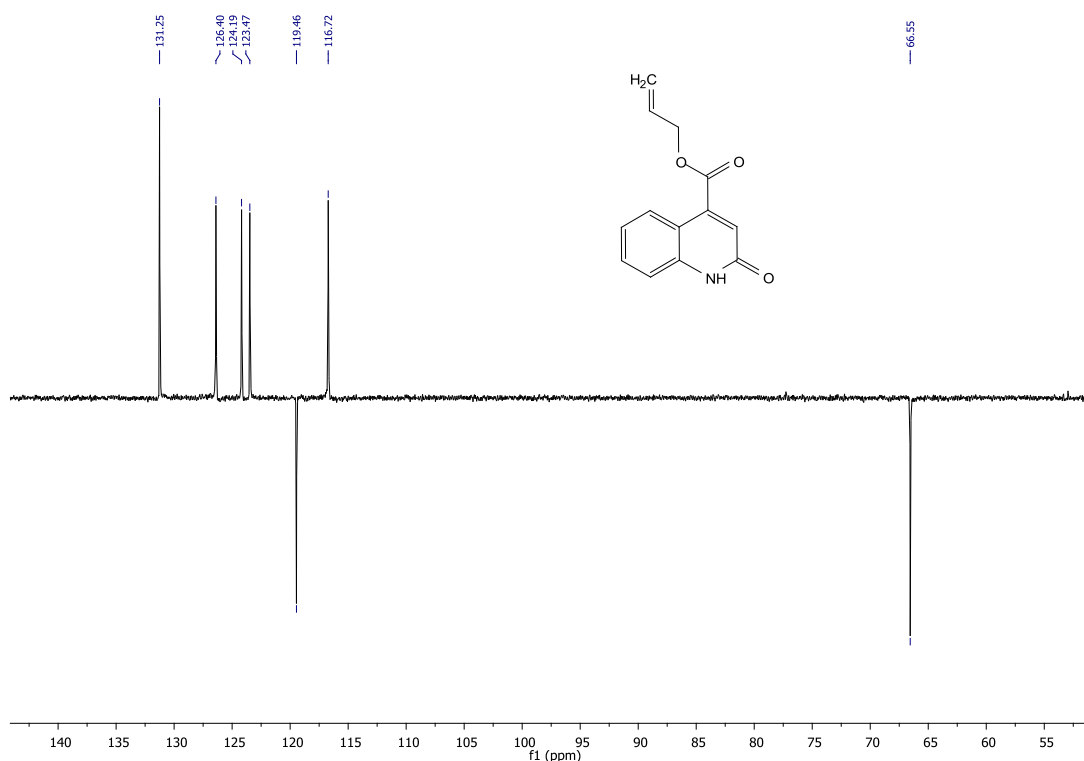


Figure 77: Spectre de RMN dept du composé **157**

III .6. Alkylation par le bromure de propargyle

Afin de réduire le nombre de dipôlarophile utilisé ultérieurement dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, nous nous sommes intéressés à l'estérification de la fonction acide carboxylique en position 4 du composé **71a**, en utilisant l'acide sulfurique concentré et un excès de n-butanol à reflux pendant 18 heures, pour obtenir le composé **158**. Ce dernier subit une alkylation par le bromure de propargyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, liquide-solide, pour conduire au 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de n-butyle **159** avec un excellent rendement (Schéma 52).

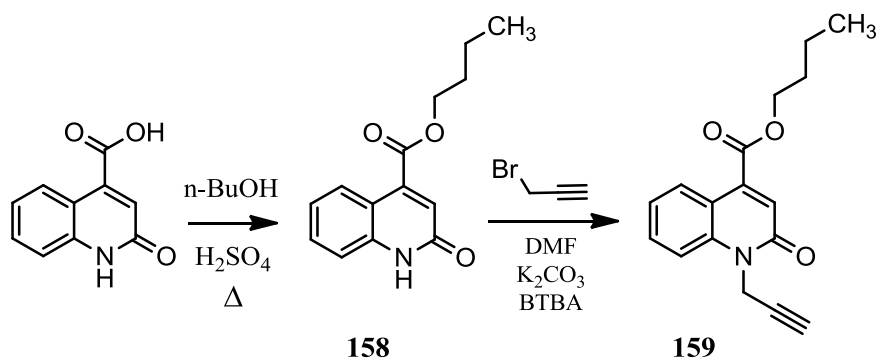


Schéma 52

Le spectre de RMN du proton du composé **159**, pris dans le CDCl_3 , révèle la présence de signaux relatif au groupe propargyle (doublet entre 5.14 et 5.15 ppm de proton méthylénique et un triplet entre 2.29 et 2.30 ppm attestant la présence du proton acétylénique $\text{HC}\equiv\text{C}$), et de signaux correspondants aux protons de la chaîne n-butyle (1.01, 1.49, 1.81, 4.42 ppm).

Tandis que le spectre de ^{13}C montre, en particulier, le signal du carbone acétylénique à 72.82 ppm. La présence d'un pic à 31.95 ppm de CH_2 lié à l'atome d'azote à prouver l'azote a été alkylé.

* Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé 159:

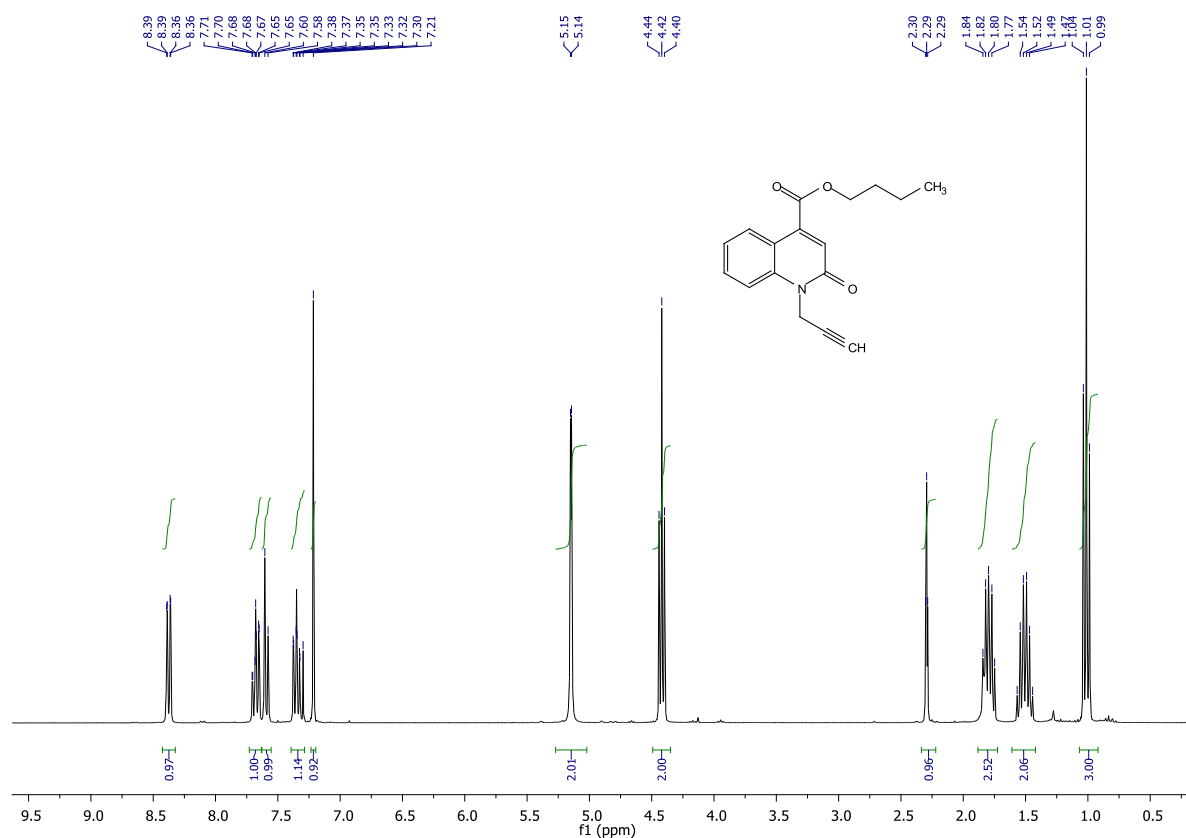


Figure 78: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) du composé **159**

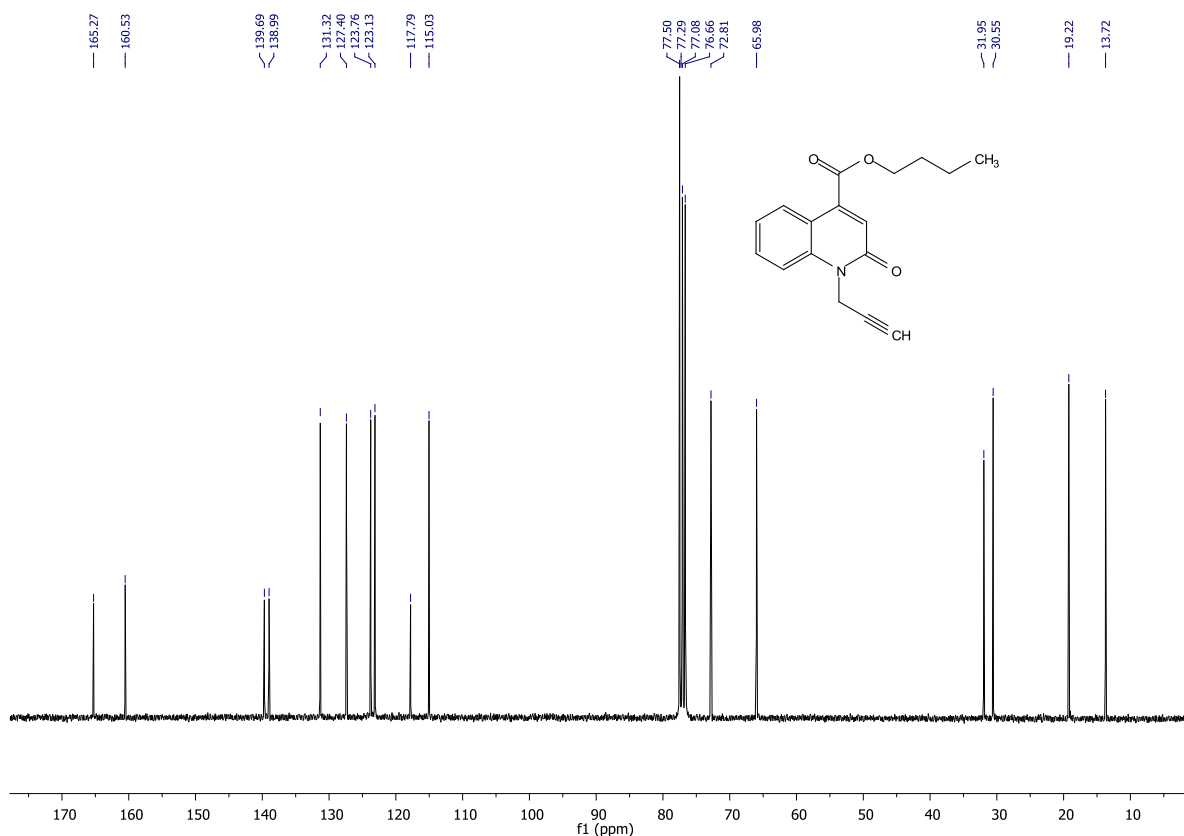


Figure 79: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) du composé **159**

III.7. Sulfuration de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylique

Ramli et al,[129] ont utilisé plusieurs méthodes de sulfuration des composés hétérocycliques, par exemple la sulfuration de la 3-méthylquinoxaline et ses dérivés **160a-c** par deux méthodes, la première en présence de P_2S_5 au reflux de la pyridine et la deuxième en présence du réactif de Lawesson au reflux du toluène, afin d'évaluer l'influence de différents réactifs et les conditions opératoires sur le temps et le rendement de la réaction. Les deux méthodes donnent les 3-méthylquinoxaline-2-thiones **161a-c** avec de bons rendements. (Schéma 53).

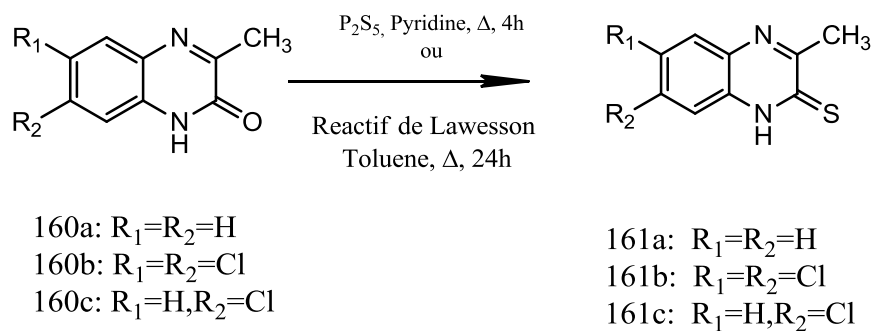


Schéma 53

Par la suite, les même auteurs ont réalisé la sulfuration sur deux dérivés alkylés de la quinoxaline, obtenus par la réaction d'alkylation de la 3-méthylquinoxalin-2-one **160a** par le bromure d'éthyle et le bromure d'allyle par les deux voies, selon le schéma suivant:

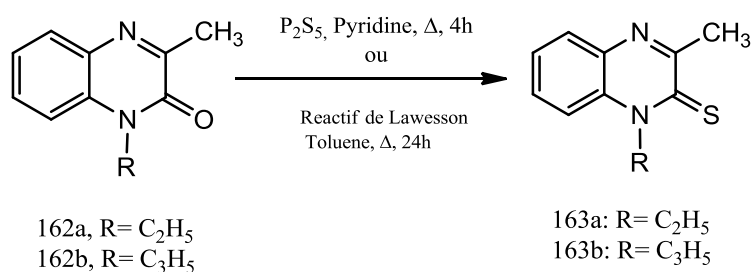


Schéma 54

Récemment dans notre laboratoire, El-Fal et al., [130] ont réalisé la sulfuration de la pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one **164**, par le pentasulfure de phosphore au reflux de la pyridine pendant 14 heures, La réaction conduit à la pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-thione **165**, avec un rendement de 90% (Schéma 18).

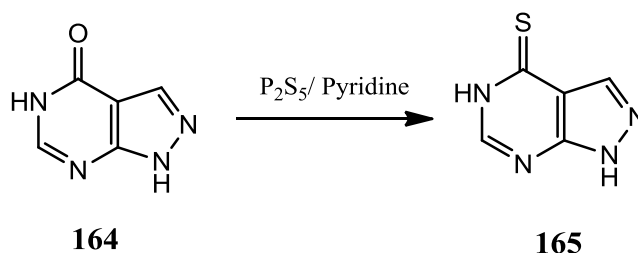


Schéma 55

Pour notre part, nous avons procédé à la sulfuration de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylique **71a**, en utilisant la méthode décrite précédemment, en présence de pentasulfure de phosphore P_2S_5 , au reflux de la pyridine pendant 1 jour. La réaction conduit à l'acide 2-thioxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique **166**, avec un rendement de 90% (Schéma 56).

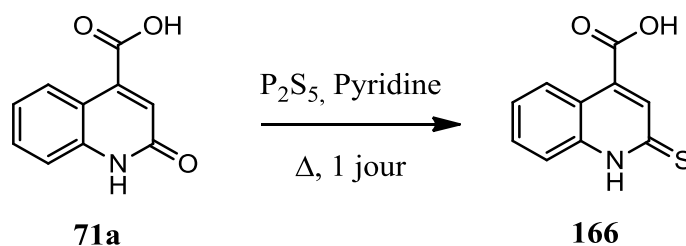


Schéma 56

La structure du composé isolé a été établie grâce aux données spectrales RMN et IR. Le spectre infrarouge du composé **166** montre la disparition de la fréquence de vibration caractéristique de la fonction carbonyle (1705 cm^{-1}) du produit de départ et l'apparition de celle attribuable au groupe thiocarbonyle à 1105 cm^{-1} .

IV. Conclusion

Ainsi, dans ce travail, il nous a été possible d'étudier les réactions d'alkylations des dérivés de l'acide quinoléine-4-carboxylique qui présentent trois sites réactionnels vis-à-vis des agents d'alkylation, dans les conditions de la catalyse de transfert de phase.

Nous avons montré que le site le plus réactif est le groupe hydroxyle de la fonction carboxyle.

Les deux atomes d'azote et d'oxygène de la fonction lactame sont également mis en jeu.

Lorsque le bromoacétate d'éthyle est utilisé, comme agent alkylation, dans les conditions utilisées en présence d'un large excès de carbonate de potassium, il nous a été possible d'isoler un composé N-alkylé **155** dû à une réaction de transésterification par l'éthanol, formé, *in situ*, par hydrolyse du bromoacétate d'éthyle.

Nous avons également réalisé des réactions d'estérification par le n-butanol en milieu acide sulfurique, ainsi que la réaction de sulfuration dans la pyridine à reflux, en présence du pentasulfure de phosphore.

Partie Expérimentale

METHODES GENERALES

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,2nm). La révélation est réalisée sous une lampe à ultra-violet à 254 nm.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 μm (230-400 mesh).

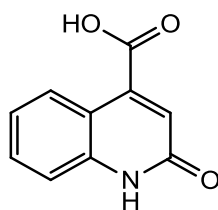
Les points de fusion (PF) ont été déterminés sur un appareil électrothermal.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ^1H et du carbone ^{13}C sont réalisés sur un appareil Bruker AC 300. Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (ppm). Les constantes de couplages (J) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de manière suivante : singulet (s), doublet (d), doublet dédoublé (dd), triplet (t), multiplet (m) et quadruplet (q).

Synthèse de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylique

A une solution de 10 mmoles d'isatine et 10 mmoles de l'acide malonique dans 30 mL de l'acide acétique, on ajoute 1 mmole d'acétate de sodium. Le mélange est porté à reflux pendant 24 heures. Après refroidissement 100 mL d'eau-glace sont ajoutées. Le précipité obtenu est lavé plusieurs fois avec l'éthanol.

Acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylique 71a



Poudre violette

M=189.17g/mol

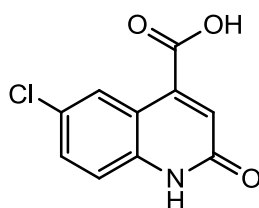
Rdt = 87 %; PF > 250 °C (EtOH)

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 14.05 (s, 1H, OH), 12.22 (s, 1H, NH), 7.68-8.63 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.14(s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 167.2 (CO_2H), 163. ($\text{C}=\text{O}$), 141.7, 139.8, 122.6 (C_q), 131.3, 126.5, 117.6, 117.1 (CH_{ar}), 123.8(CH).

IR (cm-1) 3210 $\nu\text{N-H}$; 2900-3100 $\nu\text{O-H}$; 1705 $\nu\text{C}=\text{O}$.

Acide 6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylique 71b



Poudre grise

M=223.61g/mol

Rdt = 81 %; PF > 250 °C (EtOH)

RMN ¹H (300MHz, DMSO- d₆) δ ppm: 14.05 (s, 1 H, OH) 12.22 (s, 1H, NH); 8.22 (d, 1H, ⁴J=1.8Hz, CH), 7.72 (dd, 1H, ³J=9.2 Hz, ⁴J=2.3 Hz, CHar), 7.32 (d, 1H, ³J=9 Hz, CH ar), 6.91 (s, 1H, CH).

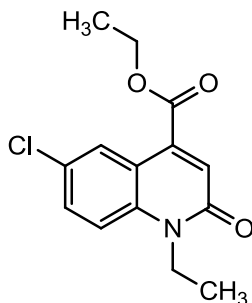
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO- d₆) δ ppm: 167.0 (CO₂H), 162.8 (C=O), 139.9, 139.3, 126.31, 14.8 (Cq) 133.9, 129.1, 118.3(CHar) 118.9 (CH).

Alkylation de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylique:

Mode opératoire général :

A 1g de composé **71a** dans 20 mL de DMF, on ajoute 2.2 équiv de carbonate de potassium, 0.1 équiv de bromure de tétra-n-butyle ammonium (BTBA) et 2,5 éq de bromure d'alkyle. On maintient le mélange sous agitation magnétique, à température ambiante, pendant 24 heures. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans le dichlorométhane. Le reste des sels est extrait avec de l'eau distillée et le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/hexane (1/9)).

6-chloro-1-éthyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'éthyle : 137



Poudre jaune

M=279.72 g/mol

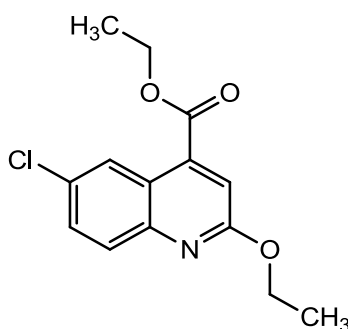
Rdt = 45 %, PF =45 °C (EtOAc-Hex)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.44 (d, 1H, $^4J=2.7$ Hz, CHar), 7.53 (dd, 1H, $^3J=9.3$ Hz, $^4J=2.4$ Hz, CHar), 7.34 (d, 1H, $^3J=9.3$ Hz, CHar), 7.24 (s, 1H, CH), 4.45 (q, 2H, $^3J=7.2$ Hz, CH_2), 4.34 (q, 2H, $^3J=7.2$ Hz, CH_2), 1.42 (t, 3H, $^3J=7.2$ Hz, CH_3), 1.35 (t, 3H, $^3J=7.2$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 164.80 (CO₂), 160.47 (C=O), 137.91, 137.35, 128.22, 118.82 (Cq), 131.06, 126.83, 125.71, 115.64 (CHar), 62.16(CH_2), 37.84(CH_2), 14.10, 12.57(CH_3).

Spectre de masse : M+1= 280

6-chloro-2-ethoxyquinoline-4-carboxylate d'éthyle : 138



Cristaux incolores

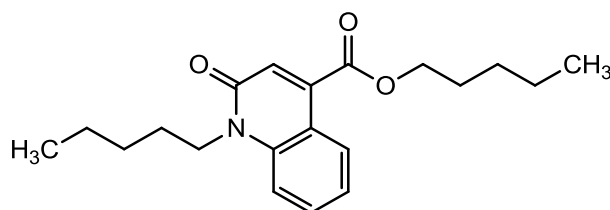
M=279.72 g/mol

Rdt = 21 %, PF=40 °C (EtOAc-Hex)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.51 (d, $^3J = 9$ Hz, 1H, CHar), 7.83 (d, $^3J = 9$ Hz, 1H CHar), 7.74 (dd, $^3J = 8.9$, $^4J = 3$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.52 – 4.44 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 4.44 – 4.37 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 1.37 (td, $^3J = 7.1$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 165.54 (CO₂), 161.79(C=O), 145.96, 137.83, 130.16, 122.39 (Cq), 131.06 129.87, 131.06, 124.7(CHar), 116.42, 62.61, 62.46 (OCH_2), 14.73, 14.37 (CH_3).

2-oxo-1-pentyl-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de n-pentyle : 139



Huile marron

M=329.20 g/mol

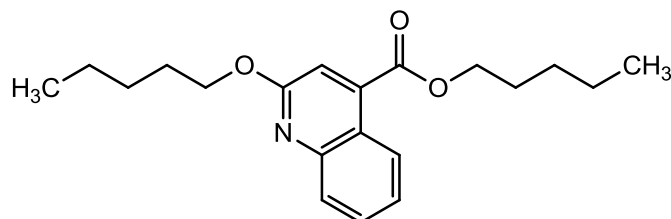
Rdt = 43 %

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.38 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, CHar), 7.64 (m, 1H, CHar), 7.44 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, CHar), 7.36 – 7.28 (m, 1H, CHar), 7.22 (s, 1H,

CH), 4.41 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, OCH₂), 4.38 – 4.29 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, NCH₂), 1.86 – 1.35 (m, 12H, CH₂), 1.00 – 0.92 (td, $^3J = 7$ Hz, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δppm: 165.57 (CO₂), 161.19 (C=O), 139.59, 138.89, 117.82 (Cq) 131.03, 127.36, 122.45, 114.54 (CHar) 124.14(CH), 66.15 (OCH₂), 42.69 (NCH₂), 29.12, 28.27, 28.13, 27.15, 22.48, 22.33 (CH₂), 14.01, 13.96 (CH₃).

2- (pentyloxy) quinoléine-4-carboxylate de n-pentyle : 145



Huile jaune

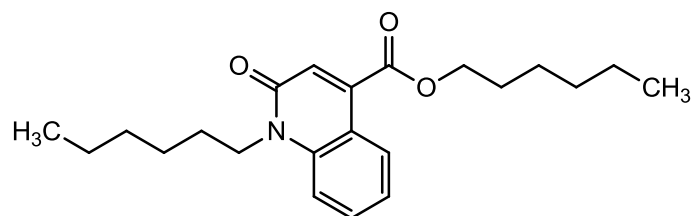
M=329.20 g/mol

Rdt = 22 %

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, CHar), 7.85 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, CHar), 7.75 (m, 1H, CHar), 7.54 (m, 1H, CHar), 7.37 (s, 1H, CH), 4.44 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, OCH₂), 4.39 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, OCH₂), 1.85 – 1.28 (m, 12H, CH₂), 0.91 (td, $^3J = 7.0$ Hz, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) 165.20 (CO₂), 160.98 (C=O), 146.81, 138.62, 121.05 (Cq) 130.28, 127.41, 125.11, 114.31 (CHar), 125.24(CH), 65.94, 65.68(OCH₂), 27.96, 27.68, 27.63, 27.59, 21.86, 21.73 (CH₂), 13.86, 13.81(CH₃).

1-hexyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'hexyle : 140



Cristaux incolores

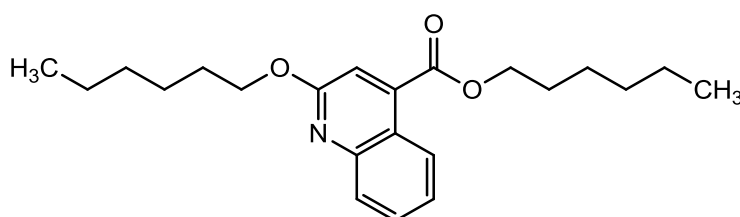
M=357.23 g/mol

Rdt = 40 %, PF = 42 °C (EtOAc-Hex)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.38 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, CHar), 7.64 (m, 1H, CHar), 7.44 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, CHar), 7.36 – 7.28 (m, 1H, CHar), 7.22 (s, 1H, CH) 4.41 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, OCH_2) 4.34 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, OCH_2) 1.86 – 1.27 (m, 16H, CH_2) 0.96 (td, $^3J = 7.0$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165.57(CO_2), 161.18($\text{C}=\text{O}$), 139.59, 138.89, 117.82(Cq) 131.03, 127.36, 122.45, 114.55 (CHar) 124.14(CH), 66.16(OCH_2), 44.70(NCH_2), 30.65, 30.35, 29.14, 47.32, 27.07, 25.82, 22.94, 22.72 (CH_2), 14.08, 14.02 (CH_3).

2- (hexyloxy) quinoléine-4-carboxylate d'hexyle : 146



Huile orangée

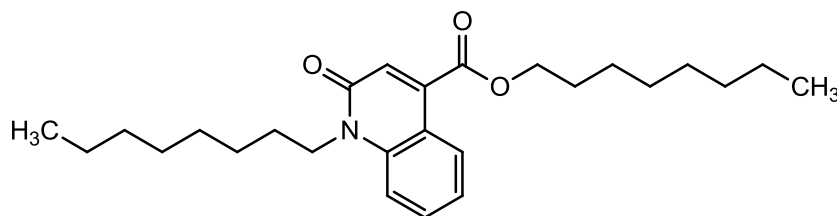
M=357.23 g/mol

Rdt = 21 %

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.43 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, CHar), 7.85 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, CHar), 7.75 (m, 1H, CHar), 7.54 (m, 1H, CHar), 7.38 (s, 1H, CH) 4.44 (t, $^3J = 6.6$ Hz, OCH_2) 4.39 (t, $^3J = 6.6$ Hz, OCH_2) 1.85 – 1.27 (m, 16H, CH_2) 20.91 (td, $^3J = 7.0$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165.53 (CO_2), 161.12 ($\text{C}=\text{O}$), 147.12, 138.51, 121.35 (Cq) 130.13, 127.53, 125.08, 114.73 (CHar), 125.33(CH), 66.11, 65.72 (OCH_2), 28.93, 28.78, 28.65, 27.71, 26.82, 26.72, 22.95, 22.63 (CH_2), 14.02, 14.02(CH_3).

1-octyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'octyle : 141



Poudre brune dune

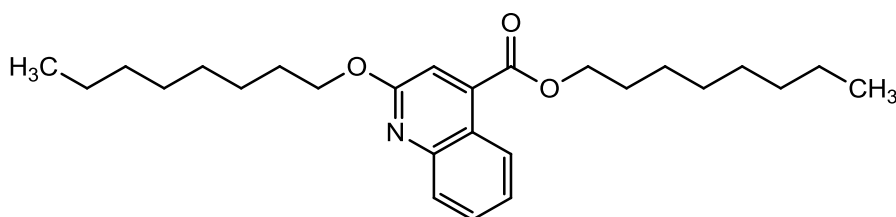
M=413.29 g/mol

Rdt = 41 %, PF = 36 °C (EtOAc-Hex)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.38 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, CHar), 7.64 (m, 1H, CHar), 7.44 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, CHar), 7.36 – 7.28 (m, 1H, CHar), 7.22 (s, 1H, CH) 4.41 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, OCH_2) 4.34 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, NCH_2) 1.86 – 1.24 (m, 24H, CH_2) 0.94 (q, $^3J = 6.3$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165.57(CO_2), 161.17($\text{C}=\text{O}$), 139.59, 138.89, 117.81(Cq) 131.03, 127.35, 122.44, 114.54 (CHar) 124.15(CH), 66.16(OCH_2), 44.71(NCH_2), 31.75, 30.65, 29.75, 29.62, 28.52, 27.82, 26.85, 22.94 (CH_2), 14.08, 14.02 (CH_3).

2- (octyloxy) quinoléine-4-carboxylate d'octyle : 147



Huile jaune

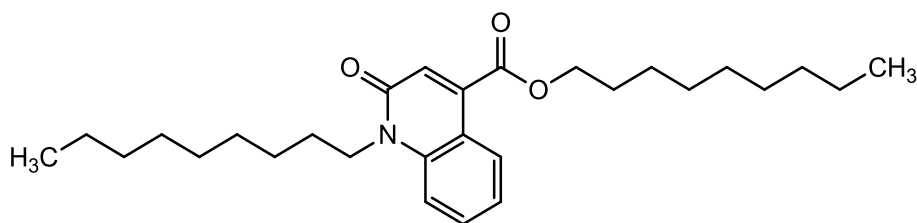
M=413.29 g/mol

Rdt = 24 %

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.43 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, CHar), 7.85 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, CHar), 7.75 (m, 1H, CHar), 7.54 (m, 1H, CHar), 7.34 (s, 1H, CH) 4.42 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, OCH_2) 4.37 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, NCH_2) 1.85 – 1.24 (m, 24 H, CH_2) 0.91 (q, $^3J = 6.3$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165.85 (CO_2), 161.45 ($\text{C}=\text{O}$), 147.42, 138.32, 121.67 (Cq) 129.87, 127.66, 125.02, 114.80 (CHar), 125.42(CH), 66.32, 65.82 (OCH_2), 31.90, 31.87, 31.70, 29.70, 29.62, 29, 26, 28.90, 26.23, 26.14, 22.94 (CH_2), 14.02, 14.02(CH_3).

1-nonyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate de nonyle : 142



Poudre rose

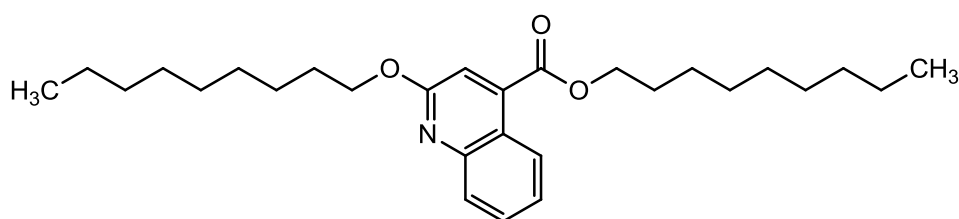
M=441.32 g/mol

Rdt = 41 %, PF = 32 °C (EtOAc-Hex)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.38 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, CHar), 7.64 (m, 1H, CHar), 7.44 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, CHar), 7.36 – 7.28 (m, 1H, CHar) 7.22 (s, 1H, CH) 4.41 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, OCH_2) 4.34 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, NCH_2) 1.90 – 1.23 (m, 28H, CH_2) 0.92 (q, $^3J = 6.3$ Hz, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165.58 (CO_2), 161.17 ($\text{C}=\text{O}$), 139.59, 138.88, 117.81 (Cq) 131.02, 127.35, 122.44, 114.54 (CHar) 124.15 (CH), 66.17 (OCH_2), 42.72 (NCH_2), 31.94, 29.89, 29.67, 29.46, 29.44, 29.41, 29.48, 29.40, 29.35, 28.79, 27.66, 26.75, 22.89, 22.61 (CH_2), 14.11, 14.10 (CH_3).

2- (nonyloxy) quinoléine-4-carboxylate de nonyle : 148



Huile incolore

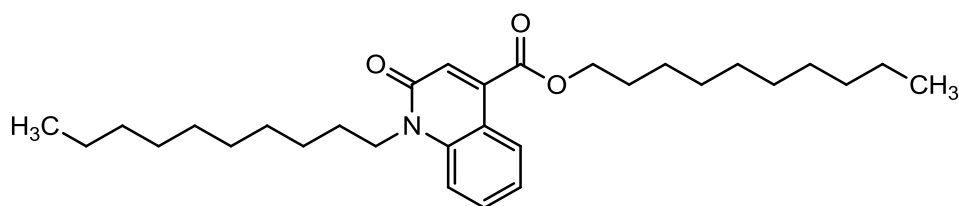
M=441.32 g/mol

Rdt = 32 %

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, CHar), 7.91 (dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 0.7$ Hz, 1H, CHar), 7.68 (m, 1H, CHar), 7.53 – 7.41 (m, 2H, CHar, CH), 4.51 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, OCH_2), 4.44 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, OCH_2), 1.93 – 1.25 (m, 28H, CH_2), 0.92 (q, $^3J = 6.3$ Hz, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166.04 (CO_2), 161.60 ($\text{C}=\text{O}$), 147.64, 138.27, 121.94 (Cq) 129.76, 127.71, 124.99, 115.38 (CHar), 125.56 (CH), 66.44, 65.84 (OCH_2), 31.91, 31.86, 29.57, 29.47, 29.44, 29.30, 29.27, 29.25, 28.97, 28.65, 26.13, 26.04, 22.69, 22.68, (CH_2) 14.12, 14.11 (CH_3)

1-decyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate de décyle1 : 43



Poudre rose

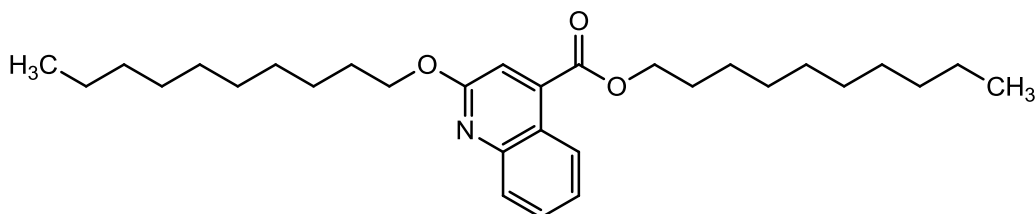
M=469.36 g/mol

Rdt = 43 %, PF =50 °C (EtOAc-Hex)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.38 (dd, $^3J = 8.2\text{Hz}$, $^4J = 1.4\text{ Hz}$, 1H, CHar), 7.64 (m, 1H, CHar), 7.43 (dd, $^3J = 8.4\text{ Hz}$, $^4J = 1.3\text{ Hz}$, 1H, CHar), 7.35 – 7.26 (m, 1H, CHar), 7.22 (s, 1H, CH), 4.41 (t, $^3J = 6.6\text{ Hz}$, 2H, OCH_2), 4.37 – 4.28 (t, $^3J = 6.6\text{ Hz}$, 2H, NCH_2), 1.88 – 1.24 (m, 32H), 0.91 (t, $^3J = 6.7\text{ Hz}$, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165.58 (CO_2), 161.17($\text{C}=\text{O}$), 139.60, 138.89, 117.81 (Cq) 131.02, 127.35, 122.43, 114.54 (CHar) 124.15 (CH) 66.17 (OCH_2) 42.73 (NCH_2), 32.84, 31.89, 29.56, 29.54, 29.51, 29.38, 29.30, 29.25, 28.59, 27.44, 27.03, 26.00, 22.69 (CH_2) 14.12 (CH_3).

2-(decyloxy) quinoline-4-carboxylate de décyle : 149



Poudre blanche

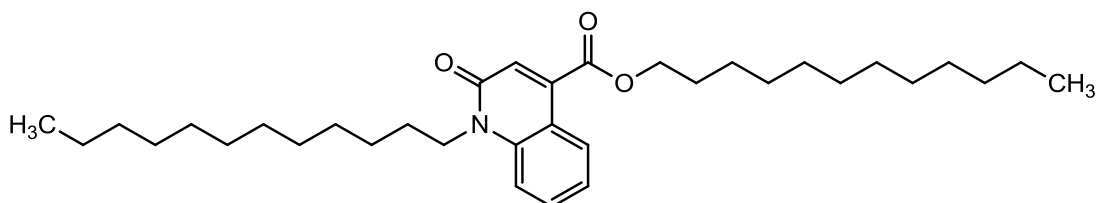
M=469.42g/mol

Rdt = 38 %, PF =30 °C (EtOAc-Hex)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (dd, $^3J = 8.5$, $^4J = 1.0\text{ Hz}$, 1H, CHar), 7.80 (dd, $^3J = 8.4\text{Hz}$, $^4J = 0.7\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 4.40 (t, $J = 6.7\text{ Hz}$, 2H, OCH_2), 4.33 (t, $J = 6.7\text{ Hz}$, 2H, OCH_2), 1.84 – 1.13 (m, 32H), 0.81 (t, $J = 6.6\text{ Hz}$, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166.03(CO_2), 161.60 ($\text{C}=\text{O}$), 147.64, 138.27, 121.95(Cq) 129.76, 127.71, 124.99, 115.38(CHar), 125.56 (CH), 66.44, 65.94 (OCH_2), 31.92, 31.90, 29.62, 29.60, 29.55, 29.52, 29.44, 29.35, 29.31, 29.27, 28.97, 28.65, 26.13, 26.05, 22.69 (CH_2), 14.13(CH_3).

1-dodécyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de dodécyle : 144



Poudre blanche

M=525.36 g/mol

Rdt = 39 %, PF =61 °C (EtOAc-Hex)

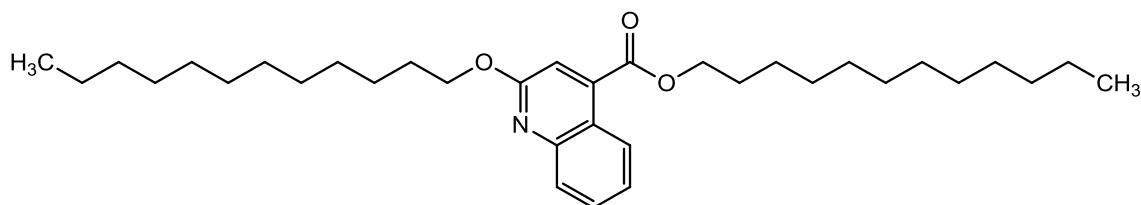
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δppm : 8.38 (dd, ³J = 8.2Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, CHar), 7.67 – 7.59 (m, 1H, CHar), 7.43 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, CHar), 7.35 – 7.25 (m, 1H, CHar), 7.21 (s, 1H, CH), 4.41 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H, OCH₂), 4.37 – 4.27 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H, NCH₂), 1.85 – 1.23 (m, 40H, CH₂), 0.89 (t, ³J = 6.7 Hz, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δppm: 165.58 (CO₂), 161.17 (C=O), 139.59, 138.88, 117.81(Cq) 131.02, 127.35, 122.4, 114.55 (CHar) 124.16 (CH), 66.17 (OCH₂), 42.73(NCH₂), 31.93, 29.65, 29.64, 29.59, 29.52, 29.39, 29.36, 29.26, 28.59, 27.45, 27.04, 26.00, 22.71(CH₂) 14.14 (CH₃)

IR (ν (cm⁻¹)): 3471 (NH), 1652 (C=O), 1602 (C=N)

Spectre de masse : M+1 = 526

2- (dodécyloxy) quinoléine4-carboxylate de dodécyle : 150



Cristaux incolores

M=525.42 g/mol

Rdt = 41 %, PF=35 °C (EtOAc-Hex)

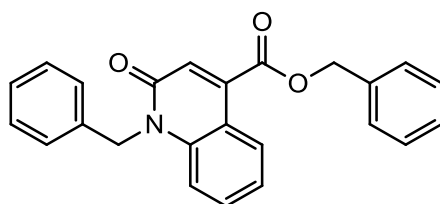
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δppm : 8.63 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, CHar), 8.00 – 7.87 (m, 1H), 7.68 (m, 1H, CHar), 7.53 – 7.35 (m, 2H, CHar, CH), 4.52 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H, OCH₂), 4.44 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H, OCH₂), 1.93 – 1.23 (m, 86H, CH₂), 0.92 (t, ³J = 6.6 Hz, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δppm: 166.04(CO₂), 161.60 (C=O), 147.65, 138.24, 121.95(Cq) 129.76, 127.72, 124.99, 115.39 (CHar), 125.56 (CH), 66.43, 65.95 (OCH₂), 31.94, 29.70, 29.67, 29.65, 29.60, 29.53, 29.45, 29.38, 29.28, 28.98, 28.65, 26.14, 26.06, 22.72 (CH₂), 14.15(CH₃).

IR (ν (cm⁻¹)): 2958 (C-H), 2917-2847 (CH₂, CH₃) 1714 (C=O), 1603 (C=C), 1462 (C=N).

Spectre de masse (IE) : M⁺ = 525

1-benzyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de benzyle : 151



Prisme incolores

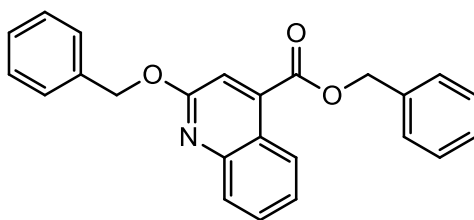
M=369.14 g/mol

Rdt = 53 %; PF = 83 °C (EtOAc-Hex)

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.34 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, CHar), 7.48 – 7.20 (m, 13H, CHar), 7.32 (s, 1H, CH), 5.56 (s, 2H, OCH₂), 5.43 (s, 2H, NCH₂).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ ppm: 165.19(CO₂), 161.61 (CO), 139.89, 139.16, 135.85, 135.08, 117.80 (Cq) 131.27, 128.96, 128.87, 128.79, 128.52, 127.51, 127.27, 126.57, 124.36, 122.89, 115.52 (CHar), 67.82(OCH₂), 46.33(NCH₂)

2- (benzyloxy) quinoléine-4-carboxylate de benzyle : 152



Cristaux incolores

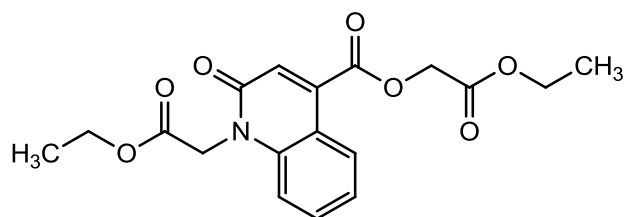
M=369.14 g/mol

Rdt = 20 %, PF =55 °C (EtOAc-Hex)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.61 (dd, ³J = 8.2Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, CHar), 7.62 – 7.18 (m, 13H, CHar, CH), 5.55 (s, 2H, OCH₂), 5.54 (s, 2H, OCH₂).

RMN ¹³C(75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 165.89 (CO₂), 161.61 (CO), 139.89, 139.16, 135.85, 135.08, 117.80 (Cq) 131.27, 128.96, 128.87, 128.79, 128.52, 127.51, 127.27, 126.57, 124.36, 122.89, 115.52 (CHar), 67.79 (OCH₂), 66.77(OCH₂).

1- (2-éthoxycarbonyl méthyle) -2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de éthoxycarbonyl méthyle : 153



Cristaux incolores

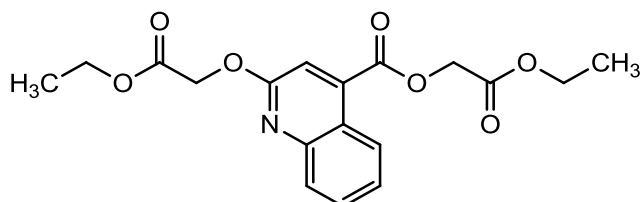
M=361.12 g/mol

Rdt = 60 %, PF = 105 °C (EtOAc-Hex)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 8.15 (dd, $^3J = 8.1\text{ Hz}$, $^4J = 1.4\text{ Hz}$, 1H, CHar), 7.75 – 7.63 (m, 1H, CHar), 7.53 (dd, $^3J = 8.3\text{ Hz}$, $^4J = 1.3\text{ Hz}$, 1H, CHar), 7.36 (m, 1H, CHar), 7.02 (s, 1H, CHar), 5.14 (s, 2H, OCH $_2$), 5.02 (s, 2H, NCH $_2$), 4.28 – 4.19 (q, $^3J = 6.6\text{ Hz}$, 2H, OCH $_2$), 4.19 – 4.11 (q, $^3J = 6.6\text{ Hz}$, 2H, NCH $_2$), 1.24 (t, $^3J = 5.7\text{ Hz}$, 3H, CH $_3$), 1.19 (t, $^3J = 5.7\text{ Hz}$, 3H, CH $_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 168.36(CO $_2$), 167.84, 165.14, 160.43(CO), 140.27, 140.08, 122.39 (Cq) 132.39, 127.01, 123.37, 122.55, 115.78 (CHar), 62.56, 61.74 (OCH $_2$), 44.41(NCH $_2$), 14.48 (CH $_3$).

2- (2-éthoxy-2-oxoéthoxy) quinoléine-4-carboxylate de 2-éthoxycarbonyl méthyle : 154



Cristaux incolores

M=361.12g/mol

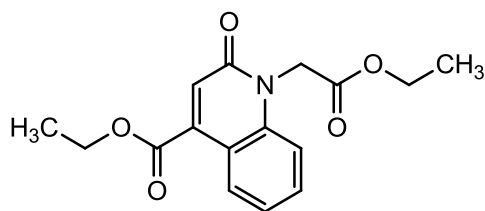
Rdt = 20 %; PF = 58 °C (EtOAc-Hex)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 8.46 (dd, $^3J = 8.3\text{ Hz}$, $^4J = 1.5\text{ Hz}$, 1H, CHar), 7.84 – 7.70 (m, 1H, CHar), 7.57 (m, 1H, CHar), 7.53 (dd, $^3J = 8.3\text{ Hz}$, $^4J = 1.3\text{ Hz}$, 1H, CHar) 7.51 (s, 1H, CH), 5.07 (s, 2H, OCH $_2$), 5.05 (s, 2H, OCH $_2$), 4.26 – 4.18 (q, $^3J = 6.6\text{ Hz}$, 2H, OCH $_2$), 4.18 – 4.11 (q, $^3J = 6.6\text{ Hz}$, 2H, OCH $_2$), 1.23 (t, $^3J = 7.1\text{ Hz}$, 3H, CH $_3$), 1.17 (t, $^3J = 7.1\text{ Hz}$, 3H, CH $_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 168.86(CO $_2$), 167.90, 165.24, 160.15(CO), 146.65, 139.04, 121.68 (Cq), 131.28, 127.91, 126.40, 125.63, 114.35(CHar), 63.16, 62.51, 61.69, 61.03(OCH $_2$), 14.51, 14.47(CH $_3$).

1- (2-éthoxycarbonyl méthyle) -2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'éthyle

155b



Cristaux incolores

M=303.11g/mol

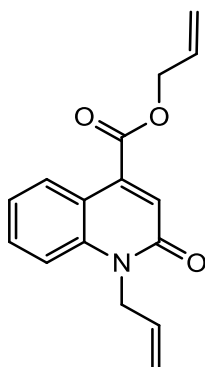
Rdt = 50 %, PF =112 °C (EtOAc-Hex)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δppm: 8.38 (dd, ³J = 8.2Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, CHar), 7.60 (m, 1H, CHar), 7.36 – 7.27 (m, 1H, CHar), 7.24 (s, 1H, CHar), 7.16 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, CHar), 5.13 (s, 2H, OCH₂), 4.48 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H, NCH₂), 1.45 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.28 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δppm: 167.73(CO₂), 165.23, 161.12 (C=O), 139.78, 139.66, 117.63(Cq) 131.38, 127.55, 123.71, 123.04, 113.95 (CHar), 62.16, 61.92 (OCH₂), 44.04 (NCH₂), 14.17, 14.13(CH₃).

Spectre de masse (IE) : M⁺ = 303

1-allyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'allyle : 156



Huile violette

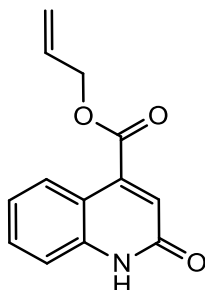
M=269.11 g/mol

Rdt (%) = 84 %

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):8.33 (dd, ³J = 8.1Hz, ⁴J = 1.3 Hz 1H, CHar), 7.56 (dd, ³J = 7.2Hz, ⁴J = 1.2Hz, 1H CHar), 7.24-7.38 (m, 3H, CHar, CH), 5.9 (m, 2H, 2CH₂=CH), 5.0-5.4 (m, 4H, 2CH₂=CH), 4.9 (m, 4H, 2CH₂CH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 164.97 (OC=O), 160.95 (C=O), 139.72, 138.96, 119.35 (Cq), 131.30, 127.14, 124.17, 115.19 (CHar), 131.25, 131.06 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 122.68 (CH), 117.58, 117.49 (CH_2CH) 66.44 (OCH_2), 44.85(NCH_2).

2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'allyle : 157



Poudre grise

M=229.07g/mol

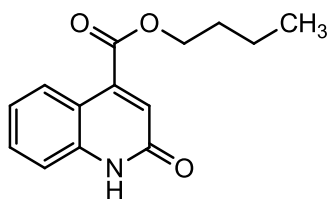
Rdt = 50 %, PF =152 °C (EtOAc-Hex)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 13.09 (s, 1H, NH), 8.37 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, CHar), 7.62 – 7.50 (m, 2H, CHar), 7.35 – 7.27 (m, 2H, CHar, CH), 6.09 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.45 (d, $^3J_{trans} = 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.39 (d, $^3J_{cis} = 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 4.93 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 2H, OCH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 164.82(CO_2), 163.79(CO), 140.59, 139.04, 16.89 (Cq) 131.25($\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.25, 126.40, 124.19, 123.47, 116.72 (CHar), 119.45 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 66.55(OCH_2).

Spectre de masse (IE) : $\text{M}^+ = 229$

2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de n-butyle :158



Poudre marron

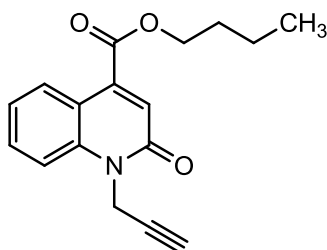
M=245.11 g/mol

Rdt = 91 %, PF = 143 °C (EtOH)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 12.66 (s, 1H, NH) 8.39-7.28 (m, 4H, CHar), 7.27 (s, 1H, CH), 4.44 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, OCH_2), 1.81 –1.53 (m, 4H, CH_2), 1.02 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δppm : 165.26 (CO_2), 163.65 ($\text{C}=\text{O}$), 140.99, 138.96, 116.98 (Cq) 131.31, 126.52, 124.01, 116.55 (CHar), 123.44 (CH), 65.97 (OCH_2), 30.59, 19.26 (CH_2), 13.73 (CH_3).

2-oxo-1- (prop-2-yn-1-yl) -1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de n-butyle: 159



Poudre marron

M=283.12

Rdt = 75 %; PF= 85°C(EtOAc-Hex)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δppm : 8.38 (dd, $^3J = 8.2\text{ Hz}$, $^4J = 1.3\text{ Hz}$, 1H, CHar), 7.68 (m, H, CHar), 7.59 (dd, $^3J = 7.7\text{ Hz}$, $^4J = 1.3\text{ Hz}$, 1H, CHar), 7.39 – 7.29 (m, 1H, CHar), 7.21 (s, 1H, CH), 5.15 (d, $^4J = 2.4\text{ Hz}$, 2H, NCH_2), 4.42 (t, $^3J = 6.6\text{ Hz}$, 2H, OCH_2), 2.29 (t, $^4J = 2.5\text{ Hz}$, 1H, $\text{HC}\equiv\text{C}$ -), 1.88 – 1.51 (m, , 4H, CH_2), 1.01 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H, CH_3).

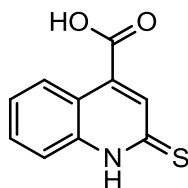
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δppm : 165.27 (CO_2), 160.53 ($\text{C}=\text{O}$), 139.69, 138.99, 117.79, 77, 90 (Cq) 131.32, 127.40, 123.76, 123.13, 115.03 (CHar), 72.81 ($\text{HC}\equiv\text{C}$ -), 65.98 (OCH_2), 31.95 (NCH_2), 30.55, 19.22 (CH_2), 13.72 (CH_3).

Synthèse d'acide 2-thioxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique

Mode opératoire général :

1g de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique est porté à reflux de la pyridine avec 2,5 éq de pentasulfure de phosphore pendant 1 jour. Ensuite le solvant est évaporé sous pression réduite, le précipité formé est lavé à l'eau chaude pour éliminer les résidus de P_2S_5 dimérisés jusqu'à décoloration du filtrat.

Acide 2-thioxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique : 166



Poudre orange

M=205.23 g/mol

Rdt = 90 %; PF= 240 °C (EtOH)

RMN ^1H (300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 14.05(s, 1 H, OH), 12.22 (s, 1H, NH) 8.5-7.28 (m, 4H, CHAr), 7.41(s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 191.4 (C=S), 166.1 (CO₂H), 140.2, 134.5, 122.7 (Cq), 128.3, 127.0, 126.1, 117.2 (CHAr), 121.6 (=CH).

IR (cm^{-1}) : 3195 ν N-H ; 2886, 3050 ν O-H ; 1105 ν C=S.

**Chapitre III : Synthèse de nouvelles
molécules polyhétérocycliques
dérivées de l'acide 2-oxo-1,2-
dihydroquinoléine-4-carboxylique
via des réactions de cycloaddition**

I. Introduction

Dans la famille des composés hétérocycliques, les isoxazoles et les isoxazolines constituent une classe importante d'hétérocycles, présentant une grande variété de propriétés biologiques [131,132], notamment antivirale [133], antitubuline [134], ainsi que d'activité anti-inflammatoire [135]. La synthèse de cette famille d'hétérocycles continue de retenir l'attention des chimistes de synthèse spécialisés dans les domaines de l'agriculture biologique et des médicaments [136]. La présence du noyau isoxazoline caractérise plusieurs produits naturels **a-c** [137,138] et le motif structural de l'isoxazole se trouve dans les inhibiteurs de la COX II, le Bextra **e** et le Parécoxib **f** (Fig.80) [136a, 139]. Il existe une pléthore de méthodologies pour la synthèse d'isoxazoles et d'isoxazolines [140,141] et la plupart d'entre eux, font appel aux réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire engageant les nitriles d'oxyde [142].

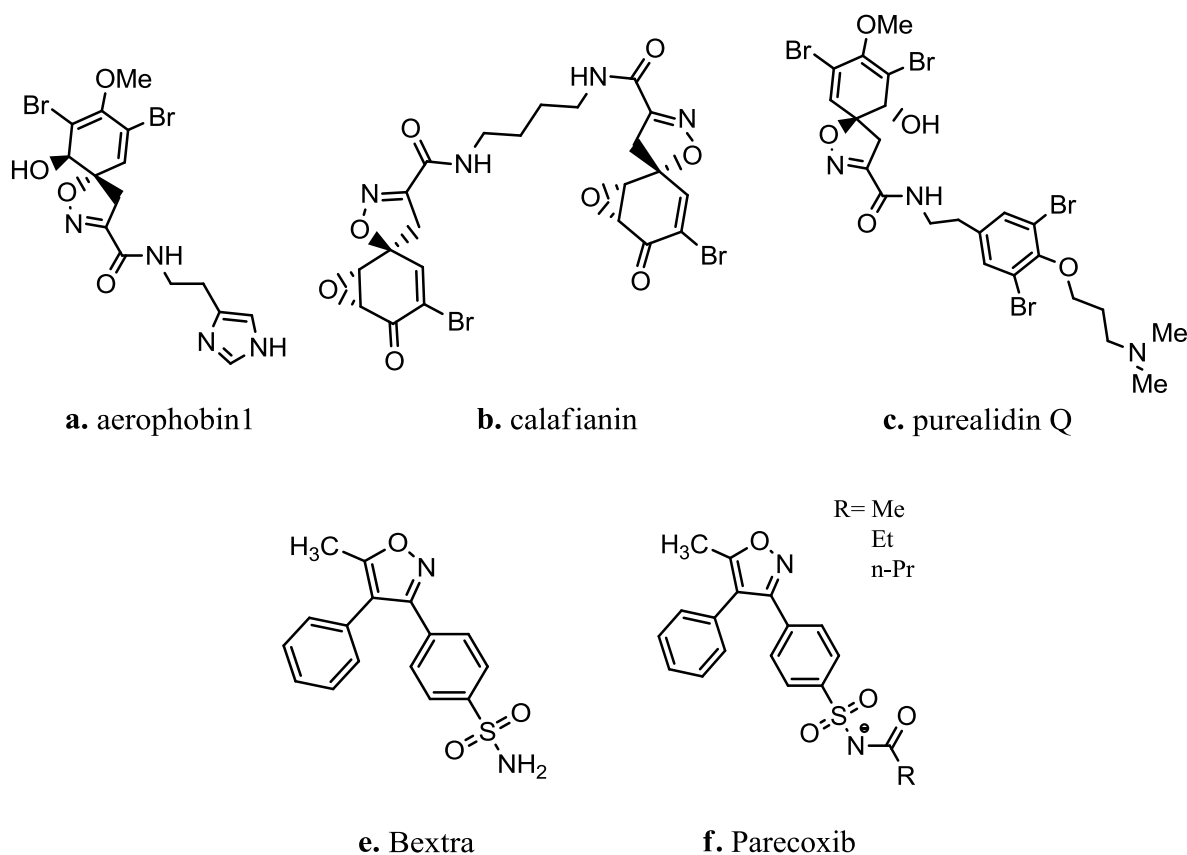


Figure 80: Structure des dérivés de l'isoxazoline

Au cours des dernières années, le 1,2,3-triazole et ses dérivés, ont suscité une grande importance, en raison de leur large spectre d'applications, dans les domaines pharmaceutique, biochimique, médicinal et des matériaux [143]. Leur chimie a connu une croissance

substantielle au cours des dernières décennies [144,145]. Il a été rapporté que les composés contenant le 1H-1,2,3-triazole, présentent une large gamme d'activités biologiques, telles que l'activité antimicrobienne contre les bactéries à Gram positif [146], anti-VIH [147,148], antivirale [149], antiallergique [150], antifongique [151,152], anticonvulsivante [153] et l'activité antinociceptive [154]. De plus, ces dérivés ont également été utilisés comme intermédiaires pour la synthèse d'antibiotiques [155,156], de fongicides [157], d'insecticides [158] et de régulateurs de croissance des plantes [159]. Ils sont largement utilisés dans les applications industrielles, telles que les stabilisants photographiques, les colorants, les matériaux photographiques, l'inhibition de la corrosion (du cuivre et des alliages de cuivre) et les produits agrochimiques [160].

Vu l'intérêt biologique des dérivés de l'isoxazole et du 1,2,3-triazole, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques polyfonctionnels via des réactions de cycloaddition avec les quinoléines allylées et propargylées.

Les dipôles-1,3 que nous avons retenus pour la réalisation de ce travail, sont les oxydes de nitrile et les azides.

II. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire

La cycloaddition de Huisgen est la réaction d'un dipolarophile avec un composé 1,3-dipolaire, conduisant à des cycles (hétéro) à 5 chaînons. Des exemples de dipolarophiles sont les alcènes et les alcynes et les molécules qui possèdent des groupes fonctionnels possédant des hétéroatomes apparentés (tels que les carbonyles, les thiocarbonyles, et les nitriles). Les composés 1,3-dipolaires contiennent un ou plusieurs hétéroatomes et peuvent être décrits comme ayant au moins une structure mésomère qui représente un dipôle chargé.

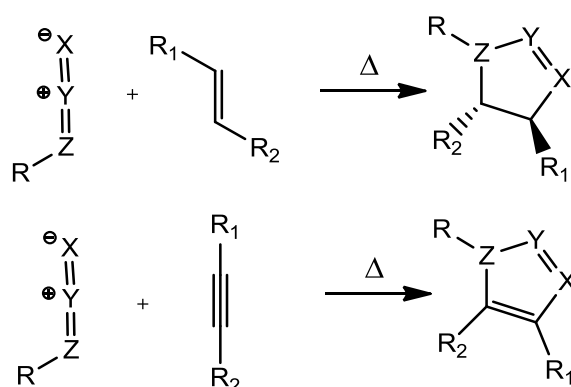


Schéma 57

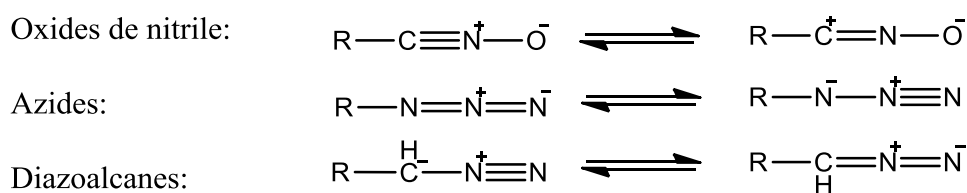


Schéma 58

Les électrons 2p du dipolarophile et 4 électrons du composé dipolaire participent à un décalage péricyclique concerté. L'addition est stéréoconservatrice (suprafaciale) et la réaction est donc une cycloaddition [2s + 4s] similaire à la réaction de Diels-Alder.

Une condition pour qu'une telle réaction se produise, est une certaine similitude des orbitales HOMO et LUMO en interaction, qui dépend des énergies orbitales relatives du dipolarophile et du dipôle. Les groupes électro-attracteurs portés sur le dipolarophile, favorisent normalement une interaction de la LUMO du dipolarophile avec l'HOMO du dipôle conduisant à la formation de nouvelles liaisons, tandis que les groupes donneurs d'électrons sur le dipolarophile, favorisent normalement l'inverse de cette interaction. Le diazométhane en tant que composé dipolaire riche en électrons, réagit donc rapidement avec des alcènes pauvres en électrons, tels que les acrylates.[161]

Mécanisme de la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen :

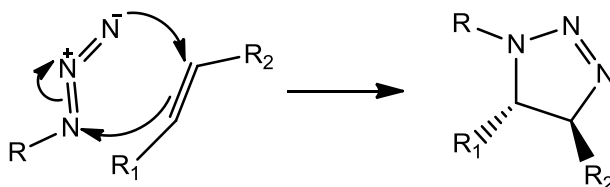


Schéma : 59

II. 1. Synthèse des précurseurs des oxydes de nitrile

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est une méthode pratique et polyvalente pour la construction d'une large gamme d'hétérocycles à cinq chaînons [142]. Les dipôles d'oxyde de nitrile, réagissent avec les dipolarophiles pour donner les isoxazolines et les isoxazoles. Les oxydes de nitrile **169** sont des intermédiaires très réactifs qui sont généralement générés, *in situ* par l'une des deux méthodes principales: déshydratation formelle des aldoximes par déshydrohalogénéation des chlorures d'hydroximoyle **167** ou déshydratation, des composés nitroalkyles **168**, avec de nombreuses variations de réactif pour faciliter ce processus. [162] La réaction cycloaddition donne les isoxazolines **170**. La principale réaction secondaire

correspond à une dimérisation de **167**, donnant les sous-produits du furoxane **171** (schéma 60), qui peuvent être atténués, en maintenant le dipolarophile en excès ou en utilisant des auxiliaires stériques. [163,164]

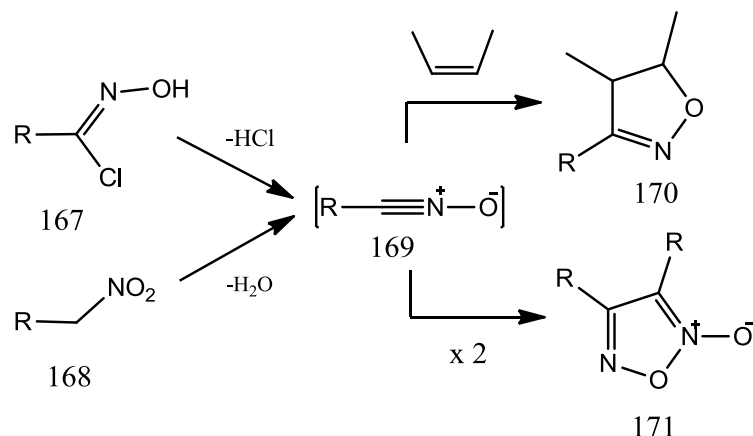


Schéma 60

Pour notre part, et pour éviter les réactions concurrentes, nous avons utilisé l'hypochlorite de sodium comme agent de chloration, *in situ*, dans un milieu biphasique eau /chloroforme à 0 °C [165] (Schéma 61).



Schéma 61

II. 2. Réactivité des oxydes de nitrile

Lingaraju et al., [166] ont isolé les produits **173**, issus de la réaction de cycloaddition des aldoximes **167** chlorés, en présence du N-chlorosuccinimide dans le dichlorométhane sur lacoumarine allylée **172**, en présence de la triéthylamine à 0 °C, pour donner les composés cibles **173** avec un bon rendement (61–78%).

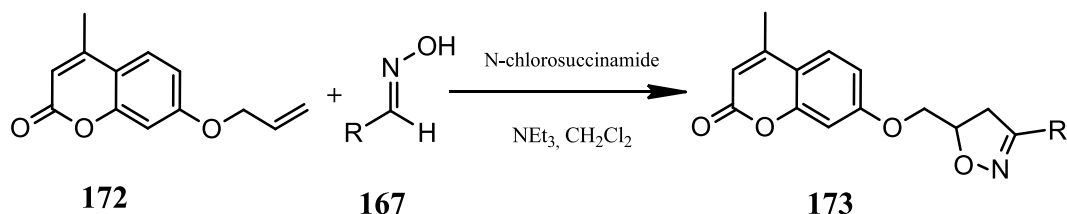


Schéma 62

Ahabchane et al. [167], ont fait réagir le 2-allylsulfonyl-1-pyrazolyl-benzimidazole **174** avec l'oxyde de nitrile, généré, *in situ*, par action de l'eau de Javel sur la benzaldoxime, ils

ont obtenu le 2-(3-phénylisoxazolin-5-yl)-méthylsulfonyl-1-(4-chloro-3(5)-phénylpyrazol-5(3) yl) benzimidazole **175**, avec un très bon rendement (Schéma 63).

Il est à noter que cette réaction de cycloaddition est accompagnée d'une chloration du carbone en position 4 du noyau pyrazolique.

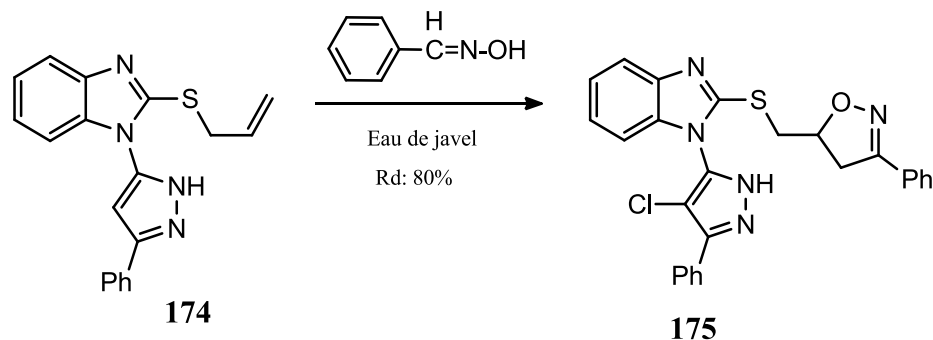


Schéma 63

La 1-allyl-3-phénylquinoxaline **176** est mise en réaction avec le *p*-méthoxybenzaldéhydroxime, qui génère, *in situ*, grâce à l'action de l'eau de javel, l'oxyde de *p*-méthoxyarylnitrile, puis avec l'*o*-chlorobenzaldéhydroxime qui génère dans les mêmes conditions que précédemment, l'*o*-chloroarylnitrile. Les deux réactions durent 4 heures dans un milieu biphasique (chloroforme-eau) à 0°C, et donnent, dans chaque cas, un seul cycloadduit **177a** et **177b** (Schéma 64).[168]

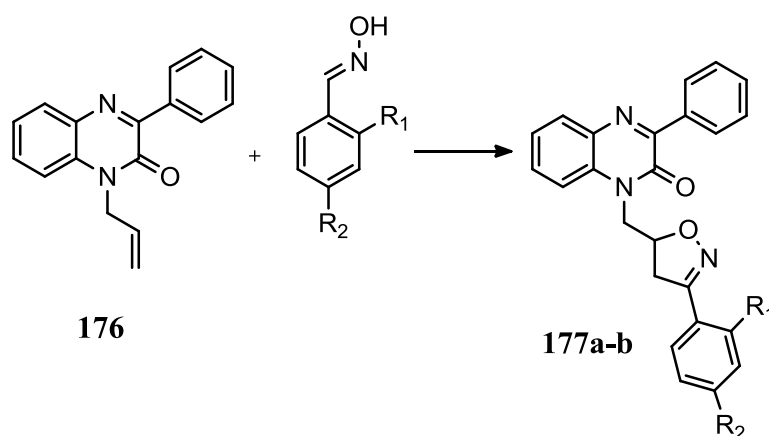


Schéma 64

Récemment Abd alahi et al.[169] ont réalisé la réaction des dipôlarophiles **178** et **179** dans un milieu biphasique (eau javel/chloroforme), à une température qui varie entre -5 et 0°C, pendant 4 heures avec les arylaldehydoxydes générés, *in situ*, conduisant aux cycloadduits **180-188** avec un bon rendement (Schéma65).

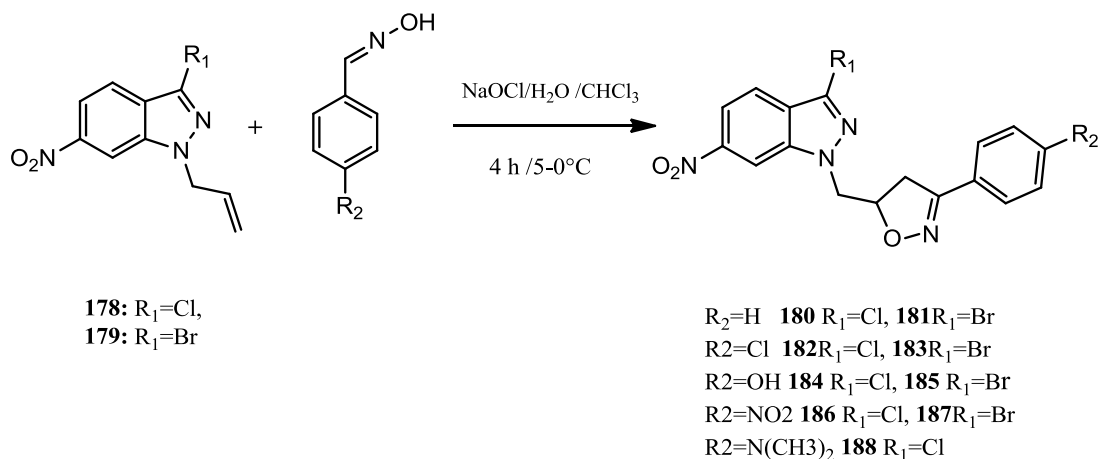


Schéma 65

II-3. Synthèse d'isoxazoles liés aux dérivés de la quinoléine

Par notre part, nous avons pu isoler une série de deux cycloadduits **190-195** et **196-201**, par condensation de l'oxyde d'arylnitrile, préparé, *in situ*, par action de l'eau de Javel sur les dérivés du benzaldéhyde oxime **189a-f**, avec le 1-allyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'allyle **156** dans un milieu biphasique (eau/chloroforme) à 0 °C, pendant 2 jour.

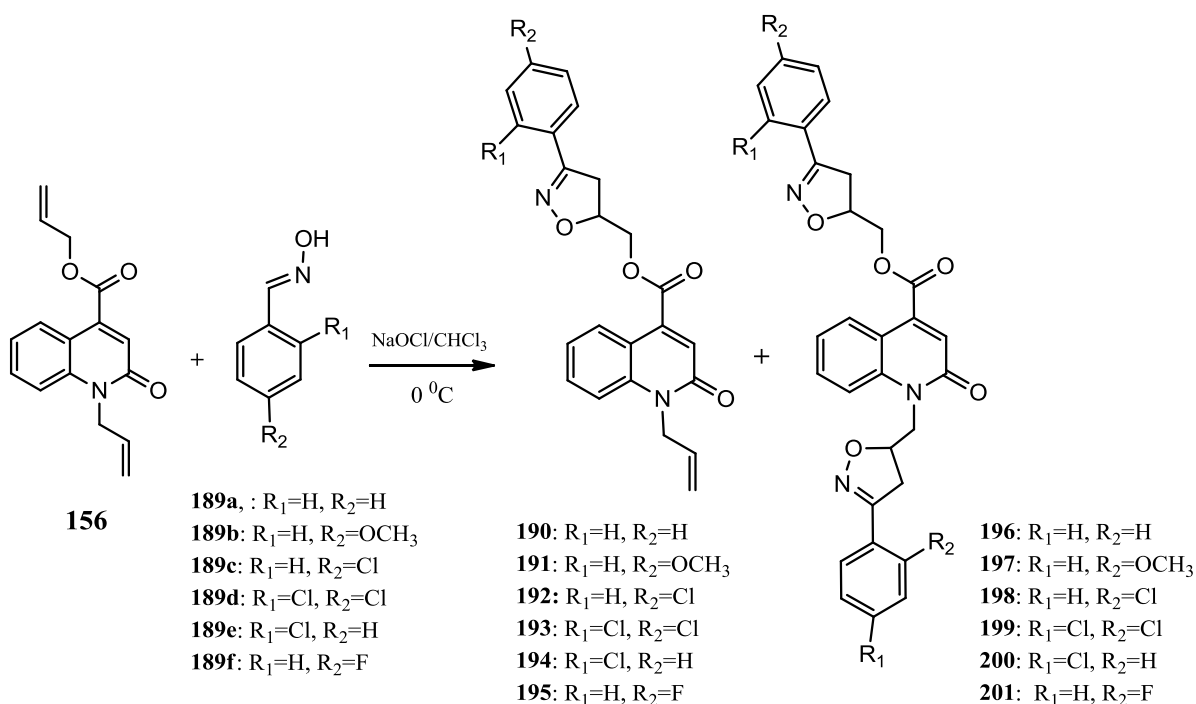


Schéma 66

Le tableau 12: Rendements et Points de fusion des produits synthétisés.

| Composés | R1 | R2 | Rendement % | Température de fusion en °C |
|------------|----|------|-------------|-----------------------------|
| 190 | H | H | 18 | 150-152 |
| 191 | H | OCH3 | 13 | 146 |
| 192 | H | Cl | 14 | 133-135 |
| 193 | Cl | Cl | 19 | 82 |
| 194 | Cl | H | 10 | huile |
| 195 | H | F | 11 | 120 |
| 196 | H | H | 63 | 190 |
| 197 | H | OCH3 | 56 | 198 |
| 198 | H | Cl | 61 | 222 |
| 199 | Cl | Cl | 59 | 171-173 |
| 200 | Cl | H | 54 | 64 |
| 201 | H | F | 66 | 202 |

La réaction des oxydes de nitrile avec les alcènes se déroule dans les conditions thermiques; cependant, la régiosélectivité est très faible en raison de la forte énergie d'activation de la réaction [170]. Il est à noter que la réaction est régiospécifique, puisque l'hétéroatome du dipôle attaque le carbone le moins hydrogéné du groupe allyle [171].

Les structures des cycloadduits **190-201** ont été parfaitement déterminées grâce aux méthodes spectroscopiques classiques.

Les composés **190-195** résultent d'une cycloaddition dipolaire-1,3 régiospécifique sur la double liaison du groupe allyle lié à l'oxygène du groupe carboxyle en position 4 du système bicyclique. Ces résultats peuvent être expliqués par l'effet inductif attracteurs (-I) de l'atome de l'oxygène qui est plus fort que celui d'atome de l'azote en position 1. En effet la charge formelle δ^+ de CH₂ en position β du groupement allyle lié à l'oxygène est plus positive par rapport à celle de CH₂ en position β lié à l'atome d'azote (Figure81).

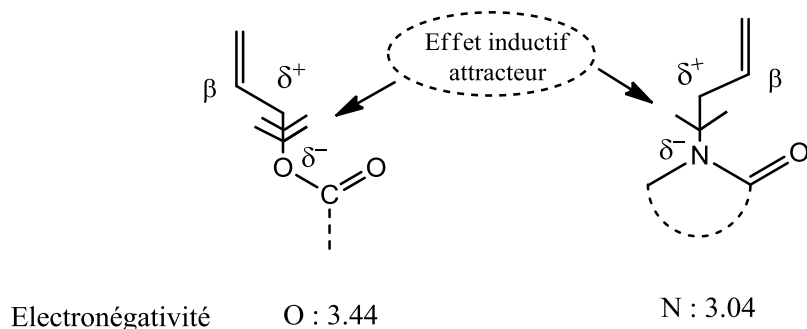


Figure 81: Effet inductif attracteur (-I) des atomes O et N liés au groupes allyles.

➤ Etude spectrale des composés 190 (**191**) et 196 (**197**) :

Le spectre de RMN¹H, pris dans le CDCl₃ du cycloadduit, 190 (**191**) révèle, en particulier, la présence d'un doublet à 4.60 (**4.59**) ppm dû au groupement OCH₂, deux doublets de doublet à 3.31 (**3.26**) et à 3.60 (**3.55**) ppm dû au groupement CH₂ isoxazolinique, et un multiplet à 5.16 (**5.12**) ppm dû au CH isoxazolinique. On note également la présence d'un singulet à 3.82 ppm attribuable au groupement méthoxy du composé **191**.

La présence du groupe allyle est attestée par la présence des signaux à 4.99, 5.16 et 5.98 (**4.99**, **5.15** et **5.97**) ppm.

Pour le spectre de RMN ¹³C, la régiospécificité se traduit par des déplacements chimiques du carbone CH isoxazolinique, à 77.83 (**77.82**) ppm ; ainsi que la présence de trois signaux vers 44.93, 117.41 et 131.20 (**45.1**, **117.60** et **131.30**) ppm dus aux trois atomes de carbone du groupe allyle.

Le deuxième biscycloadduit 196 (**197**) provient à la fois d'une cycloaddition 1,3-dipolaire sur la double liaison du groupe allyle lié à l'oxygène du groupe carboxyle en position 4 et d'une cycloaddition dipolaire affectant la chaîne allyle en position 1 de la quinoléine.

Son spectre de RMN¹H révèle, en particulier, la présence d'un multiplet à 4.57 (**4.48**) ppm, dû aux groupements NCH₂ et OCH₂, un multiplet à 3.60 (**3.53**) ppm attribuable au groupement CH₂, et un multiplet à 5.12 (**5.02**) ppm correspondant au CH isoxazolinique, on note également la présence d'un deux singulets relatifs aux groupes méthoxy à 3.76 ppm et à 3.77 ppm du composé **197**.

Le spectre de RMN¹³C, met en évidence, en particulier deux signaux à 77.87 (**78.00**) ppm et 77.87 (**78.20**) ppm relatifs au CH isoxazolinique, et deux signaux à 36.77 (**37.47**) et 39.19 (**38.89**) ppm, attribuables aux CH₂ isoxazoliniques.

*** Spectre RMN ¹H et RMN ¹³C du Composé 190:**

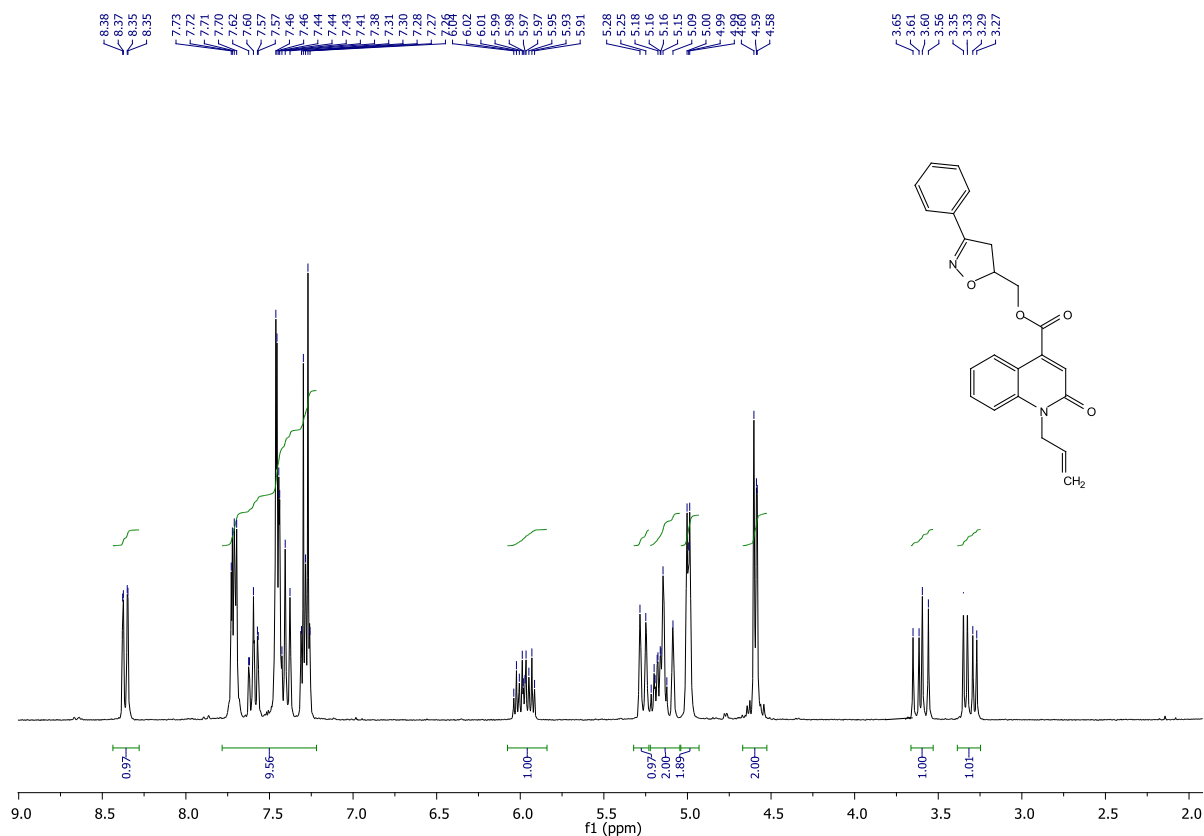


Figure 82: Spectre de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) du composé 190.

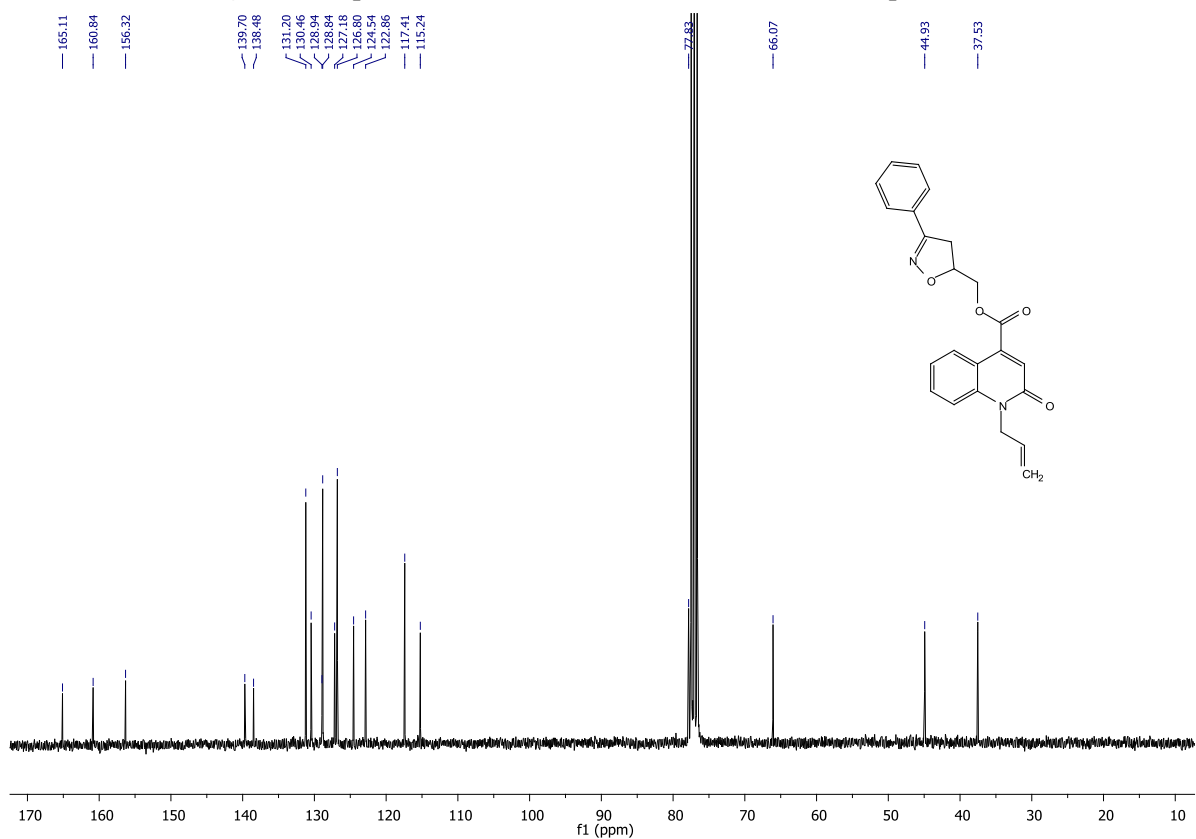


Figure 83: Spectre de RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) du composé 190.

* Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé 191:

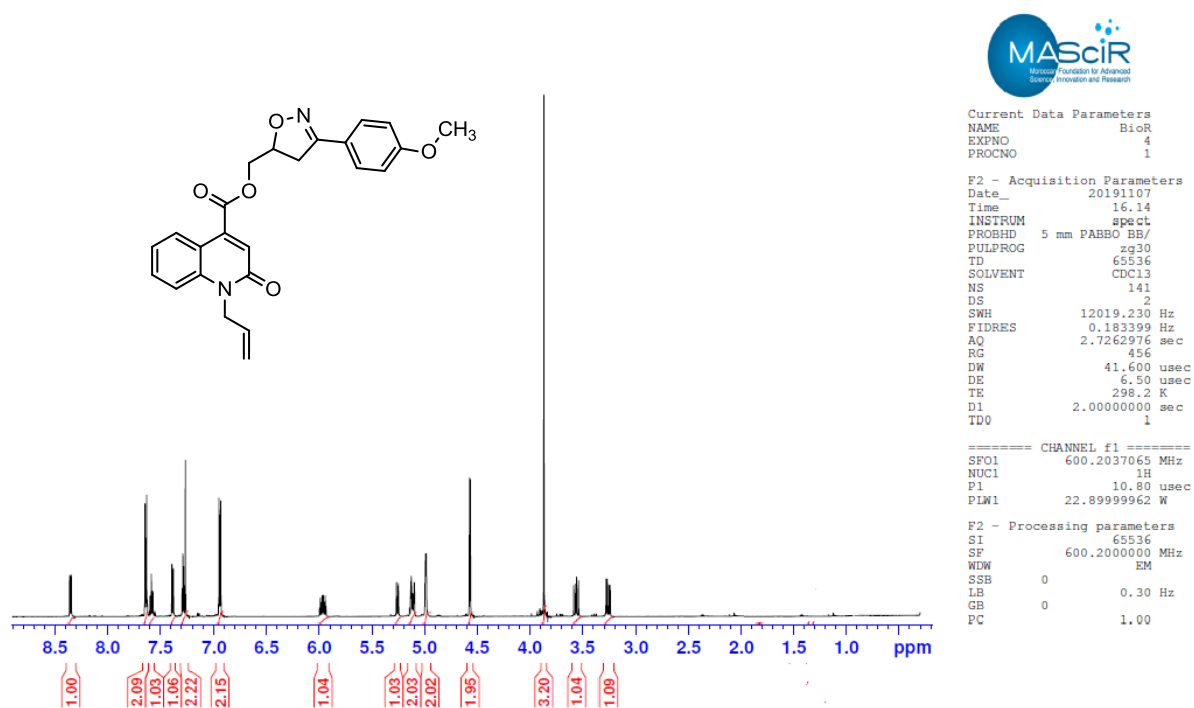


Figure 84: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 600MHz) du composé 191.

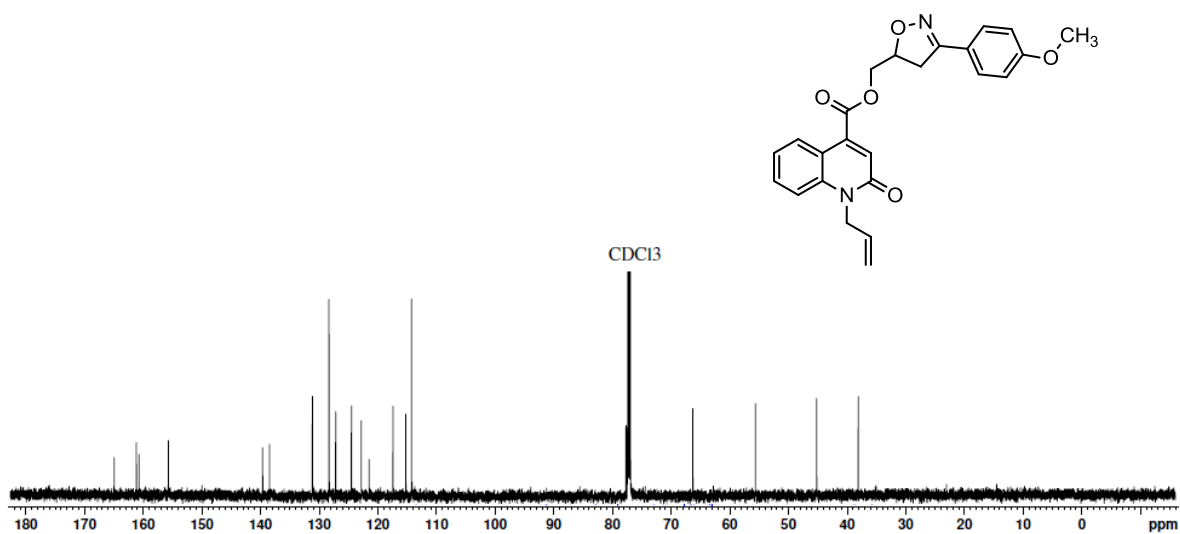


Figure 85: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) du composé 191.

* Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé 196:

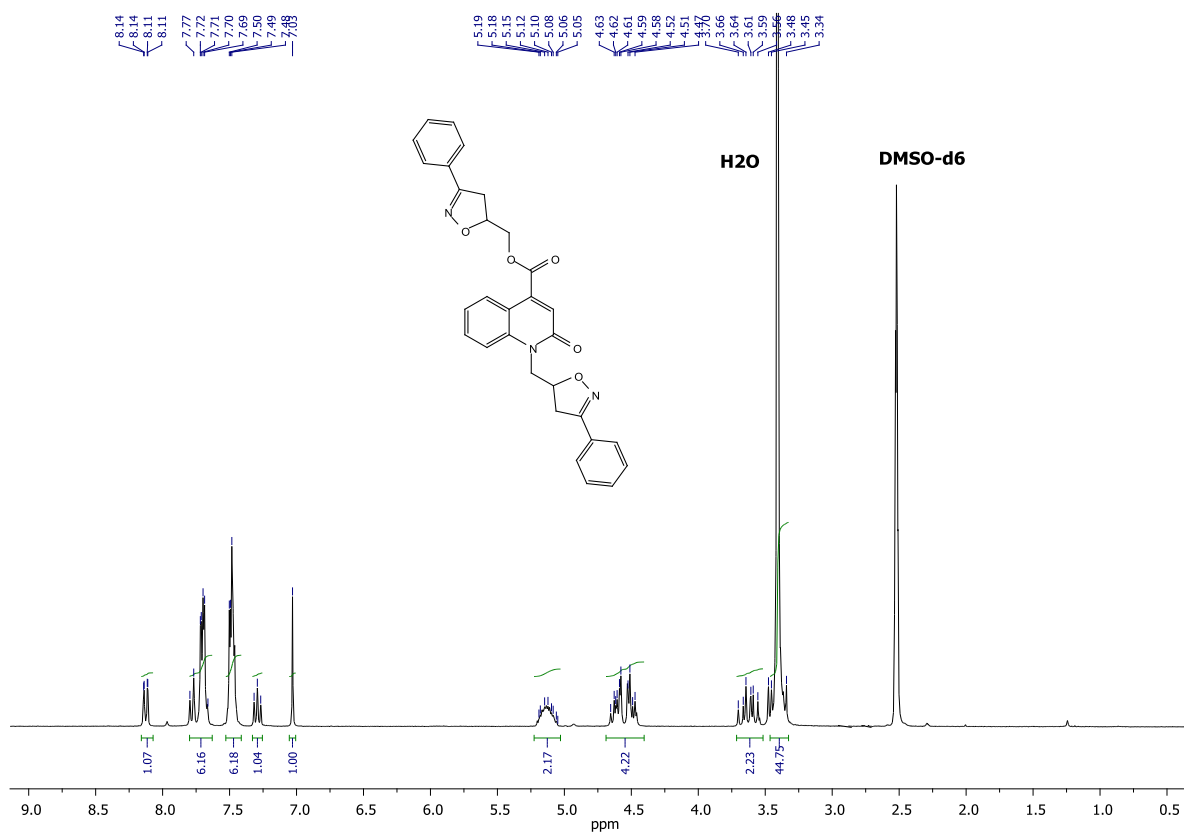


Figure 86: Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz) du composé 196

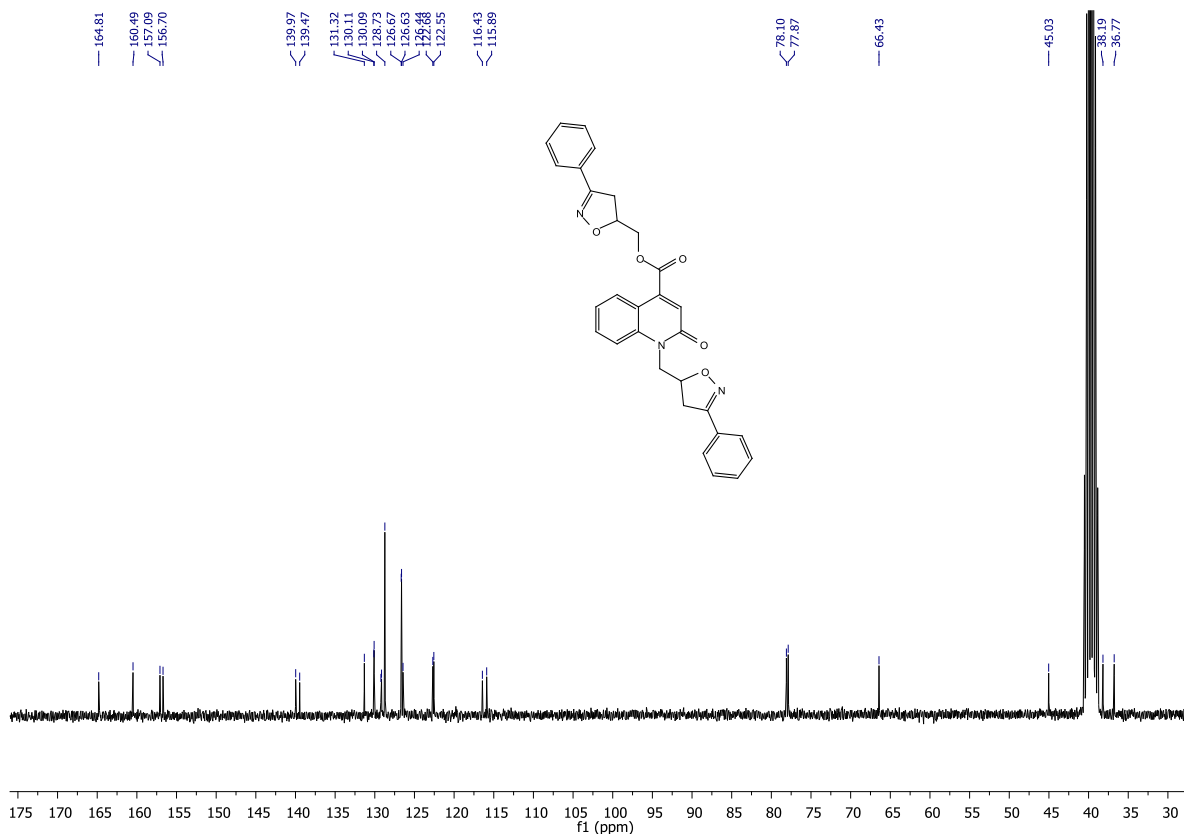


Figure 87: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) du composé 196

*** Spectre RMN ¹H et RMN ¹³C du Composé 197:**

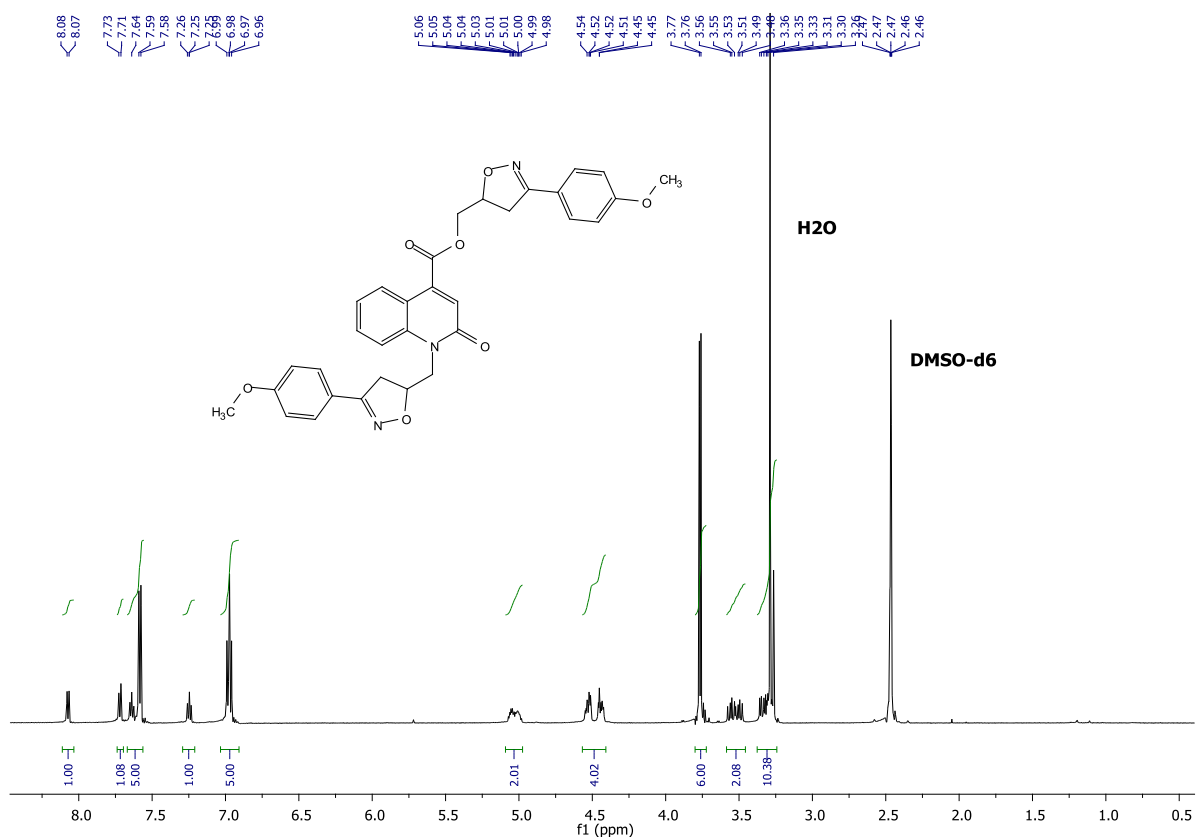


Figure 88: Spectre de RMN ¹H (DMSO-d₆, 600MHz) du composé 197.

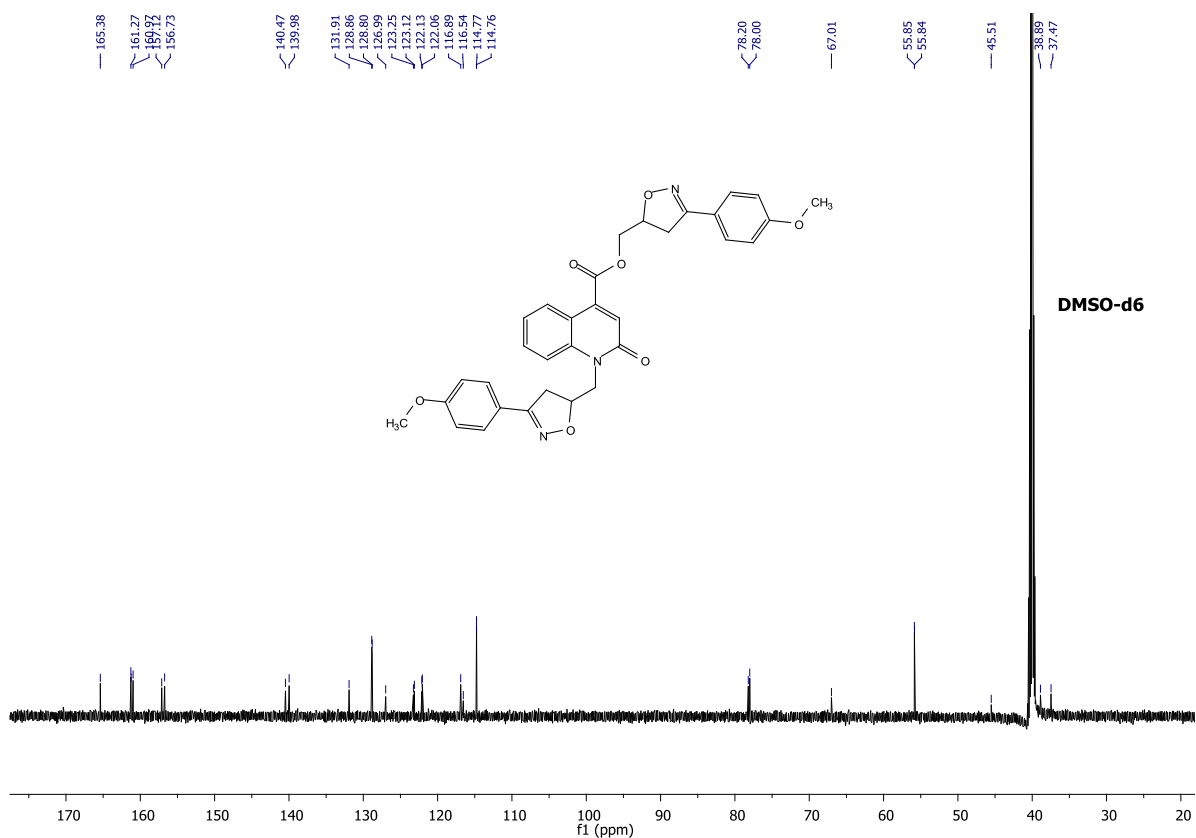


Figure 89: Spectre de RMN ¹³C (DMSO-d₆, 150 MHz) du composé 197

- Les spectres de masse de composés **191**, **193**, **200** et **201**, pris en mode ESI, indiquent la présence d'ions moléculaires protonés MH^+ à $m/z = 419$, $m/z = 457.3$, $m/z = 544.5$ et $m/z = 576.3$, respectivement ; ainsi que des pics relatifs aux ions sodiés (MNa^+) correspondantes.

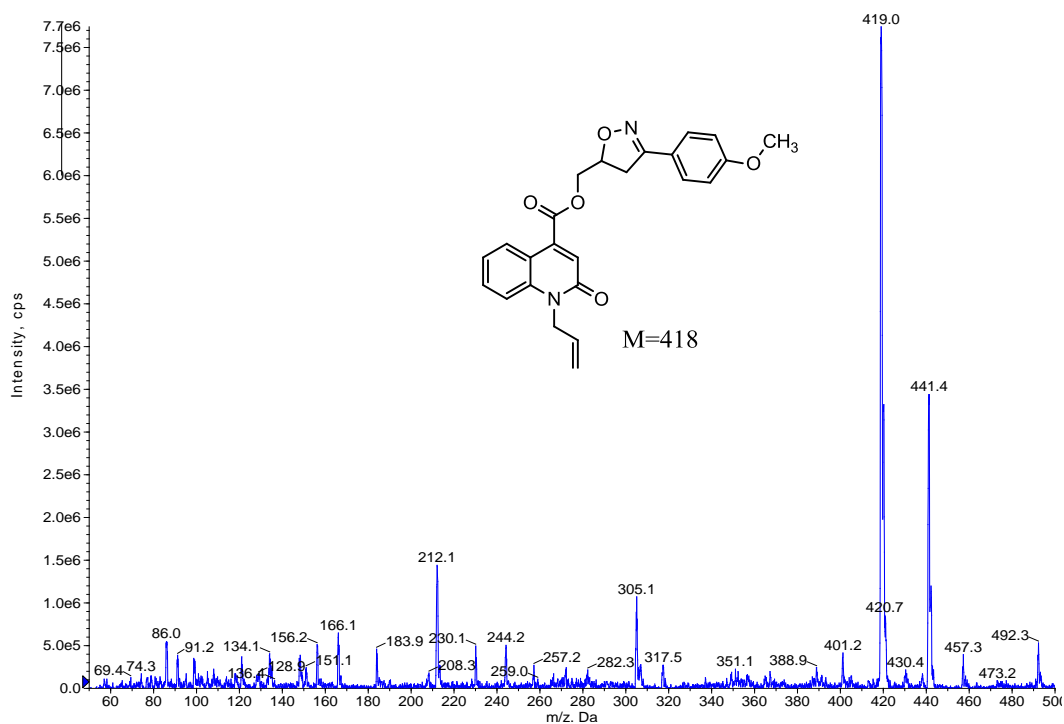


Figure 90 : Spectre de masse du produit **191**

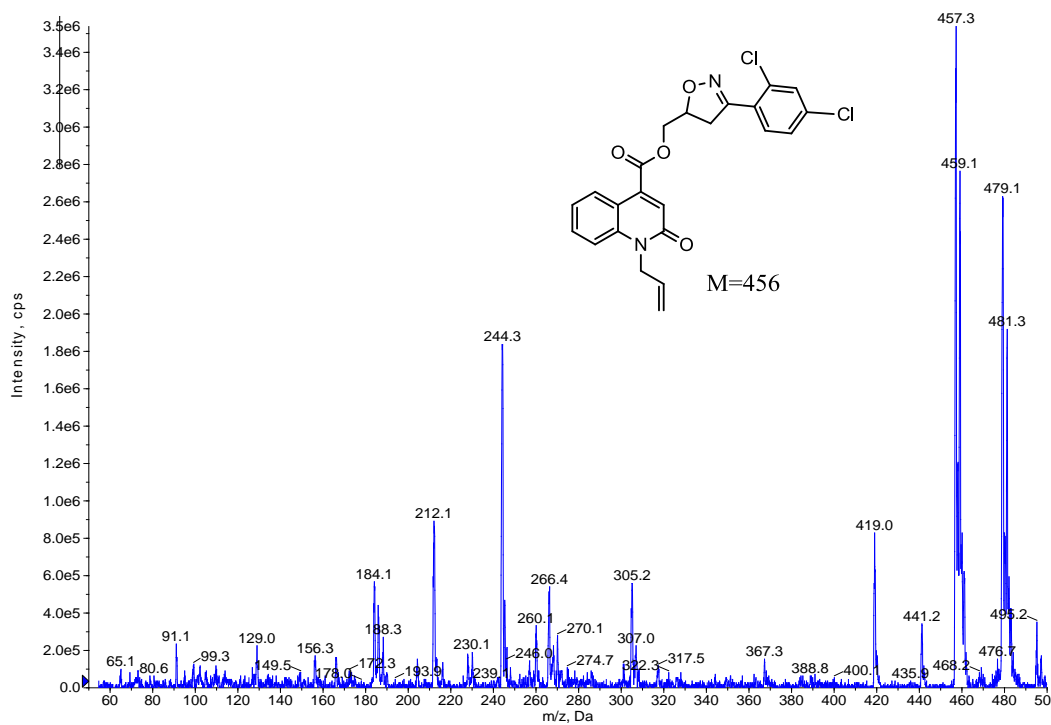


Figure 91: Spectre de masse du produit **193**

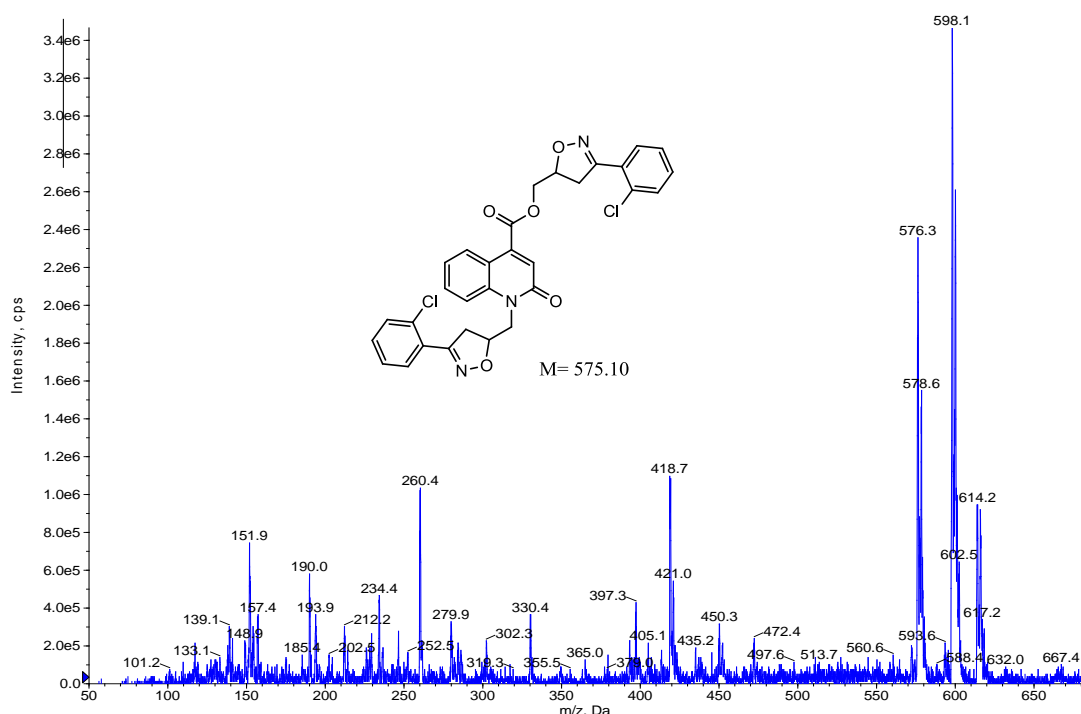


Figure 92: Spectre de masse du produit 200

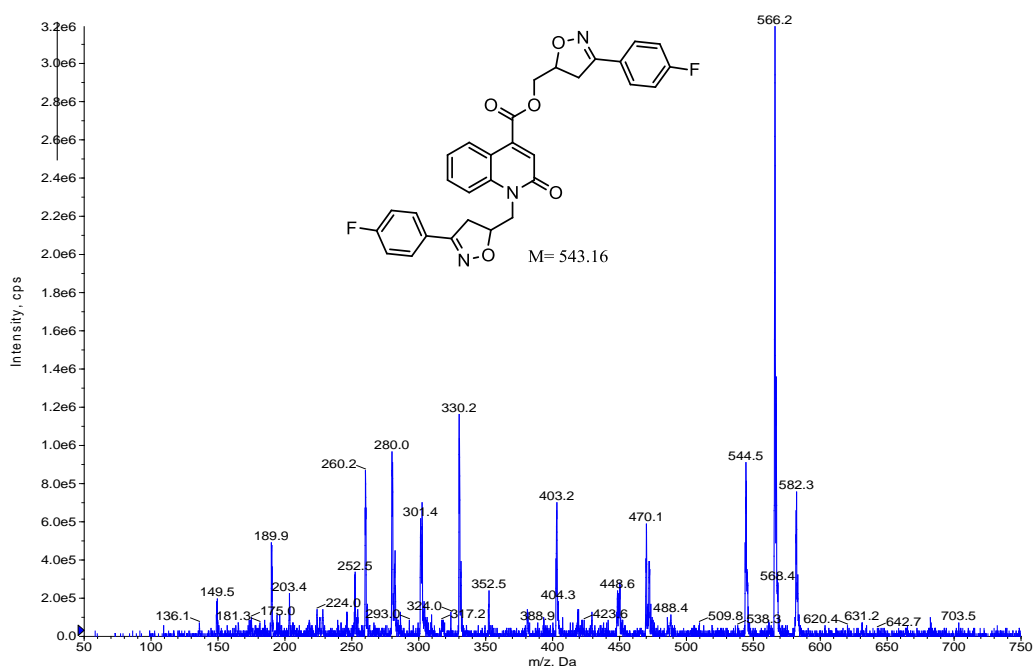


Figure 93: Spectre de masse du produit 201

❖ **Etude cristallographique du composé 193 :**

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par évaporation lente d'une solution du composé **193** dans le dichlorométhane. Ils se présentent sous forme de blocs jaunes.

L'analyse par diffraction des rayons X d'un monocristal, confirme bien la structure du composé. Il cristallise dans un système monoclinique dans le groupe d'espace $P2_1/n$. Les données cristallographiques sont regroupées dans le tableau 13.

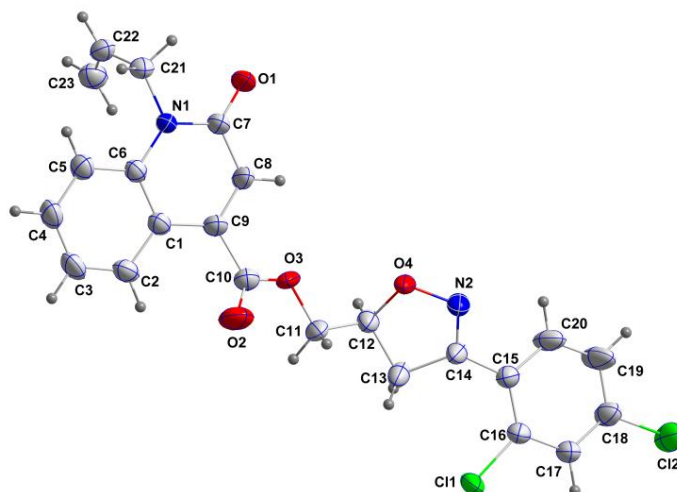


Figure 94: ORTEP de composé **193**

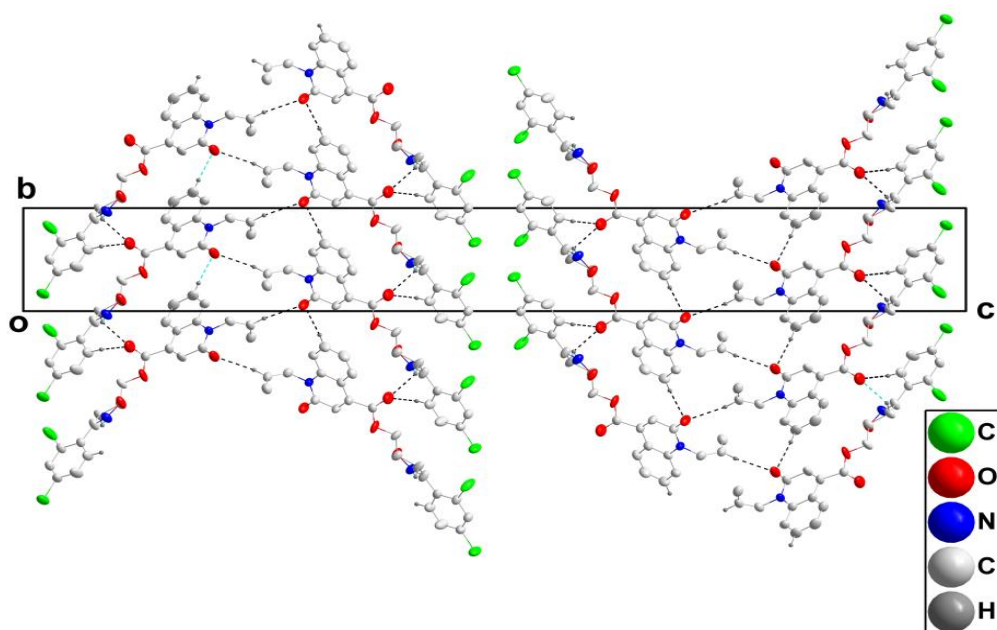


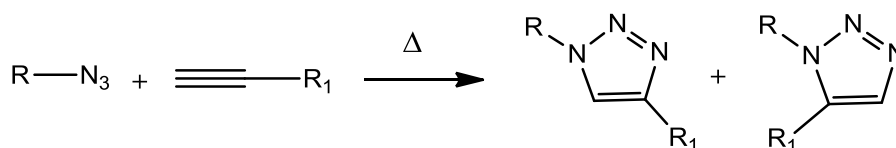
Figure 95 : Emballage vu le long des directions de l'axe a avec des liaisons hydrogène intermoléculaires

Tableau 13 : Les données cristallographiques

| | | |
|---|-------------|--------------------------------------|
| Formule chimique | | $C_{23}H_{18}Cl_2N_2O_4$ |
| Masse moléculaire | | 457.29 |
| Couleur du cristal, forme | | bloque, jaune |
| Système cristallin, Groupe spatial | | Monoclinic, $P2_1/n$ |
| Dimensions de la cellule unité | a, b, c (Å) | 5.4360 (1), 6.8965 (2), 55.3392 (14) |
| | β (°) | 91.889 (1) |
| Volume (Å ³) | | 2073.50 (9) |
| Z | | 4 |
| Densité (g/cm ³) | | 1.465 |
| Coefficient d'absorption μ (mm ⁻¹) | | 3.11 |
| F (000) | | 504 |
| Taille du cristal (mm ³) | | $0.22 \times 0.13 \times 0.03$ |
| Température (K) | | 150 |
| détecteur | | Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS |
| T_{\min} , T_{\max} | | 0.62, 0.92 |
| R_{int} | | 0.066 |
| $(\sin \theta / \lambda)_{\text{max}}$ (Å ⁻¹) | | 0.618 |

II.4. Synthèse des 1,2,3-triazoles disubstitués

La cycloaddition azoture-alcyne montre qu'il remplit de nombreuses conditions préalables. Un grand nombre des alcynes monosubstitués et des azotures organiques de départ, sont disponibles dans le commerce, de nombreux autres composés, peuvent facilement être synthétisés avec une large gamme de groupes fonctionnels et leur réaction de cycloaddition donne sélectivement des 1,2,3-triazoles disubstitués.

**Schéma 68**

Il est à noter que la cycloaddition thermique Huisgen nécessite des températures élevées, et produit souvent des mélanges de deux régioisomères lorsqu'on utilise des alcynes asymétriques. Une variante de cette réaction, catalysée par le cuivre (I) suivant un mécanisme différent, a été réalisée dans des conditions aqueuses, même à température ambiante. De plus, alors que la cycloaddition 1,3-dipolaire classique de Huisgen, donne souvent des mélanges de régioisomères, la réaction catalysée par le cuivre (I) permet la synthèse des régioisomères 1,4-disubstitués de manière spécifique. En revanche, une réaction de cycloaddition catalysée par le ruthénium, développée ultérieurement donne la régiosélectivité opposée, avec la formation de triazoles 1,5-disubstitués.[172]

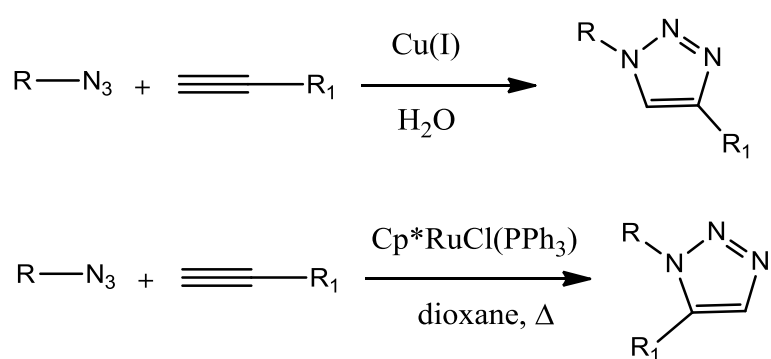


Schéma 69

II.5. Mécanisme de la cycloaddition 1,3-dipolaire De Huisgen Azide-Alcyne

Cette réaction est hautement exothermique, mais la barrière d'activation élevée est responsable d'une très faible vitesse de réaction, même à température élevée. Un autre inconvénient est la formation de régioisomères, car les deux interactions possibles HOMO-LUMO des substrats sont étroitement liées en termes d'énergie. Par conséquent, la réaction thermique donne souvent environ 1 : 1 mélanges de régioisomères dérivés du 1,2,3 triazole 1,4 et 1,5.di-substitués [172]

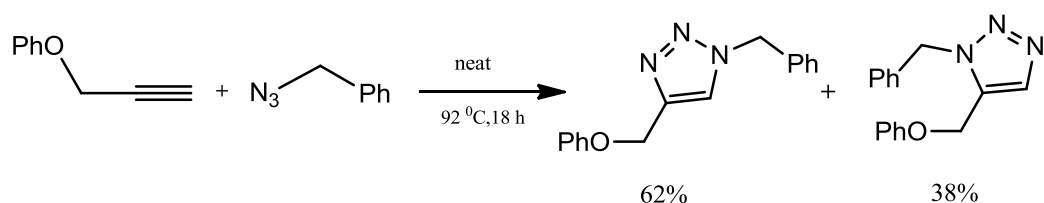


Schéma 70

II.6. Mécanisme de la cycloaddition Azide-Alcyne catalysée par le cuivre (I)

L'une des meilleures réactions chimie click (click chemistry), la cycloaddition Azide-Alcyne catalysée par le cuivre (I), présentant une énorme accélération de 10^7 à 10^8 , comparée à la cycloaddition 1,3-dipolaire non catalysée. Elle s'effectue dans une large plage de températures, et est insensible aux conditions aqueuses avec un intervalle de pH de 4 à 12, et tolère une large gamme de groupes fonctionnels. Les produits purs peuvent être isolés par simple filtration ou extraction sans recourir à la chromatographie ou à la recristallisation [173].

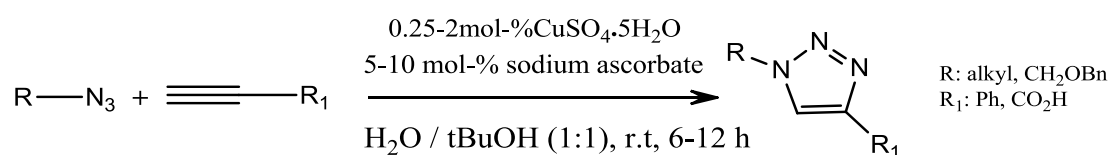


Schéma 71

Le catalyseur actif Cu (I) peut être généré à partir de sels de Cu (I) ou de sels de Cu (II) en utilisant de l'ascorbate de sodium comme agent réducteur. L'ajout d'un léger excès d'ascorbate de sodium empêche la formation de produits d'homocouplage oxydants. La disproportionation d'un sel de Cu (II) en présence d'un fil de Cu peut également être utilisée pour former du Cu (I) actif.

Les calculs DFT ont montré que la coordination de Cu (I) avec l'alcyne est légèrement endothermique dans l'acétonitrile (MeCN), mais exothermique dans l'eau ; ce qui est en accord avec une accélération du taux observée dans l'eau. Cependant, la coordination de Cu avec l'acétylène n'accélère pas une cycloaddition 1,3-dipolaire. Un tel processus a été calculé pour être encore moins favorable que la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen, non catalysée.

Au lieu de cela, un acétylure de cuivre lié à σ portant un cuivre lié à π coordonne l'azide. Ensuite, un métallacycle de cuivre inhabituel à six chaînons est formé. Le deuxième atome de cuivre joue le rôle de ligand donneur stabilisateur. La contraction du cycle en un dérivé de triazolyl-cuivre est suivie d'une protonolyse qui délivre le produit de 1,2,3- triazole et ferme le cycle catalytique.[174]

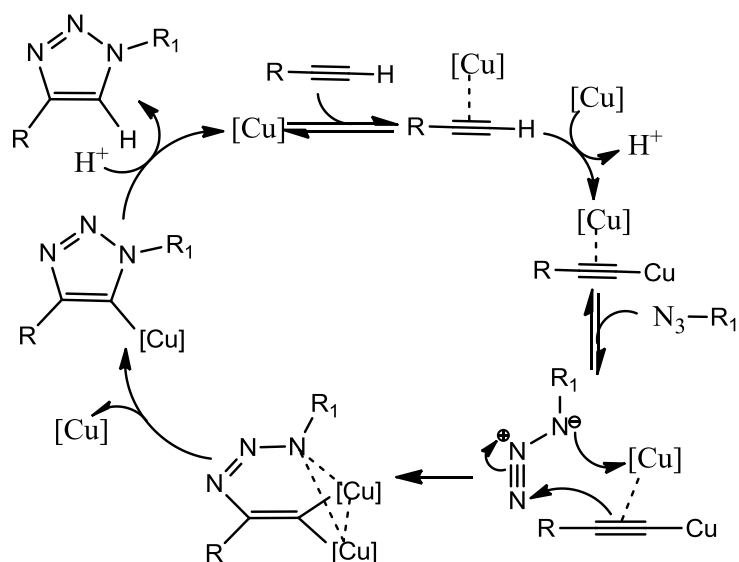


Schéma 72

II.7. Réactivité des azides

El Fal et al. [130], ont pu préparer un mélange de composés régioisomères triazoliques **204a-d**, mettant en jeu la réaction entre la 1,5-di(prop-2-ynyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-one **202** et le benzylazide **203**, dans l'éthanol à reflux, pendant 4 jours.

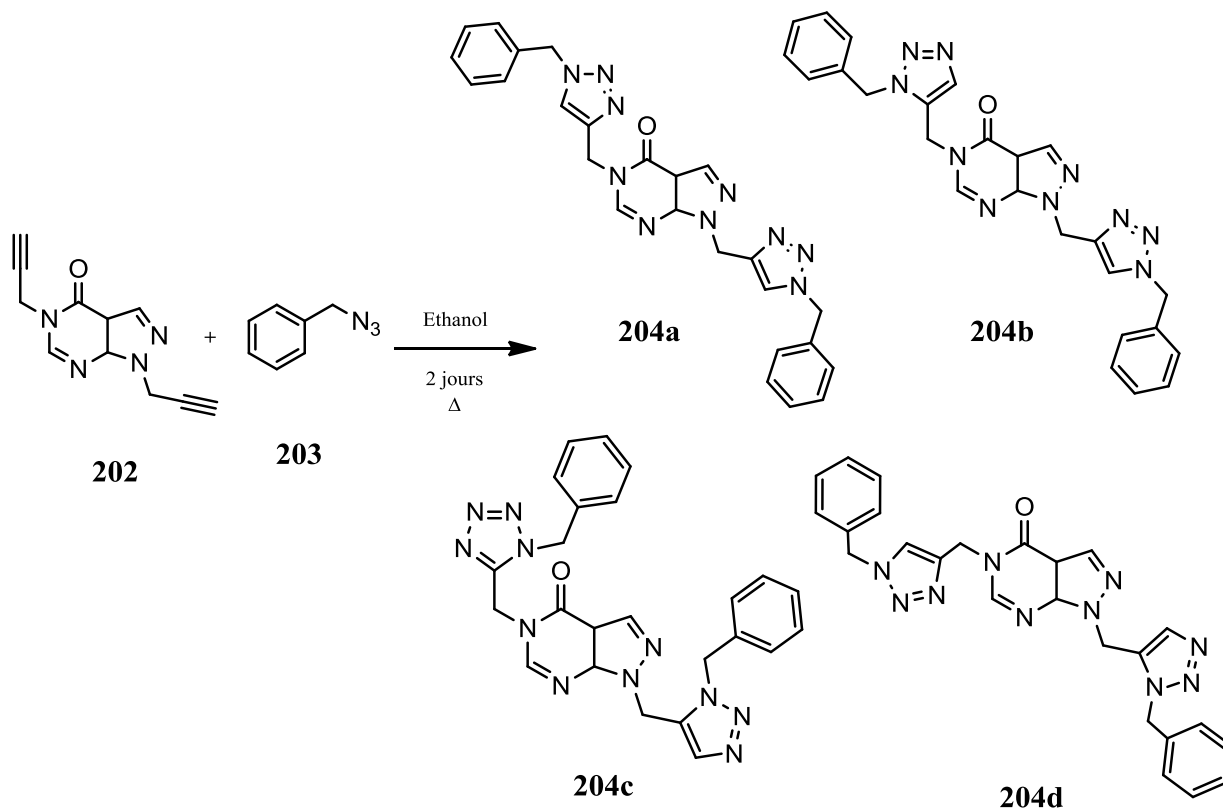


Schéma 73

Allard et al.[175], ont montré qu'un bloc constitutif de fullerène mono-adduit, portant un fragment alcyne **205** ainsi qu'une unité maléimide, peut être cliqué orthogonalement par des processus à la fois ou par un procédé utilisant l'azide de benzyle et le 1-octanéthiol dans des conditions simples et douces (Schéma 74). Cette nouvelle stratégie a ouvert la voie à la synthèse d'une vaste gamme de dérivés de fullerènes, développant un ensemble de réactions orthogonales.

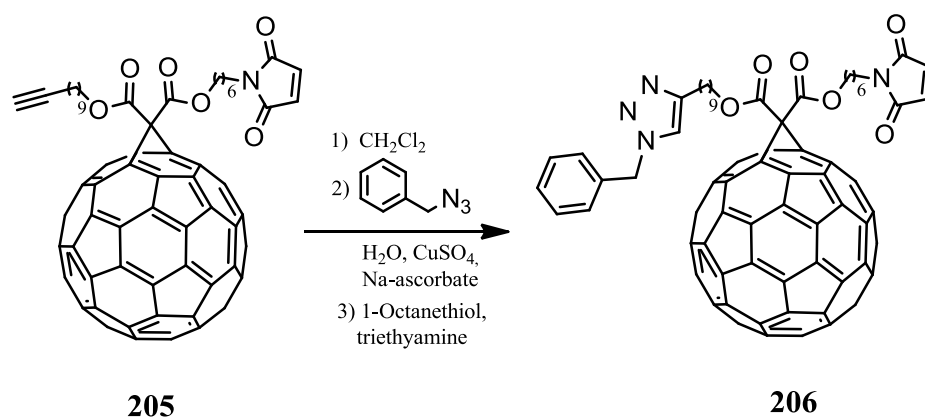


Schéma 74

Les triterpénoïdes pentacycliques **207** substitués par un groupe alcyne, ont été transformés, avec succès, en confirmés, selon une réaction de cycloaddition contenant le motif 1,2,3-triazole, par l'intermédiaire de Cu (I) (schéma 75). Les b-D-glucopyranosides **208**, contenant le 1,2,3-triazole généré, par la cycloaddition mettant en jeu les triterpénoïdes pentacycliques et les sucres azides, peuvent être utilisés comme agents antitumoraux.[176]

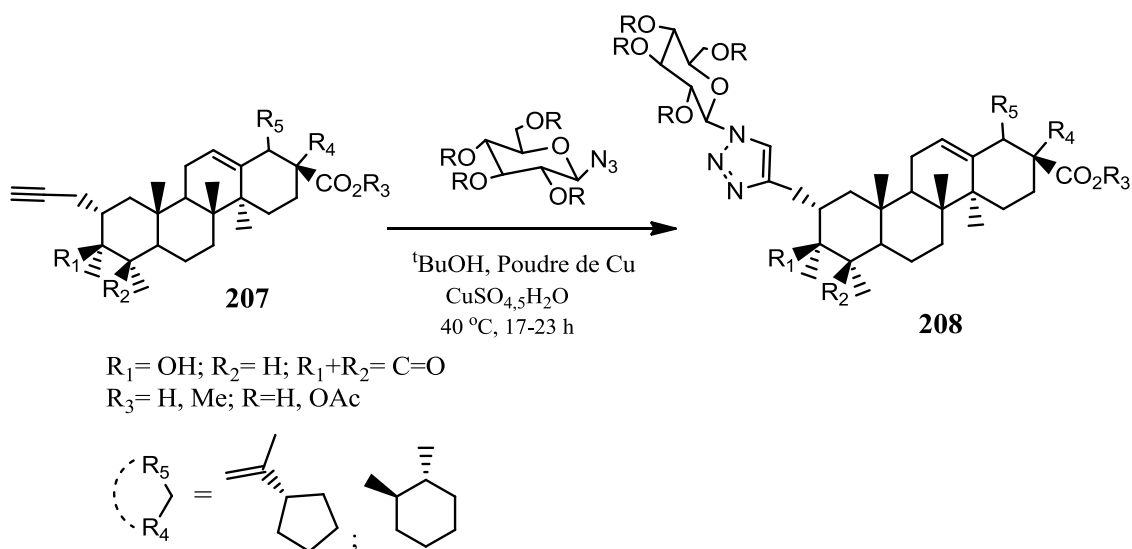


Schéma 75

Dans notre laboratoire Abd alahi et al.[169], ont décrits la préparation d'un mélange de dérivés de l'indazole régioisomères, contenant un motif 1,2,3 triazoliques 1,4 et 1,5 disubstitués séparables par chromatographie sur gel de silice. Pour obtenir exclusivement 1,2,3 triazoliques 1,4- disubstitués, **213-218**. Ils ont fait appel à la méthode "Click Chemistry", en faisant réagir les dipolarophile **209** et **210**, avec les azides **203**, **211** et **212** en présence de catalyseur de Cu(I). La méthode la plus couramment rencontrée nécessite l'introduction d'un agent réducteur en excès, généralement l'ascorbate de sodium, en présence d'un sel de cuivre (II) (CuSO₄), dans un mélange d'eau et d'éthanol (1 :1).

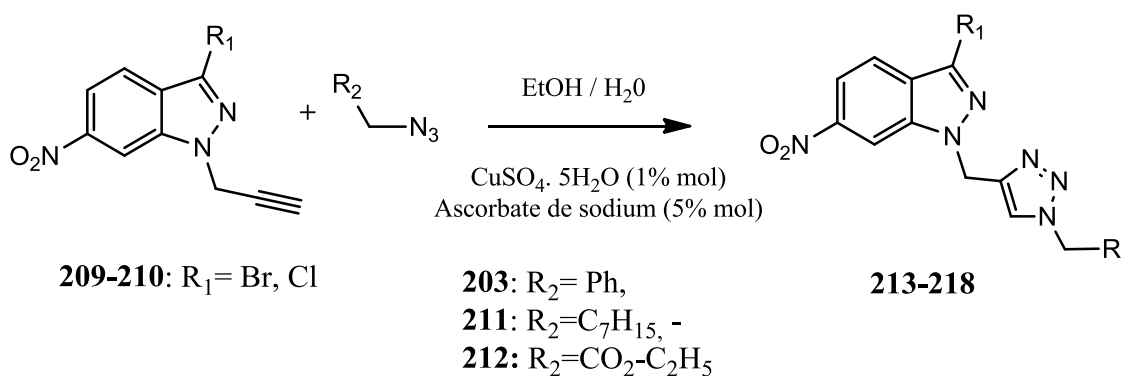


Schéma 76

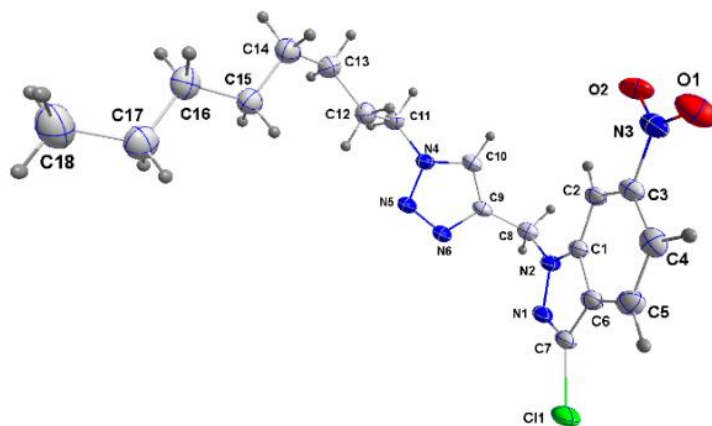


Figure 96 : ORTEP du composé 217

II.8. Condensation de dérivé N-propargyl-quinoléine avec les dérivés d'azides

Selon la réaction cycloaddition 1,3-dipolaire classique de Huisgen, nous avons fait réagir le 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de n-butyle **159** avec les azides **205**, **211** et **219** au reflux de l'éthanol, pendant 3 jours, nous avons obtenu un mélange de composés triazoliques **220a-222a** et **220b-222b**. Ces régioisomères ont été

séparés par chromatographie sur gel de silice. Pour confirmer les structures des régioisomères contenant les motifs 1,2,3 triazole-1,4 et 1,5- disubstitués, nous avons eu recours à la chimie-click (cycloaddition Azide-Alcyne catalysée par le Cu (I)), qui permet d'obtenir exclusivement les 1,2,3 triazole 1,4-disubstitués. La réaction est réalisée dans un milieu composé d'un mélange (1:1) d'eau et d'éthanol, en présence de sulfate de cuivre et d'ascorbate de sodium comme agent réducteur, à température ambiante. Les régioisomères 1,2,3 triazoliques 1,4-disubstitués avec des rendements de 82% à 85%. L'évolution des réactions a été suivie par l'utilisation de la chromatographie CCM.

Ainsi, la chimie click peut être considérée comme une méthode de synthèse univoque, permettant de déterminer les structures des régioisomères 1,2,3-triazoliques, obtenus lors de la cycloaddition 1,3 dipolaire de Huisgen.

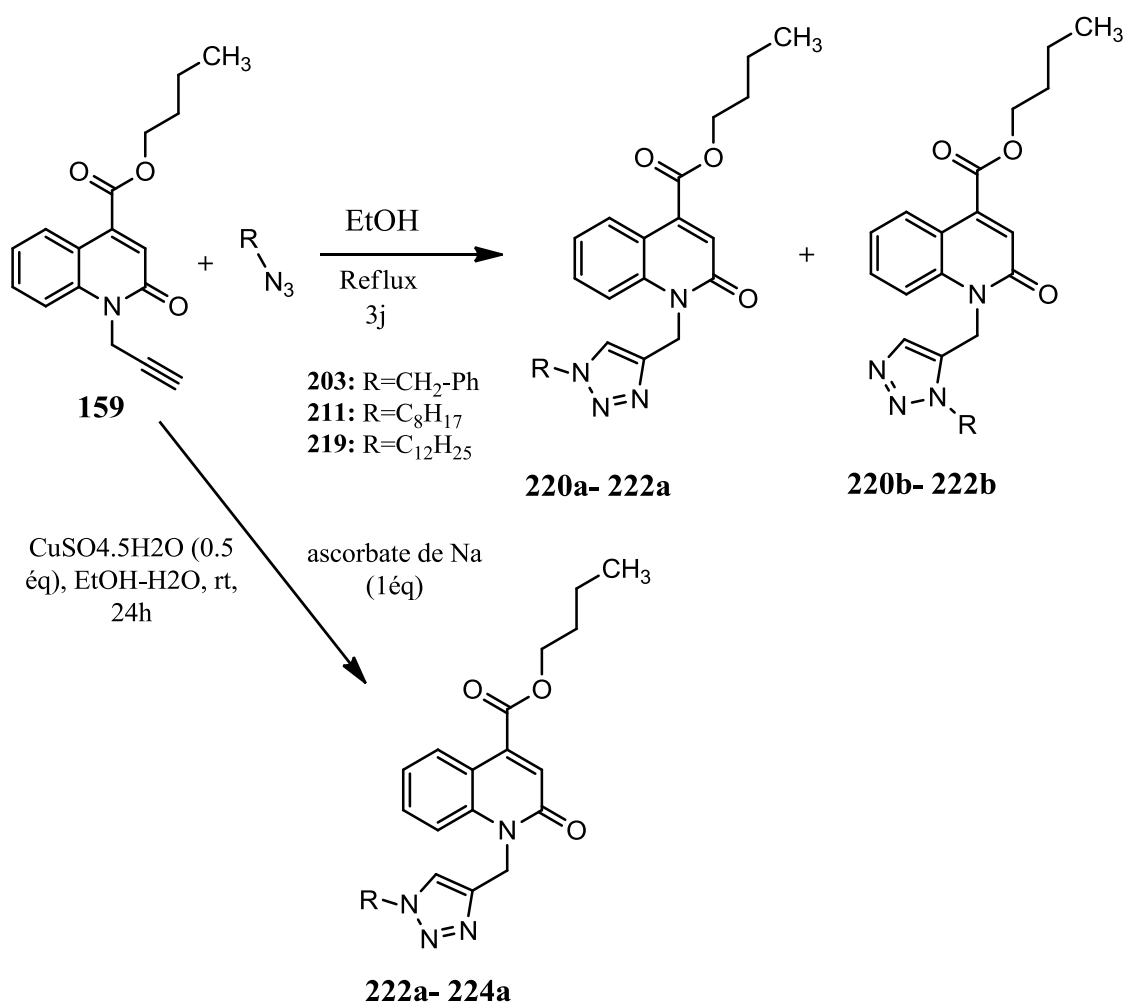


Schéma 77

Le tableau **14** : Rendements et points de fusion des produits synthétisés

| Composés | Radical « R » | Rendement % | point de fusion en °C |
|-------------|---------------------------------|-------------|-----------------------|
| 220a | CH ₂ -Ph | 71 | 115-116 |
| 220b | | 12 | 110 |
| 221a | C ₈ H ₁₇ | 69 | 100 |
| 221b | | 11 | 98-100 |
| 222a | C ₁₂ H ₂₅ | 75 | 105-107 |
| 222b | | 13 | 109-111 |

➤ Etude spectrale des composés **220a**, **220b**, **222a** et **222b**.

Les structures des deux régioisomères ont été établies également sur la base des données spectrales de RMN ¹H et ¹³C. Le spectre RMN du proton, pris dans le CDCl₃, des composés 220a et (**220b**) (Figure 101-104), présente en particulier:

* Deux singulets à 5.47 (**5.48**) et 5.60 (**5.83**) ppm attribuables aux deux protons des groupes méthylènes liés aux atomes d'azote triazolique et quinoléinique.

* Un singulet à 7.58 (**7.53**) ppm correspondant au proton triazolique.

* Un multiplet entre 7.25 et 8.33 (**6.96** et **8.32**) ppm relatif aux protons aromatiques.

Ces résultats confirment ceux observées dans la littérature qui montrent que le signal dû au proton triazolique en position 5 du noyau triazole est plus déblindé que celui relatif au proton en position 4 du 1,2,3-triazole.[177-180]

Les spectres de RMN ¹³C des composés 220a (**220b**) mettent en évidence, en particulier: les signaux relatifs aux groupes méthylènes liés aux atomes d'azote triazolique et quinoléinique, à 38.66 (**35.64**) et 54.33 (**52.27**) ppm.

* Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé 220a:

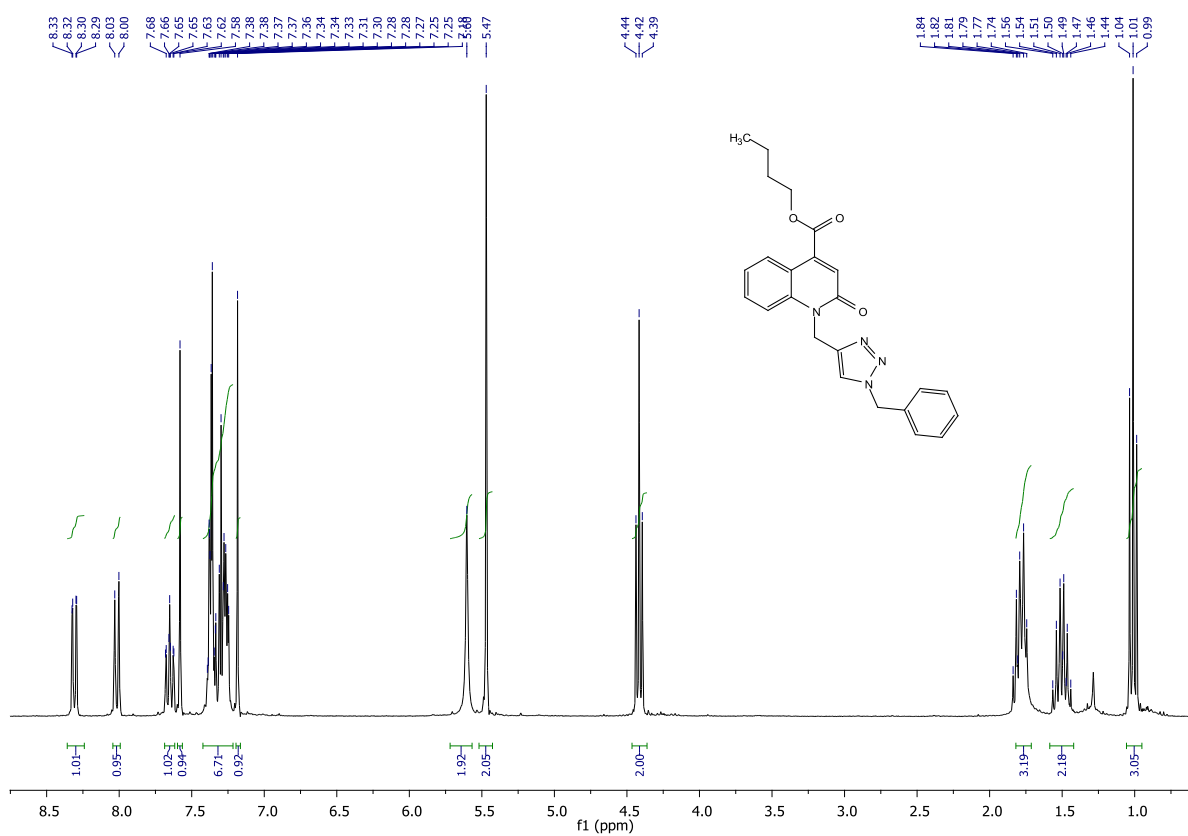


Figure 97: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) du composé 220a.

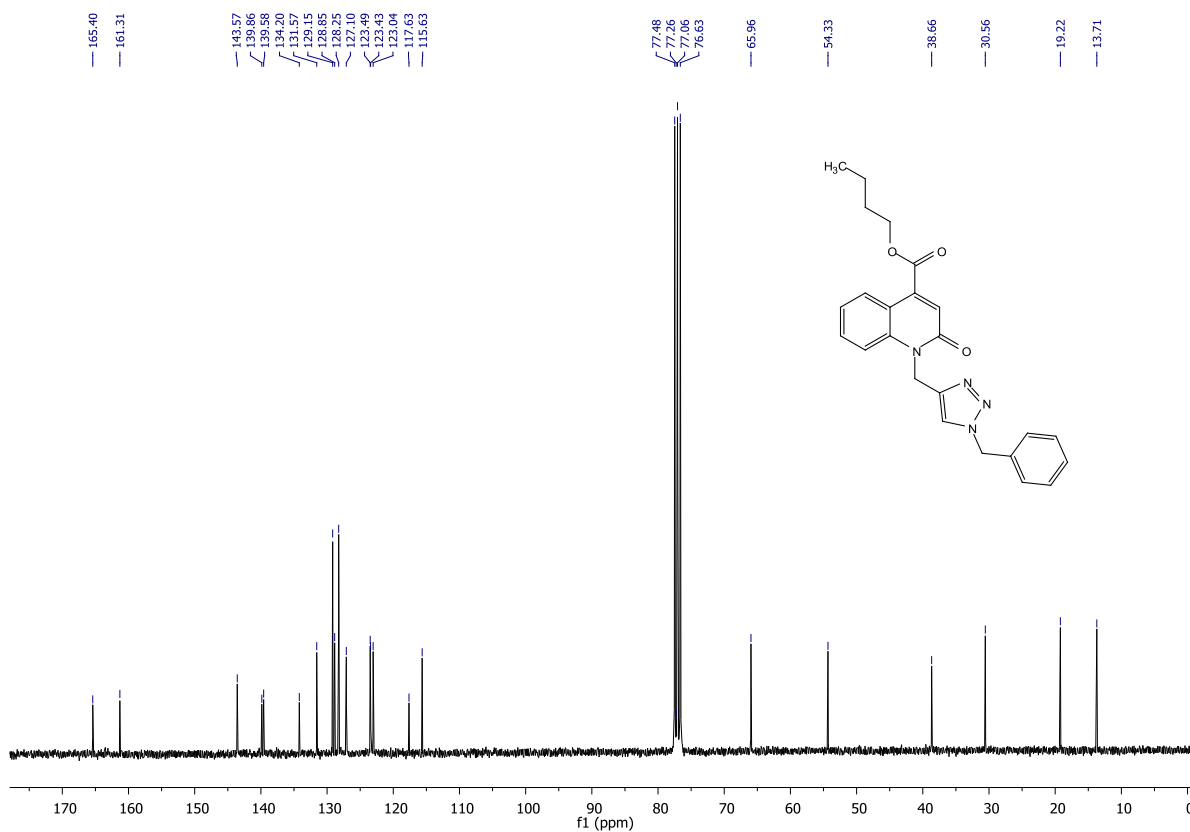


Figure 98: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) du composé 220a.

* Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé 220b:

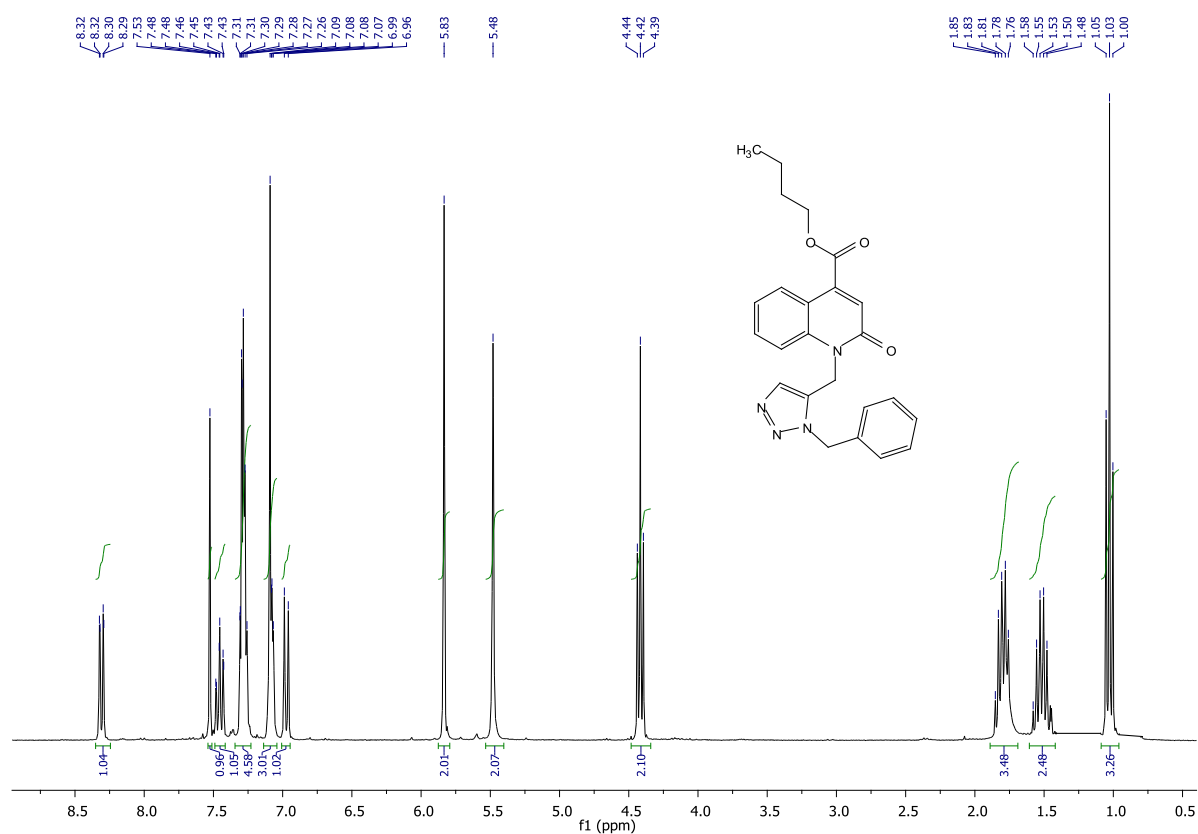


Figure 99: Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) du composé 220b.

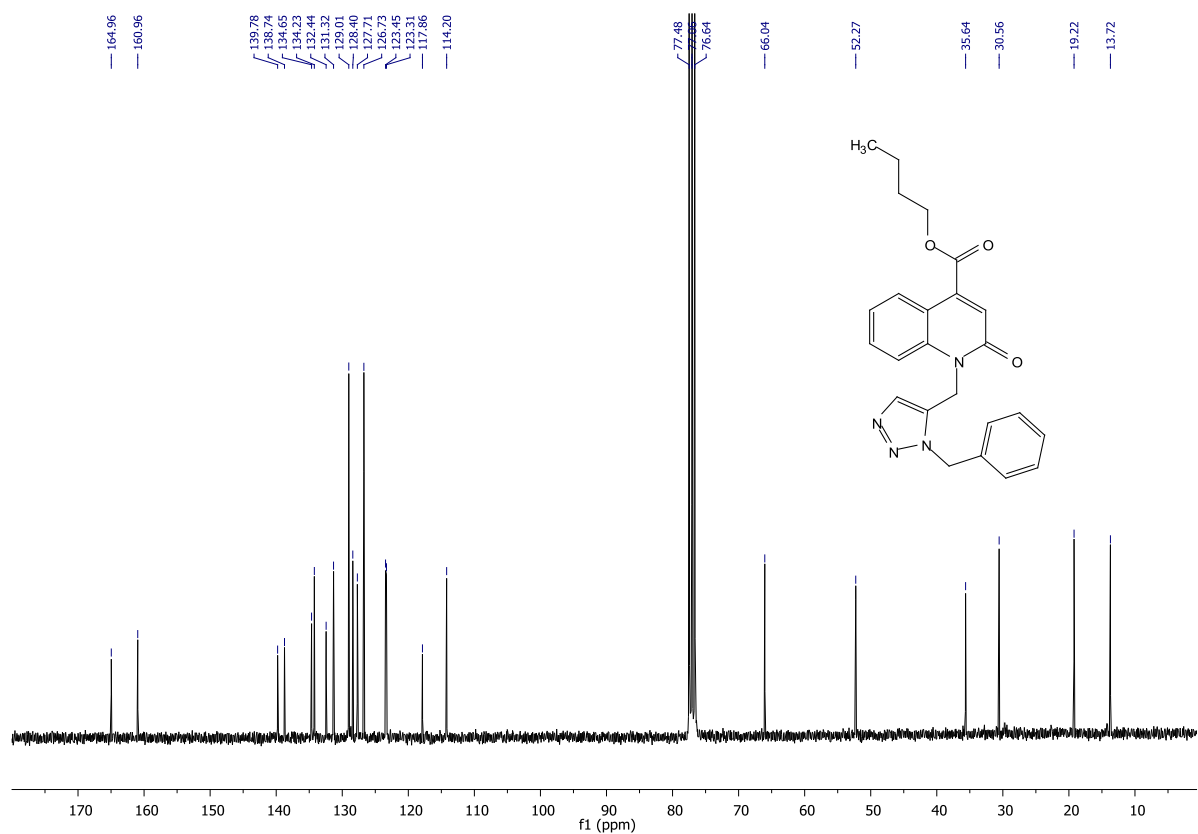


Figure 100: Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) du composé 220b.

De même, les structures des deux régioisomères 222a et (**222b**) (Figures 99-102) issus de la cycloaddition sont identifiés par leurs spectres RMN du proton, qui présentent, en particulier :

* un singulet à 5.62 et (**5.64**) ppm attribuables aux deux protons des groupes méthylènes liés à l'atome d'azote quinoléinique

* un triplet entre 0.88 et 0.92 (**0.88** et **0.93**) ppm attribuables aux trois protons des groupes méthyles de radical dodécyle.

* un triplet entre 4.26 et 4.31 (**4.42** et **4.46**) ppm attribuables aux deux protons des groupes méthylènes liés à l'atome d'azote triazolique dodécyle.

* Un singulet à 7.63 (**7.45**) ppm correspondant au proton triazolique.

Il est à noter que la RMN¹H, permet de différencier entre les deux isomères 1,4 et 1,5. En effet, le signal correspondant au proton triazolique en position 5 est plus déblindé que celui dû au proton triazolique en position 4 de l'hétérocycle à cinq chaînons..[177-180]

De même, le spectre de RMN¹³C du carbone des composés 222a (**222b**), réalisé dans le CDCl₃, révèle, en particulier, les signaux des deux groupes méthylènes liés aux atomes d'azote quinoléinique et triazolique, à 50.49 (**48.73**) et 38.72 (**35.67**) ppm.

*** Spectre RMN ¹H et RMN ¹³C du Composé 222a:**

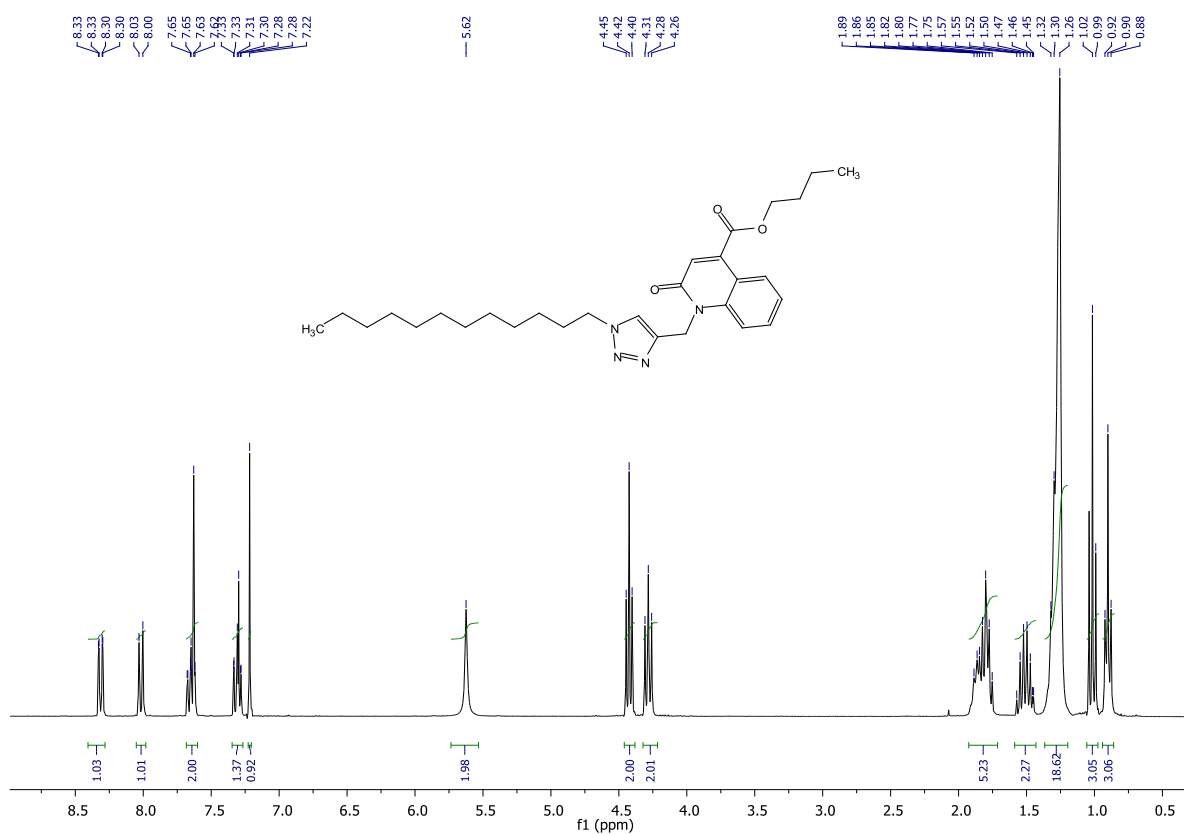


Figure 101: Spectre de RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) du composé 222a.

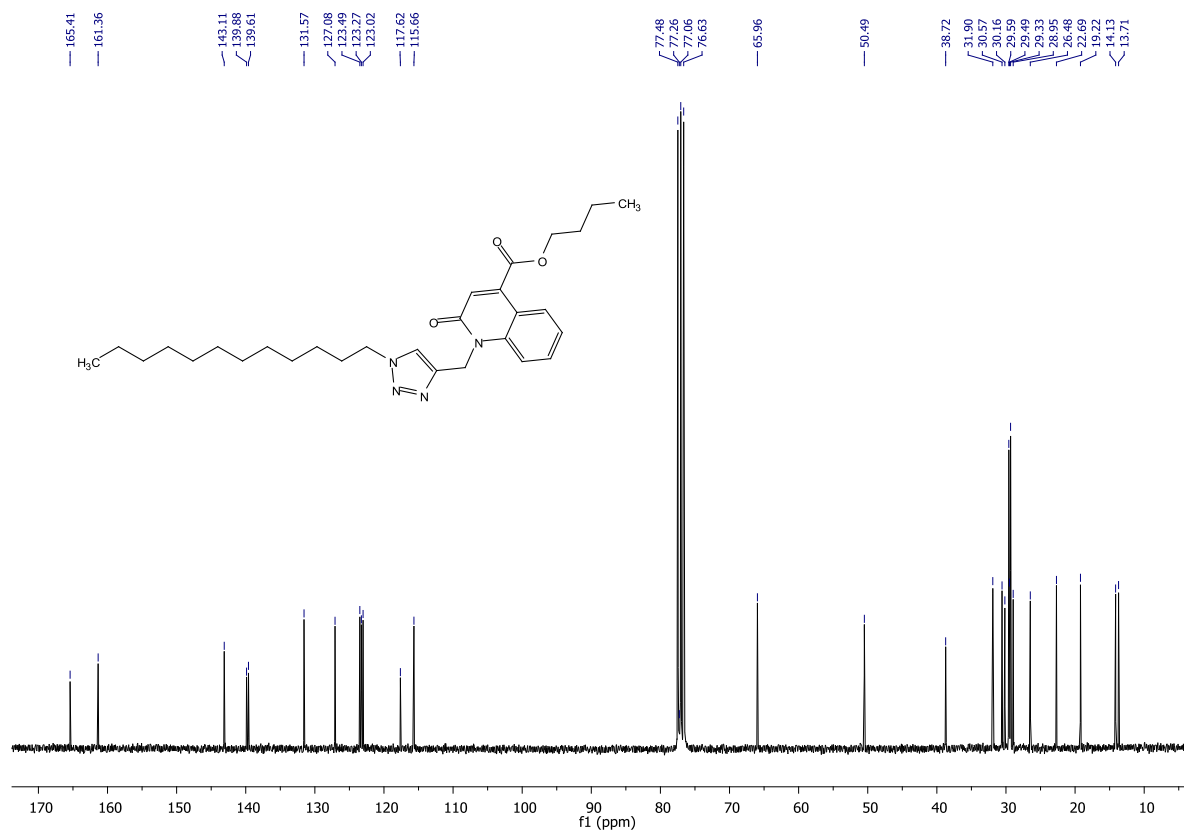


Figure 102: Spectre de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) du composé 222a.

III. Conclusion

Dans ce chapitre, il nous a été possible de préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques renfermant les motifs quinoléine, 1,2,3-triazole et isoxazoline, en utilisant la cycloaddition 1,3-dopolaire, en engageant par réaction avec différents nitriles oxydes et azides employés comme dipôles, et les composés **156** et **159** comme dipôlarophiles. La cycloaddition avec l'oxyde de nitrile a conduit à la formation de deux produits issus de l'implication d'un ou de deux groupes allyles. Une étude cristallographique par diffraction des rayons X du composé **193** nous a permis de confirmées aisément le cycloadduit isolé.

Pour la cycloaddition thermique avec les azides, la réaction conduit à un mélange de régioisomères triazoliques 1,4 et 1,5 disubstitués. La réaction de chimie "Click" a été également adoptée, conduisant exclusivement à la formation des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués et permettant, ainsi, de confirmer les structures des régioisomères 1,2,3 triazoliques obtenus lors de la cycloaddition de Huisgen.

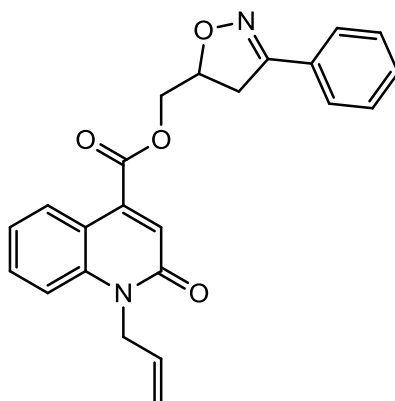
Partie Expérimentale

Condensation des arylnitriroxydes avec le dipôlarophile 156

Mode opératoire général :

A 0,3g de composé **156**, on ajoute 2,2 éq d'arylnitriroxyde **189a-f** dans 35ml de chloroforme, on laisse sous agitation forte, à une température de 0°C, et ajoute goutte à goutte 10 ml de l'hypochlorite de sodium NaOCl 24°. Après 2 jours d'agitation, on extrait la phase organique et la sèche sur Na₂SO₄. Après élimination du solvant, Les produits de réaction sont séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle (8 :2)).

1-allyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de 3-phényl-4,5-dihydroisoxazole-5- yle : 190



Poudre blanche

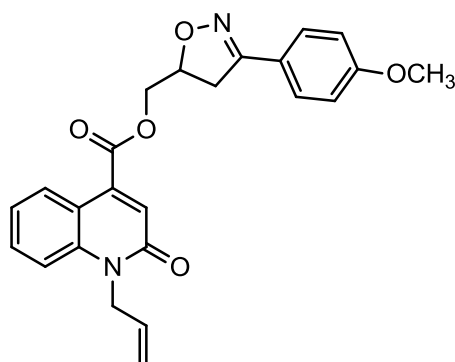
M=388.14g/mol

Rdt=18%, P_F (°C)= 150-152 (EtOH)

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.36 (dd, ³J = 8.2Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, CHar), 7.81 – 7.22 (m, 9H, CHar, CH), 6.08 – 5.84 (m, 1H, CH=CH₂), 5.27 (d, ³J_{trans} = 11.1Hz, 1H, CH₂=CH), 5.22 – 5.05 (m, 1H_{cis}, CH₂=CH ; 1H, CH_{isoxaz}), 5.04 – 4.93(d, ³J = 4.8Hz, 2H, NCH₂), 4.60 (d, ³J = 6.0Hz, 2H, OCH₂), 3.60 (dd, ²J = 16.8Hz, ³J = 10.8 Hz, 1H, CH_{2isoxaz}), 3.31 (dd, ²J = 16.8Hz, ³J = 7.1 Hz, 1H, CH_{2isoxaz}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δppm: 165.11(CO₂), 160.84(C=O), 156.32, 139.70, 138.48, 128.94 (Cq), 131.20, 130.46, 128.84, 127.18, 126.80, 124.54, 122.86, 115.24(CHAR), 117.41(CH_{2allyl}), 77.83(CH_{isoxaz}), 66.07(OCH₂), 44.93(NCH₂), 37.53(CH_{2isoxaz}).

1-allyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de 3- (4-méthoxyphényl) -4,5-dihydroisoxazole-5-yle : 191



Cristaux incolores

M=404.14g/mol

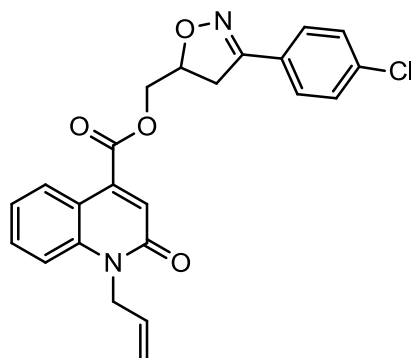
Rdt=13%, P_F (°C)= 146 (EtOAc-Hex)

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.36 (dd, ³J=8.2, ⁴J= 1.3 Hz, 1H, CHar), 7.64 – 6.95 (m, 8H, CHar, CH), 6.01 – 5.93 (m, 1H, CH=CH₂), 5.27 (d, ³J_{trans}= 11.12Hz, 1H, CH₂=CH), 5.24 – 5.09 (m, 1H_{cis}, CH₂=CH ; 1H, CH_{isoxaz}), 4.9 (d, ³J= 4.9 Hz, 2H, NCH₂), 4.58 (d, ³J= 6.3 Hz, 2H, OCH₂), 3.88(s, 3H, OCH₃), 3.57 (dd, ²J=16.8Hz, ³J=10.8 Hz, 1H, CH_{2isoxaz}), 3.27 (dd, ²J=16.8Hz, ³J=7.1 Hz, 1H, CH_{2isoxaz}).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ ppm: 165.02 (CO₂), 161.20, 160.08 (CO), 156.12, 139.70, 138.48, 128.74, 115.23 (Cq), 131.16, 127.16, 124.84, 122.88, 121.40, 114.13(CHar), 117.52(CH_{2allyl}), 77.82 (CH_{isoxaz}), 66.10(OCH₂), 55.10 (OCH₃), 45.10(NCH₂), 37.92 (CH_{2isoxaz}).

Spectre de masse: M+1 = 405

1-allyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de 3- (4-chlorophényl) -4,5-dihydroisoxazole-5-yle : 192



Cristaux incolores

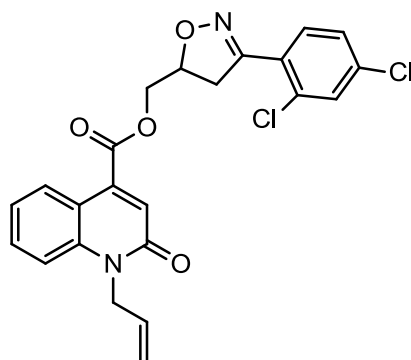
M=422.86g/mol

Rdt=14 %, P_F (°C)= 133-135(Et :OAc-Hex)

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.36 (dd, ³J = 8.2, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, CHar), 7.63 – 7.27 (m, 8H, CHar, CH), 6.01 – 5.94 (m, 1H, CH=CH₂), 5.28 (d, ³J_{trans} = 11.9 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.21 – 5.16 (m, 1H, CH_{isoxaz}), 5.12 (d, ³J_{cis} = 10.5 Hz, 1H, CH₂=CH), 4.9 (d, ³J = 4.9 Hz, 2H, NCH₂), 4.64-4.54 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, OCH₂), 3.74 (dd, ²J = 16.8, ³J = 10.8 Hz, 1H, CH_{2isoxaz}), 3.44 (dd, ²J = 16.8, ³J = 7.1 Hz, 1H, CH_{2isoxaz}).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm: 165.03 (CO₂), 160.89 (CO), 155.71, 139.83, 138.13, 136.82, 132.50, 117.32 (Cq), 131.35, 129.91, 127.27, 127.05, 127.01, 124.44, 122.74, 115.24 (CHar), 131.25(CH_{allyl}), 117.42 (CH_{2allyl}), 78.69 (CH_{isoxaz}), 66.04 (OCH₂), 44.95 (NCH₂), 39.78 (CH_{2isoxaz}).

1-allyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de (3- (2,4-dichlorophényl) -4,5-dihydroisoxazole-5-yle: 193



Cristaux jaunes

M=456.06g/mol

Rdt=19 %, P_F (°C)= 82(EtOAc-Hex)

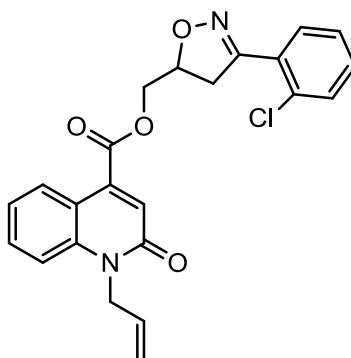
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.36 (dd, ³J = 8.2, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, CHar), 7.63 – 7.27 (m, 7H, CHar, CH), 6.01 – 5.94 (m, 1H, CH=CH₂), 5.28 (d, ³J_{trans} = 10.5 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.21 – 5.16 (m, 1H, CH_{isoxaz}), 5.12 (d, ³J_{cis} = 10.9 Hz, 1H, CH₂=CH), 4.9 (d, ³J = 4.8 Hz, 2H, NCH₂), 4.64-4.54 (d, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 3.74 (dd, ²J = 16.8, ³J = 10.8 Hz, 1H, CH_{2isoxaz}), 3.44 (dd, ²J = 16.8, ³J = 7.1 Hz, 1H, CH_{2isoxaz}).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δppm: 165.04 (CO₂), 160.79 (CO), 155.41, 139.73, 138.38, 136.62, 133.50, 130.48, 117.38 (Cq), 131.4, 127.57, 127.15, 127.02, 124.54, 122.84, 115.24(CHar), 131.21(CH_{allyl}), 117.41 (CH_{2allyl}), 78.66 (CH_{isoxaz}), 65.94 (OCH₂), 44.91 (NCH₂), 39.71 (CH_{2isoxaz}).

Spectre de masse: M+1 = 457

1-allyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de 3- (2-chlorophényl) -4,5-dihydroisoxazole-5-

yle: 194



Huileux

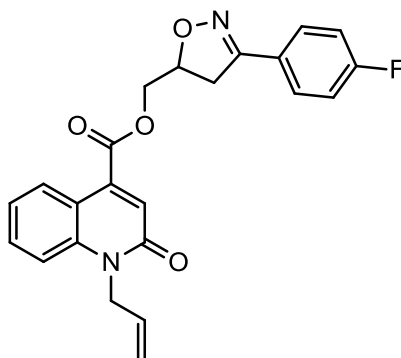
M=422.86g/mol

Rdt=10 %

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.36 (dd, ³J = 8.2Hz, ⁴J=1.3 Hz, 1H, CHar), 7.63 – 7.27 (m, 8H, CHar, CH), 6.01 – 5.94 (m, 1H, CH=CH₂), 5.28 (d, ³J_{trans}= 10.5Hz, 1H, CH₂=CH), 5.21 – 5.16 (m, 1H, CH_{isoxaz}), 5.12 (d, ³J_{cis}= 10.3Hz, 1H, CH₂=CH), 4.9 (d, ³J =5Hz, 2H, NCH₂), 4.64-4.54 (d, ³J= 8.9 Hz, 2H, OCH₂), 3.74 (dd, ²J = 16.8, ³J=10.8 Hz, 1H, CH_{2isoxaz}), 3.44 (dd, ²J = 16.8, ³J=7.1 Hz, 1H, CH_{2isoxaz}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δppm: 165.05 (CO₂), 160.79 (CO), 155.29, 139.55, 138.13, 136.62, 132.43, 117.39 (Cq), 131.33, 129.71, 127.37, 127.08, 127.02, 124.41, 122.73, 115.23(CHar), 131.24(CH_{allyl}), 117.43 (CH_{2allyl}), 78.68 (CH_{isoxaz}), 66. 01(OCH₂), 44.85 (NCH₂), 39.7(CH_{2isoxaz}).

1-allyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de 3- (4-fluorophényl) -4,5-dihydroisoxazole-5-yle: 195



Boudre blanche

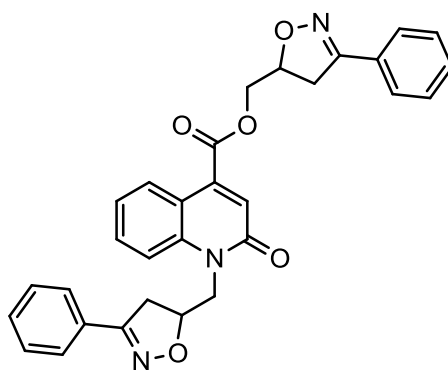
M=406.13g/mol

Rdt=11 %, P_F (°C)= 120 (EtOAc-Hex)

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.36 (dd, ³J = 8.2, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, CHar), 7.63 – 7.27 (m, 8H, CHar, CH), 6.01 – 5.94 (m, 1H, CH=CH₂), 5.28 (d, ³J_{trans} = 10.9 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.21 – 5.16 (m, 1H, CH_{isoxaz}), 5.12 (d, ³J_{cis} = 10.5 Hz, 1H, CH₂=CH), 4.9 (d, ³J = 5 Hz, 2H, NCH₂), 4.64-4.54 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H, OCH₂), 3.74 (dd, ²J = 16.8, ³J = 10.8 Hz, 1H, CH_{2isoxaz}), 3.44 (dd, ²J = 16.8, ³J = 7.1 Hz, 1H, CH_{2isoxaz}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δppm: 164.79 (CO₂), 162.33(CO), 160.43, 156.24, 139.88, 138.39, 125.77 (Cq), 131.38, 129.05, 128.94, 126.43, 122.69, 122.59, 116.32, 116.00, 115.92, 115.72, 115.63(CHar), 131.23 (CH_{allyl}), 117.41 (CH_{2allyl}), 78.09 (CH_{isoxaz}), 66.39 (OCH₂), 44.82(NCH₂), 38.32 (CH_{2isoxaz}).

2-oxo-1 – ((3-phényl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl) méthyl) -1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de 3-phényl-4,5-dihydroisoxazol-5-yle : 196



Poudre blanche

M=505.16g/mol

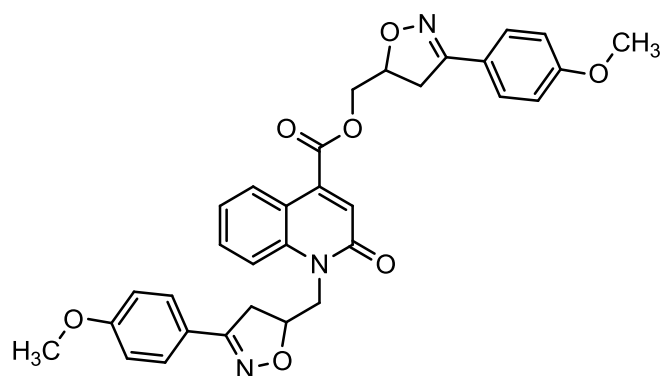
Rdt=63 %, P_F(°C)= 190 (DMF)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.13-7.29 (m, 14H, CHar), 7.03 (s, 1H, CH), 5.23 – 5.03 (m, 2H, CH_{isoxaz}), 4.69 – 4.40 (m, 4H, OCH₂, NCH₂), 3.71 – 3.52 (m, 2H, CH_{2isoxaz}), 3.40 (m, 2H, CH_{2isoxaz}).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δppm: 164.81(CO₂), 160.49(C=O), 157.09, 156.70, 139.97, 139.47, 130.11, 129.23, 129.15, 116.43 (Cq) 131.32, 130.09, 128.73, 126.67, 126.63, 126.44, 122.68, 122.55, 115.89 (CHar), 78.10, 77.87 (CH_{isoxaz}), 66.43 (OCH₂), 45.03(NCH₂), 38.19, 36.77(CH_{2isoxaz}).

1 - ((3- (4-méthoxyphényl) -4,5-dihydroisoxazol-5-yl) méthyl) -2-oxo-1 , 2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de 3- (4-méthoxyphényl) -4,5-dihydroisoxazole-5-yle :

197



Poudre blanche

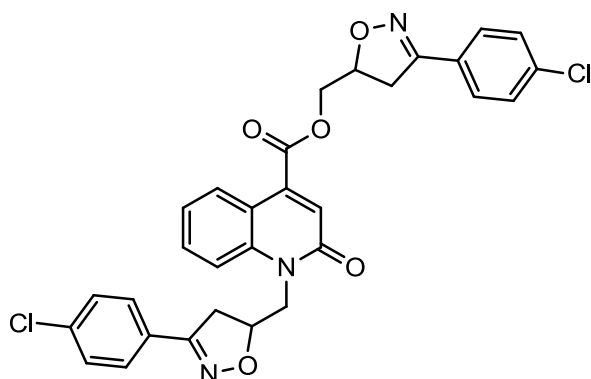
M=567.20g/mol

Rdt=56 %, P_F (°C)= 198 (DMF)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δppm : 8.07-6.97 (m, 13H, CHar, CH), 5.09 – 4.98 (m, 2H, CH_{isoxaz}), 4.48 (m, 4H, OCH₂, NCH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, NCH₃) 3.53-3.24 (m, 4H, CH_{2isoxaz}).

RMN ¹³C (151 MHz, DMSO-d₆) δppm: 165.38(CO₂), 161.27, 161.23, 160.97(CO), 157.12, 156.73, 140.47, 139.98, 128.86, 116.89, 116.54 (Cq), 131.91, 128.80, 126.99, 123.25, 123.12, 122.13, 122.06, 114.77, 114.76 (CHar), 78.20, 78.00 (CH_{isoxaz}), 67.01(OCH₂), 55.85, 55.84 (OCH₃), 45.51(NCH₂), 38.89, 37.47(CH_{2isoxaz}).

1 - (((3- (4-chlorophényl) -4,5-dihydroisoxazol-5-yl) méthyl) -2-oxo-1 , 2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de 3- (4-chlorophényl) -4,5-dihydroisoxazol-5-yle: 198



Poudre blanche

M=575.10g/mol

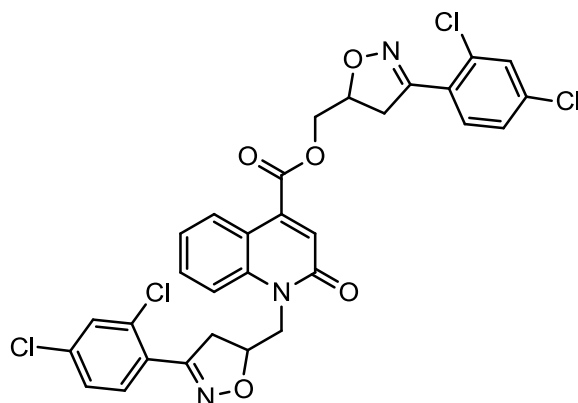
Rdt= 61%, P_F (°C)= 222 (DMF)

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δppm : 8.07 -7.24 (m, 12H, CHar), 6.96 (s, 1H, CH), 5.15 – 5.00 (m, 2H, CH_{isoxaz}), 4.64 – 4.33 (m, 4H, OCH₂, OCH₂), 3.63 –3.25 (m, 4H, CH_{2isoxaz}).

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 165.32 (CO_2), 160.95 (CO), 156.92, 156.55, 140.45, 139.90, 135.29, 135.27, 131.96, 131.93, 116.88 (Cq), 131.91, 129.44, 129.43, 129.00, 128.95, 128.62, 128.52, 126.97, 123.28, 123.12, 116.53 (CHar), 78.86, 78.70($\text{CH}_{\text{isoxaz}}$), 66.97(OCH_2), 45.45 (NCH_2), 38.51, 37.03($\text{CH}_{2\text{isoxaz}}$).

1 - ((3- (2,4-dichlorophényl) -4,5-dihydroisoxazol-5-yl) méthyl) -2 -oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de 3- (2,4-dichlorophényl) -4,5-dihydroisoxazol-5-yle:

199



Poudre jaune

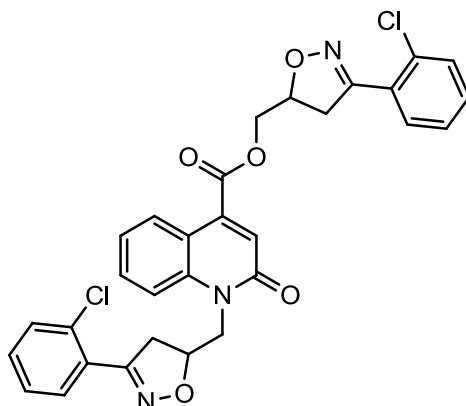
M=645.02 g/mol

Rdt= 59%, P_F ($^{\circ}\text{C}$)= 171-173 (DMF)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.10-.29 (m, 10H, CHar), 7.03 (s, 1H), 5.33 – 5.04 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{isoxaz}}$), 4.59 (m, 4H, OCH_2 , NCH_2), 3.83 – 3.34 (m, 4H, $\text{CH}_{2\text{isoxaz}}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 165.32 (CO_2), 161.09 (CO), 156.89, 156.51, 140.42, 139.82, 135.28, 135.23, 131.92, 131.89, 116.83 (Cq), 131.90, 129.41, 129.45, 129.08, 128.91, 128.63, 128.54, 126.96, 123.27, 123.11, 116.55 (CHar), 78.88, 78.71($\text{CH}_{\text{isoxaz}}$), 66.96(OCH_2), 45.43 (NCH_2), 38.52, 37.05($\text{CH}_{2\text{isoxaz}}$).

1 - (((3- (2-chlorophényl) -4,5-dihydroisoxazol-5-yl) méthyl) -2-oxo-1 , 2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de 3- (2-chlorophényl) -4,5-dihydroisoxazol-5-yle: 200



Poudre jaune

M=575.10 g/mol

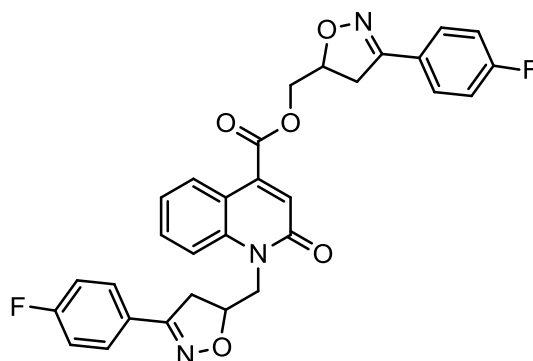
Rdt= 54 %, P_F (°C)= 64 (EtOAc-Hex)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δppm : 8.16 – 7.29 (m, 12H, CHar), 7.03 (s, 1H, CH), 5.33 – 5.04 (m, 2H, CH_{isoxaz}), 4.59 (m, 4H, OCH₂, NCH₂), 3.83 – 3.34 (m, 4H, CH_{2isoxaz}).

RMN ¹³C (151 MHz, DMSO-d₆) δppm: 165.69 (CO₂), 160.99 (CO), 156.93, 156.63, 140.49, 139.89, 135.22, 135.25, 131.96, 131.93, 116.86 (Cq), 131.93, 129.44, 129.43, 129.05, 128.93, 128.62, 128.52, 126.96, 123.27, 123.16, 116.56 (CHar), 78.87, 78.74(CH_{isoxaz}), 66.96(OCH₂), 45.47 (NCH₂), 38.53, 37.06(CH_{2isoxaz}).

Spectre de masse: M+1 = 576

1 - (((3- (4-fluorophényl) -4,5-dihydroisoxazol-5-yl) méthyl) -2-oxo-1 , 2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de 3- (4-fluorophényl) -4,5-dihydroisoxazol-5-yle: 201



Poudre blanche

M=543.16 g/mol

Rdt= 66 %, P_F (°C)= 202(DMF)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13-7.63 (m, 12H, CHar), 7.01 (s, 1H, CH), 5.14 (m, 2H, CH_{isoxaz}), 4.72 – 4.39 (m, 4H, OCH₂, NCH₂), 3.74 – 3.09 (m, 4H, CH_{2isoxaz}).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ 164.79(CO₂), 162.33(CO), 160.48, 160.42, 156.28, 155.91, 139.88, 139.39, 125.77, (Cq), 131.38, 129.05, 128.94, 126.43, 122.69, 122.59, 116.00, 115.92, 115.72, 115.63(CHar), 78.09, 77.93 (CHisoxaz), 66.41(OCH₂, 44.92(NCH₂), 36.69, 35.77(CH_{2isoxaz}).

Spectre de masse: M+1 = 544

Condensation de la N-propargylquinoléine

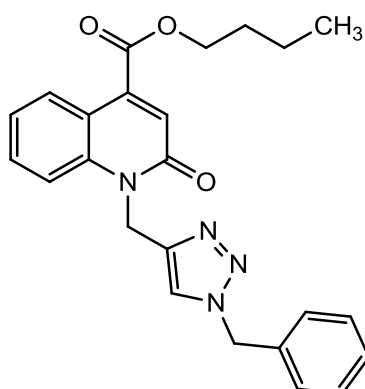
Mode opératoire général (cycloaddition classique) :

Dans un ballon contenant 35 ml d'éthanol absolu on place 0.4g de **161** et 1.3 équivalent des azides **203**, **211** et **219**, le mélange est porté à reflux pendant 3 jours. La réaction conduit à un mélange des régioisomères 1,4 et 1,5. Ce dernier est chromatographié sur gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle : 80 /20).

Mode opératoire général (chimie de click):

Dans un ballon, on dissout 0.3g de **161** et 1,2 éq d'arylazide **205**, **213** et **221** dans 15 ml d'éthanol à température ambiante. On rajoute 0,5 éq de CuSO₄ et 1 éq d'Ascorbate de sodium dissous dans 7 ml d'eau distillée. On laisse agiter pendant 24h ; la réaction est suivie par CCM; on purifie le brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice.

1 - ((1-benzyl-1H-1,2,3-triazole-4-yl) méthyl) -2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de n-butyle: 220a



Poudre blanche

M=416.16g/mol (EtOAc-Hex)

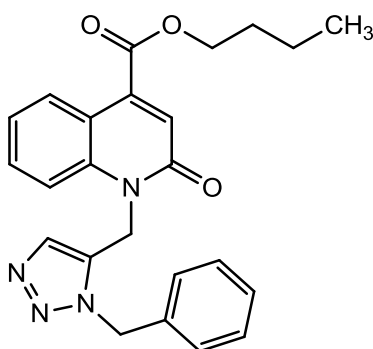
Rdt=71% (Cycloaddition classique)

Rdt=82% (chimie de click)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.31 (dd, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.4$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H), 7.65 (m, 1H, CH_{ar}), 7.58 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 7.42 – 7.22 (m, 7H, CH_{ar}), 7.18 (s, 1H, CH), 5.60, 5.47 (s, 4H, NCH_2), 4.42 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, OCH_2), 1.82 – 1.71 (m, 2H, CH_2), 1.59 – 1.42 (m, 2H, CH_2), 1.01 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165.40 (CO_2), 161.31 ($\text{C}=\text{O}$), 143.57, 139.86, 139.58, 134.20, 117.63 (C_q), 131.57, 129.15, 128.85, 128.25, 127.10, 123.49, 123.43, 123.04, 115.63 (CH_{ar}), 65.96 (OCH_2), 54.33, 38.66 (NCH_2), 30.56, 19.22 (CH_2), 13.71 (CH_3).

1 - ((1-benzyl-1H-1,2,3-triazole-5-yl) méthyl) -2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de n-butyle: 220b



Poudre blanche ;

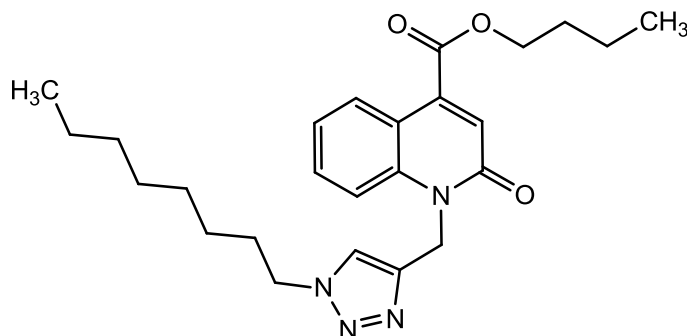
M=416.16g/mol

Rdt=12%, P_F ($^{\circ}\text{C}$)= 110 (EtOAc-Hex)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.31 (dd, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.53 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 7.49 – 6.97 (m, Hz, 9H, CH_{ar} , CH), 5.83, 5.48 (s, 4H, NCH_2), 4.42 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, OCH_2), 1.89 – 1.69 (m, 2H, CH_2), 1.53 (m, 2H, CH_2), 1.03 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 164.96 (CO_2), 160.96 ($\text{C}=\text{O}$), 139.78, 138.74, 134.65, 132.44, 117.86 (C_q) 134.23, 131.32, 129.01, 128.40, 127.71, 126.73, 123.45, 123.31, 114.20 (CH_{ar}), 66.04 (OCH_2), 52.27, 35.64 (NCH_2), 30.56, 19.22 (CH_2), 13.72 (CH_3).

1 - ((1-octyl-1H-1,2,3-triazole-4-yl) méthyl) -2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de n-butyle : 221a



Poudre blanche

M=438.26g/mol

P_F (°C)= 100(EtOAc-Hex)

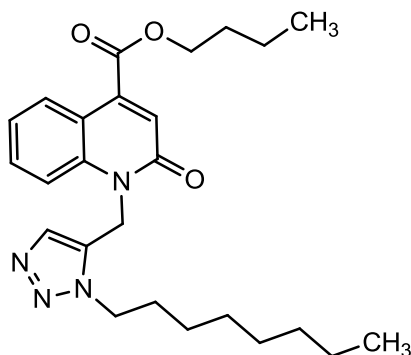
Rdt=69% cycloaddition classique)

Rdt=83% (chimie de click)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8.31 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, CHar), 8.02 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, CHar), 7.67 – 7.27(m, 3H, CHar, CH_{triazole}), 7.21 (s, 1H, CH), 5.61 (s, 2H, NCH₂), 4.43 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H, OCH₂), 4.27 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, NCH₂), 1.91 – 1.20 (m, 16H, CH₂), 1.01 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 0.94 (t, ³J = 6.7 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 165.41 (CO₂), 161.36 (C=O), 143.11, 139.88, 139.61, 117.62 (Cq) 131.57, 127.08, 123.49, 123.27, 123.02, 115.66 (CHar), 65.98 (OCH₂), 50.45, 38.70(NCH₂), 31.90, 30.57, 30.16, 29.19, 28.95, 26.48, 22.69, 19.22(CH₂), 14.12, 13.71(CH₃).

1 - ((1-octyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl) méthyl) -2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de n-butyle: 221b



Poudre blanche

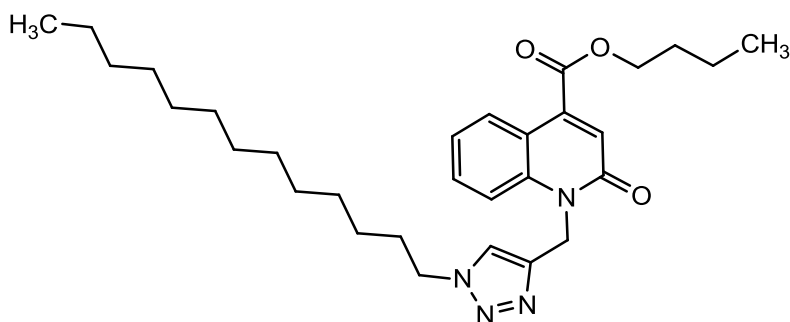
M=438.26g/mol

Rdt=11% P_F (°C)= 98-100 (EtOAc-Hex)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (dd, ³J=8.4, ⁴J=1.5 Hz, 1H, CHar), 7.66 – 7.55 (m, 1H, CHar), 7.46 (s, 1H, CH_{triazole}), 7.41 – 7.32 (m, 2H, CHar), 7.24 (s, 1H, CH), 5.64 (s, 2H, NCH₂), 4.58 – 4.48 (t, ³J=6.7 Hz, 2H, OCH₂), 4.44 (t, ³J=6.6 Hz, 2H, OCH₃), 1.84 – 1.23 (m, 16H, CH₂), 1.02 (t, ³J=7.4 Hz, 3H, CH₃), 0.92 (t, ³J=6.7 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165.07(CO₂), 161.02(C=O), 140.16, 139.00, 131.76, 131.76, 117.95 (Cq) 133.47, 131.59, 127.91, 123.52, 123.43, 131.76, 114.41(CHar), 66.16 (OCH₂), 48.73, 35.67 (NCH₂), 31.92, 30.56, 30.41, 29.63, 29.54, 29.44, 29.36, 29.12, 26.63, 22.70, 19.22, 14.14 (CH₂), 114.14, 13.71(CH₃).

1 - ((1-dodécyl-1H-1,2,3-triazole-4-yl) méthyl) -2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de n-butyle: 222a



Poudre blanche

M=494.33g/mol

P_F (°C)= 105-107(EtOAc-Hex)

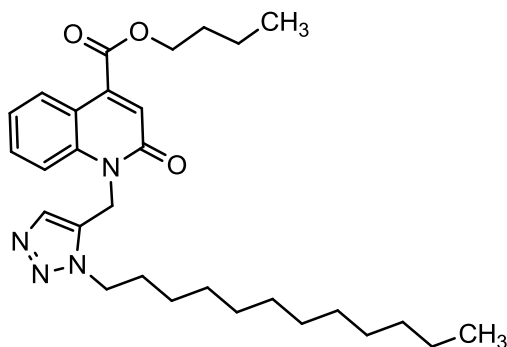
Rdt=75% (cycloaddition classique)

Rdt=85% (chimie de click)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8.31 (dd, ³J=8.2Hz, ⁴J=1.3 Hz, 1H, CHar), 8.02 (dd, ³J=8.5 Hz, ⁴J=1.3 Hz, 1H, CHar), 7.58 (s, 1H, CH_{triazole}), 7.68 – 7.27 (m, 2H, CHar), 7.22 (s, 1H, CH), 5.62 (s, 2H, NCH₂), 4.42 (t, ³J=6.6 Hz, 2H, OCH₂), 4.28 (t, ³J=7.4 Hz, 2H, NCH₂), 1.92 – 1.20 (m, 24H, CH₂), 1.00 (t, ³J=7.4 Hz, 3H, CH₃), 0.90 (t, ³J=6.7 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 165.41 (CO₂), 161.36 (C=O), 143.11, 139.88, 139.61, 117.62 (Cq) 131.57, 127.08, 123.49, 123.27, 123.02, 115.66 (CHar), 65.96 (OCH₂), 50.49, 38.72(NCH₂), 31.90, 30.57, 30.16, 29.59, 29.49, 29.33, 28.95, 26.48, 22.69, 19.22(CH₂), 14.13, 13.71(CH₃).

1 - ((1-dodécyl-1H-1,2,3-triazole-5-yl) méthyl) -2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de n-butyle: 222b



Poudre blanche

M=494.33g/mol

Rdt=13%, P_F (°C)= 109-111 (EtOAc-Hex)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (dd, ³J = 8.4, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CHar), 7.66 – 7.57 (m, 1H, CHar), 7.45 (s, 1H, CH_{triazole}), 7.40 – 7.31 (m, 2H, CHar), 7.23 (s, 1H, CH), 5.64 (s, 2H, NCH₂), 4.58 – 4.48 (t, ³J = 6.7 Hz, 2H, OCH₂), 4.44 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H, NCH₂), 1.84 – 1.24 (m, 24H, CH₂), 1.02 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 0.91 (t, ³J = 6.7 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165.07(CO₂), 161.02(C=O), 140.16, 139.00, 131.76, 131.76, 117.95 (Cq) 133.47, 131.59, 127.91, 123.52, 123.43, 131.76, 114.41(CHar), 66.16 (OCH₂), 48.73, 35.67 (NCH₂), 31.92, 30.56, 30.41, 29.63, 29.54, 29.44, 29.36, 29.12, 26.63, 22.70, 19.22, 14.14 (CH₂), 14.14, 13.71(CH₃).

Partie II

Chapitre I : Evaluation de l'activité antibactérienne de quelques dérivés de l'acide-2-oxo-1,2- dihydroquinoléine-4-carboxylate

I. Introduction

Une bactérie est une cellule vivante constituée d'un fluide appelé cytoplasme entouré d'une membrane cellulaire et d'une paroi cellulaire. Une bactérie contient de l'ADN dans le cytoplasme sous la forme d'un chromosome. Bien qu'une bactérie ne possède qu'un chromosome, elle peut en avoir d'autres, des éléments d'ADN plus petits appelés plasmides. Le chromosome d'une bactérie n'est jamais entouré d'une membrane nucléaire et ce fait définit une bactérie comme un procaryote. Les organismes dont l'ADN est situé dans un noyau entouré d'une membrane nucléaire sont appelés eucaryotes. Une bactérie a également des ribosomes dans le cytoplasme. Les ribosomes sont impliqués dans la fabrication des protéines.

Ainsi, afin de valoriser certains dérivés de la quinoléine préparés précédemment, il nous a paru intéressant d'étudier leur sensibilité antimicrobienne sur des souches bactériennes pathogènes. En effet, il a été montré que les dérivés de la quinoléine ont une activité antibactérienne [181-185].

Escherichia coli est une bactérie que l'on trouve couramment dans les intestins de l'homme et d'autres animaux à sang chaud. Bien que la plupart des souches soient inoffensives, certaines peuvent provoquer des maladies d'origine alimentaire graves. L'infection à *E. coli* se transmet généralement par la consommation d'eau ou d'aliments contaminés, tels que des produits carnés insuffisamment cuits et du lait cru.

Les symptômes de la maladie comprennent les crampes abdominales et la diarrhée, qui peuvent être sanglantes. De la fièvre et des vomissements peuvent également se produire. La plupart des patients se rétablissent dans les 10 jours, bien que dans quelques cas, la maladie puisse mettre la vie en danger.

Pseudomonas aeruginosa est une "bactérie de pus bleu-vert" polyvalente qui infecte de manière opportuniste les personnes, en particulier les immunodéprimés. Les *pseudomonas* causent rarement l'infection chez les personnes en bonne santé, mais il s'agit d'une cause majeure d'infections nosocomiales contractées à l'hôpital. Il a tendance à infecter les personnes atteintes d'immunodéficience ou de brûlures et celles ayant une sonde à demeure ou un respirateur. L'infection par les *pseudomonas* peut entraîner des infections des voies urinaires, une sepsie (infection du flux sanguin), une pneumonie, une pharyngite et de nombreux autres problèmes médicaux. *Pseudomonas* colonise les poumons des patients atteints de fibrose kystique (FK) et contribue à la maladie pulmonaire progressive et chronique et au taux de mortalité de la FK.

Staphylococcus aureus est une bactérie à Gram positif que l'on trouve sur la peau et dans les voies nasales d'environ un quart des humains. C'est un anaérobie facultatif, ce qui signifie qu'il peut produire de l'énergie (et ainsi survivre) en présence ou en l'absence d'oxygène. C'est également l'agent causal de nombreuses maladies de la peau et d'autres maladies dont il sera question plus tard. Les infections causées par *S. aureus* sont souvent appelées infections à staphylocoques. En dépit de sa capacité à produire des affections de la peau dégoûtantes, il s'agit en fait d'un petit insecte fascinant, adaptatif, qui ne cause pas souvent d'infections mortelles.

Streptococcus est souvent associé au genre *Leuconostoc* car leurs caractéristiques sont très proches et difficilement différenciables encore aujourd'hui. Le genre *Streptococcus* tire son nom du grec *strepto*.

II. Antibiotiques

Les antibiotiques sont des substances qui inhibent ou même détruisent spécifiquement les bactéries sans être toxiques pour l'hôte. Ils peuvent avoir une action toxique directe : bactéricide, ou empêcher le développement des microorganismes : action bactériostatique. Le but du traitement étant d'aider le système immunitaire à éliminer les bactéries pathogènes de l'organisme malade

II.1. Paramètres d'activité d'un antibiotique

L'activité d'un antibiotique sur le germe peut être définie par différentes méthodes connues:

1. Le spectre d'activité
2. La concentration minimale inhibitrice (CMI)
3. La concentration minimale bactéricide (CMB) ou la concentration létale minimale (CML)
4. L'index thérapeutique sérique
5. Le temps d'antibiotique utile.

La CMI: concentration minimale inhibitrice étant la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne après 18 heures d'incubation à 37°C, cette valeur caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique.

II.2. Mode d'action d'un antibiotique

Cinq mécanismes fondamentaux de l'action des antibiotiques contre les cellules bactériennes :

1. Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire (mécanisme le plus courant)

2. Inhibition de la synthèse des protéines (traduction) (deuxième classe en importance)
3. Altération des membranes cellulaires
4. Inhibition de la synthèse d'acide nucléique
5. Activité antimétabolite

1. Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire

Bêta-lactamines ---> Inhibition de la synthèse du peptidoglycane (bactéricide)

Résistance --->

- (1) ne parvient pas à traverser la membrane (grammes négatifs)
- (2) ne parvient pas à se lier à des PBP modifiés
- (3) hydrolyse par les bêta-lactamases

Vancomycine ---> Interrompt la réticulation du peptidoglycane

Résistance ---> (1) ne parvient pas à traverser la membrane externe gram négatif (trop grande)

(2) certains résistants intrinsèques (extrémité pentapeptidique)

Bacitracine ---> Interrompt le mouvement des précurseurs du peptidoglycane (usage topique)

Résistance ---> ne parvient pas à pénétrer dans la cellule

Agents antimycobactériens ---> perturbé la synthèse de l'acide mycolique ou de l'arabinoglycane (bactéricide)

Résistance ---> réduction de l'absorption

2. Inhibition de la synthèse protéique (Traduction)

❖ Site des ribosomes 30S

Aminoglycosides ---> Lier de manière irréversible les protéines ribosomales 30S (bactéricide)

Résistance --->

- (1) mutation du site de liaison ribosomal
- (2) diminution de l'absorption
- (3) modification enzymatique de l'antibiotique

Tetracyclines ---> Bloque la liaison de l'ARNt au complexe ribosome-ARNm 30S (b-statique)

Résistance --->

- (1) diminution de la pénétration
- (2) efflux actif d'antibiotique hors cellule
- (3) protection du ribosome 30S

❖ Site du ribosome 50S

Chloramphénicol ---> Lie la composante peptidyl transférase du ribosome 50S, bloquant l'élongation du peptide (bactériostatique)

Résistance --->

- (1) chloramphénicol transférase codée par un plasmide
- (2) membrane externe altérée (mutations chromosomiques)

Macrolides ---> Relier de manière réversible le ribosome 50S, bloquer l'élongation des peptides (b-statique)

Résistance --->

- (1) méthylation de la sous-unité d'ARN ribosomal 23S
- (2) clivage enzymatique (érythromycine estérase)
- (3) efflux actif

Clindamycine ---> Lie le ribosome 50S, bloque l'élongation du peptide; Inhibe la peptidyl transférase en interférant avec la liaison du complexe acide aminé-acyl-ARNt

Résistance ---> méthylation de la sous-unité d'ARN ribosomal 23S

3. Altération des membranes cellulaires

Polymyxines (topiques) ---> Activité cationique de type détergent (usage topique)

Résistance ---> impossibilité de pénétrer dans la membrane externe

Bacitracine (topique) ---> perturber les membranes cytoplasmiques

Résistance ---> impossibilité de pénétrer dans la membrane externe

4. Inhibition de la synthèse d'acide nucléique

Effets de l'ADN

Les quinolones ---> inhibent l'ADN des gyrases ou des topoisomérases nécessaires au super enroulement de l'ADN; se lier à une sous-unité alpha.

Résistance --->

- (1) altération de la sous-unité alpha de l'ADN gyrase (chromosomique)
- (2) diminution de l'absorption par l'altération des porines (chromosomique)

Métronidazole ---> Des sous-produits métaboliques cytotoxiques perturbent l'ADN

Résistance --->

- (1) diminution de l'absorption
- (2) élimination des composés toxiques avant leur interaction

Effets d'ARN (transcription)

Rifampine ---> se lie à l'initiation de l'inhibition de l'ARN polymérase dépendante de l'ADN et à la synthèse de la rifabutine de l'ARN

Résistance --->

- (1) altéré de la sous-unité bêta de l'ARN polymérase (chromosomique)
- (2) résistance intrinsèque chez les gram-négatifs (absorption réduite)

Bacitracine (topique) ---> Inhibe la transcription de l'ARN

Résistance ---> impossibilité de pénétrer dans la membrane externe

5. Activité antimétabolite

Sulfonamides et Dapsone ---> Concurrence avec l'acide *p*-aminobenzoïque (PABA) empêchant la synthèse de l'acide folique

Résistance ---> barrières de perméabilité (*par exemple, Pseudomonas*)

Triméthoprime ---> inhiber la dihydrofolate réductase empêchant la synthèse de l'acide folique

Résistance --->

- (1) diminution de l'affinité de la dihydrofolate réductase
- (2) résistance intrinsèque en cas d'utilisation de thymidine exogène

Triméthoprime-sulfaméthoxazole synergisme

III- Méthode de mesure de l'efficacité antibiotique antibactérien

Les 3 meilleures méthodes de mesure de l'efficacité des agents chimiques antibactériens sont:

- ✓ Méthode de dilution en tube
- ✓ Méthode de la plaque d'agar
- ✓ Tests de diffusion sur disque

III.1. Méthode de dilution en tube

La méthode de dilution en tube est la méthode la plus couramment utilisée pour la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et de la concentration létale minimale (CML). Dans cette méthode, une série de tubes est installée, chacun contenant la

même quantité d'un milieu liquide de croissance standard (généralement du bouillon de Mueller-Hinton) et une concentration progressivement croissante de l'agent chimique antimicrobien (par exemple, un antibiotique) à tester.[186]

Les tubes sont ensuite inoculés avec la même quantité de suspension cellulaire du microorganisme à tester et incubés jusqu'à l'apparition de la croissance (habituellement de 16 à 20 heures). Le premier tube de la série où il y a absence totale de croissance du microorganisme à tester indique la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'agent chimique.

La concentration létale minimale (CLM) est déterminée en prélevant de petites quantités (habituellement 0,05 ml) dans les tubes ne présentant aucune croissance et en les cultivant ensuite dans un milieu frais dépourvu de l'agent chimique.

La concentration la plus basse de l'agent à partir duquel le microorganisme ne se récupère pas et ne croît pas lorsqu'elle est transférée dans un milieu frais est la concentration létale minimale (MLC). La méthode de dilution en tube pour la détermination de la CMI et de la MLC est représentée schématiquement à la figure 105.

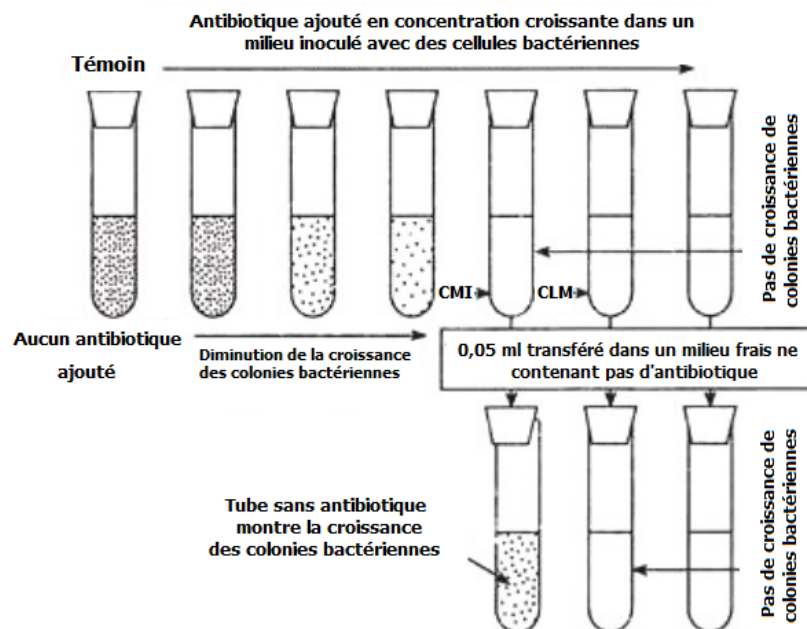


Figure 105 : détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et de la concentration létale minimale (CLM) par la méthode de dilution en tube

Remarque :

La différence entre ces deux paramètres réside dans le fait que la CMI représente la concentration minimale nécessaire pour une inhibition complète du microorganisme cible, alors que la CML est la concentration minimale requise pour tuer complètement le microorganisme cible.

III.2. Méthode de la plaque d'agar

La méthode de la gélose (**Fig. 106**) est très similaire à la méthode de dilution en tube. Dans cette méthode, des boîtes de Pétri contenant un milieu de gélose de croissance standard (généralement la gélose de Mueller-Hinton) sont prélevées à la place des lubrifiants contenant un milieu liquide. Des agents chimiques antimicrobiens de diverses concentrations sont inoculés à la surface de la gélose de plaques déjà inoculées avec la même quantité du microorganisme à tester.

Ces plaques sont incubées et ensuite examinées pour la croissance. La première plaque de la série où il y a absence totale de croissance du microorganisme à tester indique la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'agent chimique. De même, l'agent chimique à tester peut être appliqué au centre de la boîte de Pétri et une zone d'inhibition peut être observée. La zone d'inhibition se développe si l'agent chimique est actif

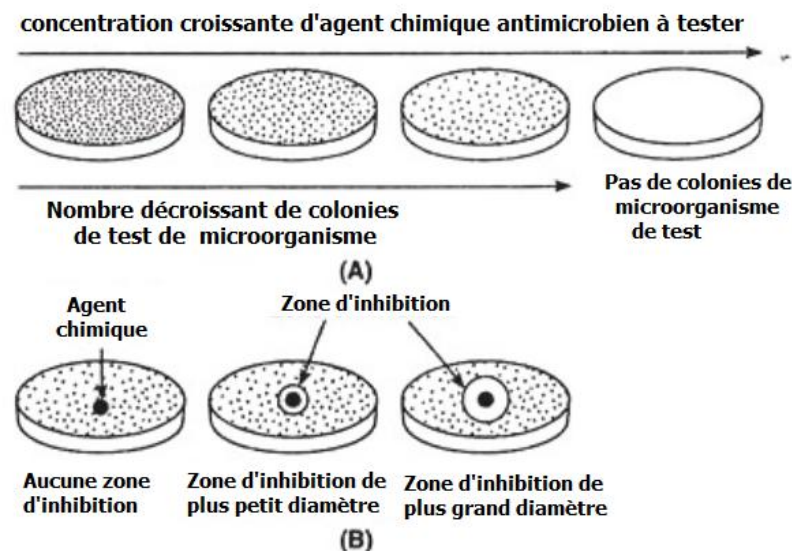


Figure 106 : Évaluation de l'agent chimique antimicrobien en laboratoire. (A) Agent chimique uniformément réparti sur la surface de la gélose et (B) Agent chimique appliqué au centre du milieu inoculé dans une boîte de Pétri.

III.3. Tests de diffusion sur disque de gélose-disque

Méthode de la plaque de disque (ou méthode de diffusion Agar-disk) :

La méthode de la plaque de disque, également appelée méthode de diffusion sur disque d'agar, est une autre méthode couramment utilisée pour évaluer ou déterminer l'efficacité d'un agent chimique antimicrobien (par exemple, un antibiotique). Dans cette méthode, qui est très similaire à la méthode de dilution en tube, une boîte de Pétri contenant un milieu gélosé (généralement de la gélose Mueller-Hinton) recouverte d'une culture du microorganisme à tester est préparé.[187]

Des quantités connues d'agent chimique antimicrobien sont ajoutées aux disques de papier filtre, qui sont ensuite placés à la surface de la gélose. Pendant l'incubation, l'agent diffuse du papier filtre dans la gélose; plus le papier filtre est éloigné, plus la concentration de l'agent chimique est faible. La concentration minimale inhibitrice effective (CMI) est atteinte à une certaine distance du disque en papier filtre.

Une croissance visible est visible jusqu'au point MIC, mais la croissance est absente plus près du disque. Une zone d'inhibition apparaît avec un diamètre proportionnel à la quantité de l'agent antimicrobien ajoutée au disque de papier filtre, à la solubilité de l'agent, au coefficient de diffusion, et l'efficacité globale de l'agent. Plus la taille de la zone d'inhibition est grande, plus l'efficacité de l'agent chimique antimicrobien est grande.

L'absence de la zone d'inhibition indique que le microorganisme testé est résistant à l'agent chimique antimicrobien. La méthode de la gélose est normalement utilisée pour déterminer l'efficacité des antibiotiques contre les agents pathogènes microbiens. La représentation schématique de la méthode de la plaque de disque ou de la méthode de diffusion agar-disque est illustrée à la Fig. 107.

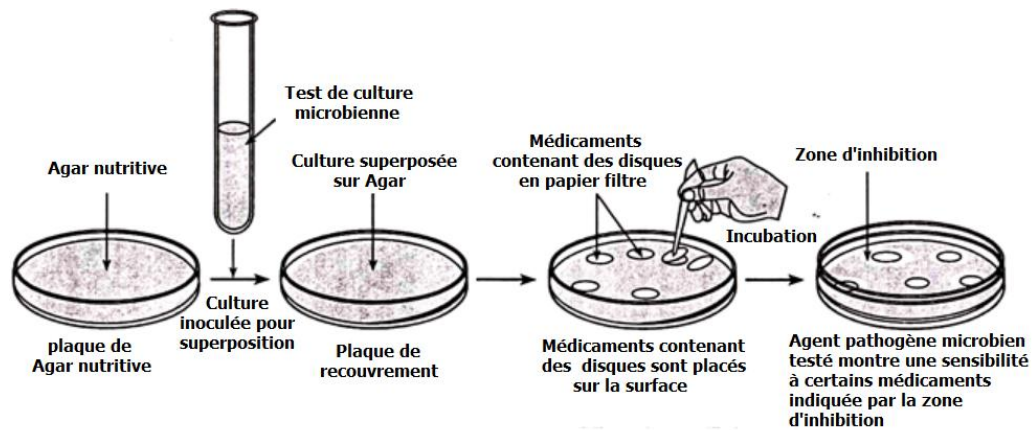


Figure 107: Sensibilité aux médicaments antimicrobiens par diffusion à l'agar

IV. Matériel et Méthodes

IV.1. Matériel

IV.1.1. Souches bactériennes

Les germes utilisés sont les souches de référence ATCC, et constituent d'excellents modèles pour la recherche des effets anti-microbiens des substances naturelles ou de synthèse. Il s'agit de :

Escherichia coli ATCC 4157

Pseudomonas aëroginosa ATCC 27853

Staphylocoque aureus ATCC 25923

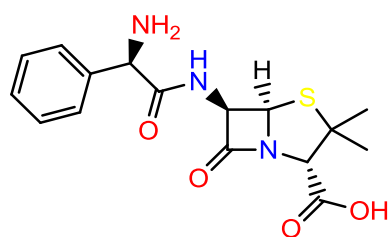
Sreptocoque fasciens ATCC 29212

Les souches de référence ATCC pour le contrôle de l'antibiogramme dont les CMI sont connues :

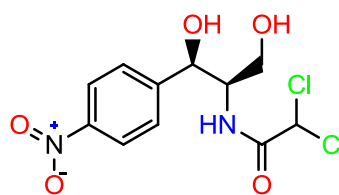
- *Escherichia coli*.
- *Pseudomonas aëroginosa*.
- *Staphylocoque aureus*.
- *Sreptocoque fasciens*.

IV.1.2. Témoin

Pour cette technique, des contrôles devront être réalisés simultanément pour chaque essai. Pour ce faire, des antibiogrammes ont été réalisés pour des disques de Chloramphénicol et d'Ampicilline. Les diamètres d'inhibition ont été mesurés pour les deux antibiotiques choisis. On teste également le DMSO à la dilution ayant servi à solubiliser tous les produits testés, comme témoin négatif.



Ampicilline



Chloramphénicol

Figure 108 : Structure du Chloramphénicol et d' Ampicilline

IV.1.3. Produits à tester

L'évaluation de l'activité antibactérienne de quelques dérivés de la quinoléine, ont été effectués au Laboratoire de Biologie des Pathologies Humaines, Faculté des Sciences Rabat, Université Mohammed V.

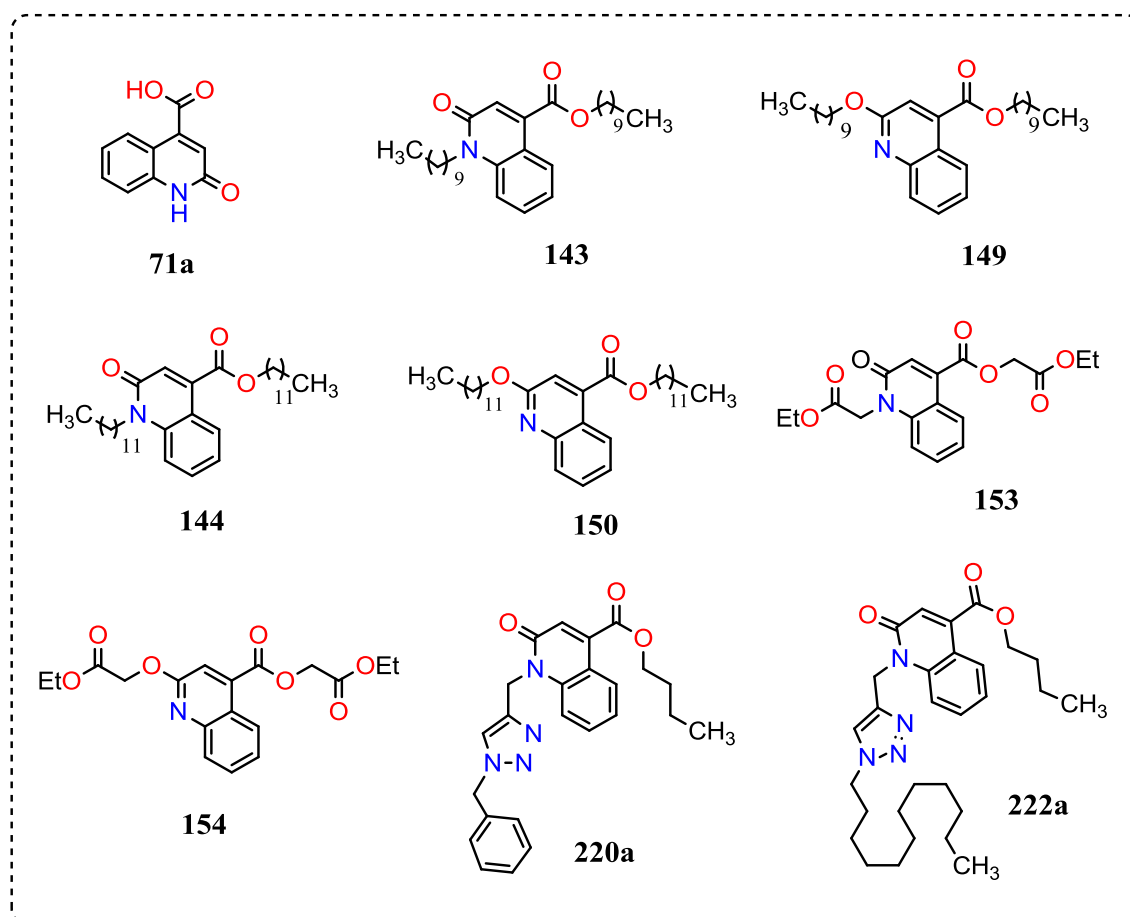


Figure 109 : Dérivés de la quinoléine

IV.1.4. Préparation d'inoculum

Tous les micro-organismes pathogènes isolés de patients ont été stockés dans la collection de cultures du département de biologie (Microthec Unity) de la Faculté des sciences de Rabat, au Maroc. Ils ont été maintenus dans une infusion de cerveau et de cœur (BHI) à -80 ° C. Avant l'expérience, les cultures ont été préparées en sous-cultivant 1 ml de chaque stock de culture dans 9 ml de bouillon BHI.

IV.2. Méthode par diffusion sur disque d'agar

La méthode de diffusion sur disque d'agar (ADD) a été utilisée pour la détermination des activités antibactériennes des produits testés, comme décrit précédemment. Les échantillons d'essai ont tout d'abord été dissous dans le diméthylsulfoxyde (1%) (DMSO), qui n'a pas affecté la croissance microbienne.

Le test a été réalisé dans des boîtes de Pétri stériles contenant une gélose au milieu. 30 ml de milieu stérilisé ont été versés dans des boîtes de Pétri stériles. Après solidification, 100 µl de cultures fraîches d'espèces bactériennes (un microorganisme par boîtes de Pétri). Des disques de papier filtre stériles (6 mm de diamètre) ont été imprégnés avec 6 µl des échantillons à tester à 50 mg / ml. Toutes les plaques ont été scellées avec des films de laboratoire stériles évitant une éventuelle évaporation des échantillons à tester, puis incubées à 37 ° C pendant 24h. Le diamètre de la zone d'inhibition a été mesuré en millimètres. De plus, les activités antibactériennes des échantillons sur des bactéries ont été comparées aux antibiotiques disponibles dans le commerce. Les disques antibiotiques tels que l'ampicilline et le chloramphénicol ont été placés à la surface des plaques. Du DMSO 1% a été utilisé comme contrôle négatif. Les plaques ont été incubées à 37 ° C pendant 24 h après l'incubation. Le diamètre de la zone d'inhibition a été mesuré en mm et enregistré.

IV.3. Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)

Nous avons testé six concentrations en série de produits synthétisés à des concentrations (50, 25, 12,5, 6,25, 3,125 et 1,56 µg / ml) diluées dans du bouillon BHI. Pour la CMI évaluée, 5 ml de milieu de culture ont été inoculés avec 0,1 ml d'espèce bactérienne. La CMI est la plus faible concentration d'échantillons pour laquelle aucune croissance n'a été détectée pendant 24 h à 37 °C.

Les tableaux ci-dessous représentent les valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) et le diamètre d'inhibition de quelques médicaments antibiotiques commercialisés.

Tableau 15 : *Escherichia coli* ATCC 25922

| | CMI ($\mu\text{g/mL}$) | | Charge du disque (μg) | Diamètres d'inhibition (mm) | |
|-------------------|--------------------------|---------------------|------------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| | Cible | Limites acceptables | | Cible | Limites acceptables |
| Acide nalidixique | 2 | 1-4 | 30 | 25 | 22-28 |
| Amoxicilline | 4 | 2-8 | 20 | 22-23 | 18-24 |
| Ampicilline | 4 | 2-8 | 10 | 18-19 | 15-22 |
| Céfoxitine | 8 | 2-8 | 30 | 26 | 23-29 |
| Ceftaroline | 0.06 | 0.03-0.12 | 30 | 34 | 31-37 |
| Chloramphénicol | 4 | 2-8 | 30 | 24 | 21-27 |
| Ciprofloxacine | 0.008 | 0.004-0.015 | 5 | 33 | 29-37 |
| Lévofloxacine | 0.015-0.03 | 0.008-0.06 | 5 | 33 | 29-37 |
| Moxifloxacine | 0,016-0,03 | 0,0008-0,006 | 5 | 31-32 | 28-35 |
| Norfloxacine | 0,06 | 0,03-0,12 | 10 | 32 | 28-35 |
| Ofloxacine | 0,03-0,06 | 0,015-0,12 | 5 | 31 | 29-33 |

Tableau 16 : *Staphylococcus aureus* ATCC 29213

| | CMI (mg/mL) | | Charge du disque (μg) | Diamètres d'inhibition (mm) | |
|-----------------|-------------|---------------------|------------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| | Cible | Limites acceptables | | Cible | Limites acceptables |
| Acide fusidique | 0,12 | 0,06-0,25 | 10 | 29 | 26-32 |
| Pénicilline G | 0,5-1 | 0,25-2 | 1 unité | 15 | 12-18 |
| Ampicilline | -- | -- | 2 | 18 | 15-21 |
| Céfoxitine | 2 | 1-4 | 30 | 27 | 24-30 |
| Ceftaroline | 0.25 | 0.12-0.5 | 5 | 27 | 24-30 |
| Chloramphénicol | 4-8 | 2-16 | 30 | 24 | 21-27 |
| Ciprofloxacine | 0.25 | 0.12-0.5 | 5 | 24 | 21-27 |
| Lévofloxacine | 0.12-0.25 | 0.06-0.5 | 5 | 26 | 23-29 |
| Moxifloxacine | 0.03-0.06 | 0.015-0.12 | 5 | 28 | 25-31 |
| Norfloxacine | 1 | 0.5-2 | 10 | 21 | 18-24 |
| Ofloxacine | 0.025-0.5 | 0.12-1 | 5 | 24 | 21-27 |

Tableau 17: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619

| | CMI ($\mu\text{g/mL}$) | | Charge du disque (μg) | Diamètres d'inhibition (mm) | |
|-----------------|--------------------------|---------------------|------------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| | Cible | Limites acceptables | | Cible | Limites acceptables |
| Pénicilline G | 0.5 | 0.25-1 | 1 unité | 19 | 16-22 |
| Amoxicilline | 0.06 | 0.03-0.12 | -- | -- | -- |
| Ampicilline | 0.12 | 0.06-0.25 | 2 | 28 | 25-31 |
| Céfotaxime | 0.06 | 0.03-0.12 | 5 | 31 | 28-34 |
| Ceftaroline | 0.015 | 0.008-0.03 | -- | -- | -- |
| Chloramphénicol | 4 | 2-8 | 30 | 27 | 24-28 |
| Ciprofloxacine | -- | -- | 5 | 25 | 22-28 |
| Lévofloxacine | 1 | 0.5-2 | 5 | 24 | 21-27 |
| Moxifloxacine | 0.12 | 0.06-0.25 | 5 | 27 | 24-30 |
| Norfloxacine | 4 | 2-8 | 10 | 21 | 18-24 |
| Ofloxacine | 2 | 1-4 | 5 | 21 | 18-24 |

Tableau 18 : *Haemophilus influenzae* ATCC4976

| | CMI (mg/mL) | | Charge du disque (mg) | Diamètres d'inhibition (mm) | |
|-------------------|-------------|---------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------|
| | Cible | Limites acceptables | | Cible | Limites acceptables |
| Acide nalidixique | -- | -- | 30 | 30 | 27-33 |
| Amoxicilline | 0,25 | 0,125-0,5 | -- | -- | -- |
| Ampicilline | 0.125 | 0.06-0.25 | 2 | 22 | 19-25 |
| Céfotaxime | 0,008 | 0,004-0,016 | 5 | 33 | 29-37 |
| Ceftaroline | 0.008 | 0.004-0.016 | 5 | -- | -- |
| Chloramphénicol | 0.5 | 0.25-1 | 30 | 34 | 31-37 |
| Ciprofloxacine | 0,008 | 0,004-0,016 | 5 | 36 | 32-40 |
| Lévofloxacine | 0.12-0.25 | 0.06-0.5 | 5 | 26 | 23-29 |
| Moxifloxacine | 0,016 | 0,008-0,03 | 5 | 35 | 31-39 |
| Pénicilline G | -- | -- | 1 unité | 18 | 15-21 |
| Ofloxacine | 0.03 | 0.016-0.06 | 5 | 34 | 31-37 |

V. Résultats

Les tests antibactériens de nos produits ont été réalisés par la méthode de diffusion sur gel. Les résultats de la présente étude sont consignés dans les figures suivantes :

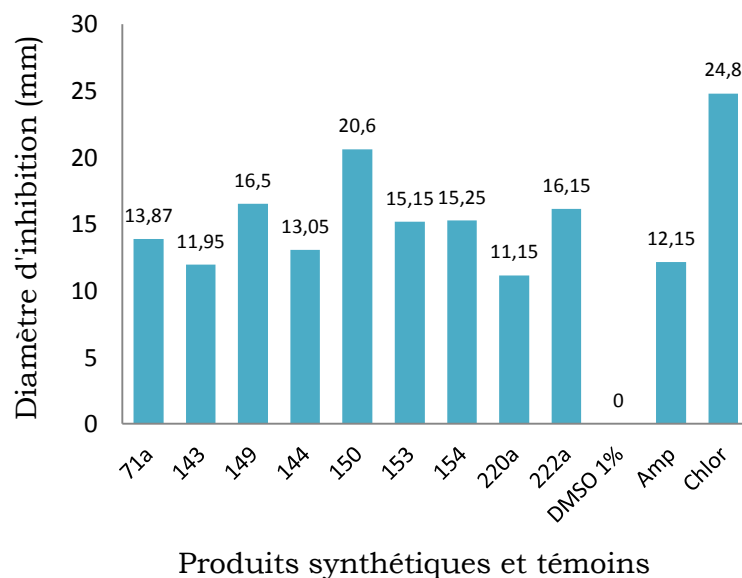


Figure 110: Résultats de l'activité antibactérienne des substances synthétiques sur *Escherichia coli*.

DMSO= Dimethylsulfoxyde (1%), Amp : Ampicilline, Chlor= Chloramphénicol

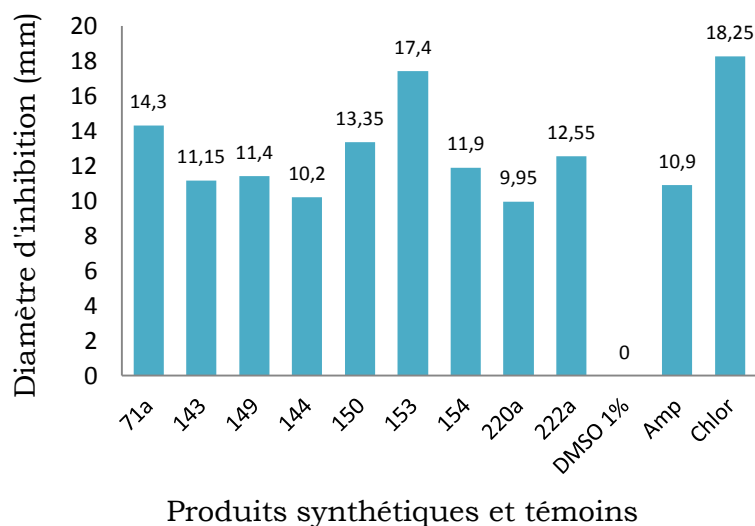


Figure 111: Résultats de l'activité antibactérienne des substances synthétiques sur *Pseudomonas aeruginosa*.

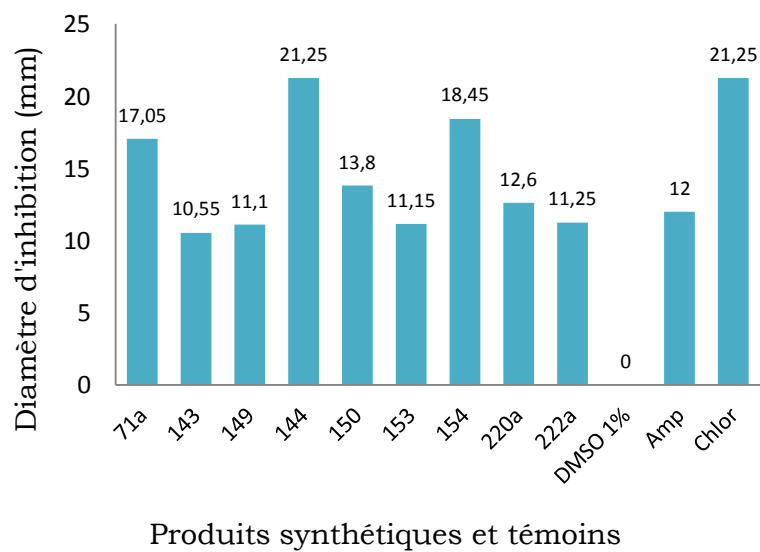


Figure 112: Résultats de l'activité antibactérienne des substances synthétiques sur *Staphylococcus aureus*

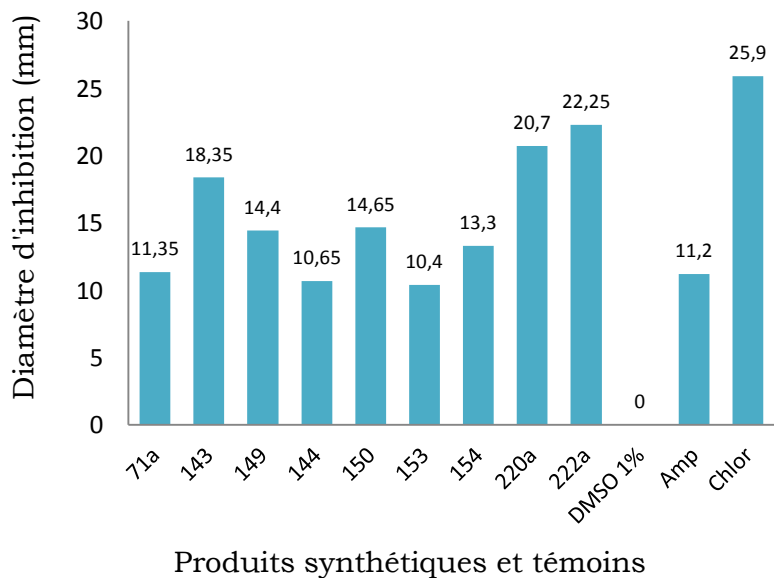


Figure 113: Résultats de l'activité antibactérienne des substances synthétiques sur *streptococcus fasciens*

La concentration minimale inhibitrice CMI a été déterminée pour chaque dérivé de la quinoléine testé, les résultats sont présentés dans le tableau suivant:

Tableau 19: Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI)

| Produits | CMI en µg/mL | | | |
|------------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | <i>Escherichia coli</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Streptococcus fasciens</i> |
| 71a | - | - | - | - |
| 143 | 25 | 50 | 25 | 12.5 |
| 149 | - | - | - | - |
| 144 | 12.5 | 50 | 6.25 | 25 |
| 150 | 6.25 | 25 | 12.5 | 12.5 |
| 153 | 25 | 12.5 | 50 | 50 |
| 154 | -- | -- | -- | -- |
| 220a | 25 | 50 | 25 | 6,25 |
| 222a | 12,5 | 25 | 25 | 6,25 |
| Ampicilline | 12.5 | 25 | 12.5 | 6.25 |
| Chloramphénicol | 6.25 | 6.25 | 12.5 | 12.5 |

Tous les produits ont donné un effet bactériostatique sur les quatre souches de bactéries sauf les produits **71a**, **149** et **154**.

VI. Discussions

A l'issue de ces résultats des tests de CMI (Tableau 19) de quelques dérivés de l'acide 1,2 dihydro-2-oxo-quinoléine-4-carboxylique synthétisées. Nous observons que l'activité antibactérienne des produits testés, montre l'absence d'inhibition de croissance pour les composés **71a**, **149** et **154** dans le cas de quatre souches bactériennes.

Dans le but d'augmenter l'activité inhibitrice du composé **71a**, nous l'avons alkylé avec différents agents alkylants : le bromure d'acétate d'éthyle, le bromure de décane, et le bromure de dodécane.

Ainsi, les composés **149** et **154**, issus de l'alkylation du composé **71a** par le bromure d'acétate d'éthyle et de bromure de décane au niveau de l'oxygène en position 2 du motif quinoléinique, ne présentent aucun activité bactéricide. Au contraire, les composés **153** et **143** présentent avec des valeurs de CMI 12.5 µg/ml, 25 µg/ml et 50 µg/ml sur les quatre souches de bactéries.

Nous constatons que les produits N-alkylés présentent une activité antimicrobienne par rapport aux produits O-alkylés, sauf le cas du composé **150** qui présente de meilleures valeurs de CMI, qui sont plus proche ou égales de celles de l'Ampicilline et du Chloramphénicol.

Il est à noter que les deux produits triazoliques **220a** et **222a**, obtenus par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, montrent une forte activité sur les quatre souches bactériennes, et surtout sur *Streptococcus fasciens* avec des valeurs de CMI de 6.25 µg/ml. Nous remarquons essentiellement que la valeur de CMI du composé **222a** obtenu par cycloaddition, et possédant une chaîne alkylé de 12 atomes de carbone est plus proche de celle de la quinoléine O-Alkylé par le bromododécyle. Nous constatons que de l'effet bactéricide intéressant du composé **222a** est similaire de celui présenté par des composés porteurs de longues chaînes carbonées, comme cela été précédemment décrit dans la littérature [188-190].

Conclusion

Nous avons, donc, dans cette partie de travail déterminé les concentrations minimales inhibitrices des produits **153**, **143**, **144**, **150**, **220a** et **222a** qui montrent un effet bactériostatique sur *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus fasciens*). Il est, également, à noter qu'aucune inhibition n'a été observée concernant les produits **71a**, **154** et **149**.

Chapitre II : Etude du pouvoir inhibiteur de corrosion de quelques dérivés de la quinoléine

I. Introduction

La corrosion est la détérioration et la perte d'un matériau et de ses propriétés critiques en raison de réactions chimiques, électrochimiques et autres de la surface du matériau exposé dans le milieu ambiant.

La corrosion des métaux et des non-métaux est due à l'interaction environnementale progressive sur la surface du matériau. Les structures et les installations de différents matériaux sont affectées par cette interaction. Même l'air ambiant, chargé d'humidité et d'oxygène, peut déclencher ce processus, appelé rouille, sur les surfaces en acier. Dans le cas de structures et de canalisations enterrées, la chimie et l'humidité du sol déterminent le taux de dégradation. Les vapeurs d'acides tels que l'acide sulfurique et les poussières de soude caustique accélèrent également la corrosion. Cependant, dans le cas de l'aluminium, le film d'oxyde formé en raison de l'attaque corrosive initiale protège la surface de tout dommage supplémentaire. Dans les environnements marins, dans lesquels des cristaux de sel en suspension dans l'air sont déposés sur les navires, il se produit une corrosion des surfaces immergées, ainsi que des surfaces flottant au-dessus du niveau de l'eau.

II. Type de corrosion

On distingue trois types de corrosion: chimique, électrochimique, et bactérienne.

II.1. Corrosion chimique

C'est l'attaque directe du métal par le milieu ambiant en fonction de :

- Sa composition chimique
- Son aération
- Son humidité
- La présence de produits agressifs

Elle est caractérisée par le passage des ions du métal dans la solution.

Des ions négatives viennent se fixer sur les ions métallique en constituent des oxides ou des sels qui peuvent rester sur place ou en solution.

Exemple:

- ✓ L'attaque du fer par l'acide chlorhydrique.
- ✓ L'attaque du cuivre par l'ammoniaque formé en présence du fumier.

II.2. Corrosion électrochimique

Les tests de corrosion électrochimiques mesurent et / ou contrôlent le potentiel et le courant des réactions d'oxydation / réduction. Plusieurs types d'expériences sont possibles en manipulant et en mesurant ces deux variables. La plupart des expériences imposent un potentiel à l'électrode de travail et mesurent le courant résultant.

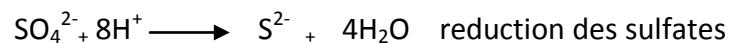
Par exemple, la corrosion de l'acier noyé dans le béton est un processus électrochimique qui implique la formation d'un circuit électrique entre des zones de corrosion active (anodes) et des zones passives (cathodes). Des informations sur l'étendue de l'activité de corrosion peuvent être développées à partir d'essais électrochimiques du béton et de l'acier à béton. Les tests de corrosion comprennent généralement des mesures à la fois sur l'acier d'armature et le béton. Ils sont généralement utilisés pour évaluer l'acier d'armature non revêtu et collé.

II.3. Corrosion bactérienne

Dans certains terrains, il peut y avoir des bactéries qui attaquent les métaux par le processus chimique et électrochimique parmi ces bactéries on trouve :

Bactéries sulfato réductrices :

Responsables de la corrosion en milieu anaérobie elles réduisent les sulfates en sulfures :



Sulfo-bactéries:

Leurs rôles est d'oxyder le soufre (formé par d'autres bactéries) en sulfates.

Des ferrobactéries qui transforment les ions Fe^{2+} en Fe^{3+} .

III. Différentes formes de corrosion

III.1. Corrosion uniforme

La corrosion uniforme est considérée comme une attaque uniforme sur la surface d'un matériau et constitue le type de corrosion le plus courant. C'est également le plus bénin, car l'ampleur de l'attaque est relativement facile à évaluer et son impact sur les performances des matériaux est assez facilement évalué en raison de sa capacité à reproduire et à tester le phénomène de manière cohérente. Ce type de corrosion se produit généralement sur des zones relativement grandes de la surface d'un matériau (Fig 14).



Figure 114 : Matériau corrodé

III.2. Corrosion par piqûres

La corrosion par piqûres est l'un des types de corrosion les plus destructeurs, car il peut être difficile à prévoir, à détecter et à caractériser. La piqûre est une forme localisée de corrosion, dans laquelle un point anodique local, ou plus communément un point cathodique, forme une petite cellule de corrosion avec la surface normale environnante. Une fois qu'une fosse a commencé, elle se transforme en un "trou" ou un "cavité" qui prend l'une des formes les plus diverses. Les fosses pénètrent généralement de la surface vers le bas dans une direction verticale. La corrosion par piqûres peut être causée par une rupture locale ou des dommages au film protecteur en oxyde ou à un revêtement protecteur; cela peut aussi être causé par des irrégularités dans la structure métallique elle-même. Les piqûres sont dangereuses car elles peuvent entraîner une défaillance de la structure avec une perte globale de métal relativement faible.

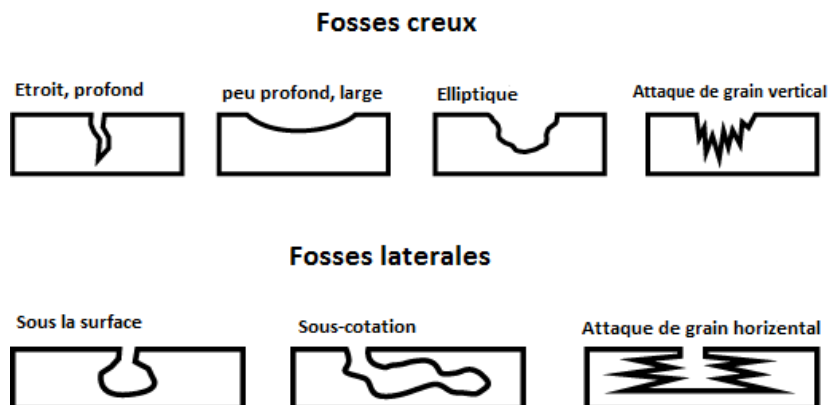


Figure 115: Types piqûres de corrosion

III.3. Corrosion caverneuse

La corrosion par fissure est également une forme de corrosion localisée et résulte généralement d'un microenvironnement stagnant dans lequel il existe une différence de concentration en ions entre deux zones d'un métal. La corrosion par fissure se produit dans les zones blindées telles que celles situées sous les rondelles, les têtes de boulons, les joints d'étanchéité, etc., où l'oxygène est restreint. Ces zones plus petites permettent à un agent corrosif de pénétrer, mais ne permettent pas une circulation suffisante à l'intérieur, réduisant ainsi la teneur en oxygène, ce qui empêche toute nouvelle passivation. Au fur et à mesure que la solution stagnante se développe, le pH décroît de neutre. Ce déséquilibre croissant entre la crevasse (microenvironnement) et la surface externe (environnement global) contribue à augmenter les taux de corrosion. La corrosion des fissures peut souvent se produire à des températures plus basses que les piqûres. Une conception adéquate des joints aide à minimiser la corrosion par crevasses.

III.4. Corrosion intergranulaire

Un examen de la microstructure d'un métal révèle les grains qui se forment lors de la solidification de l'alliage, ainsi que les joints de grains qui les séparent. La corrosion intergranulaire peut être causée par des impuretés présentes à ces joints de grains ou par l'épuisement ou l'enrichissement d'un élément d'alliage au niveau des joints de grains. La corrosion intergranulaire se produit le long de ces grains ou à proximité de ceux-ci, affectant gravement les propriétés mécaniques du métal tandis que la majeure partie du métal reste intacte.

Un exemple de corrosion intergranulaire est la précipitation de carbure, une réaction chimique qui peut se produire lorsqu'un métal est soumis à de très hautes températures (par exemple 800 ° F - 1650 ° F) et / ou un travail à chaud localisé tel que le soudage. Dans les aciers inoxydables, au cours de ces réactions, le carbone "consomme" le chrome, en formant des carbures et en faisant chuter le niveau de chrome restant dans l'alliage au-dessous des 11% nécessaires pour maintenir la couche d'oxyde passif se formant spontanément. Les 304L et 316L sont des produits chimiques améliorés en acier inoxydable 304 et 316 qui contiennent moins de carbone et offriront la meilleure résistance à la corrosion lors de la précipitation du carbure.

III.5. Corrosion galvanique

La corrosion galvanique est la dégradation d'un métal près d'un joint ou d'une jonction qui se produit lorsque deux métaux électrochimiquement dissemblables sont en contact électrique dans un environnement électrolytique. Par exemple, lorsque le cuivre est en contact avec de l'acier dans un environnement d'eau salée. Cependant, même lorsque ces trois conditions sont remplies, de nombreux autres facteurs affectent le potentiel de corrosion et l'importance de la corrosion, tels que la température et l'état de surface des métaux. Les grands systèmes techniques utilisant de nombreux types de métal dans leur construction, y compris divers types de fixations et matériaux, sont sensibles à la corrosion galvanique si aucun soin particulier n'est apporté pendant la phase de conception. Le choix de métaux aussi proches que possible de la série galvanique contribue à réduire le risque de corrosion galvanique.

Il existe d'autres formes de corrosion telles que ; la corrosion sélective, la corrosion érosion, la corrosion avec frottement, la corrosion sous contrainte mécanique, et la corrosion-fatigue ...etc.

IV. Protection par modification du milieu corrosif

❖ **Élimination de l'oxygène (O₂) :**

L'élimination de l'oxygène peut se faire soit par action du vide, soit par déplacement à l'aide d'un gaz inerte tel que l'azote, soit par addition de réducteurs tels que les sulfites ou l'hydrazine.

❖ **Élimination du proton <H⁺>**

Lorsque cela est possible, on relève le pH des solutions aqueuses par neutralisation.

❖ **Utilisation d'inhibiteurs :**

Les inhibiteurs de corrosion sont des substances qui ajoutées en très faible quantité dans le milieu corrosif, diminuent la vitesse de corrosion, en modifiant la nature ou la structure de l'interface substrat métallique/électrolyte, ces inhibiteurs sont les composés minéraux ou organiques, favorisant la polarisation anodique ou cathodique et diminuent l'intensité du courant de corrosion. Ils peuvent agir:

- Soit par réaction à la surface du métal.
- Soit par adsorption sur les sites actifs du métal [191].

IV.1. Inhibiteurs organiques

Les inhibiteurs de corrosion organiques sont largement utilisés dans l'industrie en raison de leur efficacité à une large gamme de températures, de leur compatibilité avec les matériaux protégés, de leur bonne solubilité et de leur toxicité relativement faible [192, 193]. Ces composés agissent comme des inhibiteurs cathodiques et anodiques. Les inhibiteurs de corrosion cathodiques déplacent le potentiel de corrosion vers des valeurs plus basses et inhibent ou retardent les réactions se produisant à la cathode (réduction de l'oxygène et dégagement d'hydrogène). En revanche, les inhibiteurs de corrosion des anodes réagissent avec le cation métallique pour former un hydroxyde insoluble, bloquent les sites actifs sur la surface du métal et déplacent le potentiel de corrosion dans le sens des valeurs positives, ce qui empêche une oxydation (dissolution) supplémentaire du métal réduisant ainsi la taux de corrosion. Il est très important d'utiliser la bonne quantité d'inhibiteur d'anode, car une concentration insuffisante pour couvrir tous les sites actifs peut entraîner une corrosion localisée qui est difficile à détecter. Les inhibiteurs mixtes offrent la meilleure protection car ils affectent les réactions cathodiques et anodiques.

IV.2. Mécanisme d'action des inhibiteurs organiques

Le mécanisme d'action des inhibiteurs de corrosion organiques est basé sur l'adsorption sur la surface pour former un film protecteur qui déplace l'eau de la surface métallique et la protège contre la détérioration. Ce processus n'est pas une adsorption purement physique ou purement chimique. L'adsorption est influencée par la structure chimique des inhibiteurs organiques, la nature et la charge de surface, la distribution de la charge dans la molécule et le type de milieu agressif (pH et / ou potentiel d'électrode). L'adsorption physique est basée sur l'interaction électrostatique entre la surface métallique chargée et la molécule inhibitrice chargée. L'adsorption chimique est liée aux interactions donneur-accepteur entre les paires d'électrons libres et l'orbitale d à faible énergie vacante du métal (figure 116). [194]

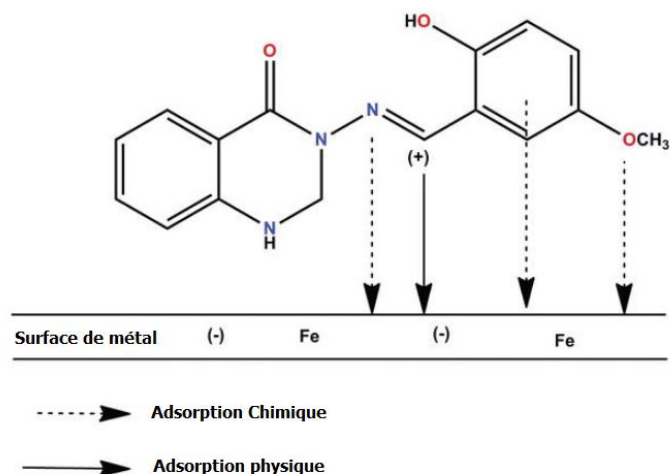
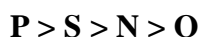


Figure 116: Diagramme schématisant le mécanisme d'adsorption des bases Schiff sur une surface en acier doux

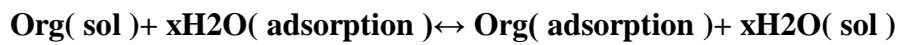
Les inhibiteurs de corrosion organiques efficaces devraient contenir des hétéroatomes (azote, oxygène, soufre et phosphore) avec des paires d'électrons isolés et une fraction avec des électrons π (anneaux aromatiques et liaisons multiples) qui peuvent interagir avec l'orbital libre d du métal, favorisant le processus d'adsorption [195].

L'énergie standard d'adsorption ($\Delta G_{\text{ads}}^{\circ}$) donne des informations sur le type d'adsorption. Des valeurs allant jusqu'à -20 kJ / mol sont liées à l'interaction électrostatique (adsorption physique). Des valeurs plus négatives, inférieures à -40 kJ / mol, correspondent au processus de chimisorption. Des valeurs négatives signifient que les deux processus sont spontanés. L'enthalpie standard d'adsorption fournit également des informations précieuses sur le mécanisme d'inhibition de la corrosion. Un processus d'adsorption endothermique ($\Delta H^{\circ}_{\text{ads}} > 0$) est attribué aux chimisorptions, tandis qu'une adsorption exothermique ($\Delta H^{\circ}_{\text{ads}} < 0$) est liée à un processus d'adsorption physique ou physique / chimique [196]. La présence des hétéroatomes avec une seule paire d'électrons comme l'azote, l'oxygène, le soufre ou le phosphore ainsi que les électrons π de liaisons multiples ou de cycles aromatiques renforcent les phénomènes d'adsorption [197]. La chimisorption implique le transfert ou le partage d'électrons illimités entre la molécule inhibitrice et la surface métallique [198]. L'ordre d'inhibition de la corrosion est l'ordre inverse de l'électronégativité de ces atomes.



En milieu acide, les hétéroatomes sont protonés, ce qui favorise en outre les interactions entre l'inhibiteur et la surface. L'adsorption d'inhibiteurs de corrosion organiques sur la surface d'un métal corrodant peut être considérée comme un processus de substitution entre le

composé organique, notamment la chaîne aliphatique en phase aqueuse et les molécules d'eau adsorbées sur la surface métallique:



Où Org (sol) et Org (ads) sont, respectivement, les espèces organiques dissoutes dans la solution aqueuse et adsorbées sur la surface métallique; H₂O (ads) et H₂O (sol) est la molécule d'eau adsorbée sur la surface métallique et celle de la solution en vrac; x est le rapport de taille représentant le nombre de molécules d'eau remplacées par un adsorbat organique.

La chaîne aliphatique a une influence sur la protection contre la corrosion en raison de la répulsion de la partie hydrophobe non polaire de l'inhibiteur et du milieu polaire. Les chaînes hydrophobes forment une couche protectrice à l'interface métal / eau. La taille et le poids moléculaire de l'inhibiteur organique ont également un impact sur l'efficacité de l'inhibition [199]. Plus la molécule est grande, plus l'efficacité de l'inhibition est grande:



Où R est une chaîne hydrocarbonée.

La concentration des inhibiteurs de corrosion a un impact important sur l'efficacité des inhibiteurs. La vitesse de corrosion diminue avec l'augmentation de la concentration des inhibiteurs car l'adsorption de l'inhibiteur augmente également.

IV.3. Structures des inhibiteurs organiques

Le grand nombre d'inhibiteurs de corrosion organiques peut être divisé pour certains clusters avec des éléments spécifiques, comme (Figure 117):

- composés contenant de l'azote: amines [200], dérivés de pyridine [197 , 198], sels d'ammonium quaternaire [201], dérivés de triazole [202], base de Schiff [203], acides aminés [204] et indazole [205],
- composés contenant de l'azote et du soufre: dérivés d'imidazole [206], dérivés de thiadiazole et dérivés de thiazole [207],
- composés contenant du soufre: dérivés de thiourée [208] et sulfonates,
- composés contenant de l'azote et de l'oxygène: dérivés d'oxazol [209], phtalimides [210] et extraits végétaux / naturels [211]

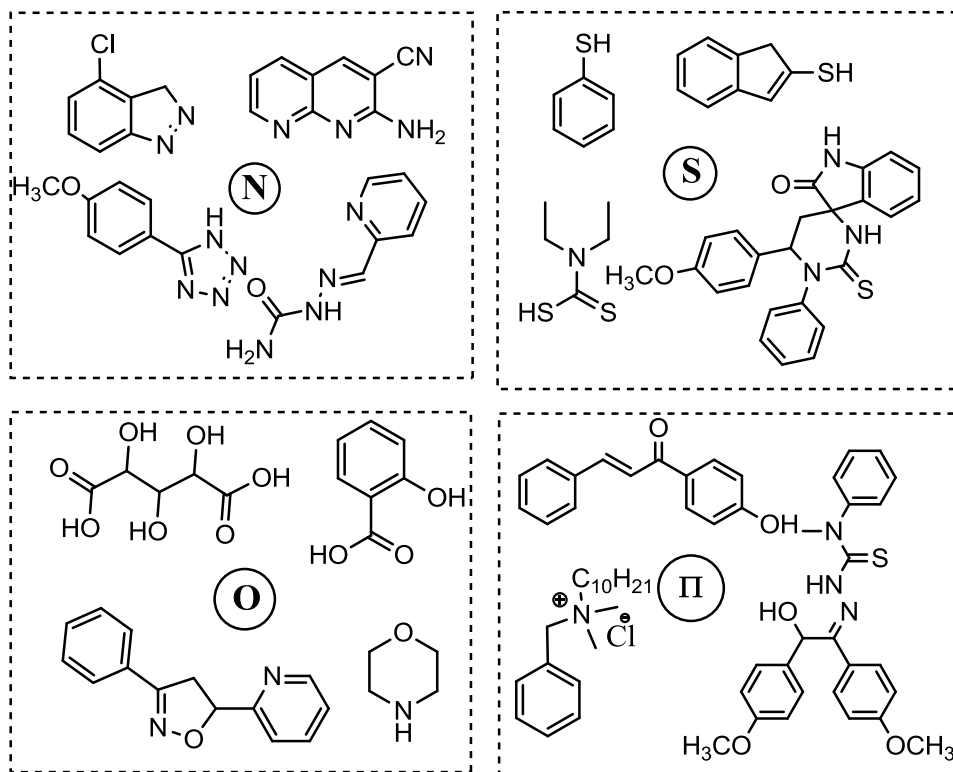


Figure 117: Azote, soufre, oxygène et grappes π d'inhibiteurs de corrosion organiques.

Les données sur le matériel, le type d'inhibiteur et l'efficacité d'inhibition sont résumées dans le tableau 20.

Tableau 20. Données sur le matériel, le type d'inhibiteur et l'efficacité d'inhibition [212-215]

| Matériel | Milieu | Inhibiteurs de corrosion | Conc.d'inhibiteur | Efficacité d'inhibition (%) |
|------------------------------------|--|---|-------------------|-----------------------------|
| Acier doux | 1 M HCl | 2- (4-nitrophényl) benzimidazole | 1 mM | 93,7 |
| Acier doux | 1 M HCl | (6-méthyl-3-oxopyridazine-2-yl) acétate | 10^{-1} mM | 66,7 |
| Acier doux | 1 M HCl | Base Shiff | 1 mM | 92,0 |
| Spécimen en acier faiblement allié | 1% NaCl | L-cystéine | 400 ppm | 65,7 |
| Acier au carbone (API N80) | 1,65% en poids de NaCl con. 1 g / L d'acide acétique | Imidazoline | 0,1 g / L | 99,3 |
| Cuivre | 3% NaCl | N-décyl-3-amino-1,2,4-triazole | 10^{-3} M | 99,2 |
| Étain | 0,5 M HCl | Adénosine | 10^{-3} M | 73,0 |
| Indium | 0,5 M HCl | Adénosine | 10^{-3} M | 72,0 |
| Alliage étain-indium (5% indium) | 0,5 M HCl | Adénosine | 10^{-3} M | 73,0 |

V. Méthodes d'évaluation de la corrosion

V.1. Mesure de l'efficacité des inhibiteurs

Le principe repose sur la mesure comparative des vitesses de corrosion dans un milieu donné, en présence et en absence d'inhibiteur, ainsi l'efficacité d'un inhibiteur sera d'une façon générale, définie par le pourcentage d'inhibition.

$$E\% = 1 - V'/V * 100$$

V : étant la vitesse de corrosion en l'absence d'inhibiteur

V': la vitesse de corrosion en présence d'inhibiteur

V.2. Méthode gravimétrie

C'est une méthode direct de détermination de la vitesse de corrosion, elle est estimée par détermination de la perte de masse, en effet, l'efficacité d'un inhibiteur sera exprimée par le pourcentage du pouvoir inhibiteur que la substance confère au milieu. Ce pourcentage s'exprime par la formule suivante:

$$E\% = 1 - P' / P * 100$$

P : présente la perte de poids d'un échantillon métallique, de surface S donnée, plongé dans la solution corrodante pendant un temps t.

P' : la perte de poids dans les mêmes conditions que précédemment mais en présence d'inhibiteur. Ce pourcentage peut varier de 0 à 100% suivant la qualité de l'inhibiteur.

V.3. Méthode électrochimique (courbes de polarisation)

L'adjonction d'un composé inhibiteur, lorsque ce dernier est efficace, à un électrolyte, se traduit par une modification de l'allure des courbes $E = f(\text{Log } I)$, on peut donc atteindre par cette méthode les vitesses de corrosion I_{corr}° et I_{corr} respectivement avec et sans inhibiteur. On peut ainsi calculer l'efficacité d'inhibiteur de corrosion.

$$E\% = 1 - I_{\text{corr}}^{\circ} / I_{\text{corr}} * 100$$

VI. Etude du pouvoir inhibiteur de quelques dérivés de la quinoléine

Afin, de contribuer à la lutte contre la corrosion des matériaux, dans le milieu HCl, notamment le fer; nous avons étudié l'efficacité inhibitrice de certains dérivés de la quinoléine, que nous avons synthétisés et présenté dans la partie II, à savoir l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique **71a** et l'acide 2-thioxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique **166**.

VI.1. Matériaux

L'acier utilisé dans cette étude est un acier au carbone (CS) (Euronorm: acier au carbone C37E et spécification américaine: SAE 1035) de composition chimique présenté dans le tableau 21.

Tableau 21: teneur en masse des impuretés présentes dans l'acier au carbone.

| Eléments | Fe | C | Mn | Si | Cr | Ti | Ni | Co | Cu | S |
|------------|-------|------|------|------|-------|-------|------|-------|-------|-------|
| % en masse | 98,39 | 0.37 | 0.68 | 0.23 | 0.077 | 0.011 | 0.05 | 0.009 | 0.160 | 0.016 |

VI.2. Solution

La solution agressive de 1,0 M HCl a été préparée par dilution de 37% HCl de qualité analytique avec de l'eau distillée. La zone de variation de concentration des inhibiteurs est entre 10^{-6} et 10^{-3} (M).

VI.3. Inhibiteurs

La figure 118, présente les deux composés organiques testés (inhibiteurs) contre la corrosion de l'alliage d'acier au carbone dans un milieu HCl 1M.

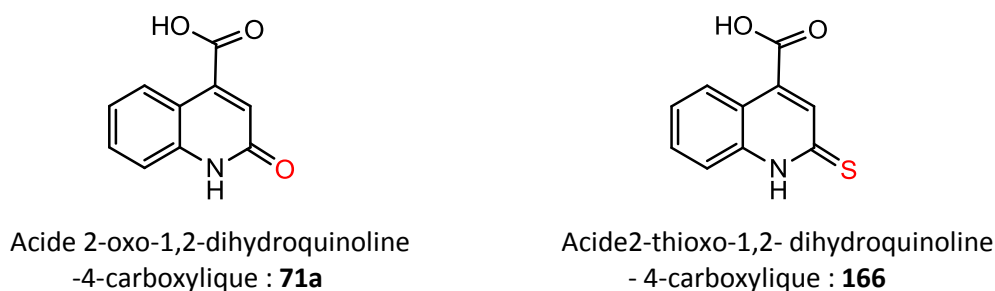


Figure 118: Structures des inhibiteurs de la corrosion

VI.4. Étude gravimétrique

La figure 119, illustre le taux de corrosion de l'acier au carbone dans du HCl 1 M à 35°C en présence de différentes concentrations de dérivés de la quinoléine. Le taux de corrosion diminue après l'addition des deux dérivés de quinoléine sélectionnés et diminue avec la concentration en inhibiteur du fait que la couverture d'adsorption augmente, qui protège efficacement la surface d'acier au carbone du milieu. En l'absence d'inhibiteur, le taux de corrosion est de $0.910 \text{ mg.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$. En présence d'inhibiteur 10^{-3} M, les valeurs du taux de corrosion sont réduites à 0.082 et $0.041 \text{ mg.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$, pour **71a** et **166**, respectivement. Quelle que soit la concentration d'inhibiteur, la vitesse de corrosion suit l'ordre suivant: **166** < **71a**, ce qui indique que **166** présente la meilleure performance inhibitrice parmi deux composés de quinoléine.

La figure 120, représente les valeurs d'efficacité d'inhibition obtenues à partir de la perte de poids (Ew) dans des solutions de HCl à 1 M en présence de diverses concentrations de **166** et de **71a** à 35°C. Clairement, Ew augmente avec une augmentation de la concentration en inhibiteur. Il convient de noter que lorsque la concentration en inhibiteur atteint environ 10^{-3} M, Ew atteint une certaine valeur et change légèrement avec une nouvelle augmentation de la concentration en inhibiteur. À 10^{-3} M, l'Ew maximum est de 95.4% pour

166 et de 91% pour **71a**, ce qui indique que tous les composés de quinoléine agissent comme de bons inhibiteurs de corrosion pour l'acier au carbone dans 1 M HCl. Les valeurs de E_w des dérivés de la quinoléine examinés suivent l'ordre suivant: **166** > **71a**.

Tableau 22: Paramètres de corrosion obtenus à partir des mesures de perte de poids pour l'acier au carbone dans 1 M HCl contenant diverses concentrations d'inhibiteur à 35°C

| Inhibiteur | C (mol/l) | C_R ($\text{mg.cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$) | E_w (%) | θ |
|------------|-----------|---|-----------|----------|
| 1M HCl | --- | 0.910 | --- | --- |
| 71a | 10^{-6} | 0.235 | 74.2 | 0.742 |
| | 10^{-5} | 0.173 | 81.2 | 0.812 |
| | 10^{-4} | 0.127 | 86.0 | 0.860 |
| | 10^{-3} | 0.082 | 91.0 | 0.910 |
| 166 | 10^{-6} | 0.162 | 82.2 | 0.822 |
| | 10^{-5} | 0.088 | 88.8 | 0.888 |
| | 10^{-4} | 0.064 | 93.0 | 0.930 |
| | 10^{-3} | 0.041 | 95.4 | 0.954 |

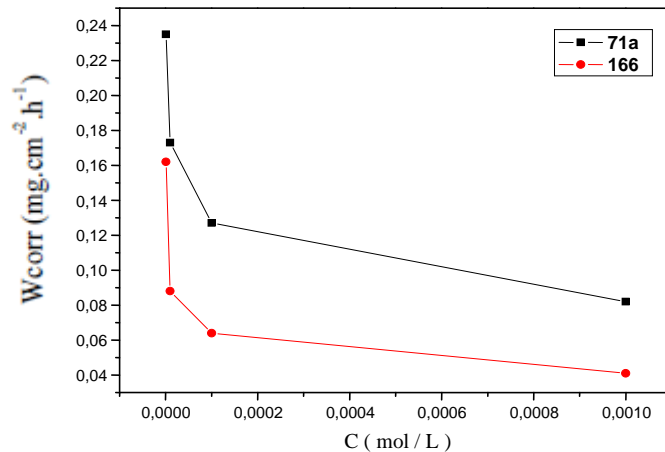


Figure 119: Relation entre la vitesse de corrosion et la concentration d'inhibiteur pour l'acier au carbone après 6 h d'immersion dans 1 M HCl à 35°C

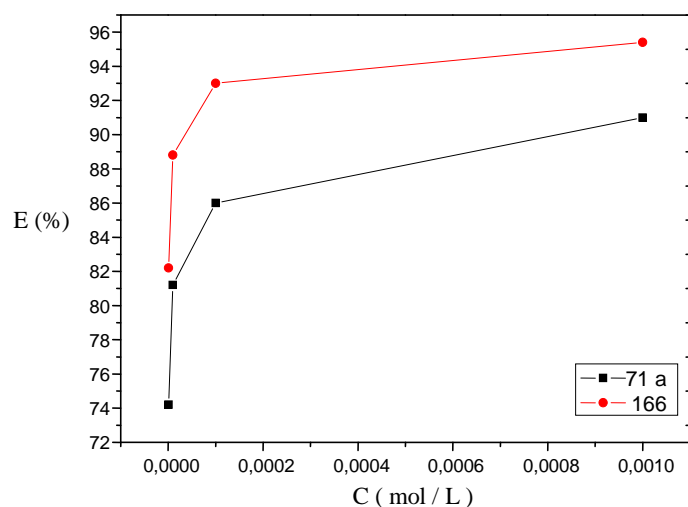


Figure 120: Relation entre l'efficacité d'inhibition et la concentration d'inhibiteurs pour l'acier au carbone après 6 h d'immersion dans du HCl 1 M à 35°C

VI.5. Isothermes et paramètres thermodynamiques d'adsorption

VI.5-1. Isothermes d'adsorption de différents composés étudiés

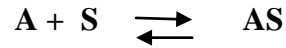
L'adsorption de surface sur un solide se divise en deux grandes catégories; physisorption et chimisorption. La physisorption est une liaison lâche non spécifique de l'adsorbat au solide via des interactions de type van der Waals. L'adsorption multicouche est possible et est facilement perturbée par l'augmentation des températures. La chimisorption implique une liaison plus spécifique de l'adsorbat au solide. C'est un processus qui s'apparente davantage à une réaction chimique et par conséquent, seule une adsorption sur une seule couche est possible. «La différence entre physique et chimisorption est caractérisée par le comportement de l'azote sur le fer. À la température de l'azote liquide, à -190°C , l'azote est adsorbé physiquement sur le fer sous forme de molécules d'azote, N_2 . La quantité de N_2 adsorbée diminue rapidement à mesure que la température augmente. À la température ambiante, le fer n'absorbe pas du tout l'azote. À haute températures, environ 500°C , l'azote est chimisorbé à la surface du fer sous forme d'atomes d'azote.» [216]. Le Langmuir Isotherm décrit le mieux les processus de chimisorption.

Irving Langmuir a reçu le prix Nobel en 1932 pour ses recherches sur la chimie des surfaces. L'isotherme de Langmuir décrivant l'Adsorption de l'Adsorbat (A) sur la surface de l'Adsorbant (S) nécessite trois hypothèses:

- ✓ La surface de l'adsorbant est en contact avec une solution contenant un adsorbat fortement attiré par la surface.

- ✓ La surface comporte un nombre spécifique de sites où les molécules de soluté peuvent être adsorbées.
- ✓ l'adsorption implique la fixation d'une seule couche de molécules à la surface, i.e. adsorption monocouche.

La réaction chimique d'adsorption monocouche peut être représentée comme suit:



Où AS représente une molécule de soluté liée à un site de surface sur S. La constante d'équilibre K_{ads} pour cette réaction est donnée par:

$$K_{ads} = \frac{[AS]}{[A][S]} \quad (\text{Eq. 1})$$

[A] désigne la concentration de A, alors que les deux autres termes [S] et [AS] sont des analogues de concentration en deux dimensions et sont exprimés en unités telles que mol / cm². Le principe de l'équilibre chimique est valable pour ces termes. La forme complète de l'isotherme de Langmuir est considérée (Eq.1) en termes de couverture de surface, qui est définie comme la fraction des sites d'adsorption auxquels une molécule de soluté est devenue attachée. Une expression de la fraction de la surface avec les sites non liés est donc (1 - θ). Compte tenu de ces définitions, nous pouvons réécrire le terme [AS] / [S] comme suit:

$$\frac{[AS]}{[S]} = \frac{\theta}{1-\theta} \quad (\text{Eq. 2})$$

Maintenant, nous exprimons [A] en tant que C et réécrivons (équation 1) en tant que:

$$K_{ads} = \frac{\theta}{C(1-\theta)} \quad (\text{Eq. 3})$$

On obtient la forme finale de l'isotherme d'adsorption de Langmuir:

$$\frac{C}{\theta} = \frac{1}{k_{ads}} + C \quad (\text{Eq. 4})$$

Les courbes C / θ contre C donnent des lignes droites, comme illustré à la figure 121, et les paramètres de régression linéaire correspondants sont répertoriés dans le tableau 23. Le coefficient de corrélation linéaire (r) et la pente sont proches de 1, ce qui indique l'adsorption de deux inhibiteurs de la quinoléine sur surface en acier au carbone obéit à l'isotherme d'adsorption de Langmuir. De plus, K suit l'ordre suivant: **166** > **71a**. Généralement, une

valeur élevée de K signifie une meilleure performance d'inhibition d'un inhibiteur donné. Ceci est en bon accord avec les valeurs de Ew obtenues à la figure 120.

La constante d'équilibre d'adsorption (K) est liée à l'énergie libre d'adsorption standard (ΔG°), comme le montre l'équation suivante [217]:

$$K_{\text{ads}} = \frac{1}{55.55} \exp\left(-\frac{\Delta G^\circ_{\text{ads}}}{RT}\right)$$

Où R est la constante des gaz (8,314 J K⁻¹ mol⁻¹), T la température absolue (K) et la valeur 55,5 est la concentration dans l'eau de la solution exprimée en M [217]. Les valeurs de ΔG° sont également présentées dans le tableau 23. En outre, les valeurs de ΔG° jusqu'à -20 kJ mol⁻¹ sont cohérentes avec l'interaction électrostatique entre les molécules et le métal chargé (physisorption), tandis que ceux plus négatifs que -40 kJ mol⁻¹ impliquent le partage ou le transfert d'électrons des molécules d'inhibiteur à la surface du métal pour former un type de liaison coordonnée (chimisorption) [218]. Dans la présente étude, il a été trouvé que la valeur de ΔG° se situe dans la zone de -40 kJ mol⁻¹; signifie probablement que l'adsorption de chaque inhibiteur de quinoléine sur la surface de l'acier au carbone contient une adsorption chimique.

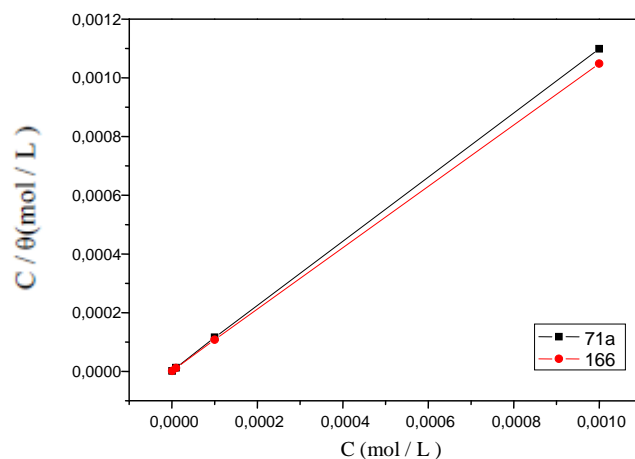


Figure 121 : Isotherme d'adsorption de Langmuir des quinoléines **71a** et **166** étudiés sur la surface de l'acier au carbone à 35°C.

Tableau 23: Paramètres thermodynamiques pour l'adsorption d'acier au carbone dans du HCl 1,0 M à 35°C

| Inhibiteur | $K_{\text{ads}}(\text{M}^{-1})$ | $\Delta G^\circ_{\text{ads}}(\text{kJ/mol})$ |
|------------|---------------------------------|--|
| 71a | 383363.55 | -20 |
| 166 | 830199.33 | -45.18 |

VI.6. Etude électrochimique (Courbes de polarisation)

Les figures 122 et 123, montrent respectivement les courbes de polarisation potentiodynamique de l'acier au carbone dans HCl 1,0 M contenant **166** et **71a** à 35⁰C. Dans tous les cas, l'addition de chaque composé entraîne une diminution remarquable du taux de corrosion, c'est-à-dire qu'elle déplace les courbes anodiques et cathodiques à des densités de courant plus faibles. En d'autres termes, les composés de quinoléine inhibent radicalement les réactions cathodiques et anodiques de l'électrode en acier au carbone. Il convient de noter que dans le domaine anodique, il est difficile de reconnaître les régions linéaires de Tafel. En conséquence, les valeurs de densité de courant de corrosion sont estimées avec précision en extrapolant la région linéaire cathodique au potentiel de corrosion. Une méthode d'ajustement similaire a également été largement utilisée [219]. Les paramètres de corrosion électrochimiques comprenant les densités de courant de corrosion (I_{corr}), le potentiel de corrosion (E_{corr}), la pente de Tafel cathodique (β_c) et le rendement d'inhibition correspondant (E_p) sont donnés dans le tableau 24.

Tableau 24: Paramètres électrochimiques des différents composés quinoléines à différentes concentrations vis-à-vis de la corrosion d'acier au carbone dans HCl 1M.

| Inhibiteur | Conc (M) | $-E_{corr}$ (mVSCE) | $-\beta_c$ (mV/dec) | I_{corr} ($\mu A\ cm^{-2}$) | E_p (%) |
|------------|----------|---------------------|---------------------|---------------------------------|-----------|
| 1M HCl | --- | 453 | 143.0 | 1559.0 | --- |
| 71a | 10-3 | 446 | 145.3 | 150.0 | 90 |
| | 10-4 | 455 | 153.3 | 203.5 | 87 |
| | 10-5 | 445 | 178.2 | 316.0 | 80 |
| | 10-6 | 452 | 161.9 | 457.0 | 71 |
| 166 | 10-3 | 444 | 123.0 | 69.8 | 95 |
| | 10-4 | 439 | 152.6 | 159 | 90 |
| | 10-5 | 444 | 156.1 | 223 | 86 |
| | 10-6 | 450 | 147.6 | 347 | 78 |

Il est évident que I_{corr} diminue considérablement en présence de chacun des inhibiteurs et diminue avec l'augmentation de la concentration en inhibiteurs. De manière correspondante, E_p augmente avec la concentration d'inhibiteurs, en raison de l'augmentation de la fraction bloquée de la surface de l'électrode par adsorption. E_p d'inhibiteur à 10⁻³ M atteint un maximum de 95% pour **166** et 90% pour **71a**, ce qui confirme à nouveau que les

deux dérivés de la quinoléine sont de bons inhibiteurs dans 1,0 M HCl, et Ep suit l'ordre suivant: **166** > **71a**.

La présence de **166** ou **71a** ne modifie pas le potentiel de corrosion de manière visible, ce qui indique que tous les dérivés de quinoléine étudiés agissent en tant qu'inhibiteurs de type cathodique [220]. De plus, en présence de chaque inhibiteur, le léger changement de β_c indique que le mécanisme de corrosion cathodique de l'acier ne change pas.

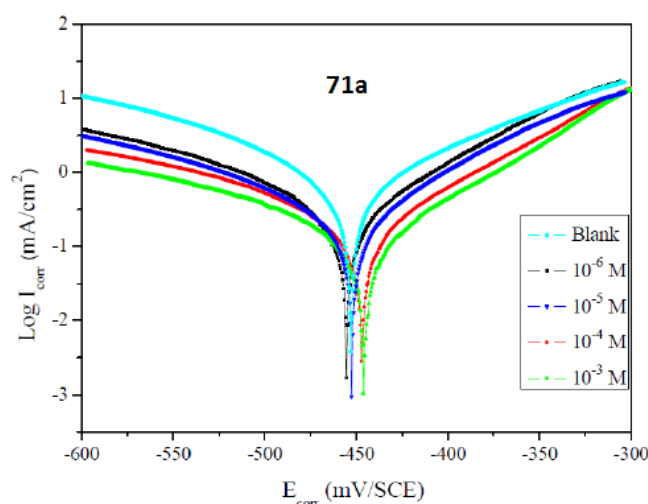


Figure 122: Courbes de polarisation de l'acier au carbone dans HCl (1M) pour différentes concentrations de **71a** à 35°C

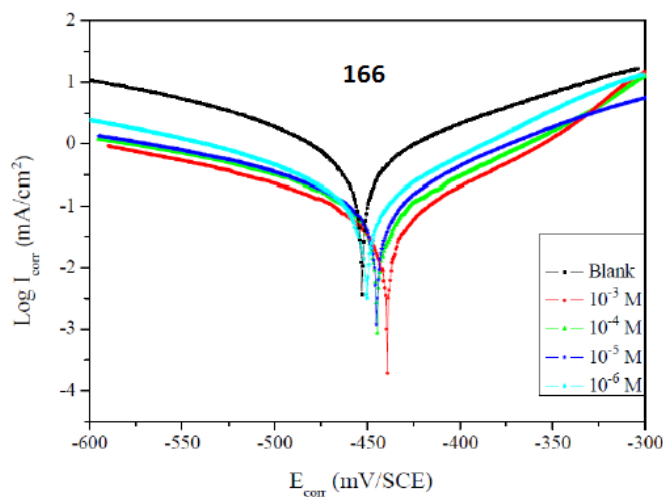


Figure 123: Courbes de polarisation de l'acier au carbone dans HCl (1M) pour différentes concentrations de **166** à 35°C

VI.7. Études par spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)

L'inhibition de la corrosion de l'acier au carbone dans une solution de HCl 1,0 M avec et sans inhibiteur a été étudiée par spectroscopie électrochimique par impédance. Les représentations nyquistes du comportement en impédance de l'acier au carbone dans HCl à 1,0 M avec et sans addition de différentes concentrations de quinoléine sont illustrées aux figures 124 et 125. Que dans toute la variation de concentration de la quinoléine, une grande boucle capacitive dans la plage de fréquences supérieure est suivie de la petite boucle inductive dans la plage de fréquences inférieure.

Le diamètre du cercle augmentait avec la concentration d'inhibiteurs. La boucle capacitive à haute fréquence est due à l'adsorption de molécules d'inhibiteurs [221]. De nombreux travailleurs ont également expliqué les résultats en utilisant le circuit de Randle [222]. L'écart par rapport à la forme parfaite d'un demi-cercle (dépression) fait souvent référence à la dispersion de fréquence de l'impédance interfaciale. Ce comportement est dû à l'homogénéité de la surface métallique résultant de la rugosité de surface ou de phénomènes interfaciaux [223]. On observe que l'addition d'inhibiteur augmente les valeurs de R_{ct} et réduit la valeur de C_{dl} . La diminution de C_{dl} est due à l'augmentation de l'épaisseur de la double couche électronique [224]. L'augmentation des valeurs de R_{ct} est due à la formation d'un film protecteur à l'interface métal / solution [225]. Cette observation suggère que les molécules de quinoléine fonctionnent par adsorption sur la surface du métal, entraînant ainsi une diminution des valeurs de C_{dl} et une augmentation des valeurs de R_{ct} . Les valeurs de résistance de transfert de charge (R_{ct}) et les valeurs de capacité d'interface double couche (C_{dl}) calculées à partir des courbes sont présentées dans le tableau 25.

Tableau 25 : Les valeurs de résistance de transfert de charge (R_{ct}) et les valeurs de capacité d'interface double couche (C_{dl}) :

| Inhibiteur | Conc (M) | R_{ct} ($\Omega \text{ cm}^2$) | C_{dl} ($\mu\text{F cm}^{-2}$) | f_{max} (Hz) | η_z (%) |
|------------|------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|--------------|
| 1M HCl | --- | 16.6 | 200 | 48.0 | --- |
| 71a | 10 ⁻³ | 183 | 54.9 | 15.8 | 91 |
| | 10 ⁻⁴ | 103 | 61.5 | 25.1 | 84 |
| | 10 ⁻⁵ | 71.0 | 70.8 | 31.6 | 77 |
| | 10 ⁻⁶ | 50.5 | 78.7 | 40.0 | 67 |
| 166 | 10 ⁻³ | 275 | 57.8 | 10.0 | 94 |
| | 10 ⁻⁴ | 159 | 63.1 | 15.9 | 89 |
| | 10 ⁻⁵ | 107 | 73.8 | 20.0 | 78 |
| | 10 ⁻⁶ | 76 | 83.7 | 40.0 | 78 |

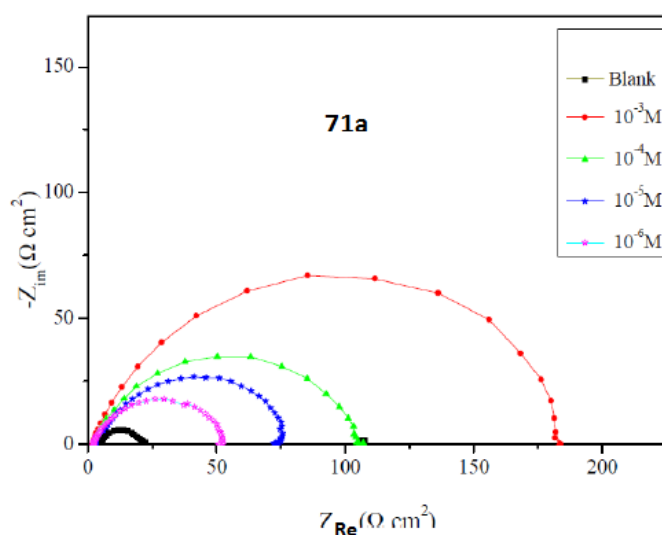


Figure 124: Diagramme d'impédance de Nyquist pour l'acier au carbone dans 1 M HCl avec l'inhibiteur **71a**

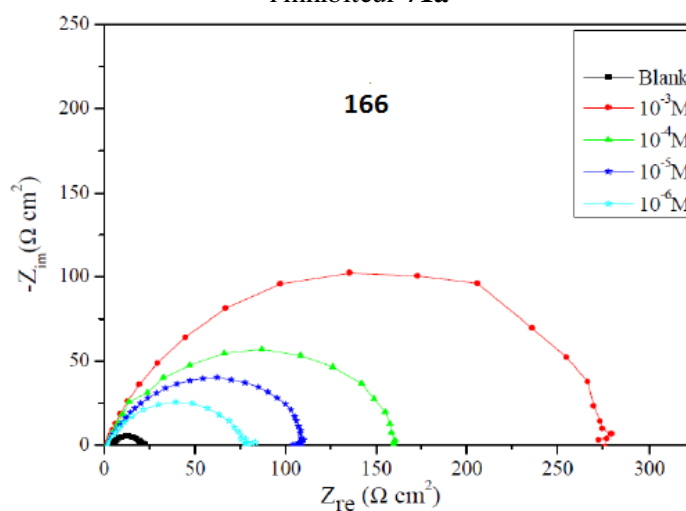


Figure 125: Diagramme d'impédance de Nyquist pour l'acier au carbone dans 1 M HCl avec l'inhibiteur **166**

VII. Conclusion

L'efficacité d'inhibition de la corrosion de l'acier au carbone dans HCl 1 M, par des dérivés de la quinoléine a été étudiée à l'aide de mesure électrochimique.

Les conclusions suivantes ont été tirées de cette étude:

- ✓ Deux dérivés de quinoléine **166** et **71a** agissent comme de bons inhibiteurs de la corrosion de l'acier au carbone dans 1,0 M Solution de HCl.
- ✓ Pour chaque inhibiteur organique dérivé de la quinoléine, l'adsorption est un processus spontané et obéit à l'isotherme d'adsorption de Langmuir. Le paramètre d'énergie libre d'adsorption (ΔG_0) indique que l'adsorption d'inhibiteur implique à la fois chimisorption.
- ✓ Les composés étudiés agissent comme des inhibiteurs de type cathodique dans du HCl 1,0 M. Les spectres EIS présentent une grande capacité boucle à haute fréquence suivie d'une petite boucle inductive à basse fréquence et la présence de chaque boucle l'inhibiteur augmente les valeurs de R_t tout en réduisant les valeurs de C_{dl} .
- ✓ L'efficacité d'inhibition de deux inhibiteurs de structure quinoléine, suit l'ordre suivant: **166** > **71a**.
- ✓ Un bon accord a été observé entre la polarisation potentiodynamique et l'impédance électrochimique techniques de spectroscopie.

Conclusion générale

Le présent travail a précisément pour but, la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la quinoléine, en utilisant comme matières premières l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylique. Les propriétés biologiques et physicochimiques. Les résultats obtenus ont été présentés dans deux parties :

La première partie rapporte la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la quinoléine, et la deuxième partie comporte deux chapitres, le premier concerne l'activité antibactérienne de certains dérivés de la quinoléine et le deuxième présente une étude de l'inhibition de la corrosion.

Ainsi, la première partie est divisée en trois chapitres.

Le premier chapitre est présenté sous forme d'une mise au point, nous avons montré que les dérivés de la quinoléine présentent une richesse toute particulière, tout du point de vue de la synthèse, que de la réactivité des dérivés de la quinoléine.

Les modifications structurales de la structure du motif de base de la quinoléine, ont permis de mettre de nouveaux dérivés présentant un large spectre d'activité biologique.

Il est à noter que les modifications structurales au niveau des différentes positions de la molécule de base, permet d'améliorer le profil pharmacologique, de ces systèmes hétérocyclique leur conférant des propriétés anticonvulsivantes, antimicrobiennes, anti-VIH, antidiabétiques et anticancéreuses.

Dans le deuxième chapitre, il nous a été possible d'étudier les réactions d'alkylations des dérivés de l'acide quinoléine-4-carboxylique qui présentent trois sites réactionnelles vis-à-vis des agents alkylation, dans les conditions de la catalyse de transfert de phase.

Nous avons montré que le site le plus réactif est le groupe hydroxyle de la fonction carboxyle.

Les deux atomes d'azote et d'oxygène de la fonction lactame sont également mis en jeu.

Lorsque le bromoacétate d'éthyle est utilisé, comme agent alkylation, dans les conditions utilisées en présence d'un large excès de carbonate de potassium, il nous a été possible d'isoler un composé N-alkylé **155** dû à une réaction de transésterification par l'éthanol, formé, *in situ*, par hydrolyse du bromoacétate d'éthyle

Nous avons également réalisé des réactions d'estérification par le n-butanol en milieu acide sulfurique, ainsi que la réaction de sulfuration dans la pyridine à reflux, en présence du pentasulfure de phosphore.

Dans le troisième chapitre, il nous a été possible de préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques renfermant les motifs quinoléine, 1,2,3-triazole et isoxazoline, en utilisant la cycloaddition 1,3-dopolaire, en engageant par réaction avec différents nitriles oxydes et azides employés comme dipôles, et les composés **156** et **159** comme dipôlarophiles. La cycloaddition avec l'oxyde de nitrile a conduit à la formation de deux produits issus de l'implication d'un ou de deux groupes allyles. Une étude cristallographique par diffraction des rayons X du composé **193** nous a permis de confirmées aisément le cycloadduit isolé.

Pour la cycloaddition thermique avec les azides, la réaction conduit à un mélange de régioisomères triazoliques 1,4 et 1,5 disubstitués. La réaction de chimie "Click" a été également adoptée, conduisant exclusivement à la formation des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués et permettant, ainsi, de confirmer les structures des régioisomères 1,2,3 triazoliques obtenus lors de la cycloaddition de Huisgen.

La deuxième partie de ce travail est divisée en deux chapitres :

Dans le premier chapitre, nous avons étudié l'activité antibactérienne de quelques dérivés de la quinoléine déjà préparées dans la première partie.

Neuf produits ont été soumis à une évaluation de tests bactériologiques et six d'entre eux ont donné des concentrations inhibitrices significatives sur les souches utilisées.

Afin d'évaluer et caractériser l'efficacité inhibitrice de la quinoléine, nous avons étudié, dans le second chapitre, l'action inhibitrice de deux composés quinoléine synthétisés dans la partie précédente.

Ainsi, la gravimétrie et les études électrochimiques ont montré que les deux dérivés de quinoléine 166 et 71a agissent comme de bons inhibiteurs de la corrosion de l'acier au carbone dans 1,0 M Solution de HCl. L'efficacité d'inhibition maximale atteinte, pour beaucoup d'entre eux, dépasse les 90%.

L'efficacité d'inhibition de deux inhibiteurs de quinoléine suit l'ordre suivant: 166 > 71a, confirment la littérature. Tous les composés de quinoléine agissent comme des inhibiteurs de type cathodique dans du HCl 1,0 M.

Perspectives

- Ce sujet de travail pourrait être la base d'autres travaux de recherche dans le domaine de la chimie hétérocyclique.
- On pourrait utiliser le groupement carboxyle du composé **71a**, dans des réactions de complexation
- Elargir l'évaluation biologique de nos produits synthétisés à savoir l'activité anticancéreuse, antifongique, antivirale, anti-inflammatoire.....

Références bibliographiques

- [1] Runge, F. Quinoline. *PoCs. Ann.* **1834**, p. 68-72.
- [2] Morimoto, Y., Matsuda, F., Shirahama, H. *Synlett.* **1991**, 03, 202-203.
- [3] Markees, D.G., Dewey, V.C., Kidder, G.W. *J. Med. Chem.* **1970**, 13(2), 324-326.
- [4] Cunico, W., Cechinel, C.A., Bonacorso, H.G., Martins, M.A. Zanatta, N., de Souza, MV., Freitas, I.O., Soares, R.P., Krettli, A.U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16(3), 649-653.
- [5] Divo, A., Sartorelli, A.C., Patton, C.L., Bia, F.J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 32, 1182-1186.
- [6] Gorlitzer, K., Gabriel, B., Jomaa, H., Wiesner, J. *Pharmazie.* **2006**, 61, 278-284.
- [7] Khanfaruk, M.O., Levi, S.M., Takwani, L.B., Wilson, H.N. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15(11), 3919-3925.
- [8] Y.-Q. Hu, C. Gao, S. Zhang, L. Xu, Z. Xu, L.-S. Feng, X. Wu, F. Zhao, *Eur. J. Med. Chem.* 139 (2017) 22-47.
- [9] Afzal, O., Kumar, S., Haider, M.R., Ali, M.R., Kumar, R., Jaggi, M., Bawa, S., *Eur. J. Med. Chem.* 97 (2015) 871-910.
- [10] Jain, S., Chandra, V., Kumar Jain, P., Pathak, K., Pathak, D., Vaidya, A. *Arabian J. Chem.* (2016),
- [11] Zablotskaya, A., Segal, I., Geronikaki, A., Shestakova, I., Nikolajeva, V., Makarenkova, G. *Pharmacol. Rep.* 69 (2017) 575-581.
- [12] Sun, N., Du, R.-L., Zheng, Y.-Y., Huang, B.-H., Guo, Q., Zhang, R.-F., Wong, K.-Y., Lu, Y.- J. *Eur. J. Med. Chem.* 135 (2017) 1-11.
- [13] D. Ben Yaakov, Y. Shadkchan, N. Albert, D.P. Kontoyiannis, N. Osheroov, *J. Antimicrob. Chemother.* 72 (2017) 2263-2272.
- [14] Musiol, R., Jampilek, J., Buchta, V., Silva, L., Niedbala, H., Podeszwa, B., Palka, A., Majerz-Maniecka, K., Oleksyn, B., Polanski, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14(10), 3592-3598.
- [15] Fouda, *Med. Chem. Res.* 26 (2017) 302-313.
- [16] Mahmoudi, N., Ciceron, L., Franetich, J.F., Farhati, K., Silvie, O., Eling, W., Sauerwein, R., Danis, M., Mazier, D., Derouin, F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, 47, 2636-2639.
- [17] Jayashree, B.S., Thomas, S., Nayak, Y. *Med. Chem. Res.* **2010**, 19, 193-209.
- [18] Murugavel, S., Jacob Prasanna Stephen, C.S., Subashini, R., Anantha Krishnan, D., *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 173 (2017) 216-230.
- [19] Pinz, M.P., Reis, A.S., de Oliveira, R.L., Voss, G.T., Vogt, A.G., Sacramento, M., Roehrs, D. Alves, J.A., Luchese, C., Wilhelm, E.A. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 90 (2017) 72-77.
- [20] García, E., Coa, J.C., Otero, E., Carda, M., V_elez, I.D., Robledo, S.M. , Cardona, W.I. *Med. Chem. Res.* 27 (2018) 497-511.
- [21] Nathubhai, A., Haikarainen, T., Koivunen, J., Murthy, S., Koumanov, F. Lloyd, M.D., Holman, G.D., Pihlajaniemi, T., Tosh, D., Lehtiö, L., Threadgill, M.D. *J. Med. Chem.* 60 (2017) 814-820.
- [22] Zhong, F., Geng, G., Chen, B., Pan, T., Zhang, Q. Li, H., Bai, C. *Org. Biomol. Chem.* 13 (2015) 1792-1799.
- [23] Bouzian, Y., Elyoussfi, A., Dafali, A., Bouhfid, R., Elmsellem, H., Abdelahi, M. M., Nadeem, A., Zarrouk, A., Essaghouani, A. L., Essassi, E. M., *Der Pharmacia Lettre*, **2016**, 8 (4) 289-298
- [24] Filali Baba, Y., Elmsellem, H., Kandri Rodi, Y., Steli, H., Ouazzani Chahdi1, F., Ouzidan, Y., Sebbar, N. K., Essassi, E. M., Cherrak, K. *J. Mater. Environ. Sci.* 7 (7) (2016) 2424-2434
- [25] Combes, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1888**, 49, 89.
- [26] Conrad, M.; Limpach, L. *Chem. Ges.* **1887**, 20 (1), 944-948.

- [27] Skraup, Z. H. **1880**, 13, 2086.
- [28] Povarov, L. S. *Russian Chem. Rev.* **1967**, 36, 656.
- [29] Doebner, O.; Miller, W. v. **1883**, 16 (2), 1664.
- [30] P. Riehm *et al.*, *Ber.* **18**, 2245 (**1885**); **19**, 1394 (**1886**)
- [31] Gould, R. Gordon; Jacobs, Walter A. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61(10) 2890–2895.
- [32] Saggadi, H., Luart, D., Thiebault, N., Polaert, I., Estel, L., Len, C. *RSC Adv.* 4 (**2014**) 21456-21464.
- [33] Jin, J., Guidi, S., Abada, Z., Amara, Z., Selva, M., George, M.W., Poliakoff, M. *Green Chem.* 19 (**2017**) 2439-2447.
- [34] M. Tomar, N.T. Lucas, M.G. Gardiner, K. Müllen, J. Jacob, Facile, *Tetrahedron Lett.* 53 (**2012**) 285-288.
- [35] Vandurm, P. Guiguen, A., Cauvin, C., Georges, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1749-1756
- [36] Malvacio, I., Moyano, E.L., Vera, D.M.A. *RSC Adv.* 6 (**2016**) 8397-83981.
- [37] Hegedus, A., Hell, Z., Vargadi, T., Potor, A., Gresits, I. *Catal. Lett.* **2007**, 117, 99–101.
- [38] Kantevari, S., Yempala, T., Surineni, G., Sridhar, B., Yogeewari, P., Sriram. D. *Eur. J. Med. Chem* 46 (**2011**) 4827-4833
- [39] Friedländer, P., Gohring, C. F. *Ber.* **1883**, 16 (2), 1833–1839.
- [40] Pfitzinger, W., *J. Prakt. Chem.*, **1886**, 33, 100.
- [41] Niementowsky S., *Ber.* **1894**, 27, 1394.
- [42] Niementowsky S., *J. Prakt. Chem.* **1895**, 51, 564-572.
- [43] (a) Meth-Cohn O., Narine B., Tarnowsky B., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1981**, 1520-1530
 (b) MethCohn O., Taylor D. N., *Tetrahedron*, **1995**, 47, 12869-12882;
 (c) Meth-Cohn O., Rhouati S., Tarnowsky B., Robinson A., *J. Chem. Soc. Perkins Trans. I*, **1981**, 1537-1543
 (d) Meth-Cohn O., Narine B., Tarnowsky B., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 33, 3211 -3214.
- [44] Camps, R.; *Ber.* **1899**, 22, 3228.
- [45] Camps, R.; *Arch. Pharm.* **1899**, 237, 659.
- [46] Camps, R.; *Arch. Pharm.* **1901**, 239, 591.
- [47] Knorr, L. *Ann.* **236**, 69 (**1886**); **245**, 357, 378 (**1888**).
- [48] Luo, W., Mua, Q., Qiu, W., Liu, T., Yang, F., Liu, X., Tang, J. *Tetrahedron.* **2011**, 67, 7090-7095
- [49] Godino-Ojer, M., Soriano, E., Calvino-Casilda, V., Maldonado-Hodar, F.J., Perez-Mayoral, E. *P. Chem. Eng. J.* 314 (**2017**) 488-497.
- [50] Cho, S.K., Song, J.H., Lee, E.J., Lee, D.H., Hahn, J.T., Jung, D.I. *Bull. Korean Chem. Soc.* 36 (**2015**) 2746-2749.
- [51] Shiri, M., Zolfigol, M.A., Pirveysian, M., Ayazi-Nasrabadi, R., Kruger, H.G., Naicker, T., I. Mohammad, I. *Tetrahedron* 68 (**2012**) 6059-6064.
- [52] Ivachtchenko, A V., Kobak, V V., Ilyn, A P., Khvat, A V., Kysil, V M., Williams, C T., Kuzovkova, J A., Kravchenko, D V. *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 227-235
- [53] Helio, G., Bonacorso, Pablo, A., Nogara, Fernanda D'A., Silva, Wilian, C., Rosa., Carson, W., Wiethan., Nilo Zanattaa., Marcos, A.P., Martins., João, B.T., Roch. *J. Fluor. Chem.* **2016** (190) 31–40.
- [54] El-Feky, S.A., Thabet, H.K., Ubeid, M.T. *J. Fluorine Chem.* **2014**, 161, 87–94.
- [55] Zhu, H., Yang, R.F., Yun, L.H., *Chin. J. Li. Chem. Lett.*, **2010**, 21(1), 35-38.
- [56] Fedoseev, P., Van der Eycken, E. *Chem. Commun.* 53 (**2017**) 7732-7735.
- [57] Saeed, A.E., Elhadi, S.A. *Synth. Commun.*, **2011**, 41(10), 1435-1443.
- [58] Guangzhou, Z., Lingli, G., Qiuyu, Y., Yaqi, Q., Junhua, X., Liangce, R. *J. Heterocycl. Chem.* 55 (**2018**) 871-878.

- [59] Asadi, B., Landarani-Isfahani, A., Mohammad, I., Tangestaninejad, S., Moghadam, M., Mirkhani, Amiri Rudbari. V H. *Tetrahedron Letters* 58 (2017) 71–74
- [60] Zhang Y., Fang Y., Liang H., Wang H., Hu K., Liu X., Yi X., Peng Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 107–111
- [61] Sekgota, KC., Majumder, S., Isaacs, M., Mnkandhla, D., Hoppe, HC., Khanye, SD., Kriel, FH., Coates, J., Kaye, PT (2017). *Bioorg. Chem.* 75, 310–316.
- [62] Mohammed, ST., Dina, AB., Reda, M. *Int. J. Org. Chem.*, 2002, 2(1), 7.
- [63] Wu, C., Huang, P., Sun, Z., Yuchun, M L., Jian, J., Ge, C. *Tetrahedron* 2016, 72, 1461-1466
- [64] Yang, Z Fan S., Peng, X., Zhang, C., Han, J., Chen, J., Deng, H., Shao, M., Zhang, H., Cao, W. *Tetrahedron* 75 (2019) 868-873
- [65] Nagatoshi, N.; Masataka, H.; Masaki, O.; Masahiro, A. *Tetrahedron* 2009, 65, 7403.
- [66] Jones, K.; Roset, X.; Rossiter, S.; Whitfield, P. *Org. Biomol. Chem.* 2003, 1, 4380.
- [67] Kumar, D. K., Rajendran, S. P. *Tetrahedron Letters* 2012, 53, 3230–3232
- [68] Carlo, B., Maria, F., Rosanna, S., Piero, S. *Tetrahedron.* 2003, 59, 7515.
- [69] Filali Baba, Y., Sert, Y., Kandri Rodi, Y., Hayani, S., Mague, J T., Prim, D., Marrot, J., Ouazzani Chahdi, F., Kheira Sebbar, N., Essassi, El M. *J. Mol. Struc* 1188 (2019) 255-268
- [70] El-Feky, S.A., El-Samii, Z.K.A., Osman, N.A., Lashine, J., Kamel, M.A., Thabet, H.K. *Bioorg. Chem.* 2015 (58) 104–116.
- [71] Bonacorso, H G., Nogara, P A., Silva, F D'A., Rosa W C., Wiethan, CW., Zanatta, N., Martins M A.P., Rocha, J B.T. *J. Fluor. Chem.* 2016, 190, 31–40
- [72] Crystallographic data for the structures of 66ba, 66bb and 66dd, reported in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre and allocated the deposition number CCDC 1487055, CCDC 1487057, CCDC 1487056, respectively. Copies of the data can be obtained free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. (fax: +44 1223 336033 or deposit@ccdc.com.ac.uk)..
- [73] Zoidis, G., Fytas, Ch., Papanastasiou, I., Foscolos, G. B., Fytas, G., Padalko, E., De Clercq, E., Naesens, L., Neyts, J., Kolocouris, N. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 3341–3348.
- [74](a) Kolb, V. M. *Prog. Drug Res.* 1997, 48, 195–232;
(b) Clerq, De., Nat, E. *Rev. Drug Discovery.* 2002, 1, 13–25;
- [75] Plevová, K., Briestenská, K., Colobert, F., Mistríková, J., Milata, V., & Leroux, F. R. (2015). Synthesis and biological evaluation of new nucleosides derived from trifluoromethoxy-4-quinolones. *Tetrahedron letters*, 56(36), 5112-5115.
- [76] Sankaran, M., Kumarasamy, C., Chokkalingam, U., & Mohan, P. S. (2010). *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 20(23), 7147-7151.
- [77] Ukrainets, I. V., Tkach, A. A., Yang, Liu Yang. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2009, 45,169
- [78] Stephan Trah, Clemens Lamberth. *Tetrahedron Lett.* 2017, (58), 794-796
- [79] Suzuki, H., Aly, N.S.M., Wataya, Y., Kim, H-S., Tamai, I., Kita, M., Uemura, D. *Chem. Pharm. Bull.* 2007; 55: 821-824.
- [80] Wolkenberg, S.E, Zhao, Z., Thut, C., Maxwell, J.W., McDonald, T.P., Kinose F., Reilly, M., Lindsley, CW., Hartman, GD. *J. Med. Chem.* 2011 (54)2351-2358.
- [81] Nolt, MB., Zhao, Z., Wolkenberg, S.E., *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 3137-3141.
- [82] Zhang, C. B., Piao, H. R., Quan, Z. S. *Chem. Res. Appl.* 2002 (5) 618.
- [83] Wu, Y., Ma, L. X., Niu, T. W., Cui, X., & Piao, H. R. (2012). *Bioorg. Med. Chem. Lett* 22(13), 4229-4232.
- [84] D'Alessio, D.J., Olexy, V.M., Jackson, G.G. *Antimicrob. Agents Chemother.* , 1967, 7, 490–496.
- [85] Rees, C.A., Boothe, D.M. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2004, 224, 1455–1458.

- [86] Limberakis, C. In *The Art of Drug Synthesis*; Johnson, D. G., Li, J. J., Eds.; John Wiley & Sons Inc.: Hoboken, New Jersey, **2007**; p 39.
- [87] Mugnaini, C., Pasquini, S., Corelli, F. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1746.
- [88] Reddy, V.G.; Kanth, R.S.; Maitraie, D.; Narsaiah, B.; Rao, S.P.; Kishore, K.H.; Murthy, U.S.; Ravi, B.; Ashok, K.B.; Parthasarathy, T. *Design. Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 1570-1578.
- [89] Barends, M.; Jaidee, A.; Khaohirun, N.; Singhasivanon, P.; Nosten, F. *Malar. J.* **2007**, *6*, 81.
- [90] Pérez, B., Teixeira, C., Gut, J., Rosenthal, P.J., Gomes, J.R., Gomes, P. *Chem. Med. Chem.* **2012**, *7*, 1537–1540.
- [91] Salahuddin, A., Inam, A., van Zyl, R.L., Heslop, D.C., Chen, C.T., Avecilla, F., Agarwal, S.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3080–3089.
- [92] Calhoun, W.; Carlson, R.P.; Crossley, R.; Datko, L.J.; Dietrich, S.; Healtheringtoij, K.; Marshall, L.A.; Meade, P.J.; Opalko, A.; Shephard, R.G. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 1473-1481
- [93] Bekhit, A.A.; El-Sayed, O.A.; Aboulmagd, E.; Park, J.Y. *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, *39*, 249-255.
- [94] Guo, L-J.; Wei, C-X.; Jia, J-H.; Zhao, L-M.; Quan, Z-S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 954–958.
- [95] Jin, H-G.; Sun, X-Y.; Chai, K-Y.; Piao, H-R.; Quan, Z-S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6868-6873.
- [96] Muruganantham, N.; Sivakumar, R.; Anbalagan, N.; Gunasekaran, V.; Leonard, J.T. *Biol. Pharm. Bull.*, **2004**, *27*, 1683-1687.
- [97] McCall, J.M.; Brink, R.E.; Kamdar, B.V.; Ska-Letzky, L.L.; Perricone, S.C.; Piper, R.C.; Delehonty, P.J. *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 133-137.
- [98] Zhang, C-B.; Xun, C.; Hong, L.; Quan, Z-S.; Piao, H-R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 4606-4609.
- [99] Abouzid, K.; Hakeem, M.A.; Khalil, O.; Maklad, Y. *Med. Chem.*, **2008**, *16*, 382-389.
- [100] Hong, W. S., Jung, H. Y., Yang, S. K., Myung, S. J., Kim, J. H., Min, Y. I., Lee, H. S., Chung, M. H., Kim, H. W. (2001). *Pharmacological research*, *44*(4), 293-297.
- [101] Uchida, M., TABUSA, F., KOMATSU, M., MORITA, S., KANBE, T., & NAKAGAWA, K. (1985). *Chemical and pharmaceutical bulletin*, *33*(9), 3775-3786.
- [102] Brown, T. H., Ife, R. J., Keeling, D. J., Laing, S. M., Leach, C. A., Parsons, M. E., Price .CA., Reaville .DR., Wiggall, K. J. (1990). *J. Med. Chem.*, *33*(2), 527-533.
- [103] Leach, C. A., Brown, T. H., Ife, R. J., Keeling, D. J., Laing, S. M., Parsons, M. E., Price .CA., Reaville .DR., Wiggall, K. J. (1992). *J. Med. Chem.*, *35*(10), 1845-1852.
- [104] (a) Yum, E. K., Kang, S. K., Kim, S. S., Choi, J. K., & Cheon, H. G. (1999)
- [105] Yum, EK, Yang, OK, Kang, SK, Cheon, HG, Kim, SS et Choi, JK (2004). *Bull. Korean Chem. Soc*, *25* (7), 1091-1094.
- [106] Ife, R. J., Brown, T. H., Blurton, P., Keeling, D. J., Leach, C. A., Meeson, M. L., Theobald, C. J. (1995). *J. Med. Chem.*, *38*(14), 2763-2773.
- [107] Leach, CA, Brown, TH, Ife, RJ, Keeling, DJ, Parsons, ME, Theobald, CJ et Wiggall, KJ (1995). *J. Med. Chem.*, *38* (14), 2748-2762.
- [108] R.J. Ife, T.H. Brown, D.J. Keeling, C.A. Leach, M.L. Meeson, M.E. Parsons, D.R. Reavill, C.J. Theobald, K.J. Wiggall. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3413-3422.
- [109] HINO, K., KAWASHIMA, K., OKA, M., NAGAI, Y., UNO, H., & MATSUMOTO, JI (1989). *Bulletin chimique et pharmaceutique* , *37* (1), 110-115.
- [110] Wathen, M.W. *Rev. Med. Virol.* **2002**, *12*, 167–178.
- [111] da Matta, A.D., Bernardino, A.M.R., Romeiro, G.A., de Oliveira, M.R.P., De Souza, M.C.B.V., Ferreira, V.F. *Nucleosides Nucleotides.* **1996**, *15*, 889–898.
- [112] da Matta, A.D., dos Santos, C.V.B., de Pereira, S.H., de Frugulhetti, P.P.I.C., de Oliveira, M.R.P., De Souza, M.C.B.V., Moussatché, N., Ferreira, V.F. *Heteroatom Chem.* **1999**, *10*, 197–202.

- [113] Souza, TML, De Souza, MCBV, Ferreira, VF, Canuto, CVBS, Marques, IP, Fontes, CFL et Frugulhetti, IC (2008). *Recherche antivirale*, 77 (1), 20-27.
- [114] Chen, S., Chen, R., He, M., Pang, R., Tan, Z., et Yang, M. (2009). *Chimie bioorganique et médicale*. 17 (5), 1948-1956.
- [115] Lee, J.; Shim, H.; Park, Y.; Park, S.; Shin, J.; Yang, W.; Lee, H.; Park, W.; Chung, Y.; Lee, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2715.
- [116] Perni, R. B.; Conway, S. C.; Ladner, S. K.; Zaifert, K.; Otto, M. J.; King, R. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2687.
- [117] Zhao, W. G.; Wang, J. G.; Li, Z. M.; Yang, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 6107-14. Walsh, D. A. *Synthesis* 1980, 677.
- [118] Kitambi, S. S., Toledo, E. M., Usoskin, D., Wee, S., Harisankar, A., Svensson, R., Aranda, S. (2014). RETRACTED: Vulnerability of glioblastoma cells to catastrophic vacuolization and death induced by a small molecule.
- [119] D.L. Dexter, D.P. Hesson, R.J. Ardecky, G.V. Rao, D.L. Tiffett, B.A. Dusak, K.D. Paull, J. Plowman, B.M. Delarco, V.L. Narayanan, M. *Cancer Res.* **1985**, 45, 5563-5568.
- [120] Chen, S. F., Ruben, R. L., Dexter, D. L. (1986). *Cancer research*, 46(10), 5014-5019.
- [121] Peters, G. J., Sharma, S. L., Laurensse, E., & Pinedo, H. M. (1987). 5(3), 235-244.
- [122] Chen, H., Yang, Z., Ding, C., Chu, L., Zhang, Y., Terry, K., Liu, H., Shen, Q., Zhou, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 62, 498-507.
- [123] Huang, T., Sun, J., Wang, Q., Gao, J., Liu, Y. *Molecules.* **2015**, 20, 16221-16234.
- [124] Shao, M., Yuan, Y., Yu, K., Lei, K., Zhu, G., Chen, L., Xiang, M. *Mol. Divers.* **2014**, 15, 335-344.
- [125] Metwally, K.A., Abdel-Aziz, L.M., Lashine, E-S.M., Husseiny, M.I., Badawy, R.H. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 8675-8682.
- [126] Kouznetsov, V. V., Gómez, C. M. M., Parada, L. K. L., Bermudez, J. H., Méndez, L. Y. V., & Acevedo, A. M. (2011). *Molecular diversity*, 15(4), 1007.
- [127] Liu G-L, Liu Z-Q. *Eur J Med Chem* **2015**; 95:416-23
- [128] LAPLANTE, Steven R., BILODEAU, François, AUBRY, Norman, *et al. Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **2013**, vol. 23, no 16, p. 4663-4668.
- [129] Ramli Y., Thèse de Doctorat., (2011). Faculté des Sciences de Rabat.
- [130] AL FAI M., Thèse de Doctorat., (2015). Faculté des Sciences de Rabat.
- [131] (a) Meng, L.; Lorsbach, B. A.; Sparks, T. C.; Fetting, J. C.; Kurth, M. J. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 129; (b) Nefzi, A.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 449; (c) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893.
- [132] (a) Nefzi, A.; Ostresh, J. M.; Yu, J.; Houghten, R. A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3603; (b) Gallop, M. A.; Barret, R. W.; Dower, W. J.; Fodor, S. P. A.; Gordon, E. M. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1385; (c) Thompson, L. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 555; (d) Dadiboyena, S.; Nefzi, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 7030.
- [133] (a) Lee, Y.-S.; Kim, B. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1395; (b) Srivastava, S.; Bajpai, L. K.; Batra, S.; Bhaduri, A. P.; Maikhuri, J. P.; Gupta, G.; Dhar, J. D. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2607.

- [134]. (a) Simoni, D.; Grisolia, G.; Giannini, G.; Roberti, M.; Rondanin, R.; Piccagli, L.; Baruchello, R.; Rossi, M.; Romagnoli, R.; Invidiata, F. P.; Grimaudo, S.; Jung, M. K.; Hamel, E.; Gebbia, N.; Crosta, L.; Abbadessa, V.; Di Cristina, A.; Dusonchet, L.; Meli, M.; Tolomeo, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 723; (b) Kaffy, J.; Pontikis, R.; Carrez, D.; Croisy, A.; Monneret, C.; Florent, J.-C. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4067.
- [135]. Talley, J. J.; Brown, D. L.; Carter, J. S.; Graneto, M. J.; Koboldt, C. M.; Masferrer, J. L.; Perkins, W. E.; Rogers, R. S.; Shaffer, A. F.; Zhang, Y. Y.; Zweifel, B. S.; Seibert, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 775.
- [136]. (a) Dadiboyena, S.; Xu, J.; Hamme, A. T., II *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1295;
(b) Dadiboyena, S.; Nefzi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4697.
- [137]. (a) Berquist, P. R.; Wells, R. J. *Chemotaxonomy of the Porifera: The Development and Current Status of the Field In Marine Natural Products Chemical and Biological Perspectives*; Scheuer, P. J., Ed.; Academic Press: New York, **1993**; Vol. 5, pp 1–50;
(b) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 113;
(c) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 259.
- [138] (a) Faulkner, J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 1
(b) Boehlow, T. R.; Spilling, C. D. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *7*, 1
(c) Faulkner, J. D. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1; (d) Encarnacion, R. D.; Sandoval, E.; Malmstrom, J.; Christophersen, C. J. *Nat. Prod.* **2000**, *63*, 874;
(e) Kernan, M. R.; Canbie, R. C.; Bergquist, P. R. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 615;
(f) Compagnone, R. S.; Avila, R.; Suarez, A. I.; Abrams, O. V.; Rangel, H. R.; Arvelo, F.; Pina, I. C.; Merentes, E. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1443.
- [139] (a) Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Brown, D. L.; Carter, J. S.; Graneto, M. J.; Kellogg, M. S.; Koboldt, C. M.; Yuan, J.; Zhang, Y. Y.; Seibert, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1661;
(b) Dadiboyena, S.; Nefzi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5258; Toyokuni, T.; Dileep Kumar, J. S.; Walsh, J. C.; Shapiro, A.; Talley, J. J.; Phelps, M. E.; Herschman, H. R.; Barrio, J. R.; Satyamurthy, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4699;
(d) Sandanayaka, V. P.; Youjun, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3087.
- [140] (a) Waldo, J. P.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *23*, 5203;
(b) Bourbeau, M. P.; Rider, J. T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3679;
(c) Moore, J. E.; Davies, M. W.; Goodenough, K. M.; Wybrow, R. A. J.; York, M.; Johnson, C. N.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6707;
(d) Cecchi, L.; De Sarlo, F.; Machetti, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4852;
(e) Grecian, S.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8285;
(f) Crossley, J. A.; Browne, D. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5414;
(i) Lee, C. C.; Fitzmaurice, R. J.; Caddick, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4349.

- [141]. For isoxazoline natural products, see: (a) Goldenstein, K.; Fendert, T.; Proksch, P.; Winterfeldt, E. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4173;
- (b) Harburn, J. J.; Rath, N. P.; Spilling, C. D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6398;
- (c) Adamo, M. F. A.; Donati, D.; Duffy, E. F.; Sarti-Fantoni, P. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8395;
- (d) Marsini, M. A.; Huang, Y.; Van De Water, R.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3229;
- (e) Wasserman, H. H.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5581;
- (f) Boehlow, T. R.; Harburn, J. J.; Spilling, C. D. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3111;
- (g) Masatoshi, M.; Yamada, K.; Hoshino, O. *Tetrahedron* **1996**, 14713;
- (h) Ogamino, T.; Nishiyama, S. *Tetrahedron* 2003, 59, 9419;
- (i) Bardhan, S.; Schmitt, D. C.; Porco, J. A., Jr. *Org. Lett.* **2006**, 8, 927.
- [142]. (a) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 565
- (b) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 633
- (c) Dadiboyena, S.; Valente, E. J.; Hamme, A. T., II *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1341;
- (d) Dadiboyena, S.; Hamme, A. T., II *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2536;
- (e) Dadiboyena, S.; Valente, E. J.; Hamme, A. T., II *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 291.
- [143] N. Singh, S. K. Pandey, R. P. Tripathi, Regioselective [3+2] cycloaddition of chalcones with a sugar azide: easy access to 1-(5-deoxy-D-xylofuranos-5-yl)-4,5- disubstituted-1H-1,2,3-triazoles, *Carbohydr. Res.* 354 (2010) 1641-1648.
- [144] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, The growing impact of click chemistry on drug discovery, *Drug Discov. Today* 8 (2003) 1128-1137.
- [145] P. Thirumurugan, D. matosiuk, K. Jozwaik, Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical–Biology Applications, *Chem. Rev.* 113 (2013) 4905-4979.
- [146] M. J. Genin, D. A. Allwine, D. J. Anderson, M. R. Barbachyn, D. E. Emmert, S. A. Garmon, D. R. Graber, K. C. Grega, J. B. Hester, D. K. Hutchinson. *J. Med. Chem.* 43 (2000) 953-970.
- [147] Alvarez, R., Velazquez, S., San-Felix, A., Aquaro, S., Clercq, E. D., Perno, C. F., Camarasa, M. J. (1994). 1, 2, 3-Triazole-[2, 5-Bis-O-(tert-butylidimethylsilyl)-. beta.-D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5"- (4"-amino-1", 2"-oxathiole 2", 2"-dioxide)(TSAO) Analogs: Synthesis and Anti-HIV-1 Activity. *J. Med. Chem.*, 37(24), 4185-4194.
- [148] Velazquez, S., Alvarez, R., Perez, C., Gago, F., De Clercq, E., Balzarini, J., & Camarasa, M. J. (1998). *Antivir. Chem. Chemother.* 9(6), 481-489.
- [149] M. L. G. Ferreira, L. C. S. Pinheiro, O. A. Santos-Filho, M. D. S. Pecanha, C. Q. Sacramento, V. Machado, V. F. Ferreira, T. M. L. Souza, N. Boechat, Design, synthesis, and antiviral activity of new 1H-1,2,3-triazole nucleoside ribavirin analogs, *Med. Chem. Res.* 23 (2014) 1501-1511.
- [150] D. R. Buckle, C. J. Rockell, H. Smith, B. A. Spicer, Studies on 1,2,3-triazoles. 13. (Piperazinylalkoxy)-[1]benzopyrano[2,3-d]-1,2,3-triazol-9(1H)-ones with combined H1-antihistamine and mast cell stabilizing properties, *J. Med. Chem.* 29 (1986) 2262- 2267.

- [151] C. Vicentini, V. Brandolini, M. Guarneri, P. Giori, Pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazole-1-carboxamides and 5-alkylaminopyrazolo[3,4-d]oxazoles: synthesis and evaluation of the in vitro antifungal activity, *Farmaco (Societa chimica italiana)*: 1989) 47 (**1992**) 1021-1034.
- [152] J. C. Fung-Tomc, E. Huczko, B. Minassian, D. P. Bonner, In Vitro Activity of a New Oral Triazole, BMS-207147 (ER-30346), *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (**1998**) 313-318.
- [153] Dehestani, L., Ahangar, N., Hashemi, S. M., Irannejad, H., Masihi, P. H., Shakiba, A., & Emami, S. (**2018**). Design, synthesis, in vivo and in silico evaluation of phenacyl triazole hydrazones as new anticonvulsant agents. *Bioorganic chemistry*, 78, 119-129.
- [154] Stefanucci, A., Lei, W., Pieretti, S., Novellino, E., Dimmito, M. P., Marzoli, F., Mollica, A. (**2019**). On resin click-chemistry-mediated synthesis of novel enkephalin analogues with potent anti-nociceptive activity. *Scientific reports*, 9(1), 1-13.
- [155] C. Peto, G. Batta, Z. Gyorgydeak, F. Sztaricskai, Glycoside Synthesis with Anomeric 1-N-Glycobiosyl-1,2,3-triazoles, *J. Carbohydr. Chem.* 15 (**1996**) 465-483.
- [156] M. Kume, T. Kubota, Y. Kimura, H. Nakashmizu, K. Motokawa, M. Nakano, Orally Active Cephalosporins, *J. Antibiot.* 46 (**1993**) 177-182.
- [157] K. Shalini, N. Kumar, S. Drabu, P. K. Sharma, Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles. *Beilstein J. Org. Chem.* 7 (**2011**) 668-677.
- [158] I. K. Boddy, G. G. Briggs, R. P. Harrison, T. H. Jones, M. J. O'Mahony, I. D. Marilow, B. G. Roberts, R. J. Willis, R. Bardsley, J. Reid, The Synthesis and Insecticidal Activity of a Series of 2-Aryl-1,2,3-triazoles *Pestic. M. Sci.* 48 (**1996**) 189-196.
- [159] X. Qin, H. B. Yu, H. Dai, Z. F. Qin, X. Zhang, G. F. Bing, T. T. Wang, J. X. Fang, Synthesis and plant-growth regulatory activities of novel imine derivatives containing 1H-1,2,4-triazole and thiazole rings, *Chine. Chem. Lett.* 21 (**2010**) 283-286.
- [160] W. Q. Fan, A. R. Katritzky, in: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Elsevier Science, Oxford, 4 (**1996**), 1-126.
- [161] R. Huisgen, R. Grashey, J. Sauer in *Chemistry of Alkenes*, Interscience, New York, **1964**, 806-877.
- [162] H. Feuer, K. Torssell, Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis (*John Wiley And Sons*) **2008**
- [163] G. P. Savage, G. T. Wernert, *Aust. J. Chem.* **2005**, 58, 877-881.
- [164] S. J. Barrow, C. J. Easton, G. P. Savage, G. W. Simpson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2175-2178.
- [165] G. A. Lee, *Synthesis*, 1982, 508.
- [166] Gejjalagere S. Lingaraju, Kyathegowdanadoddi S. Balaj, Shankar Jayarama, Seegehalli M. Anil, Kuppalli R. Kirana, Maralinganadoddi P. Sadashiva. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 28 (**2018**) 3606-3612
- [167] N. Hamou Ahabchane ., El Mokhtar Essassi , Lucien Lopez , Jacques Bellan ,Lydia Lamande / C. R. Acad. Sci. Paris, Série IIC, *Chimie / Chemistry* 3 (**2000**) 313 – 319

- [168] BENZEIDH., Thèse de Doctorat., (2010). Faculté des Sciences de Rabat.
- [169] Abd ALahi M., Thèse de Doctorat., (2017). Faculté des Sciences de Rabat.
- [170] Fouli, F. A.; Habashy, M. M.; El-Kafrawy, A. F.; Youseef, A. S. A. El-Adly, M. M. *J. Prakt. Chem.* **1987**, 329, 1116-1122.
- [171] Bandiera T., Albini F. M., Albini E., *J. Heterocyclic Chem.*, (1987), **24**, 1597.
- [172] V V Rostovtsev, LG Green, VV Fokin, KB Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* , **2002** , 41 , 2596-2599.
- [173] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, VV Rostovtsev, L. Noodleman, KB Sharpless, VV Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* , **2005** , 127 , 210-216.
- [174] BT Worell, JA Malik, VV Fokin, *Science*, **2013**, 340, 457-460
- [175] Constant, C.; Albert, S.; Zivic, N.; Baczko, K.; Fensterbank, H.; Allard, E. *Tetrahedron* **2014**, 70, 3023-3029.
- [176] Spivak, A. Y.; Gubaidullin, R. R.; Galimshina, Z. R.; Nedopekina, D. A.; Odinokov, V. N. *Tetrahedron* **2016**, 72, 1249-1256.
- [177] Dardouri R. , Kandri Rodi Y., Haoudi A., Mazzah A. , Skalli M.K. , Essassi E.M, et Ouazzani Chahdi F. *J.Mar.Chim.Heterocycl.*, (2012), **11**, 53.
- [178] Ahabchane N H, Keita A, and Essassi E M, *R, Acad. Sci, Paris.série IIC.*,(2000),**3**
- [179] Alaoui C. I, Kandri Rodi Y., Keita A., Sabir S., Skalli M.K., El Hadrami E.M., Essassi E. M., *Phys.News.*, (2008), **39**, 98.
- [180] Sebbar N., Thèse de Doctorat., (2015). Faculté des Sciences de Rabat.
- [181] Yiqun Li, Carmen de Kock, Peter J. Smith, Hajira Guzgay, Denver T. Hendricks, Krupa Naran, Valerie Mizrahi, Digby F. Warner, Kelly Chibale, and Gregory S. Smith . Synthesis, Characterization, and Pharmacological Evaluation of Silicon Containing Aminoquinoline Organometallic Complexes As Antiplasmodial, Antitumor, and Antimycobacterial Agents. *Organometallics* **2013**, 32 (1) , 141-150
- [182] Lester A. Mitscher. Bacterial Topoisomerase Inhibitors: Quinolone and Pyridone Antibacterial Agents. *Chem. Rev* **2005**, 105 (2) , 559-592.
- [183] Koh Yiin Hong, Carlos Diego Lima de Albuquerque, Ronei J. Poppi, Alexandre G. Brolo. Determination of aqueous antibiotic solutions using SERS nanogratings. *Anal. Chim. Acta* **2017**, 982, 148-155.
- [184] Mansoura I. Mohamed, Nadia G. Kandile, Howida T. Zaky. Synthesis and Antimicrobial Activity of 1,3,4-Oxadiazole-2(3H)-thione and Azidomethanone Derivatives Based on Quinoline-4-carbohydrazide Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54 (1)
- [185] M-J Kim, I Hirono, T Aoki. Detection of quinolone-resistance genes in *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* strains by targeting-induced local lesions in genomes. *J. Fish Dis* **2005**, 28 (8) , 463-471

- [186] Baker CN et al. Comparison of the E test to agar dilution, broth microdilution, and agar diffusion susceptibility testing techniques by using a special challenge set of bacteria. *JCM*. 1991;29(3):533-538. PMC269813/
- [187] CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard-Eleventh Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute document M02-A11. Wayne, PA; **2012**
- [188] S. Bouazama, H. Harhar, J. Costa, J. M. Desjobert, A. Talbaoui, M. Tabyaoui. *JMES*, **2017** Volume 8, Issue 6, Page 2154-2160
- [189] Adams, R.P., 4th ed.; Allured Publishing Corporation: Carol Stream, IL, USA, **2007**
- [190] König W. A., Hochmuth D.H., Joulain D. Library of Mass Finder 2.1 (Institute of Organic Chemistry, Hamburg, Germany, **2001**)
- [191] J. TALBOT, "La corrosion des métaux dans la construction ", Edit EYROLLES, Paris, **1976**.
- [192] Meng Y, Ning W, Xu B, Yang W, Zhang K, Chen Y, et al. Inhibition of mild steel corrosion in hydrochloric acid using two novel pyridine Schiff base derivatives: A comparative study of experimental and theoretical results. *RSC Advances*. **2017**; 7 (68):43014-43029
- [193] Krim O, Elidrissi A, Hammouti B, Ouslim A, Benkaddour M. Synthesis, characterization, and comparative study of pyridine derivatives as corrosion inhibitors of mild steel in HCl medium. *Chem Eng Comm*. **2009** Aug 31;196(12):1536-1546
- [194] Khan G, Basirun WJ, Kazi SN, Ahmed P, Magaji L, Ahmed SM, et al. Electrochemical investigation on the corrosion inhibition of mild steel by Quinazoline Schiff base compounds in hydrochloric acid solution. *J. Colloid Interface Sci*. **2017** Sep; 502:134-145
- [195] Oguzie EE, Li Y, Wang SG, Wang F. Understanding corrosion inhibition mechanisms Experimental and theoretical approach. *RSC Advances*. **2011**;1(5):866
- [196] Sastri VS. Green Corrosion Inhibitors: Theory and Practice. Hoboken, N.J: Wiley; **2011**. p. 310
- [197] Guo L, Dong W, Zhang S. Theoretical challenges in understanding the inhibition mechanism of copper corrosion in acid media in the presence of three triazole derivatives. *RSC Advances*. **2014**; 4(79):41956-41967
- [198] Guo L, Qi C, Zheng X, Zhang R, Shen X, Kaya S. Toward understanding the adsorption mechanism of large size organic corrosion inhibitors on an Fe(110) surface using the DFTB method. *RSC Advances*. **2017**;7(46):29042-29050
- [199] Malik MA, Hashim MA, Nabi F, Al-Thabaiti SA, Khan Z. Anti-corrosion ability of surfactants: A review. *Int. J. Electrochem. Sci*. **2011**; 6 (6):1927-1948
- [200] Sığircık G, Yildirim D, Tüken T. Synthesis and inhibitory effect of N,N'-bis(1-phenylethanol)ethylenediamine against steel corrosion in HCl media. *Corrosion Science*. **2017** May;120:184-193
- [201] Heakal FE-T, Elkholy AE. Gemini surfactants as corrosion inhibitors for carbon steel. *J. Mol. Liq*. **2017** Mar;230:395-407

- [202] Agafonkina MO, Andreeva NP, Kuznetsov YI, Timashev SF. Substituted benzotriazoles as inhibitors of copper corrosion in borate buffer solutions. *Russ. J. Phys. Chem. A.* **2017** Aug;91(8):1414-1421
- [203] Khan G, Basirun WJ, Kazi SN, Ahmed P, Magaji L, Ahmed SM, et al. Electrochemical investigation on the corrosion inhibition of mild steel by Quinazoline Schiff base compounds in hydrochloric acid solution. *J. Colloid Interface Sci.* **2017** Sep; 502:134-145
- [204] Qiu P, Yang HF, Yang LJ, Chen ZS, Lv LJ, Song Y, et al. Enhanced inhibition of steel corrosion by L-cysteine under visible-light illumination. *Materials and Corrosion.* **2017** Sep;68(9):1004-1012
- [205] Qiang Y, Zhang S, Yan S, Zou X, Chen S. Three indazole derivatives as corrosion inhibitors of copper in a neutral chloride solution. *Corrosion Science.* **2017** Sep;126:295-304
- [206] Li YZ, Xu N, Guo XP, Zhang GA. Inhibition effect of imidazole inhibitor on the crevice corrosion of N80 carbon steel in the CO₂-saturated NaCl solution containing acetic acid. *Corrosion Science.* **2017** Sep; 126:127-141
- [207] Zheludkevich ML, Yasakau KA, Poznyak SK, Ferreira MGS. Triazole and thiazole derivatives as corrosion inhibitors for AA2024 aluminium alloy. *Corrosion Science.* **2005** Dec; 47(12):3368-3383
- [208] Guo L, Kaya S, Obot IB, Zheng X, Qiang Y. Toward understanding the anticorrosive mechanism of some thiourea derivatives for carbon steel corrosion: A combined DFT and molecular dynamics investigation. *J. Colloid Interface Sci.* **2017** Nov; 506:478-485
- [209] Fouda AS, Elmorsi MA, Fayed T, El Said IA. Oxazole derivatives as corrosion inhibitors for 316L stainless steel in sulfamic acid solutions. *Desalination and Water Treatment.* **2016**; 57(10):4371-4385
- [210] Fouda AS, El-Aal AA, Kandil AB. The effect of some phthalimide derivatives on corrosion behavior of copper in nitric acid. *Desalination.* **2006** Nov;201(1-3):216-223
- [211] Oguzie EE, Adindu CB, Enenebeaku CK, Ogukwe CE, Chidiebere MA, Oguzie KL. Natural products for materials protection: Mechanism of corrosion inhibition of mild steel by acid extracts of Piper Guineense. *J. Phys. Chem. A C.* **2012** Jun 28; 116(25):13603-13615
- [212] Dutta A, Saha SK, Adhikari U, Banerjee P, Sukul D. Effect of substitution on corrosion inhibition properties of 2-(substituted phenyl) benzimidazole derivatives on mild steel in 1 M HCl solution: A combined experimental and theoretical approach. *Corrosion Science.* **2017** Jul;123:256-266
- [213] Ghazoui A, Benchat N, El-Hajjaji F, Taleb M, Rais Z, Saddik R, et al. The study of the effect of ethyl (6-methyl-3-oxopyridazin-2-yl) acetate on mild steel corrosion in 1M HCl. *J. Alloys Compd.* **2017** Feb;693:510-517
- [214] Rhattas K, Benmessaoud M, Doubi M, Hajjaji N, Srhiri A. Corrosion inhibition of copper in 3% NaCl solution by derivative of Aminotriazole. *MSA* **2011**;02(04):220-225

- [215] El-Sayed A-R, Shaker AM, Abd El-Lateef HM. Corrosion inhibition of tin, indium and tin–indium alloys by adenine or adenosine in hydrochloric acid solution. *Corrosion Science*. **2010** Jan;52(1):72-81
- [216] Castellan, Gilbert W. (1983). “Physical Chemistry,” 3rd Ed. Addison-Wesley.
- [217] N.K.Sebbar, H.Elmsellem, M.Boudalia, S.lahmidi, A.Belleaouchou , A.Guenbour, E. M.Essassi, H.Steli,A.Aouniti ,*J. Mater. Environ. Sci*, **2015**, 6 (11), 3034-3044.
- [218] Y. El Ouadi, H. Elmsellem, M. El fal, N. K. Sebbar, A. Bouyanzer, R. Rmili, E. M. Essassi, B. El Mahi, L.Majidi & B. Hammouti, *Der Pharma Chemica*, **2016**, 8(1),365-373.
- [219] H. Elmsellem, K. Karrouchi, A. Aouniti, B. Hammouti, S. Radi, J. Taoufik, M. Ansar, M. Dahmani, H. Steliand B. El Mahi, *Der Pharma Chemica*, **2015**, 7(10), 237-245.
- [220] A. L.Essaghouani, H.Elmsellem, M.Ellouz, M.El Hafi, M.Boulhaoua, N. K.Sebbar, E. M.Essassi, M.Bouabdellaoui, A.Aouniti and B.Hammouti, *Der Pharma Chemica*, **2016**, 8(2) 297-305.
- [221] H. Elmsellem, H. Nacer, F. Halaimia, A. Aouniti, I. Lakehal, A .Chetouani, S. S. Al-Deyab, I. Warad, R.Touzani, B. Hammouti. *Int. J. Electrochem. Sci*, **2014**, 9, 5328.
- [222] N. K. Sebbar, H. Elmsellem, M. Ellouz, S. Lahmidi, E. M. Essassi, I. Fichtali, M. Ramdani, A. Aouniti, A. Brahimi and B. Hammouti. *Der Pharma Chemica*, **2015**, 7(9):33-42.
- [223] H. Elmsellem, H. Bendaha, A. Aouniti, A. Chetouani, M. Mimouni, A. Bouyanzer, *Mor. J. Chem*, **2014**, 2 (1),1-9.
- [224] H.Elmsellem, T.Harit, A.Aouniti, F.Malek, A.Riahi, A.Chetouani, B.Hammouti, *Protection of Metals and Physical. Chemistry of Surfaces*, **2015**, 51(5), 873.
- [225] H.Elmsellem, A.Elyoussfi, H.Steli, N. K.Sebbar, E. M.Essassi, M.Dahmani, Y.El Ouadi, A.Aouniti, B.El Mahi,B.Hammouti, *Der Pharma Chemica*, **2016**, 8(1), 248-256.

Publications scientifiques

- 1) ***Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure, DFT, molecular docking and in vitro antibacterial potential of novel quinoline derivatives.*** Younos Bouzian, Khalid Karrouchi, Yusuf Sert, Chin-Hung Lai, Lhassane Mahi, Noureddine Hamou Ahabchane, Ahmed Talbaoui, Joel T. Mague and El Mokhtar Essassi. *Journal of Molecular Structure*, **1209**, (2020), 127940
- 2) ***Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of hexyl 1-hexyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate.*** Y. Bouzian, S. Kansiz, L. Mahi, N. H. Ahabchane, J. T. Mague, N. Dege, K. Karrouchi & E. M. Essassi (2020). *Acta Cryst.* **E76**, 642-645.
- 3) ***Crystal structure, DFT study and Hirshfeld surface analysis of ethyl 6-chloro-2-ethoxyquinoline-4-carboxylate.*** Younos Bouzian, Khalid Karrouchi, El Hassane Anouar, Rachid Bouhfid, Suhana Arshad and El Mokhtar Essassi. *Acta Cryst.* (2019). **E75**, 912–916.
- 4) ***Crystal structure and DFT study of benzyl 1-benzyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate.*** Younos Bouzian, Md. Serajul Haque Faizi, Joel T. Mague, Bouchaib El Otmani, Necmi Dege, Khalid Karrouchi and El Mokhtar Essassi. *Acta Cryst.* (2019). **E75**, 980–983.
- 5) ***Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and DFT study of (2Z)-2-(2,4-dichlorobenzylidene)-4-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one***. B. Hni, N. K. Sebbar, T. Hökelek, L. El Ghayati, Y. Bouzian, J. T. Mague and E. M. Essassi. *Acta Cryst.* (2019). **E75**, 593-599
- 6) ***1-Ethyl-4-phenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-one.*** A. Essaghouani, Y. Bouzian, E. M. Essassi, M. Saadi and L. El Ammari. *IUCrData* (2016). **1**, x160661.
- 7) ***Ethyl 2-[[2-(2-ethoxy-2-oxoethoxy) quinolin-4-yl]-carbonyloxy] acetate.*** Younos Bouzian, Fouzia Hlimi, Nada kheira Sebbar, Mohamed El Hafi, Brahim Hni, El Mokhtar Essassi and Joel T. Mague. *IUCrData* (2018). **3**, x 181438.
- 8) ***Experimental and computational studies for new quinoline derivative asinhibitor for carbon steel in hydrochloric acid.*** Y. Bouzian, A. Elyoussfi, A. Dafali, R. Bouhfid, H. Elmsellem, M. M. Abdelahi, A. Nadeem, A. Zarrouk, A. L. Essaghouani and E. M. Essassi *Der Pharmacia Lettre*, 2016, **8** (4):289-298

9) *Evaluation of 2-thioxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylic acid as corrosion inhibitor for carbon steel in 1M HCl.* A. Elyoussfi, Y. Bouzian, A. Dafali, H. Elmsellem, R. Bouhfid, R. Mehdaoui, K. Cherrak, E. M. Essassi, A. Zarrouk and B. Hammouti. *Der Pharmacia Lettre*, 2016, 8 (4):255-264

10) *Some quinoline derivatives: Synthesis and comparative study towards corrosion of mild steel in 0.5 H₂SO₄.* A. Elyoussfi, A. Dafali, H. Elmsellem, Y. Bouzian, R. bouhfid, A. Zarrouk, K. Cherrak, E. M. Essassi, A. Aouniti and B. Hammouti. *Der Pharma Chemica*, 2016, 8 (4):226-236.

11) *Adsorption and corrosion inhibition of new synthesized quinoline on mild steel in HCl and H₂SO₄ solutions.* A. Elyoussfi, A. Dafali, H. Elmsellem, H. Steli, Y. bouzian, K. Cherrak, Y. El Ouadi, A. Zarrouk, B. Hammouti. *J. Mater. Environ. Sci.* 7 (9) (2016) 3344-3352.

Résumé

Le présent travail entre dans le cadre des recherches réalisées au sein du Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique concernant la synthèse, la réactivité et l'évaluation biologique et l'efficacité inhibitrice de corrosion de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la quinoléine. Ainsi, dans un premier temps, nous avons fonctionnalisé différentes positions de la quinoléine en engageant, cette dernière, dans des réactions d'alkylation, de sulfuration et de condensation. Les divers composés obtenus ont été utilisés comme précurseurs de synthèse dans des réactions de cyclocondensation et de cycloaddition 1,3-dipolaires, donnant de nouveaux systèmes hétérocycliques. Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'activité antibactérienne de quelques dérivés de la quinoléine. Les résultats observés se sont révélés être intéressants pour certaines quinoléines. Enfin, nous avons étudié l'efficacité inhibitrice de corrosion de quelques dérivés de la quinoléine. Les résultats obtenus montrent que tous ces composés quinoléines sont de bons inhibiteurs de corrosion.

Mots-clés : *quinoléine, alkylation, cycloaddition, antibactérien, corrosion.*

Abstract

The work we present is part of the research carried out within the Heterocyclic Organic Chemistry Laboratory for synthesis, reactivity and biological evaluation and the corrosion inhibiting efficiency of new heterocyclic systems derivatives of quinoline. So, in a first step we functionalized different positions of the quinoline engaging in the latter, in alkylation, sulfurization and condensation reactions. The various compounds obtained were used as synthetic precursors in cyclocondensation reactions and 1,3-dipolar cycloaddition, yielding novel heterocyclic systems. Secondly, we were interested in evaluating the antibacterial activity of some derivatives of quinoline. The results observed were found to be interesting for certain quinoline. Finally, we studied the inhibitory efficiency corrosion of some derivatives of quinoline. The results obtained show that all of these compounds quinolines are good corrosion inhibitors.

Keywords: *quinoline, alkylation, cycloaddition, antibacterial, corrosion.*