

Chapitre II : Partie théorique

I- Résultats et discussion

Dans la synthèse de différents dérivés quinoléiques, nous avons utilisé deux dérivés comme molécules de base, l'acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoline -4-carboxylique et l'acide 6-chloro-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline -4-carboxylique. Le choix de ces composés est basé sur la présence de sites favorables aux plusieurs réactions qui nous permettront d'accéder à une large série de nouveaux composés.

1- Préparation des molécules de base à partir de l'isatine :

La préparation de ces molécules se fait à partir d'une condensation des dérivés de l'isatine avec l'acide malonique en présence de l'acétate de sodium, dans l'acide acétique à reflux pendant 24 heures. Les molécules ont été obtenues avec de très bons rendements.

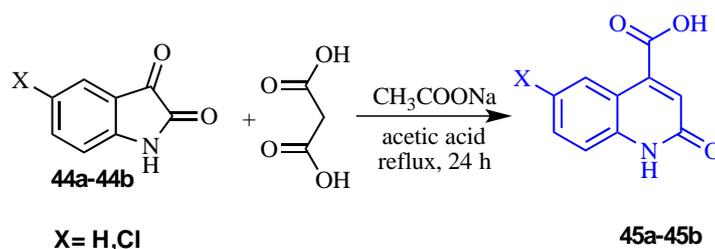


Schéma 15: Synthèse des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique

Composé	X	Produit	P _f (°C)	Rdt (%)	R _f (Hexane/acétate d'éthyle 1/1)
44a	H	45a	>280	90%	-
44b	Cl	45b	>280	87%	-

Les produits ont été purifiés par précipitation dans l'eau, lavés par l'éthanol et identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ¹H et RMN ¹³C.

Le produit **45a** a été recristallisé dans l'eau, et confirmé par la diffraction aux rayons X. ^[51]

Caractérisation spectrale du composé 45a :

Sur le spectre RMN¹H du composé **45a**, on peut noter la présence d'un singulet correspondant au proton CH en position 3, ainsi les signaux entre 7.2 et 8.16 ppm correspondants aux cinq protons des -CH aromatiques. On note aussi la présence d'un singulet à 12.07 ppm caractéristique du groupement -NH- et un autre signal singlet correspondant au groupement -COOH vers 13.9 ppm.

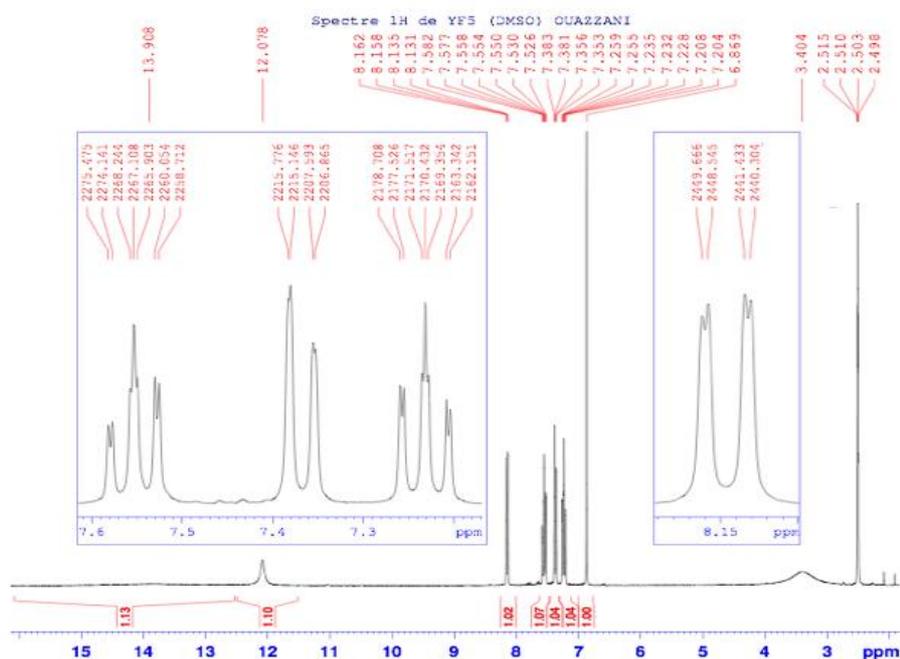


Figure 16: Spectre RMN¹H (DMSO-d₆ ; 300MHz) du composé 45a

Le spectre RMN¹³C du dérivé **45a** révèle deux signaux à 167.25 et 161.29 ppm correspondants aux groupements carbonyles et aussi deux autres signaux vers 141.71 et 139.89 ppm correspondants aux deux carbones quaternaires du cycle. On peut noter également sur le spectre la présence de 5 signaux caractéristiques des carbones aromatiques entre 116.22 et 131.31 ppm.

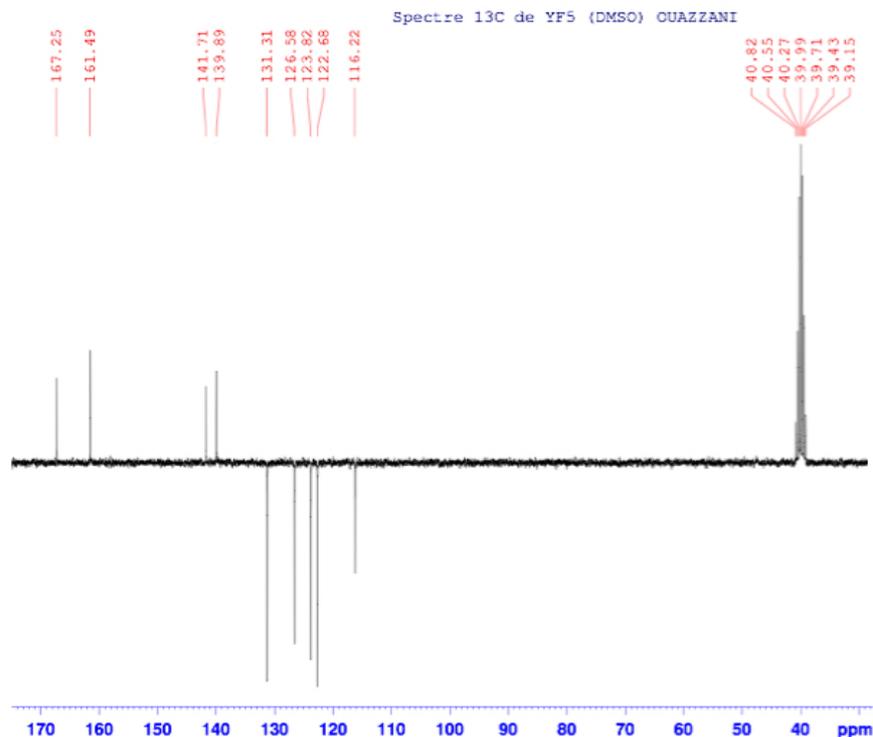
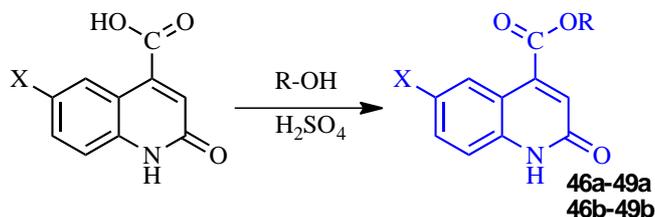


Figure 17: Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75MHz) du composé 45a

2- Réaction d'estérification :

On fait réagir les dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-4-carboxylique avec différents alcools R-OH, en présence d'un catalyseur : l'acide sulfurique concentré. Le mélange est porté à reflux pendant 2 heures.

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



R-OH \ X	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
H	46a	47a	48a	49a
Cl	46b	47b	48b	49b

schéma 16 : Synthèse des esters à partir des dérivés des acides 45a et 45b

Tableau 2 : Propriétés des esters préparés à partir des dérivés des acides 45a et 45b

Produit	P _f (°C)	Rdt (%)	R _f (Hexane/acétate d'éthyle 1/1)
46a	>250	95	0.75
47a	>250	97	0.58
48a	>250	91	0.32
49a	>250	90	0.66
46b	>250	97	0.66
47b	>250	95	0.63
48b	>250	90	0.52
49b	>250	93	0.70

Les réactions d'estérification ont été traitées par l'eau froide, et les produits obtenus ont précipités dans DMSO/Eau et identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ¹H et RMN ¹³C.

Caractérisation spectrale de composé 47a :

Le spectre RMN ¹H du composé **47a** révèle un signal sous forme d'un triplet à 1.35 ppm des trois protons -CH₃. On peut voir vers 4.39 ppm un quadruplet correspondant aux deux protons -CH₂ éthyléniques. On peut dévoiler la présence du groupement -NH- à 12.14 ppm. Pour les autres protons aromatiques, ils sortent toujours à peu près entre 6.89 et 8.06 ppm.

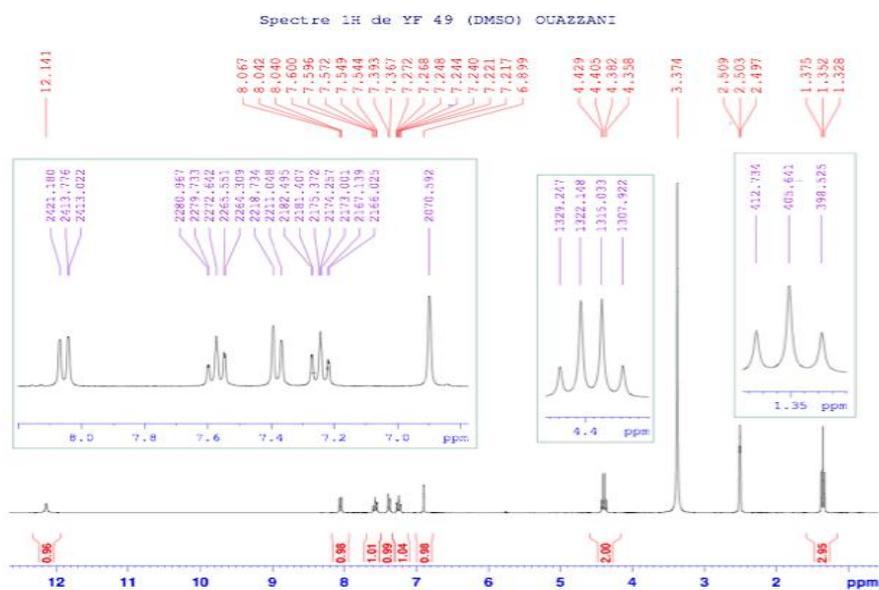


Figure 18 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 47a

Le spectre RMN ^{13}C du composé **47a** révèle la présence d'un signal à 14.38 ppm attribuable au groupement méthylique. On observe également un signal correspondant au carbone de $-\text{CH}_2$ éthylénique qui sort vers 62.36 ppm. Ainsi on peut voir les deux groupements carbonyles $-\text{CH}=\text{O}$ vers 161.27 et 165.51 ppm.

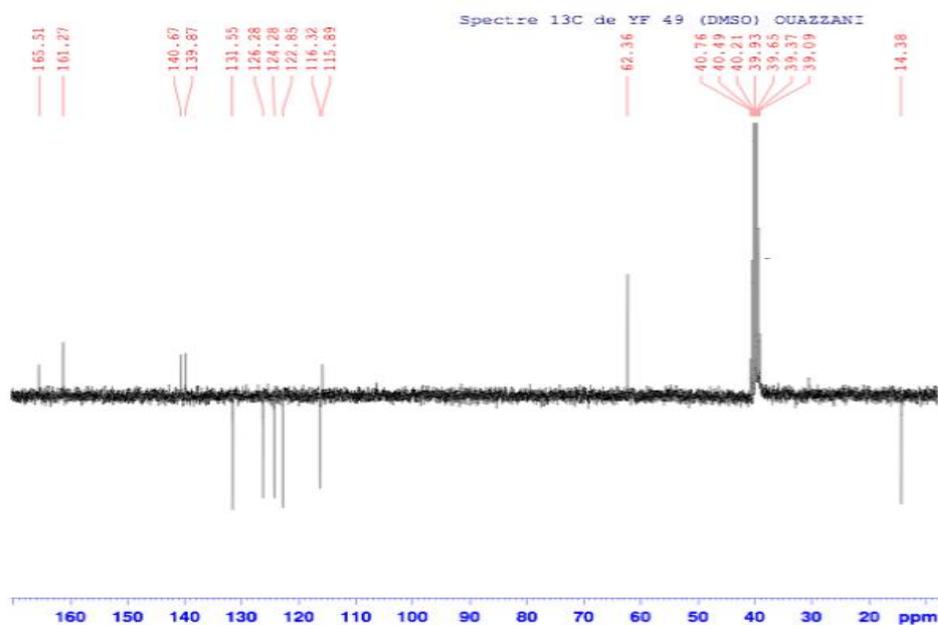


Figure 19: Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75MHz) du composé 47a

Caractérisation spectrale de composé 48b :

Sur le spectre ^1H du composé **48b**, on peut observer deux signaux sous forme de deux triplets, le premier à 4.02 ppm correspondant aux deux protons de $-\text{CH}_2\text{-Cl}$ et le deuxième à 4.61 ppm correspondant aux deux protons de $-\text{O-CH}_2-$. On observe également quatre signaux attribuables aux quatre protons aromatiques. Ainsi, un singlet vers 12.29 ppm correspondant au proton du groupement $-\text{NH}-$.

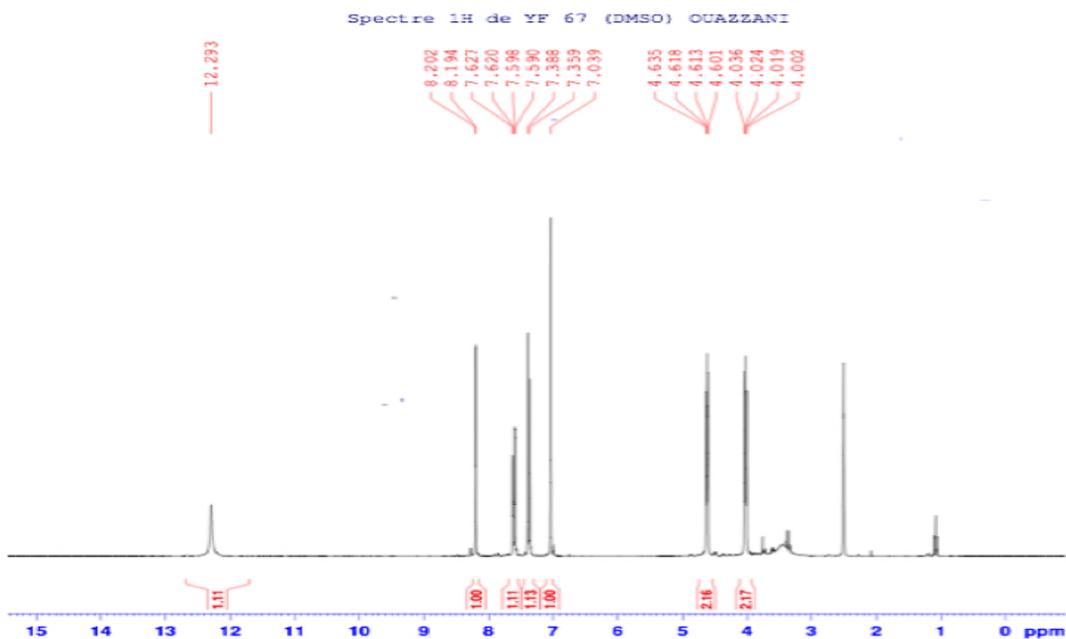


Figure 20: Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 48b

Le spectre RMN ^{13}C du composé **48b** révèle la présence de deux signaux correspondants aux deux carbones de $-\text{CH}_2$, $-\text{O-CH}_2-$ vers 42.91 ppm et $-\text{CH}_2\text{-Cl}$ déblindé vers 66.18 ppm. On observe également un signal correspondant au carbone quaternaire porteur d'atome du chlore à 126.90 ppm.

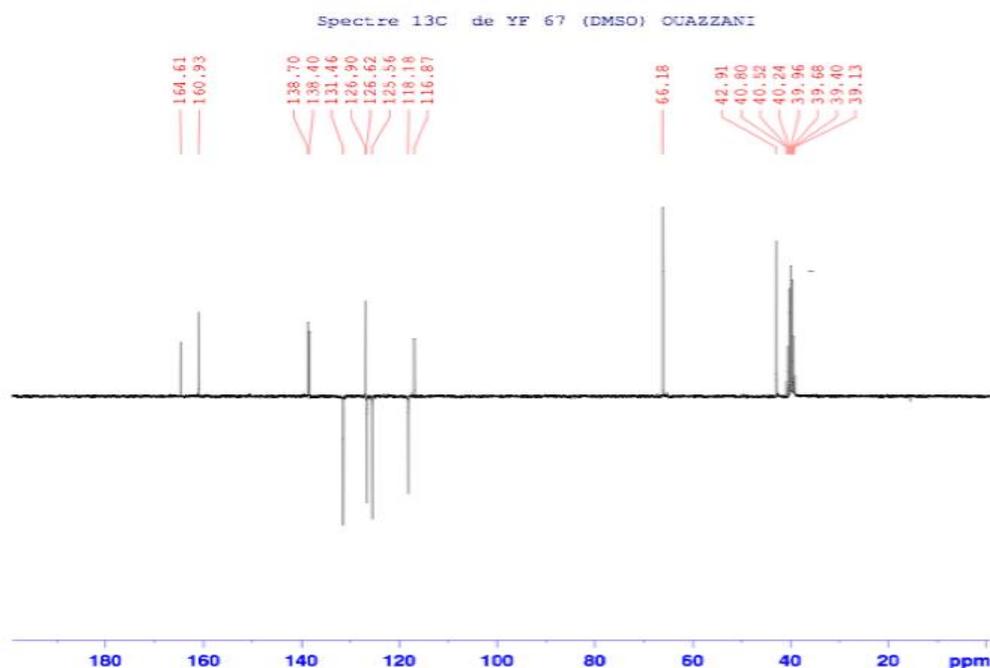


Figure 21: Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75MHz) du composé 48b

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

On a effectué sur l'ester 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'éthyle **47a** plusieurs réactions d'alkylations dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (C.T.P). L'action des agents alkylants sur l'ester dans le DMF pendant 6h en utilisant BTBA comme catalyseur et K_2CO_3 comme base, permet d'alkyler l'azote en position 1et former par la suite les produits avec de bons rendements.

Concernant ces réactions, l'amidure, généré in situ par arrachement d'un proton sur l'azote en α du carbonyle à partir de l'énone peut s'équilibrer en passant par l'énol par addition de K_2CO_3 en présence de l'halogénure d'alkyle. Ce qui favorise le caractère nucléophile de l'anion.

En outre, le DMF possède un caractère dissociant élevé, ce qui va aussi exalter le caractère nucléophile de l'entité formée et donc formation de pair d'ions lâches.

La réaction a été réalisée grâce à un catalyseur de transfert de phase, bromure de tétrabutylammonium. Les composés estérifiés possèdent une fonction NH qui peut être déprotonée. L'halogénure d'alkyle est soluble en phase organique mais pas en phase aqueuse. La forme déprotonée de l'amide est solubilisée en phase organique en association avec l'ion

tétrabutylammonium. Une fois que la substitution nucléophile a eu lieu, l'ion retourne en phase aqueuse sous forme de chlorure et peut poursuivre son action jusqu'à la fin de la réaction.

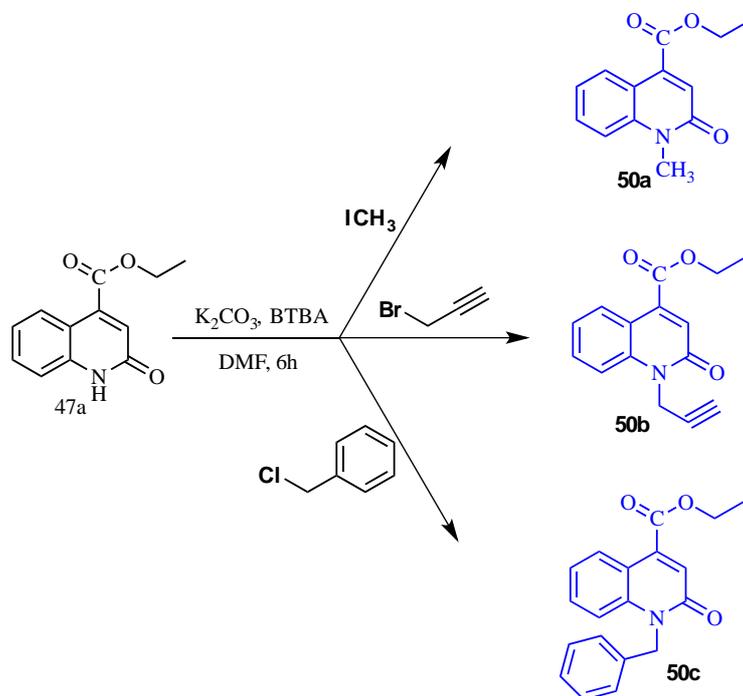


Schéma 17 : Différentes alkylations sur l'ester 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'éthyle

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

Produit	P_f (°C)	Rdt (%)	R_f (Hexane/acétate d'éthyle 1/1)
50a	133.6	85	0.25
50b	125.4	87	0.42
50c	116.8	83	0.92

Le composé **50a** a été purifié par recristallisation dans DCM/Hexane et confirmé par la diffraction aux rayons X.

Les composés **50b** et **50c** ont été purifiés par chromatographie sur colonne (éluant : hexane/acétate d'éthyle 3/1).

Tous les composés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ^1H , RMN ^{13}C .

Etude cristallographique du composé 50a :

Les monocristaux du composé **50a** ont été obtenus par une évaporation lente dans un mélange des solvants dichlorométhane/hexane.

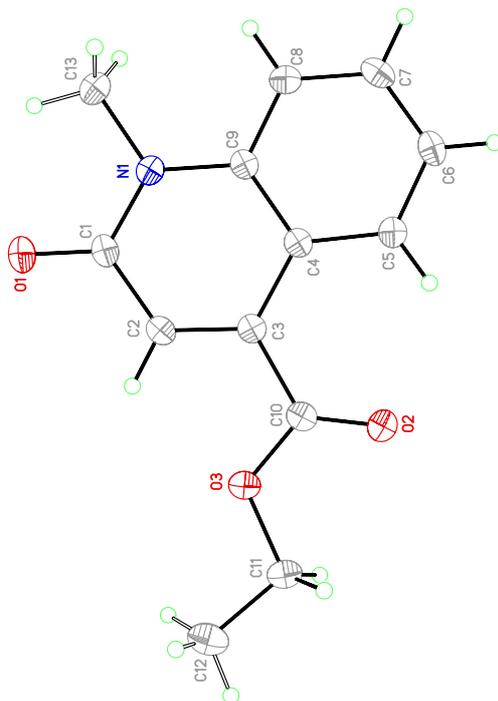


Figure 22 : vue ORTEP de 50a

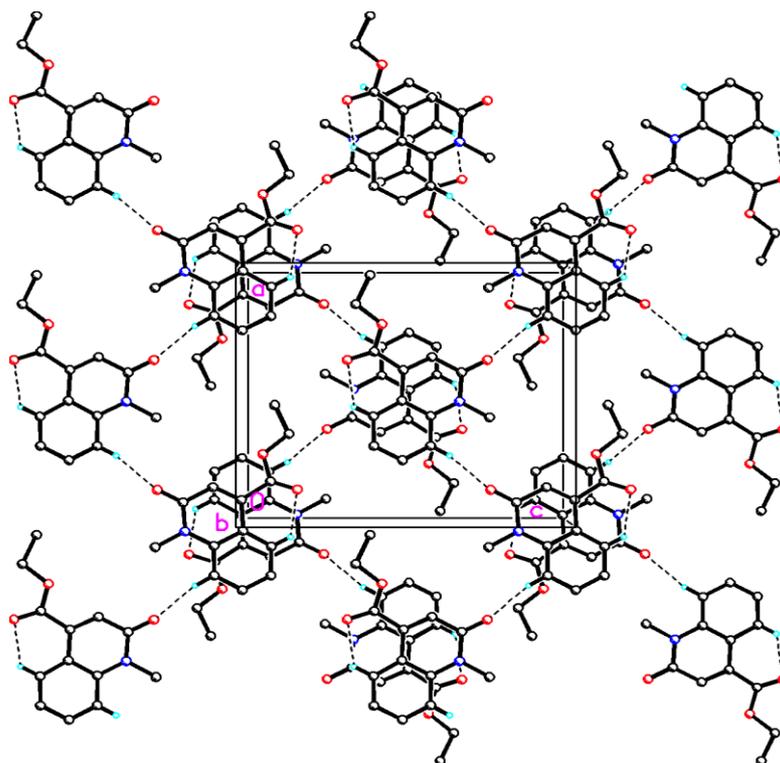


Figure 23 : Empilement de la structure du composé 50a

Tableau 4: Données cristallographiques du composé 50a

Caractérisation spectrale de composé

50c :

Sur le spectre ^1H du composé

50c, on peut

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	$\alpha = 90^\circ$
$\text{Mr} = 231.24$	$\beta = 90^\circ$
Monoclinique P21/c	$\gamma = 90^\circ$
$a = 12.2269 (4) \text{ \AA}$	$V = 1154.16 (8) \text{ \AA}^3$
$b = 6.7034 (3) \text{ \AA}$	$Z=4$
$c = 14.0817 (5) \text{ \AA}$	

observer un triplet vers 1.46 ppm correspondant aux protons de $-\text{CH}_3$ éthylénique et un quadruplet à 4.61 ppm correspondant aux deux protons de $-\text{CH}_2-$ de l'ester. On observe également un singulet attribuable au $-\text{CH}_2-$ du benzyle vers 5.60 ppm. Les protons aromatiques sortent sous forme de trois signaux, un multiplet entre 7.21 et 7.35 ppm, un triplet des doublets à 7.48 ppm et un doublet des doublets vers 8.35 ppm.

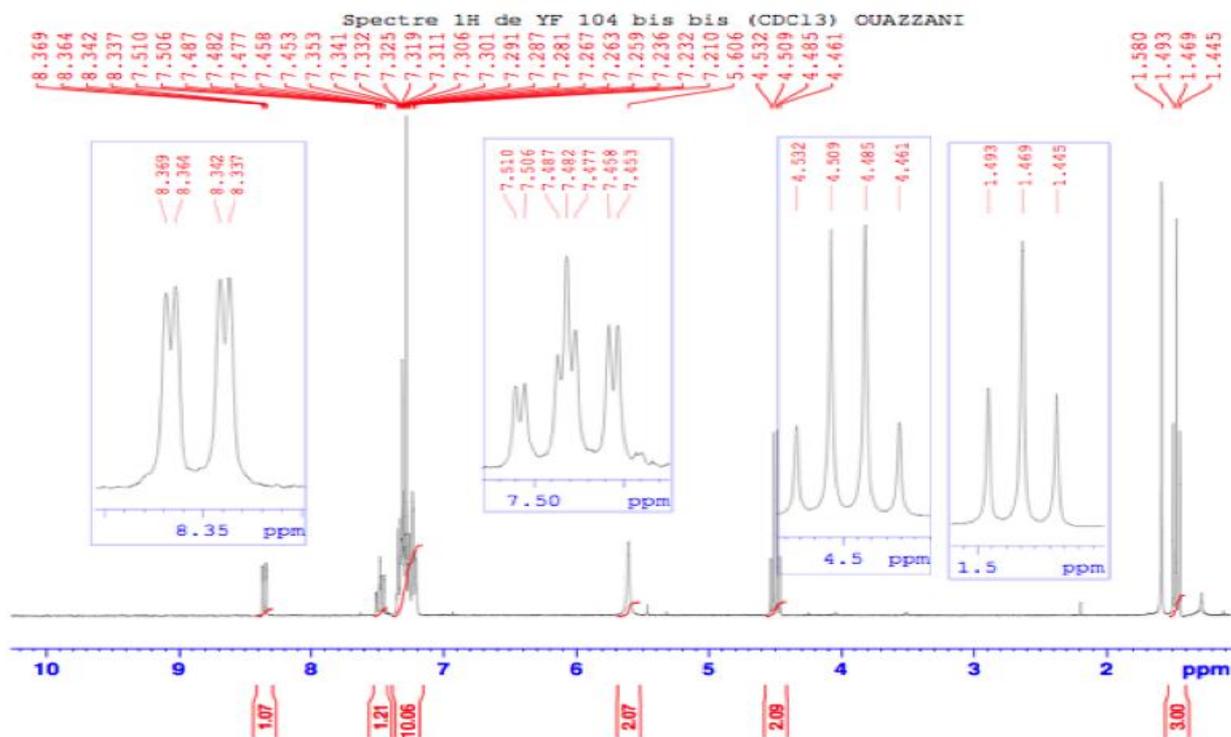


Figure 24: Spectre RMN 1H ($CDCl_3-d_6$; 300MHz) du composé **50c**

Le spectre RMN ^{13}C du composé **50c** dévoile la présence de deux signaux correspondants aux deux carbones de $-CH_2-$, $-CH_2-$ éthylnique vers 45.24 ppm et $-CH_2-$ du benzyle vers 62.11 ppm. A 14.18 ppm, on remarque la sortie d'un signal caractéristique de $-CH_3$ de l'ester. Les carbones de $-CH-$ aromatiques sortent en bas entre 115.43 et 131.13 ppm.

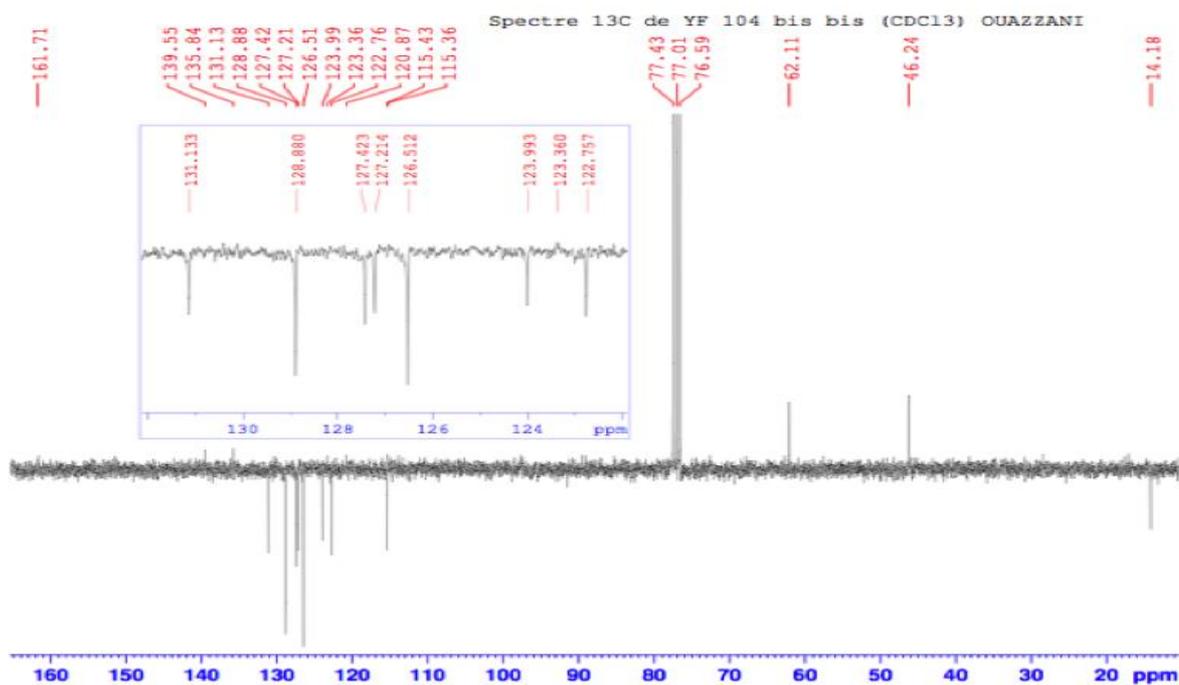


Figure 25: Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3-d_6$; 75MHz) du composé **50c**

4- Action des anilines sur la fonction acide :

En faisant réagir l'acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-4-carboxylique avec le chlorure de thionyle (SOCl₂), on forme un intermédiaire (chlorure d'acyle) qui sera utilisé par la suite pour l'acylation de l'aniline. On a effectué quatre différentes acylations en utilisant quatre dérivés d'anilines :

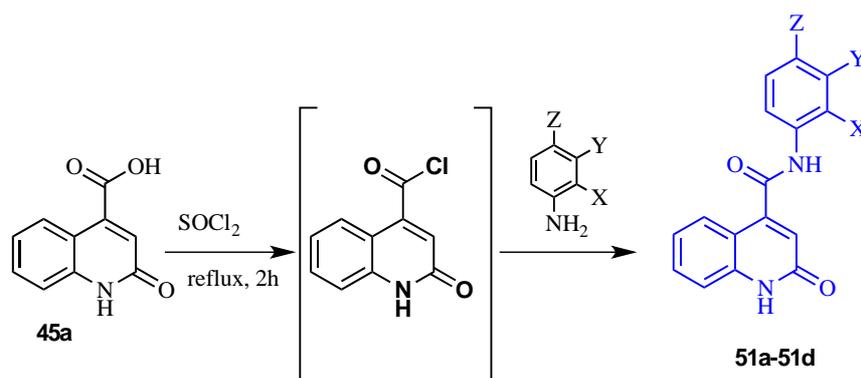


Schéma 18 : Synthèse des dérivés de 2-oxo-N-phenyl-1,2-dihydroquinoline-4-carboxamid

Tableau 5: Propriétés physico-chimiques des dérivés de 2-oxo-N-phenyl-1,2-dihydroquinoline-4-carboxamide

Produits	X	Y	Z	P _f	Rdt %	R _f (Hexane/acétate d'éthyle 1/1)
51a	H	H	H	>300	92	0.08
51b	F	H	F	>300	95	0.1
51c	H	Cl	F	>300	94	0.08
51d	H	CF ₃	H	>300	95	0.12

Les produits obtenus ont précité dans DMSO/Eau et identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ¹H et RMN ¹³C.

Caractérisation spectrale de composé 51d :

Le spectre RMN¹H du composé **51d** révèle la présence d'un singulet à 6.79 ppm correspondant au proton du -CHCO-. Ainsi, la présence de plusieurs signaux qui correspondent aux protons aromatiques ; on distingue un triplet à 7.22 ppm, un doublet vers 7.4 ppm, un multiplet entre 7.5 et 7.66 ppm, un doublet des doublets à 7.76 ppm et un doublet

à 7.95 ppm. On peut également dévoiler la présence de deux signaux singulets caractéristiques des groupements –NH- à 11.08 et à 12.08 ppm.

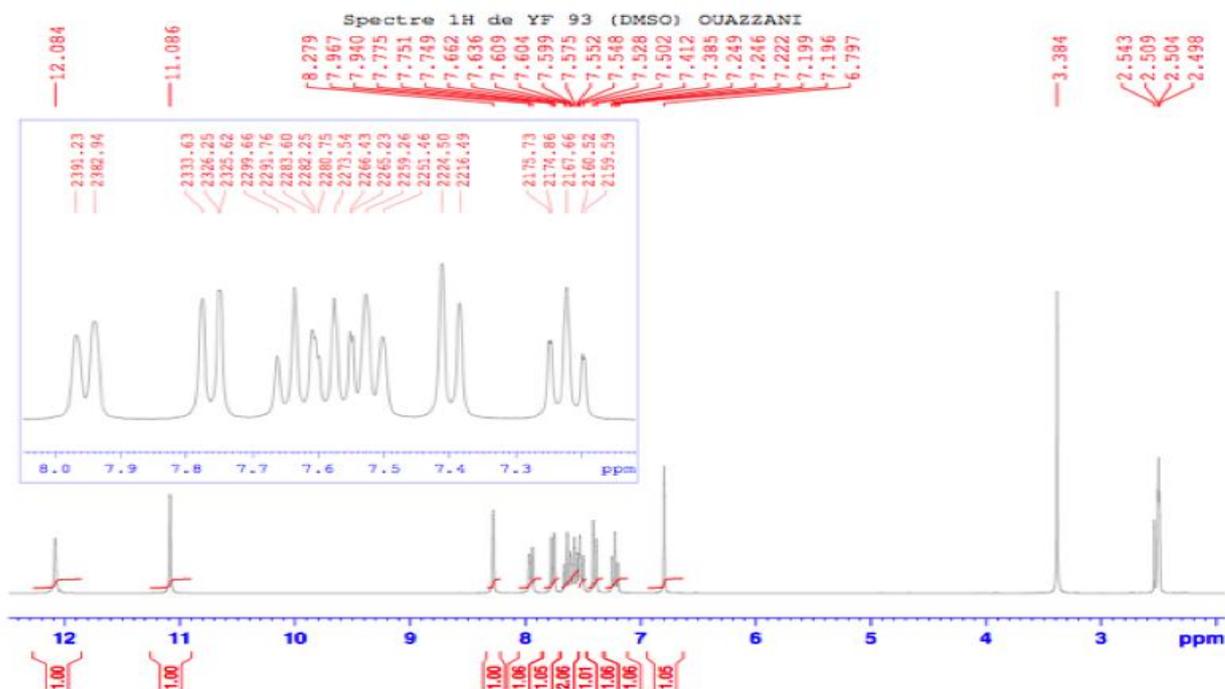


Figure 26 : : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé **51d**

Le spectre RMN ^{13}C du composé **51d** révèle la présence d'un signal quadruplet à 129.96 ppm attribuable à $-\text{CF}_3$. On observe également deux quadruplets correspondants aux carbones aromatiques voisins de $-\text{CF}_3$ vers 116.42 et 121,04 ppm.

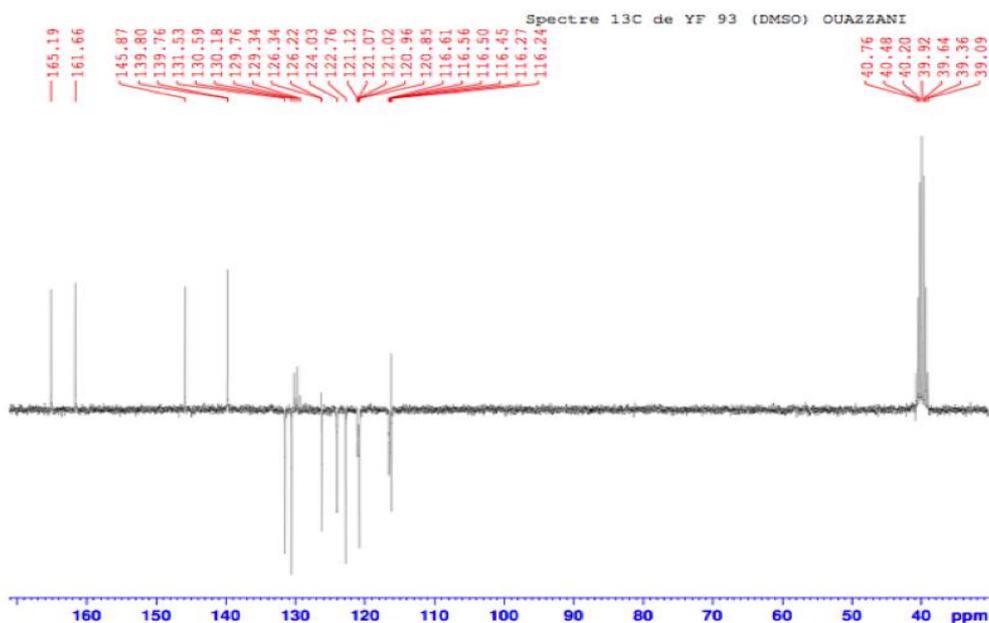


Figure 27: Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75MHz) du composé **51d**

Le spectre RMN ^{19}F a montré la présence de trois atomes équivalents de fluor.

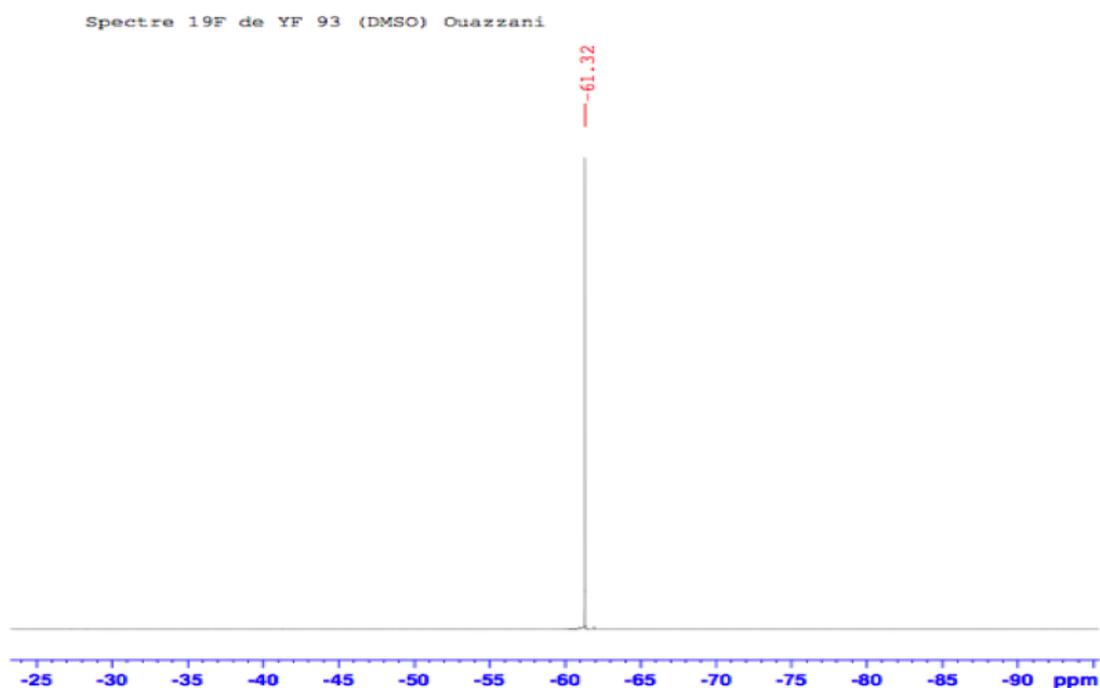


Figure 28: Spectre RMN ^{19}F (DMSO- d_6 ; 282MHz) du composé 51d

5- Alkylation sur les dérivés de 2-oxo-N-phényl-1,2-dihydroquinoline-4-carboxamide :

L'alkylation des dérivés de 2-oxo-N-phényl-1,2-dihydroquinoline-4-carboxamide par le bromure de propargyl conduit à des composés di-alkylés. Cette réaction se fait dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (C.T.P).

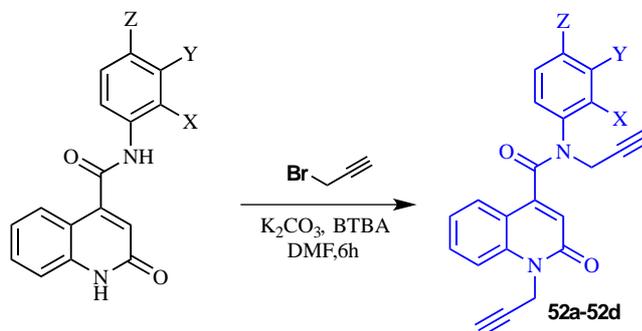


Schéma 19 : Synthèse des dérivés de 2-oxo-N-phényl-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide alkylés par le bromure de propargyle

Tableau 6 : Propriétés physico-chimiques des dérivés de 2-oxo-N-phényl-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide

Produits	X	Y	Z	P _f	Rdt %	R _f (Hexane/acétate d'éthyle 1/1)
52a	H	H	H	150.9	75	0.50
52b	F	H	F	143.3	73	0.60
52c	H	Cl	F	159.2	80	0.56
52d	H	CF ₃	H	131.1	71	0.66

Les produits alkylés ont été purifiés par chromatographie sur colonne (éluant : hexane/acétate d'éthyle 3/1) et identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ¹H et RMN ¹³C.

Caractérisation spectrale de composé 52d :

Sur le spectre ¹H du composé **52d**, on peut observer deux signaux sous forme de deux triplets, le premier à 2.21 ppm et le deuxième à 2.39 ppm correspondants aux ≡CH du deux groupements de propargyle. Vers 4.77 et 4.97 ppm, on observe également la présence de deux doublets correspondants aux -CH₂- du propargyle.

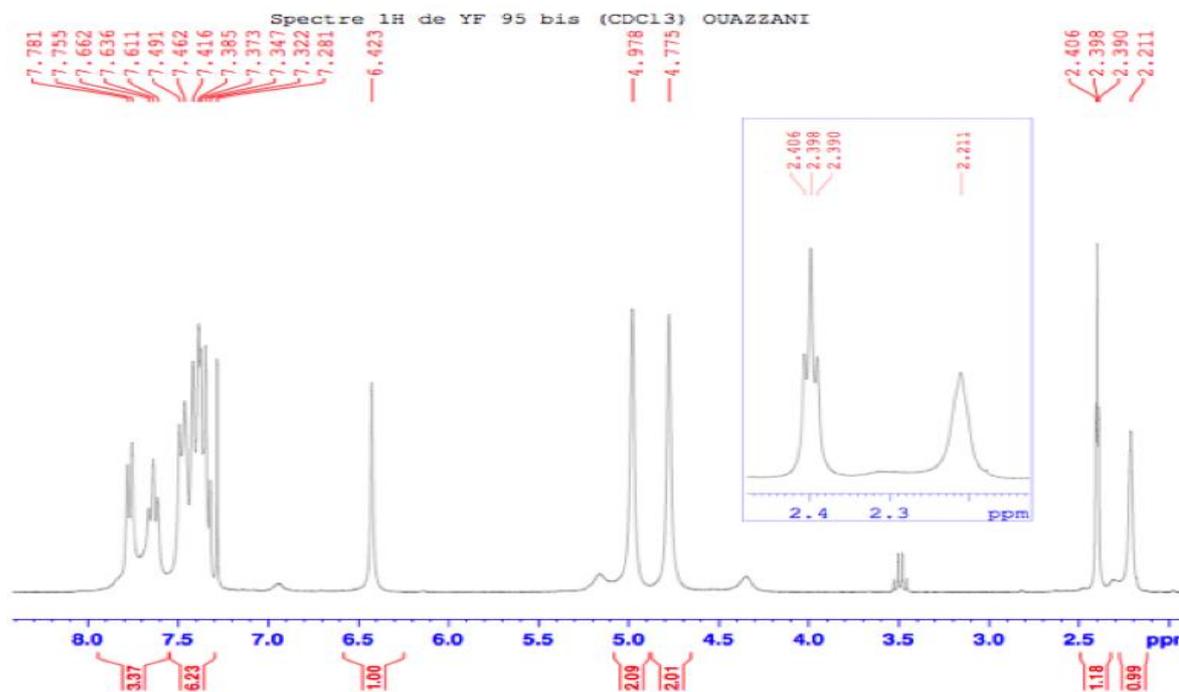


Figure 29 : Spectre RMN ¹H (CDCl₃-d₆; 300MHz) du composé 52d

Le spectre RMN ¹³C du composé **52d** révèle la présence de deux signaux à 31.65 et 38.67

ppm attribuables aux $-\text{CH}_2-$ du groupements propargyle. Le spectre révèle aussi les signaux des $\equiv\text{CH}$ propargyliques vers 72.68 et 73.56 ppm. Les carbones quaternaires des groupements de propargyle sortent à 77.46 et 77.71 ppm. Les $-\text{CH}$ aromatiques voisins de $-\text{CF}_3$ sortent sous forme de quadruplets vers 124.22 et 125.31 ppm.

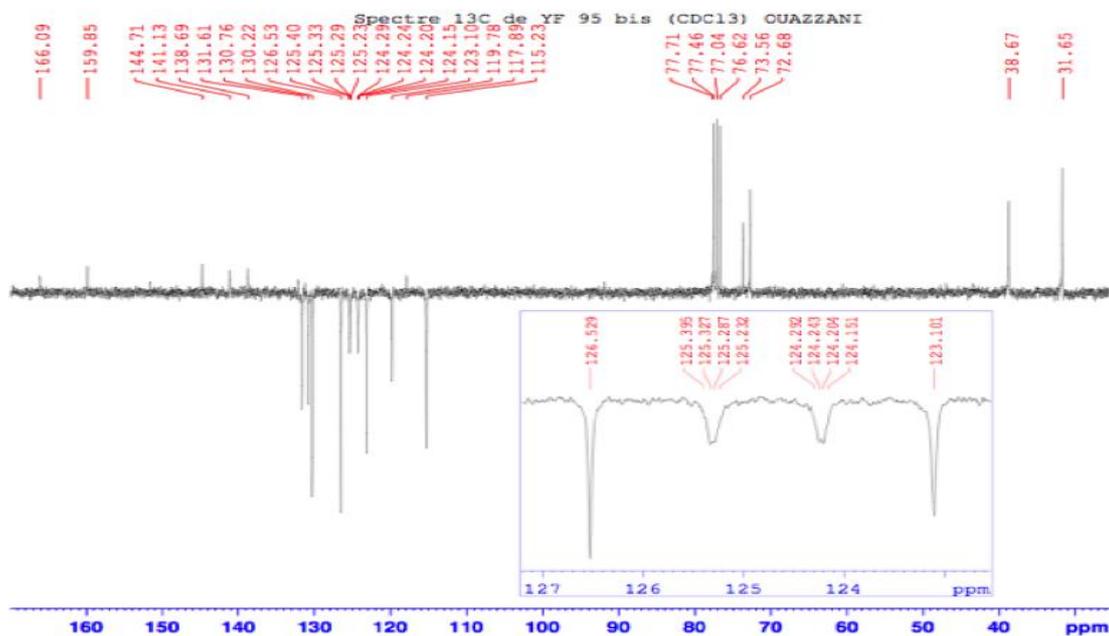


Figure 30: Spectre RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$; 75MHz) du composé 52d