



Année Universitaire : 2016-2017

**Master Sciences et Techniques : CMBA
Chimie des Molécules Bio Actives**



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

***Nouveaux hétérocycles dérivant de la quinoléine à visée
thérapeutique***

Présenté par :

HAYANI Sonia

Encadré par :

- ✓ Pr. Y. KANDRI RODI
- ✓ Pr. F. OUZZANI CHAHDI

Soutenu Le 14 juin 2017 devant le jury composé de:

- Pr. S. CHAKROUNE
- Pr. A. BENTAMA
- Pr. Y. KANDRI RODI
- Pr. F. OUZZANI CHAHDI

Stage effectué au : Laboratoire de Chimie Organique Appliquée



Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques



Nom et prénom : HAYANI Sonia

Année Universitaire : 2016/2017

Titre : *Nouveaux hétérocycles dérivant de la quinoléine à visée thérapeutique*

Résumé

La synthèse et l'évaluation de l'activité biologique de dérivés quinoléiques originaux, un des axes de recherche développé dans notre laboratoire depuis quelques années, on a pour objectif principal la préparation et l'identification structurale de molécules originales comportant le motif quinoléique.

Le premier chapitre, porte sur l'intérêt biologique de la quinoléine et ses dérivés, ainsi sur quelques méthodes de synthèses décrites dans la littérature.

Dans le deuxième chapitre, nous décrivons la synthèse des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine -4-carboxylique, à partir de l'isatine et ses dérivés. Nous avons ainsi synthétisé des esters quinoléiques alkylés par différents agents monohalogénés. Nous allons décrire dans le même chapitre, la préparation d'une nouvelle série de 2-oxo-N-phényl-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide avec des excellents rendements. Nous avons réalisé sur cette série des réactions d'alkylation avec le bromure de propargyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. Les réactions conduisent aux produits attendus avec de bons rendements et les structures des différents composés sont déterminées par les méthodes spectroscopiques usuelles.

Le troisième chapitre sera consacré à l'évaluation de l'activité antibactérienne des dérivés de 2-oxo-N-phényl-N, 1-di (prop-2-yn-1-yl) -1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide.

Mots clés : Dérivés quinoléiques, acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoline -4-carboxylique, isatine, esters quinoléiques alkylés, nouvelle série de 2-oxo-N-phényl-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide, dérivés de 2-oxo-N-phényl-N, 1-di (prop-2-yn-1-yl) -1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide, activité antibactérienne.

A mes parents si chers et précieux

A mes frères

A mes amis

A tous qui me sont chers au monde

REMERCIEMENTS

Je tiens tout particulièrement à exprimer ma profonde reconnaissance aux messieurs Pr. F. OUAZZANI CHAHDI et Pr. Y. KANDRI RODI de m'avoir accueillie au sein de leur équipe et pour toute la confiance qu'ils m'ont accordé tout au long de ce travail. Je tiens aussi à leur témoigner toute ma gratitude pour tous les conseils, orientations et encouragements qu'ils n'ont cessés de me prodiguer tout au long de la réalisation de ce travail.

Je remercie très sincèrement le Pr. A. BENTAMA, Directeur du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée à la faculté des sciences et techniques de Fès pour son accueil au sein de son laboratoire et pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'être membre de mon jury.

Mes plus vifs remerciements vont également au Pr. S. CHAKROUNE, Chef de département de chimie au sein de la faculté des sciences et techniques de Fès qui a contribué au développement de la recherche scientifique et qui a toujours essayé sans cesse de créer des conditions excellentes de travail au sein du laboratoire, je tiens à le remercier aussi pour sa participation à mon jury.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Mr. A. KERBAL pour son aide à la réalisation des analyses spectrales au sein du centre universitaire régional d'innovation.

Ce travail n'aurait pas été le même sans la participation de Mr. Y. FILALI BABA qui m'a guidé durant toute la période de mon stage avec un grand enthousiasme. Ainsi, Pour m'avoir transmis ses connaissances concernant la chimie organique et pour sa disponibilité à chaque fois que j'en avais besoin, je le remercie infiniment.

Mes remerciements et ma profonde gratitude s'adressent à Mme. M. CHRAIBI pour la réalisation des différents tests d'activités biologiques au sein du Laboratoire de Biotechnologie Microbienne à la faculté des sciences et techniques de Fès sous la supervision du Pr. K. BENBRAHIM.

NOTE TECHNIQUE

L'appareillage utilisé au cours de ce travail est le suivant :

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

Spectromètre à transformée de Fourier *Bruker avance II 300* (300 MHz pour le ^1H , 75 MHz pour le ^{13}C , 282 MHz pour le ^{19}F) du centre universitaire régional d'innovation.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne pour la RMN du ^1H et du ^{13}C . Les spectres sont enregistrés dans le DMSO deutéré ou le chloroforme deutéré CDCl_3 . Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) ; pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées : s: singulet ; d: doublet ; dd: doublet dédoublé ; m: multiplet ; t: triplet ; q: quadruplet. Les notations utilisées en carbone 13 sont : C_q : carbone quaternaire ; CH_{arom} : carbone aromatique ; éq. : équivalent.

Point de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil pour point de fusion à capillaire « Electrothermal 9100 ».

Chromatographie :

Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0,2 mm) et révélées par une lampe UV réglée sur 254 nm.

ABREVIATIONS UTILISEES

CPT	camptothécine
CSF 1R	facteur de stimulation de colonies 1 recepteur
IGH 1R	facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline
HMGCOA	hydroxyméthylglutaryl-CoA
RMN	résonance magnétique nucléaire
DMSO	Dimethyl sulfoxide
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
CTP	catalyse par transfert de phase
BTBA	tétrabutylammonium
DMF	N, N-diméthylformamide
ADN	acide désoxyribonucléique
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CFU	Unité Faisant Colonie
CMB	concentration minimale bactéricide
LB	luria bertani
Rf	rapport frontal
Pf	point de fusion
Rdt	rendement

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique.....	18
Tableau 2 : Propriétés des esters préparés à partir des dérivés des acides 45a et 45b	21
Tableau 3 : Propriétés physico-chimiques des dérivés de l'ester 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'éthyle differemments alkylés	25
Tableau 4 : Données cristallographiques du composé 7a	27
Tableau 5 : Propriétés physico-chimiques des dérivés de 2-oxo-N-phenyl-1,2-dihydroquinoline-4-carboxamide.....	29
Tableau 6 : Propriétés physico-chimiques des dérivés de 2-oxo-N-phényl-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide.....	32
Tableau 7 : Résultats expérimentaux des produits testés	36

Liste des Figures

Figure 1 : Quinoléine	1
Figure 2 : Dérivés de la quinoléine antimalariques naturels	3
Figure 3 : Dérivés de la quinoléine antipaludiques synthétiques	4
Figure 4 : Composés quinoléiques à activité antibactérienne	5
Figure 5 : Fluoroquinolones	5
Figure 6 : Dérivés de la fluoroquinolone à activité antibactérienne démontrée.....	6
Figure 7 : Dérivés de la quinoléine antiseptiques	6
Figure 8 : Exemples de composés quinoléiques naturels et héli-synthétiques.....	7
Figure 9 : Composés quinoléiques extraits de l'écorce de Galipea longifolia.....	7
Figure 10 : Dérivés de la quinoléine possédants une fonction acide	8
Figure 11 : Dérivés quinoléiques à activité anticancéreuse	8
Figure 12 : Dérivés quinoléiques à activité antimicrobienne.....	9
Figure 13 : Composés quinoléiques à activité anti-inflammatoire.....	9
Figure 14 : Dérivés de la quinoléine à activité cardiovasculaire.....	10
Figure 15 : Dérives de la quinoléine utilises en agrochimie	11
Figure 16 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 45a	19
Figure 17 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75MHz) du composé 45a.....	20
Figure 18 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 47a.....	22
Figure 19 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75MHz) du composé 47a.....	22
Figure 20 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 48b.....	23
Figure 21 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75MHz) du composé 48b.....	24
Figure 22 : Vue ORTEP de 50a	26
Figure 23 : Empilement de la structure du composé 50a	27
Figure 24 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 - d_6 ; 300MHz) du composé 50c.....	28
Figure 25 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 - d_6 ; 75MHz) du composé 50c	28
Figure 26 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 51d.....	30
Figure 27 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75MHz) du composé 51d	30
Figure 28 : Spectre RMN ^{19}F (DMSO- d_6 ; 282MHz) du composé 51d.....	31
Figure 29 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3 - d_6 ; 300MHz) du composé 52d.....	32
Figure 30 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 - d_6 ; 75MHz) du composé 52d.....	33
Figure 31 : Composés testés biologiquement.....	35

Liste des Schémas

Schéma 1 : Objectif	2
Schéma 2 : Synthèse de Combes	12
Schéma 3 : Mécanisme réactionnel de synthèse de Combes.....	12
Schéma 4 : Synthèse de Conrad–Limpach–Knorr	13
Schéma 5 : Mécanisme réactionnel de synthèse de Conrad–Limpach–Knorr	13
Schéma 6 : Synthèse de SKRAUP	14
Schéma 7 : Mécanisme réactionnel de synthèse de SKRAUP	14
Schéma 8 : Synthèse de Skraup-Doebner-Von Miller	15
Schéma 9 : Synthèse de Friedländer.....	15
Schéma 10 : Mécanisme réactionnel de synthèse de Friedländer	15
Schéma 11 : Synthèse de Pfitzinger	16
Schéma 12 : Mécanisme réactionnel de synthèse de Pfitzinger	16
Schéma 13 : Synthèse de Doebner	16
Schéma 14 : Mécanisme réactionnel de synthèse de Doebner	17
Schéma 15 : Synthèse des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique .	18
Schéma 16 : Synthèse des esters à partir des dérivés des acides 45a et 45b	20
Schéma 17 : Différentes alkylations sur l'ester 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'éthyle	25
Schéma 18 : Synthèse des dérivés de 2-oxo-N-phenyl-1,2-dihydroquinoline-4-carboxamid.	29
Schéma 19 : Synthèse des dérivés de 2-oxo-N-phényl-1,2-dihydroquinoléine-4- carboxamide alkylés par le bromure de propargyle	31

SOMMAIRE

Remerciements	ii
Note Technique	iii
Abréviations Utilisées	iv
Liste des Tableaux.....	v
Sommaire	viii
Introduction Générale.....	1
Chapitre I : Partie bibliographique	3
I- La quinoléine et ses dérivés.....	3
1- Intérêt biologique et utilisation	3
2- Méthodes de synthèse.....	12
2.1- Condensation d'arylamines (anilines) sur les dérivés 1,3-diélectrophiles.....	12
2.1.1- Synthèse de Combes	12
2.1.2- Synthèse de Conrad–Limpach–Knorr	13
2.2- Synthèse à partir d'arylamines et de composés carbonyles α , β -insaturés	14
2.2.1- Synthèse de SKRAUP.....	14
2.2.2- Synthèse de Skraup-Doebner-Von Miller.....	15
2.3- Synthèse à partir d'ortho-acylarylamines et de composés carbonylés.....	15
2.3.1- Synthèse de Friedländer	15
2.3.2- Synthèse de Pfitzinger.....	16
2.5- Synthèse multi-composants	16
2.5.1- Synthèse de Doebner	16
Chapitre II : Partie théorique	18
I- Résultats et discussion.....	18
1- Préparation des molécules de base à partir de l'isatine :	18
2- Réaction d'estérification :	20
3- Action des halogénures d'alkyles sur l'ester 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'éthyle :.....	24
4- Action des anilines sur la fonction acide :	29
5- Alkylation sur les dérivés de 2-oxo-N-phenyl-1,2-dihydroquinoline-4-carboxamide : 31	
Chapitre III : Evaluation biologique.....	33
I- Généralités sur l'activité antibactérienne	33
1- Structure	33
2- Mode d'action	34

3-	Spectre d'activité	34
II-	Etude de l'activité antibactérienne	34
	Matériels et méthodes.....	34
	1- Matériels	34
	a) Souches bactériennes.....	34
	b) Composés testés	34
	2- Méthodes.....	35
	a) Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI).....	35
	b) Détermination de la concentration minimale bactéricide (CMB)	35
	3- Résultats et discussions.....	36
	Chapitre VI : partie expérimentale	37
	Références bibliographiques	51
	Conclusion Générale	55

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les composés hétérocycliques jouent un rôle très important dans le domaine pharmaceutique, dans l'industrie des colorants, et leur rôle s'accroît constamment dans le domaine des plastiques, des produits chimiques agricoles et dans divers autres secteurs.

La présence d'une structure hétérocyclique dans le squelette de plusieurs produits naturels ou synthétiques peut être à l'origine de leurs propriétés biologiques ; ce qui justifie le grand nombre de recherches effectuées durant les dernières années pour la synthèse et le développement de nouveaux composés hétérocycliques contenant un ou plusieurs hétéroatomes.

Parmi les plus importantes classes des hétérocycles, on peut citer les hétérocycles quinoléiques qui se développent le plus rapidement pour donner un grand nombre de composés nouveaux présentant de larges applications en chimie médicinale ; parmi ces applications figurent, les agents anti-inflammatoires ^[1], les antiasthmatiques ^[1], les antibactériens ^[2], les antifongiques ^[3], les antimicrobiens ^[4], les anti-tumoraux ^[5] et le traitement de la malaria ^[6] et des maladies cardiovasculaires ^[7].

Les alcaloïdes comportant le noyau quinoléique, sont moins répandus dans les natures comparés à d'autres alcaloïdes (isoquinoléine et tétrahydroisoquinoléine). Ce fait ne diminue nullement la grande importance liée à ces composés dans plusieurs domaines notamment en thérapie et en biologie.

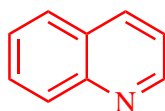


Figure 1 : Quinoléine

Ces intérêts ont incité notre laboratoire à travailler sur toute une série à base de noyau quinoléine « *acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoline -4-carboxylique* » préparé à partir de l'isatine, pour introduire par la suite des groupements fonctionnels dans les structures quinoléiques afin d'accéder à une large variété de dérivés de la quinoléine différemment substitués. En faisant appel à des réactions de :

- *Cyclo-condensation*,
- *Estérification*,
- *Acylation*,
- *Alkylation* dans les conditions de la catalyse par transfert de phase.

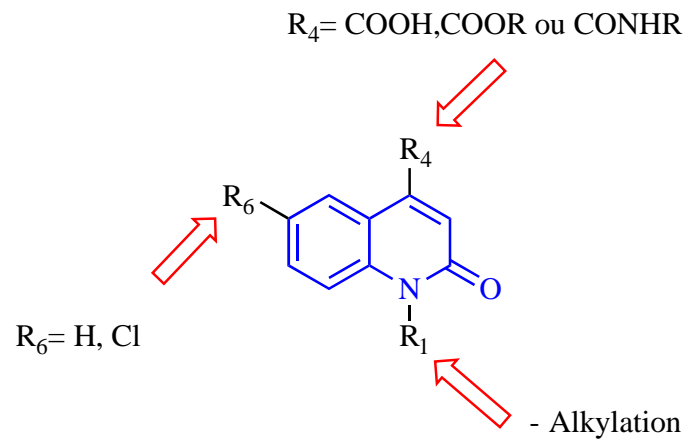


Schéma 1: Objectif



Chapitre I

Partie
bibliographique

Chapitre I : Partie bibliographique

I- La quinoléine et ses dérivés

1- *Intérêt biologique et utilisation*

La quinoléine, naturelle ou synthétique constitue le motif structural principal d'un grand nombre de molécules présentant des propriétés pharmacologiques, et qui ont trouvé leur utilisation dans le domaine thérapeutique.

La quinine 1, introduite en Europe en 1643, est la plus ancienne et la plus connue des dérivés de la quinoléine. C'est un alcaloïde utilisé pour traiter le paludisme ^[8], aussi pour soigner les crampes musculaires ^[9]. Elle provient d'un arbuste (quinquina) que l'on trouve en Amérique du Sud, dans la cordillère des Andes. Bien qu'efficace pour traiter le paludisme, la quinine s'avère toxique pour le système nerveux ^[10]. C'est pourquoi elle est de nos jours remplacée par des substances dérivées comme la quinacrine ou la chloroquine. *La quinidine 2*, son énantiomère naturel est un alcaloïde extrait de l'écorce du quinquina, elle est constituée de deux parties : méthoxy-6 quinoléine, reliée par l'intermédiaire d'une fonction alcool secondaire à un noyau quinuclidique, plus complexe, portant un groupement vinyle. La quinidine est le stéréoisomère de la quinine.

Cette stéréoisomérisie influe peu sur l'activité antimalarique, car la quinidine est aussi active que la quinine sur l'hématozoaire du paludisme, le *Plasmodium* ^[11]. Cependant, ses effets cardiaques la rendent inutilisable pour le traitement de cette maladie ; elle a, en effet, une action dépressive sur le cœur car elle diminue son excitabilité (activité bathmotrope négative) en ralentissant la vitesse d'entrée du sodium dans les cellules musculaires cardiaques (activité antiarythmique ^[12]).

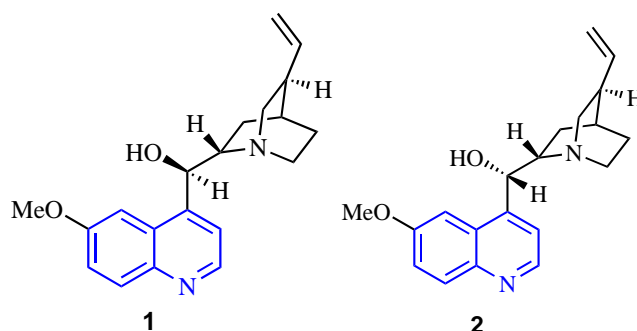


Figure 2 : Dérivés de la quinoléine antimalariques naturels

Il y'a eu plusieurs découvertes d'un grand nombre de molécules bioactives possédant un noyau quinoléique dans la littérature ^[13] et qui montrent une grande efficacité dans le domaine thérapeutique ^{[14][15]}, dont on citera les plus significatifs.

La *méfloquine* **3**, a une structure proche de la quinine naturelle. Elle est efficace sur les 4 espèces de Plasmodium (*falciparum*, *vivax*, *malaria* et *ovale*) [16].

La *chloroquine* **4,4'**, est un antipaludique de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines. Elle exerce une action essentiellement schizontocide sur les formes érythrocytaires des plasmodiums [17].

Les Analogues de la *ferrochloroquine* **5** synthétisés par Chibale et al en 2000, ont également montré une activité antipaludique. Dans ces analogues, la chaîne carbonée de la chloroquine est remplacée par le groupe ferrocényle [18].

Une série d'*uréido-4-quinolinamides* **6** synthétisée par Modapa et al en 2009 a enregistré un effet antipaludique contre la souche de Plasmodium *falciparum* sensible à la chloroquine [19].

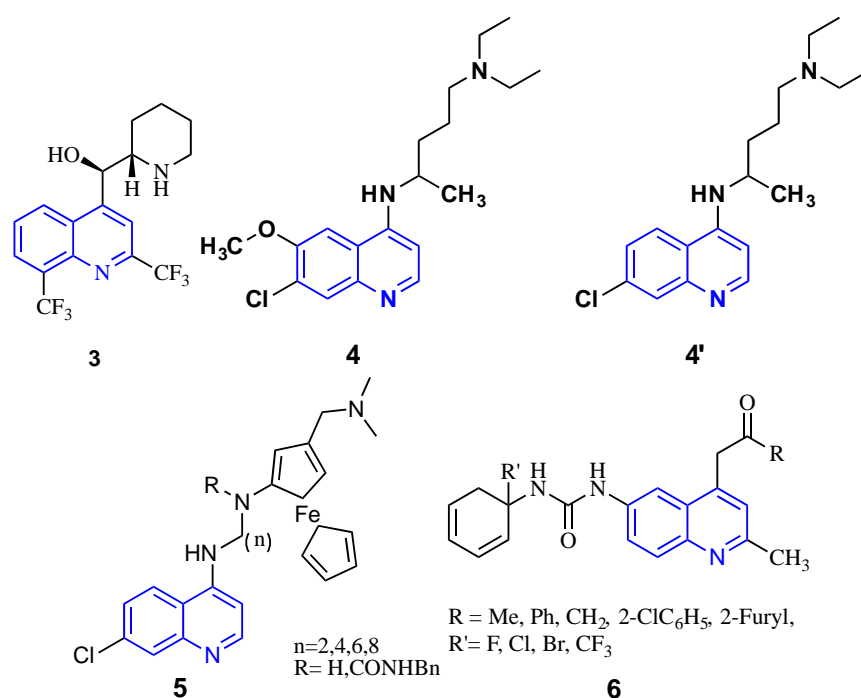
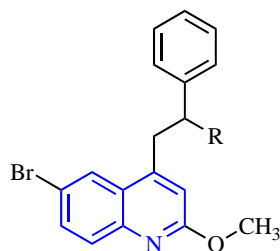


Figure 3 : Dérivés de la quinoléine antipaludiques synthétiques

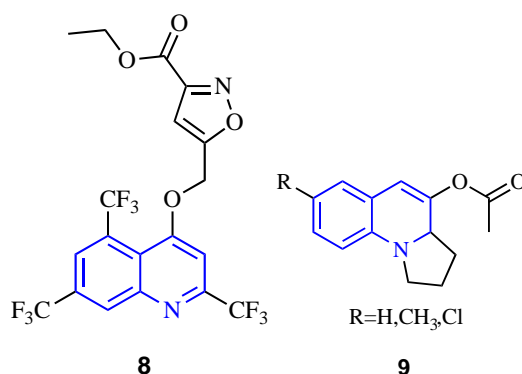
Des dérivés de 3-benzyl-6-bromo-2-méthoxy quinoléine **7** synthétisés par Upadhayaya et al ont été jugées actives contre la souche *Mycobacterium tuberculosis*, grâce à des techniques de modélisation moléculaire [20]. Une série de composés à base de quinoléine portant une chaîne latérale contenant de l'isoxazole **8** développée par Lileinkampf et al s'est avéré être également active contre la même souche [21].

Des dérivés de pyrroloquinoline **9** développés par Farah et al en 2014 se sont révélés être des agents antibactériens puissants contre les souches de *E. coli* et *Sureure* [22].



R = Imidazolyl, Pyrazolyl, 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-piperazinyl, 6-amino-chromen02-one.

7

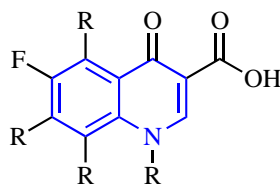


8

9

Figure 4 : Composés quinoléiques à activité antibactérienne

La fluoroquinolone **10**, (noyau quinoléine-3-carboxylique modifié par la présence d'un atome de fluor et d'un cycle pipérazine), c'est une famille d'antibiotiques qui ont une importante place dans l'antibiothérapie [23]. Les Fluoroquinolones sont des antibiotiques bactéricides, dérivant des quinolones par des modifications chimiques, notamment par l'ajout d'un atome de fluor. Elles ont l'avantage d'avoir un large spectre antibactérien, et elles sont actives sur les bactéries en phase de croissance et les bactéries quiescentes (en repos), contrairement à de nombreux autres antibiotiques [24].



10

Figure 5 : Fluoroquinolones

Après la découverte de la famille fluoroquinolone plusieurs dérivés sont maintenant commercialisés et utilisés en milieu hospitalier, on peut citer : *péfloxacin* **11**, *norfloxacin* **12**, *ofloxacin* **13**, *ciprofloxacin* **14**.

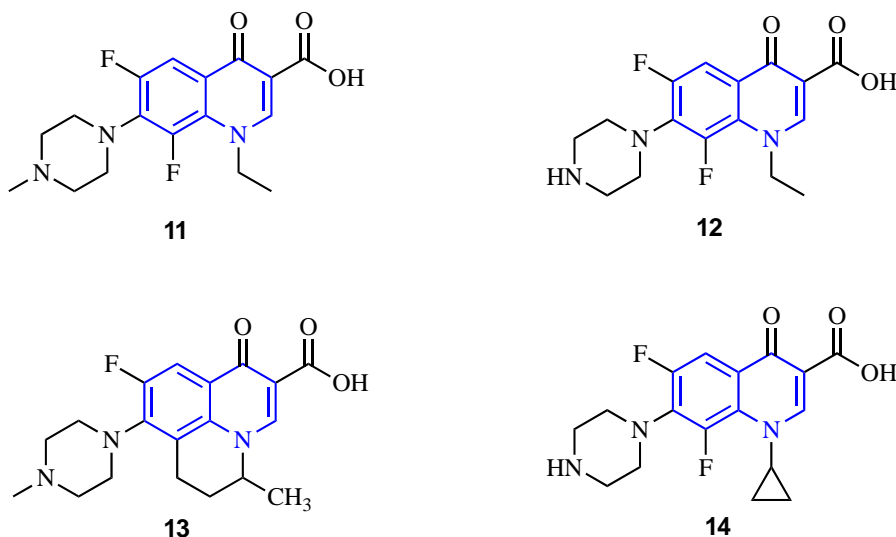


Figure 6 : Dérivés de la fluoroquinolone à activité antibactérienne démontrée

La broxyquinolone **15** a été préparée par la bromation du 5-formyl-8-quinolinol, utilisée comme antiseptique [25].

Le Yatrène **16**, est aussi décrit comme un antiseptique efficace [26].

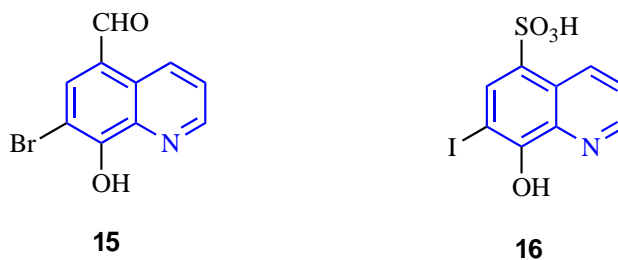


Figure 7 : Dérivés de la quinoléine antiseptiques

Quelques exemples de composés extraits de produits naturels sont également rapportés dans la littérature.

La Camptothécine (CPT) **17**, alcaloïde pentacyclique indolizino-quinoléique à fonction lactone, isolé d'un arbuste chinois le *camptotheca acuminata* pour la première fois en 1966 par Wall et Coll [27]. Ce composé a des propriétés cytotoxiques et antitumorales par action inhibitrice des topoisomérases I. Le développement clinique de la *Camptothécine* a été interrompu dans les années 70 [28]. Mais elle est devenue une matière première pour l'obtention de dérivés hémisynthétiques de même mécanisme d'action, eux-mêmes utilisés en thérapeutique anticancéreuse (topotécane [29] **18**, irinotécane [30] **19**).

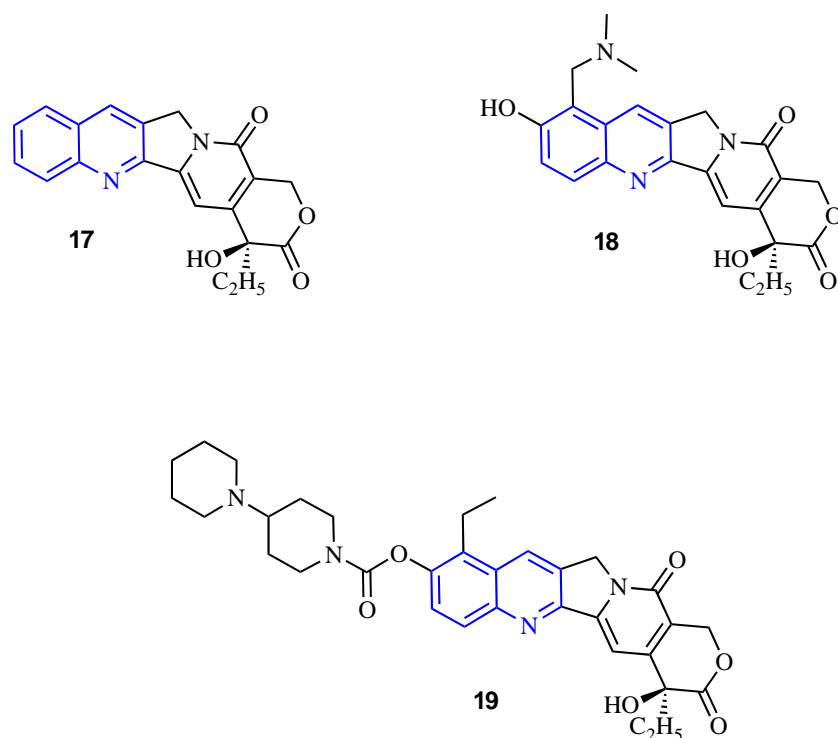


Figure 8 : Exemples de composés quinoléiques naturels et héli-synthétiques

Le second exemple se rapporte à l'utilisation de l'écorce de *Galipea longifolia*, qui contient toute une série de composés à noyau quinoléique (12 produits ont été isolés **20-25**). Elle est utilisée sous forme de cataplasme dans le traitement de certaines lésions de la peau dont la leishmaniose cutanée [31].

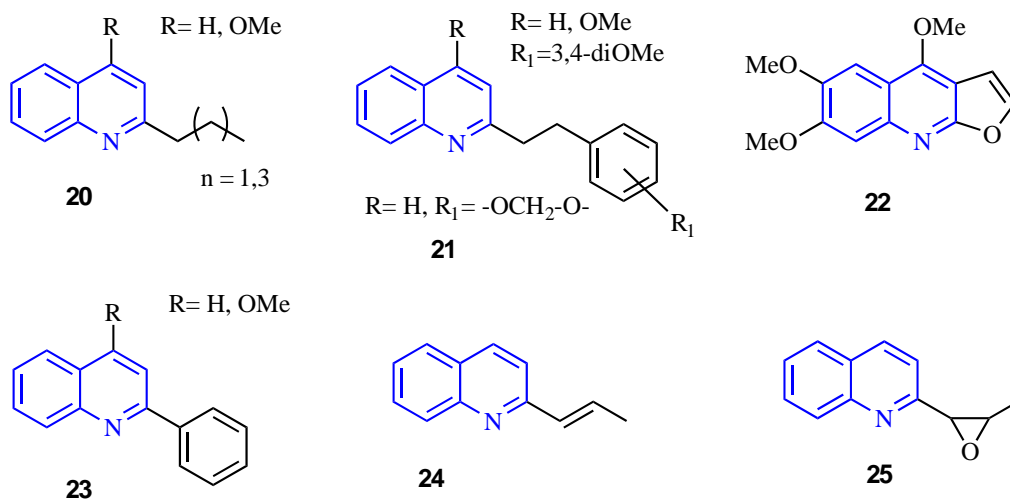


Figure 9 : Composés quinoléiques extraits de l'écorce de *Galipea longifolia*

De nombreux autres exemples de composés synthétiques à activité biologique importante sont autant décrits dans la littérature, tel que l'acide nalidixique (26) qui est l'un des premiers produits biologiquement actifs connus. Il est utilisé comme un antiseptique, désinfectant, et aussi un antibiotique de la classe des quinolones. L'acide oxolinique (27), proche de l'acide

nalidixique, possède un effet antibactérien sur certaines souches telles que : L'Eschérichia colis ou la Proteus Enterobacter ^[32].

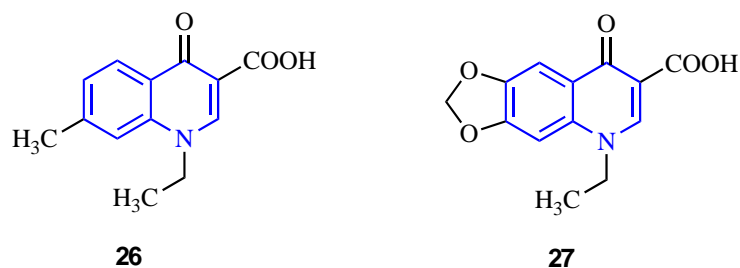


Figure 10 : Dérivés de la quinoléine possédants une fonction acide

Certains dérivés d'amido-anilinoquinoléines **28** développés par Scott et al en 2009 ont montré une activité antitumorale en inhibant la CSF-1R kinase ^[33].

4-hydroxyquinoléines **29** sont synthétisées par Mai et al en 2009 comme inhibiteurs de l'histone acétyltransférase (HAT) ^[34].

De nouveaux dérivés de 3-cyanoquinoléines **30** ont été développés par Miller et al en 2009 et évalués comme inhibiteurs des récepteurs des facteurs de croissance insuliniqes (IGF-1R) pour le traitement du cancer ^[35].

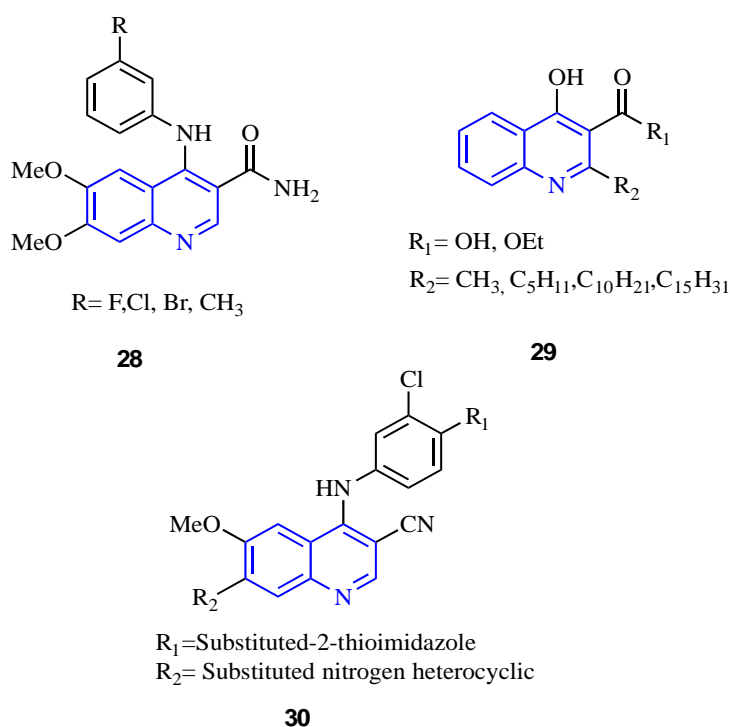


Figure 11 : Dérivés quinoléiques à activité anticancéreuse

Les dérivés quinoléiques isoxazoliques **31**, et cyanopyridiniques **32**, ont montré une très bonne activité anti-microbienne [36].

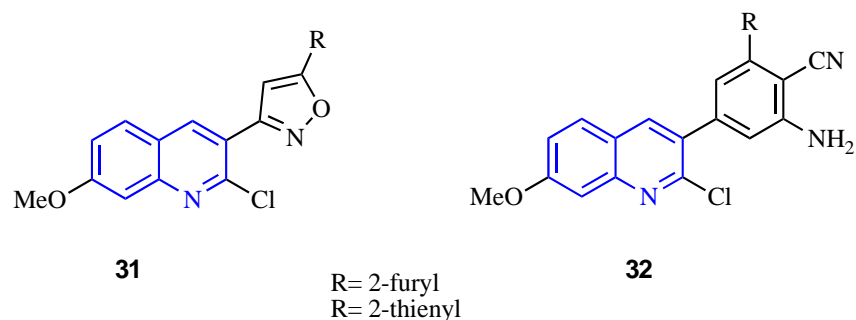


Figure 12: Dérivés quinoléiques à activité antimicrobienne

De nouveaux composés quinoléiques contenant le motif pyrazolique **33** ou pyrimidiques **34** préparés par O. A. El-sayed et coll. possèdent une activité anti-inflammatoire [37].

Une nouvelle série de dérivés de 2 (furan-2-yl) -4-phénoxyquinoléines **35,36** a été synthétisée par Chen et al en 2006 et se sont révélés être des inhibiteurs du lysozyme et de la β -glucuronidase [38] [39].

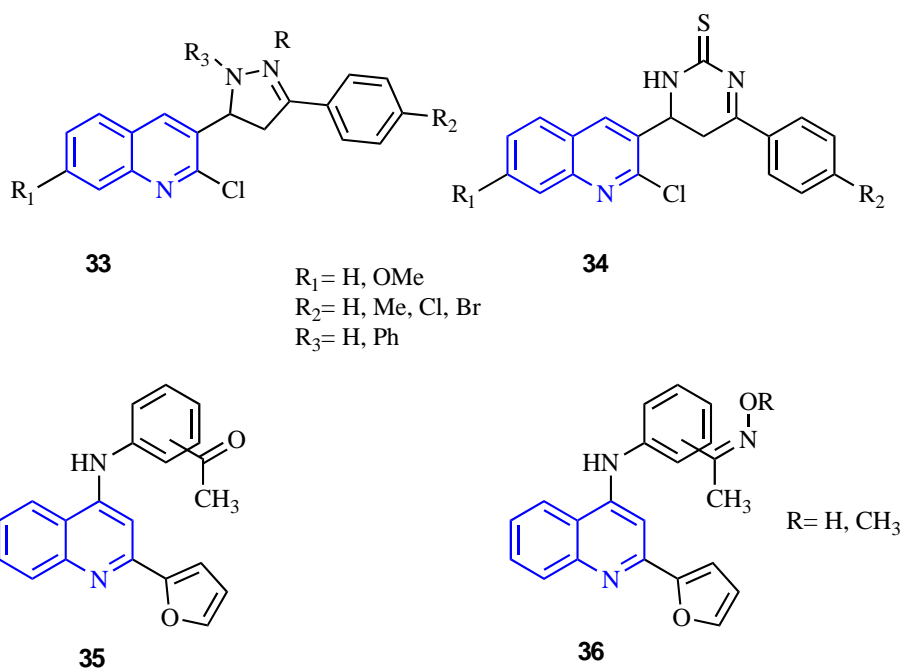


Figure 13 : composés quinoléiques à activité anti-inflammatoire

Des composés 4-thiophénés dérivés de la quinoléine **37** développés par Cai et al en 2007 en tant qu'inhibiteurs de la HMGCoA réductase et hypocholestrolaémiques [40].

Certaines tétrahydroquinoléines **38,39** ont été synthétisées par Ramos et al en 2008 se sont avérés être des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire [41].

Certains dérivés de tétrahydroquinoléine **40** ont été désignés par Rano et al en 2009 sous forme d'inhibiteurs de la protéine de transfert d'ester de cholestéryle [42]

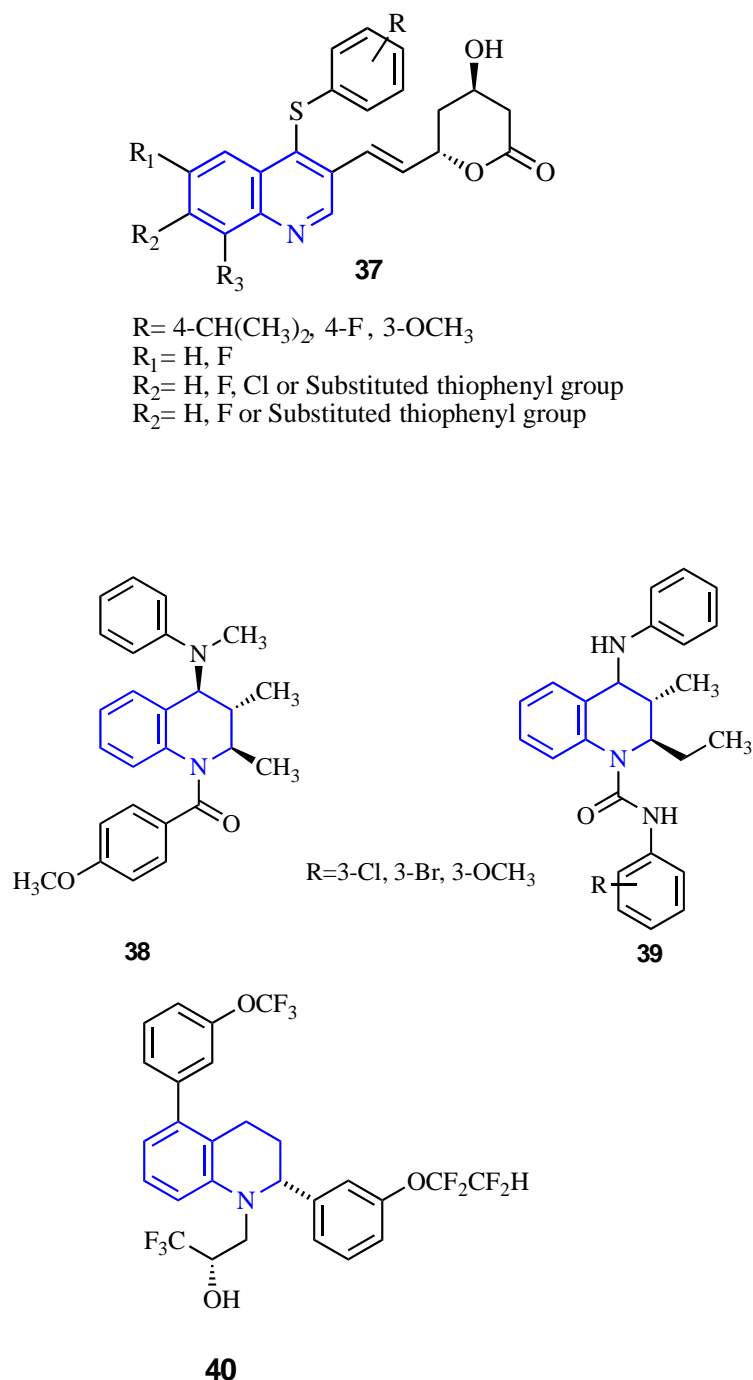


Figure 14 : Dérivés de la quinoléine à activité cardiovasculaire

D'autres composés comportant le noyau de la quinoléine sont utilisés également dans le domaine de l'agrochimie. Nous citons comme exemples :

- 1- L'imazaquine **41** qui est un herbicide très puissant ayant un large spectre d'action.
- 2- Le quinacétol **42** et l'halacrinat **43** sont des agents antifongiques très employés en agriculture.

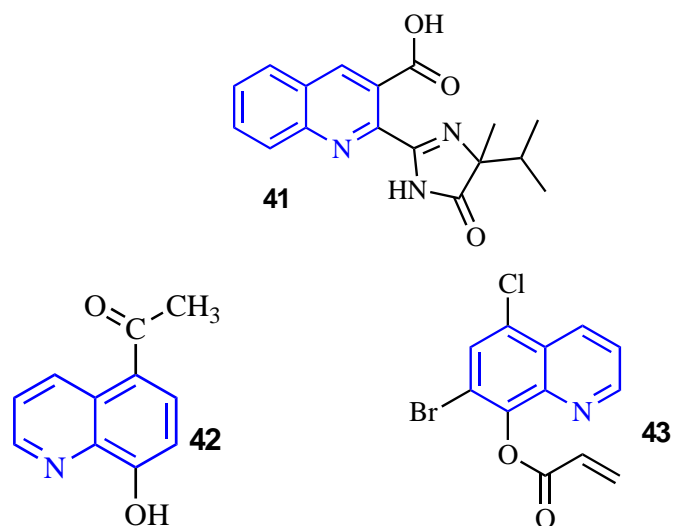


Figure 15 : Dérives de la quinoléine utilisés en agrochimie

2- Méthodes de synthèse

En raison de l'intérêt pharmacologique des dérivés de cet hétérocycle, il existe un nombre considérable de méthodes de synthèse. Parmi lesquelles on peut citer :

2.1- Condensation d'arylamines (anilines) sur les dérivés 1,3-diélectrophiles

2.1.1- *Synthèse de Combes*

Cette réaction a d'abord été rapportée par Combes en 1888 [43]. Les β-dicétones ou les aldéhydes β-cétoniques se condensent avec les arylamines, par chauffage à 100 °C, pour former des β-aminoénonnes. En présence d'acide fort, elles sont O-protonées ce qui permet une substitution électrophile du cycle aromatique avec production de quinoléines.

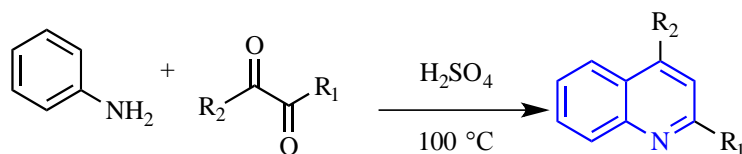


Schéma 2 : Synthèse de Combes

Mécanisme réactionnel :

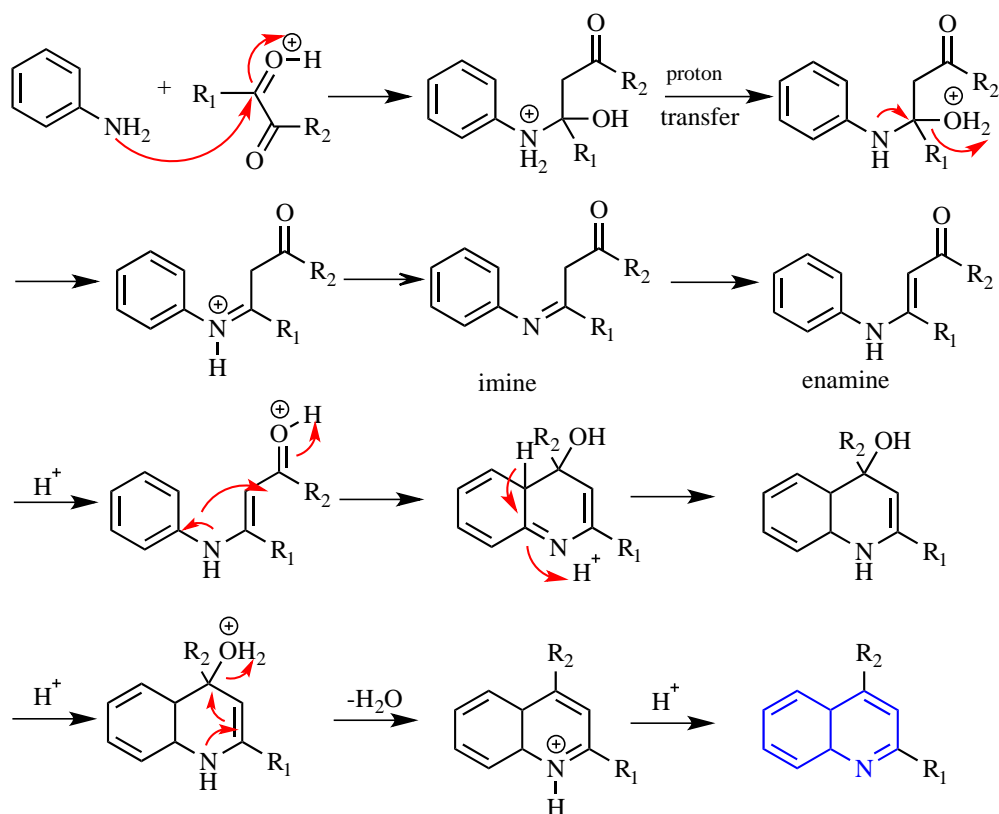


Schéma 3 : Mécanisme réactionnel de synthèse de Combes

2.1.2- Synthèse de Conrad-Limpach-Knorr

Dans cette réaction, un β -cétoester peut remplacer la 1,3-dicéto. Selon les conditions de la réaction, les produits formés sont différents. A 250°C, un p-arylaminoacrylate est le résultat de la condensation. Il est cyclisé en 4-quinolone. C'est la synthèse de Conrad-Limpach [44]. Au-dessus de 100 °C, un β -cétoanilide est formé, et la cyclisation conduit à une 2-quinolone. Elle nécessite un milieu acide fort. C'est la synthèse de Knorr [45].

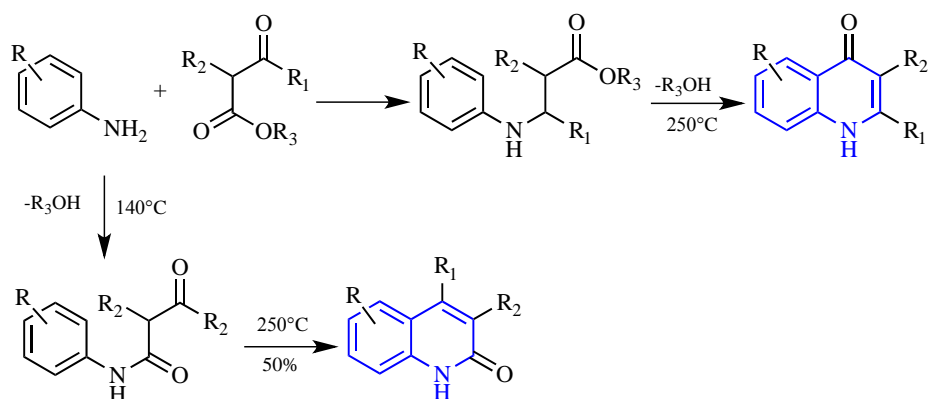


Schéma 4 : Synthèse de Conrad-Limpach-Knorr

Mécanisme de la réaction :

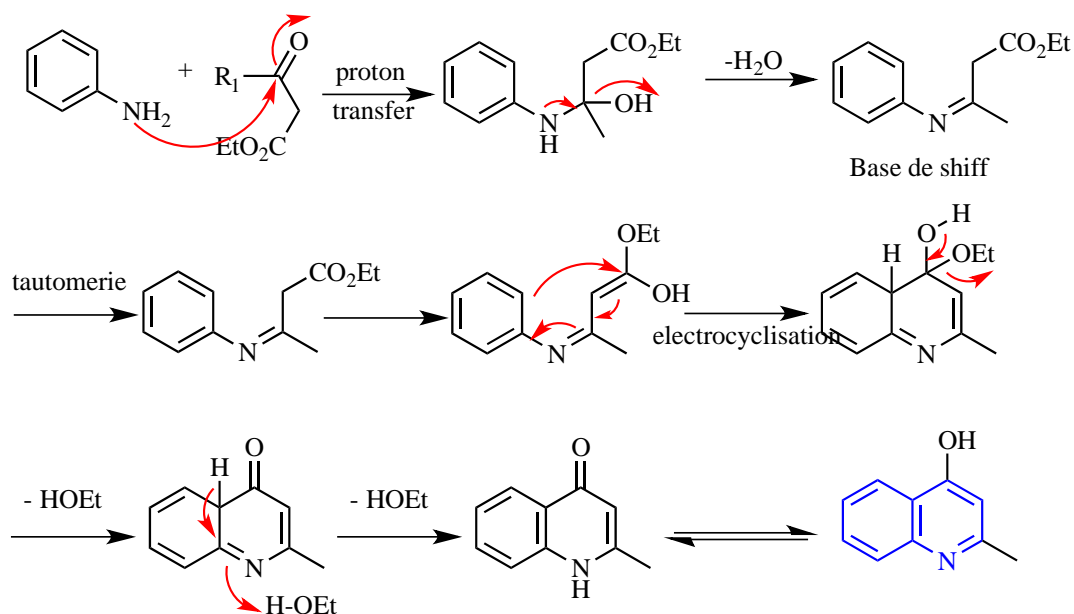


Schéma 5 : Mécanisme réactionnel de synthèse de Conrad-Limpach-Knorr

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

Deux méthodes de synthèse des quinoléines utilisent les réactions entre une arylamine primaire et des aldéhydes ou des cétones α, β -insaturés : la synthèse de Skraup et celle de Doebner et von Miller diffèrent par l'emploi d'acroléine synthétisée in situ, pour la première, et de cétones ou aldéhydes α, β -insaturés pour la seconde.

2.2.1- Synthèse de SKRAUP

La synthèse de Skraup est une réaction chimique utilisée pour créer des quinoléines. Elle tient son nom du chimiste tchèque Zdenko Hans Skraup (1850-1910) qui l'a découverte en 1880 [46]. De l'aniline réagit avec du glycérol en présence d'acide sulfurique et d'un agent oxydant comme le nitrobenzène ; un chauffage à 100°C est nécessaire.

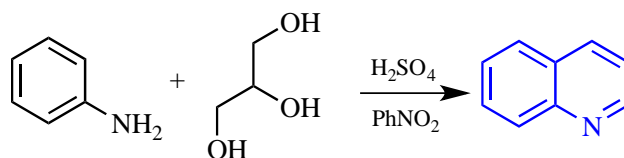


Schéma 6 : Synthèse de SKRAUP

Dans cet exemple, le nitrobenzène est employé à la fois comme solvant et agent oxydant. Du sulfate ferreux peut être ajouté afin de réduire la violence de la réaction. L'arsenic ou le p-chloranile peuvent être employés à la place du nitrobenzène.

Mécanisme réactionnel :

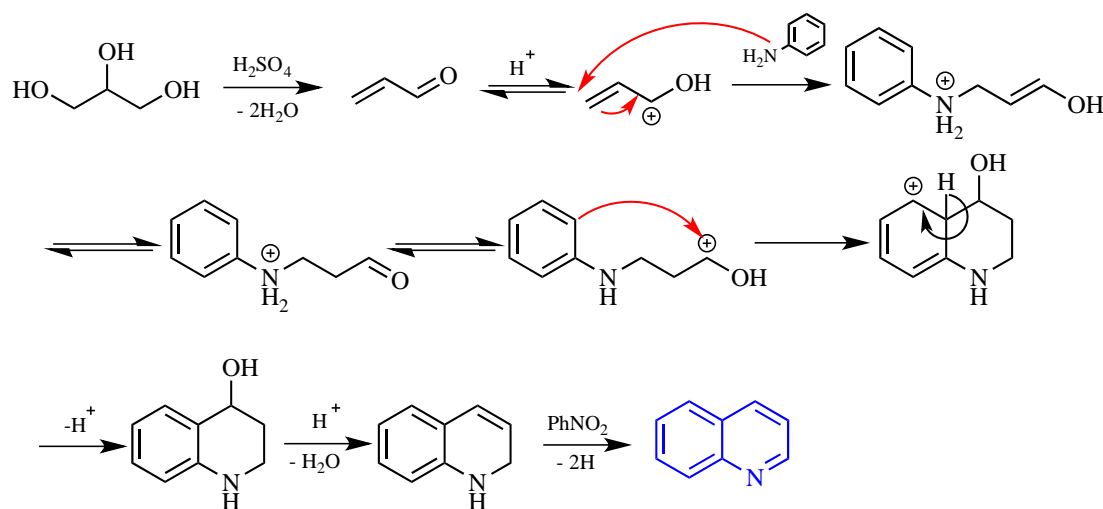


Schéma 7 : Mécanisme réactionnel de synthèse de SKRAUP

2.2.2- Synthèse de Skraup-Doebner-Von Miller

Dans le cas de la réaction de Doebner et Von Miller, les aldéhydes ou cétones α,β -insaturés sont directement mis en réaction avec l'aniline ou ses dérivés [47].

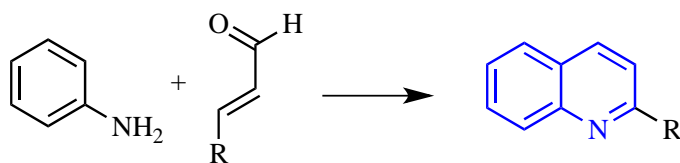


Schéma 8: Synthèse de Skraup-Doebner-Von Miller

2.3- Synthèse à partir d'ortho-acylarylamines et de composés carbonylés

2.3.1- Synthèse de Friedländer

La réaction de l' α -aminobenzaldéhyde avec l'acétaldéhyde en présence d'une base (hydroxyde de sodium) conduit aux dérivés de la quinoléine [48].

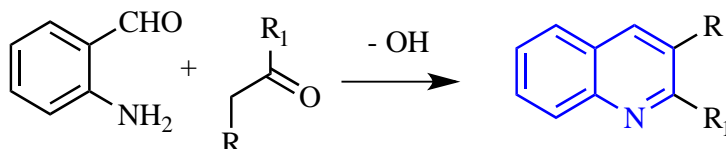


Schéma 9: Synthèse de Friedländer

Mécanisme de la réaction :

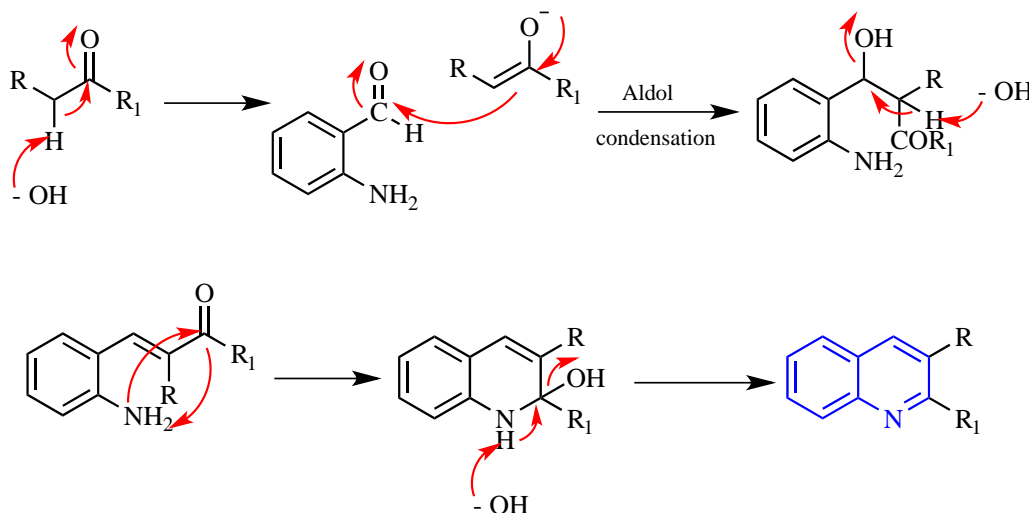


Schéma 10: Mécanisme réactionnel de synthèse de Friedländer

2.3.2- Synthèse de Pfitzinger

La synthèse de Pfitzinger pour les quinoléines implique une réaction entre l'isatine (N-C-C-C) et le nucléophile du carbone (C-C) en présence d'une base ^[49].

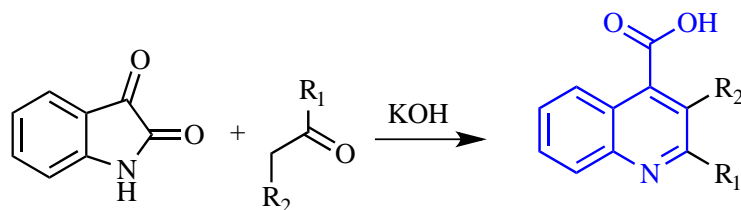


Schéma 11: Synthèse de Pfitzinger

Mécanisme de la réaction

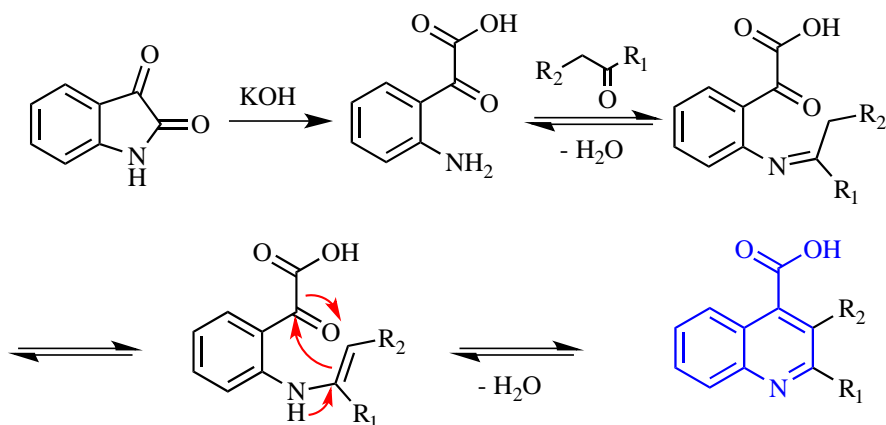


Schéma 12: Mécanisme réactionnel de synthèse de Pfitzinger

2.5- Synthèse multi-composants

2.5.1- Synthèse de Doebner

Synthèse de l'acide quinoline-4-carboxylique par réaction multi-composants de l'aniline, l'acide pyruvique et un aldéhyde ^[50].

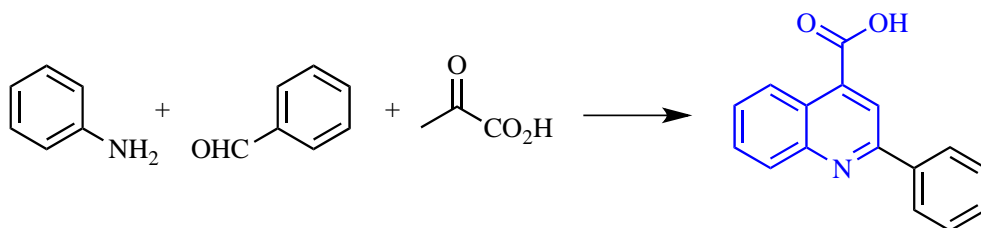


Schéma 13: Synthèse de Doebner

Mécanisme réactionnel

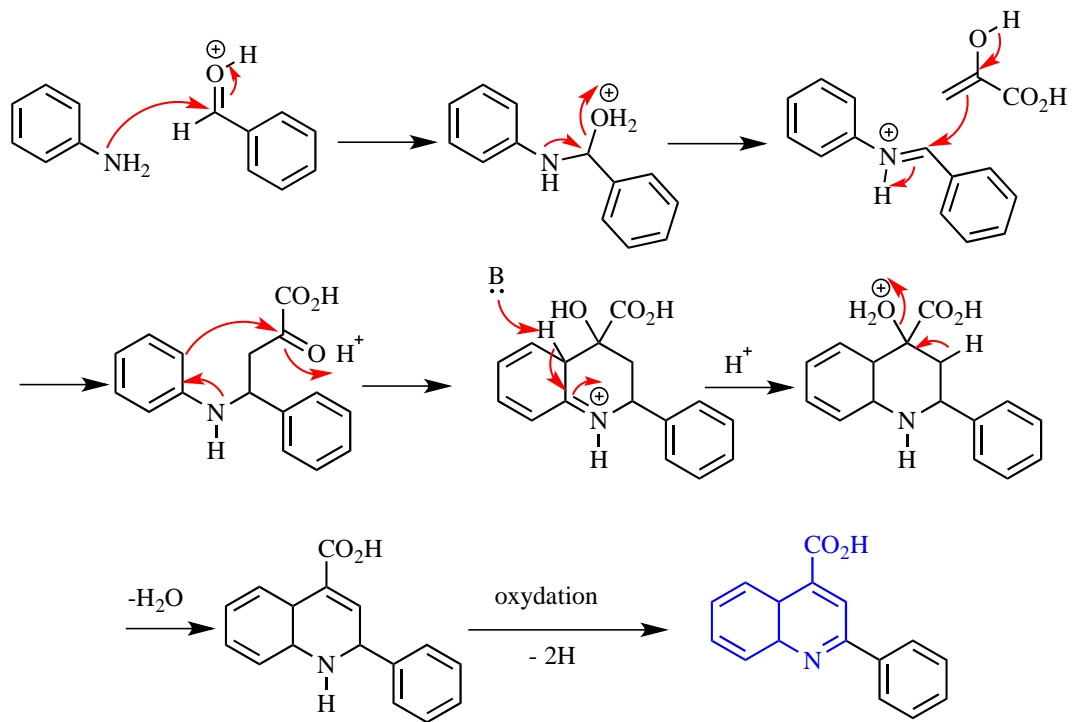


Schéma 14: Mécanisme réactionnel de synthèse de Doebner



Chapitre II

Partie

Théorique

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.

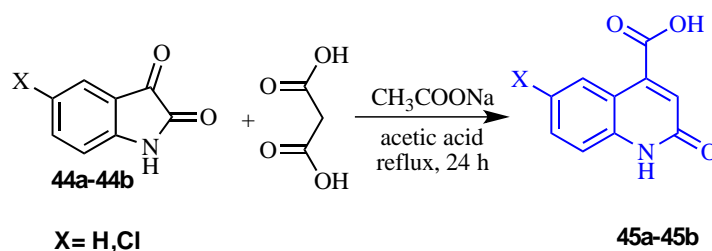


Schéma 15: Synthèse des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique

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.

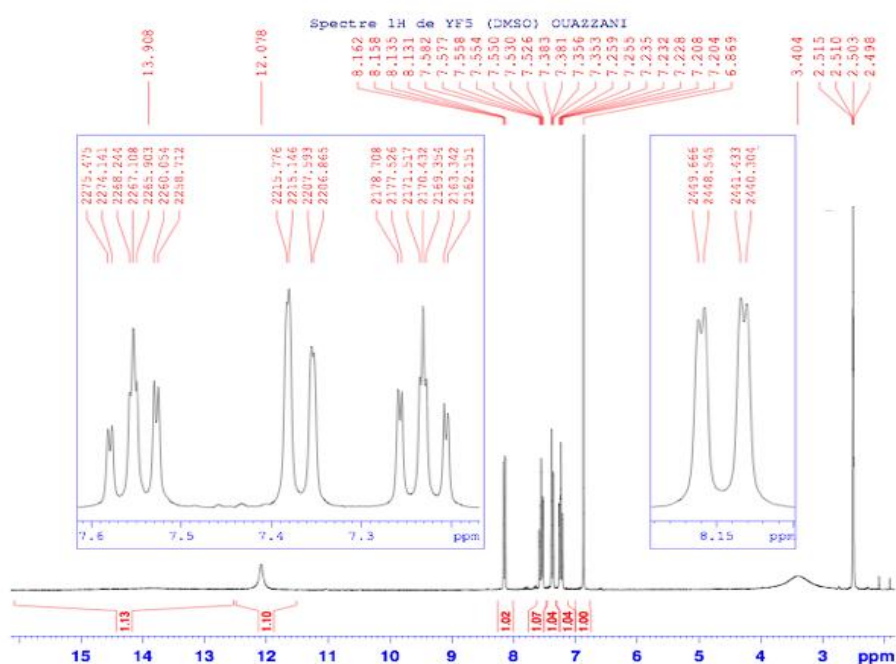


Figure 16: Spectre RMN¹H (DMSO-d₆ ; 300MHz) du composé 45a

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.

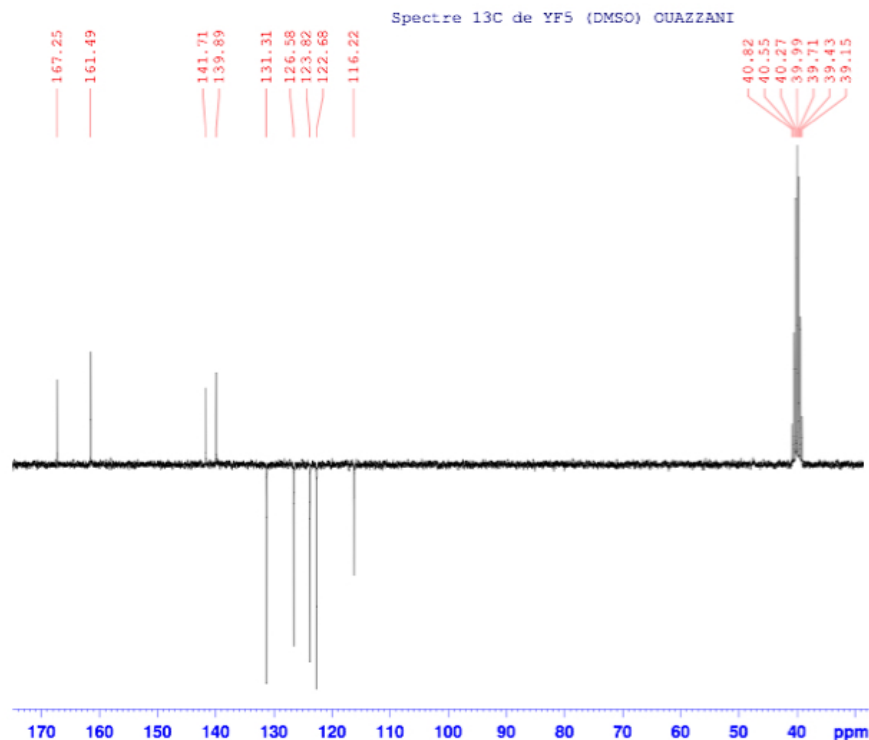
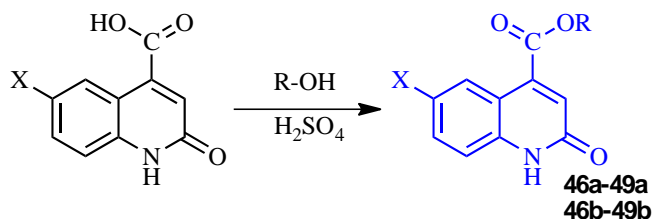


Figure 17: Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75MHz) du composé 45a

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.

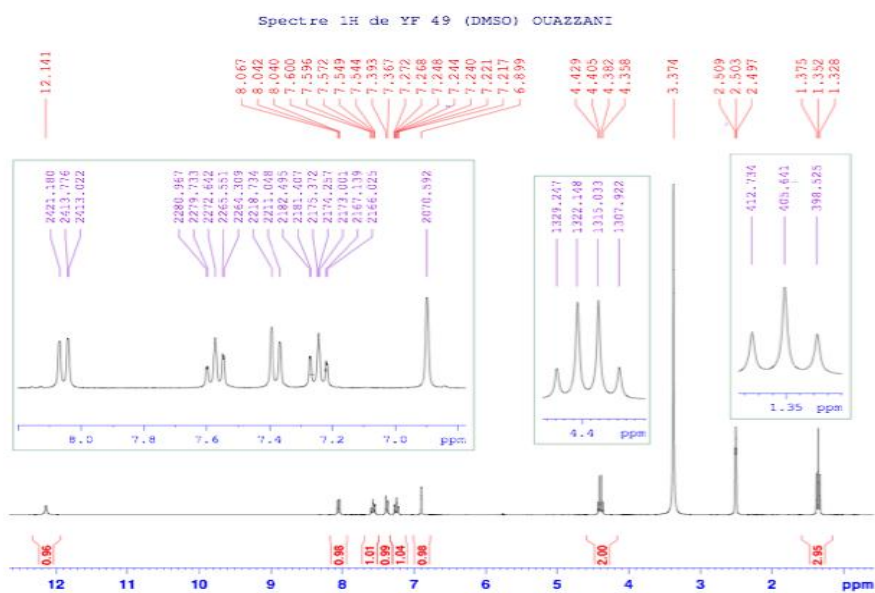


Figure 18 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 47a

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.

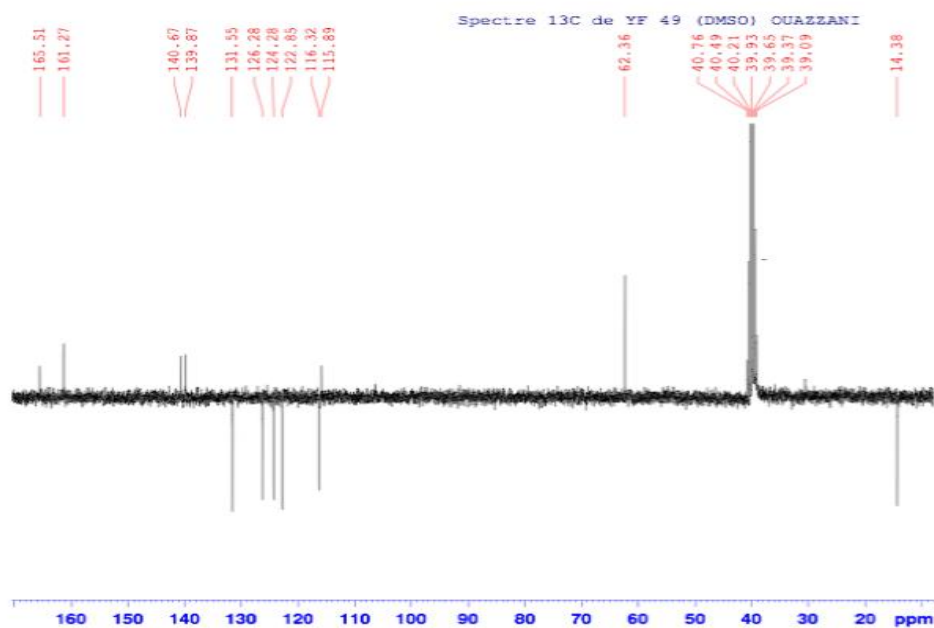


Figure 19: Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75MHz) du composé 47a

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 $-\text{NH}-$.

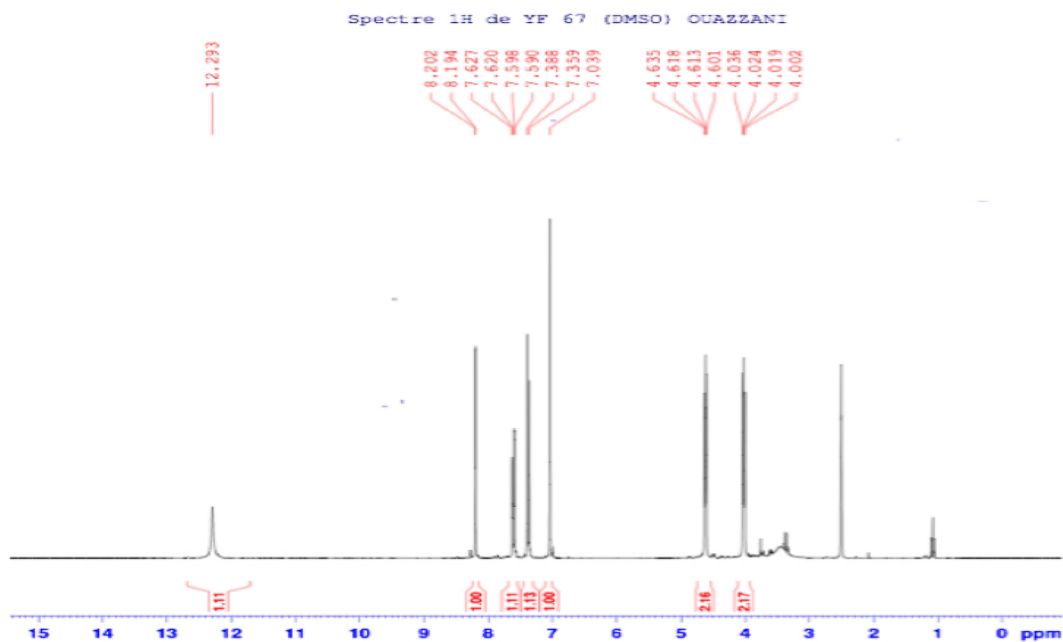


Figure 20: Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 48b

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.

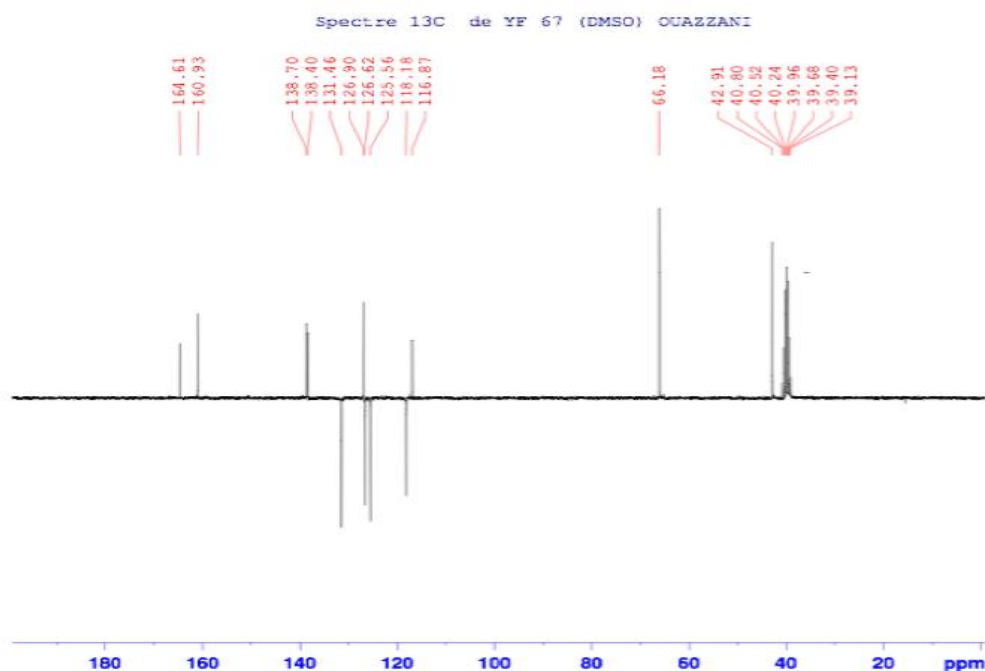


Figure 21: Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75MHz) du composé 48b

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.

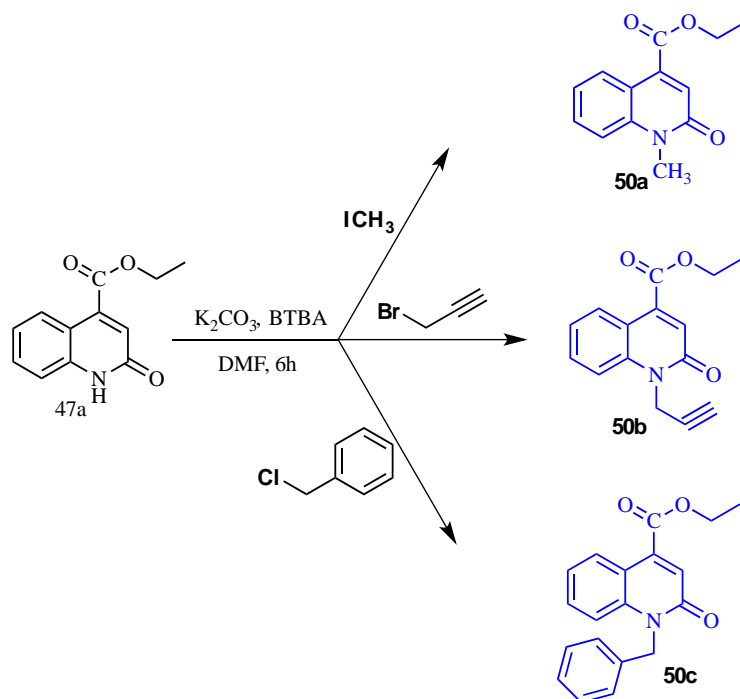


Schéma 17 : Différentes alkylations sur l'ester 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'éthyle

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.

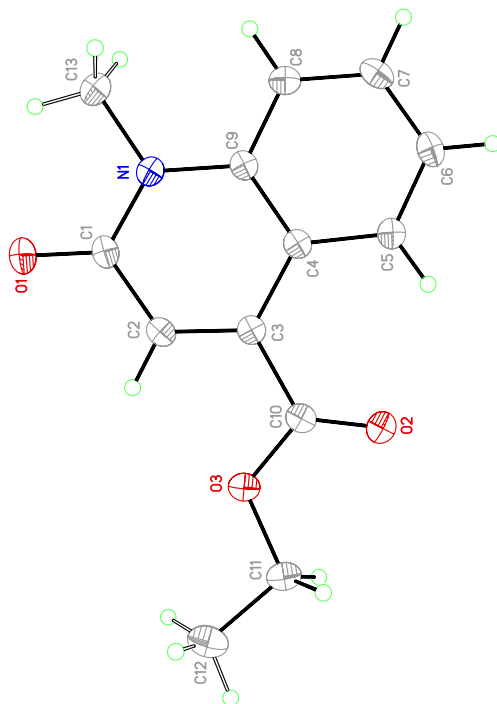


Figure 22 : vue ORTEP de 50a

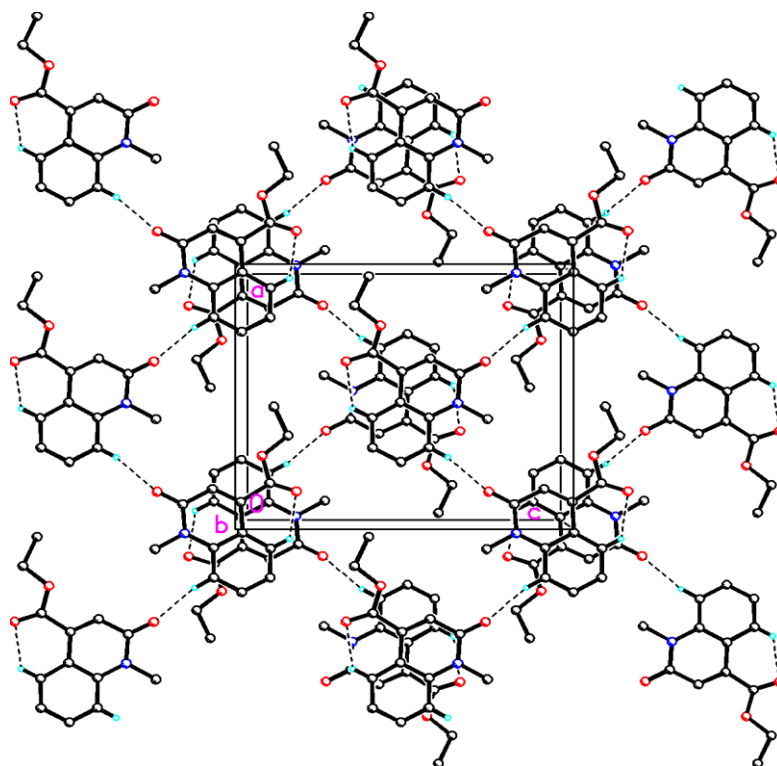


Figure 23 : Empilement de la structure du composé 50a

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.

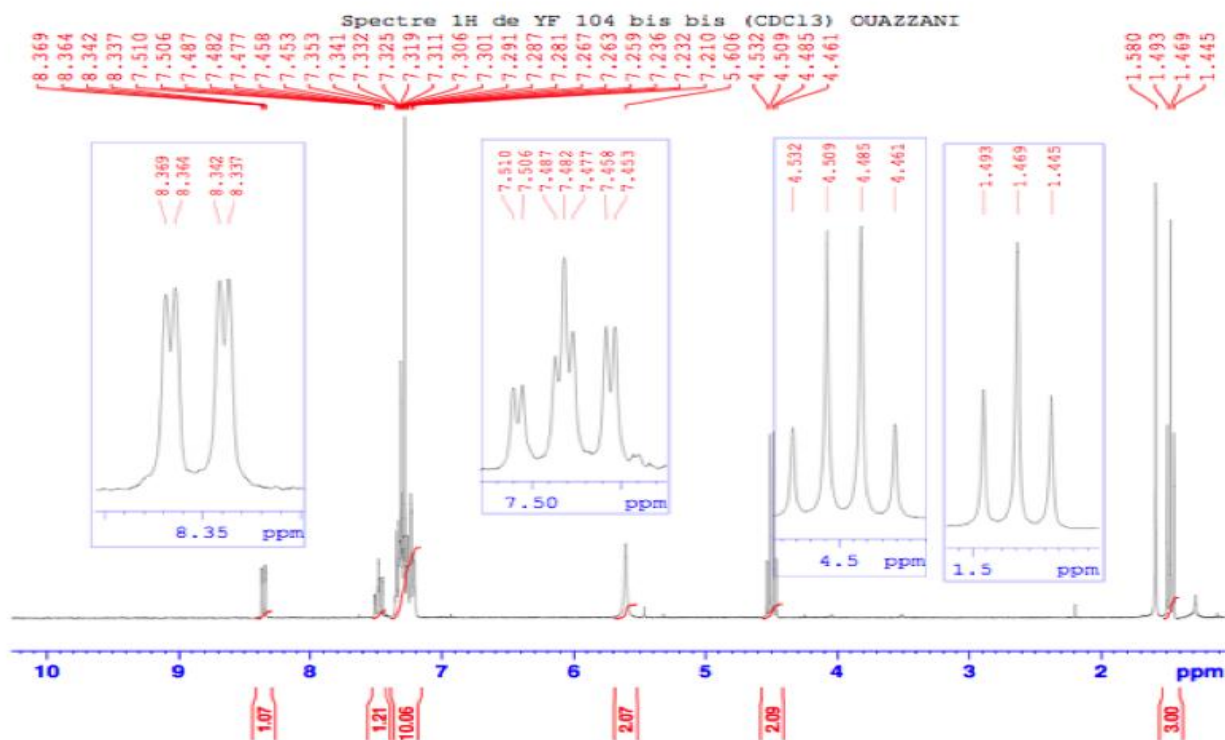


Figure 24: Spectre RMN ¹H (CDCl₃-d₆ ; 300MHz) du composé 50c

Le spectre RMN ¹³C du composé **50c** dévoile la présence de deux signaux correspondants aux deux carbones de -CH₂, -CH₂- éthylnique vers 45.24 ppm et -CH₂- du benzyle vers 62.11 ppm. A 14.18 ppm, on remarque la sortie d'un signal caractéristique de -CH₃ de l'ester. Les carbones de -CH- aromatiques sortent en bas entre 115.43 et 131.13 ppm.

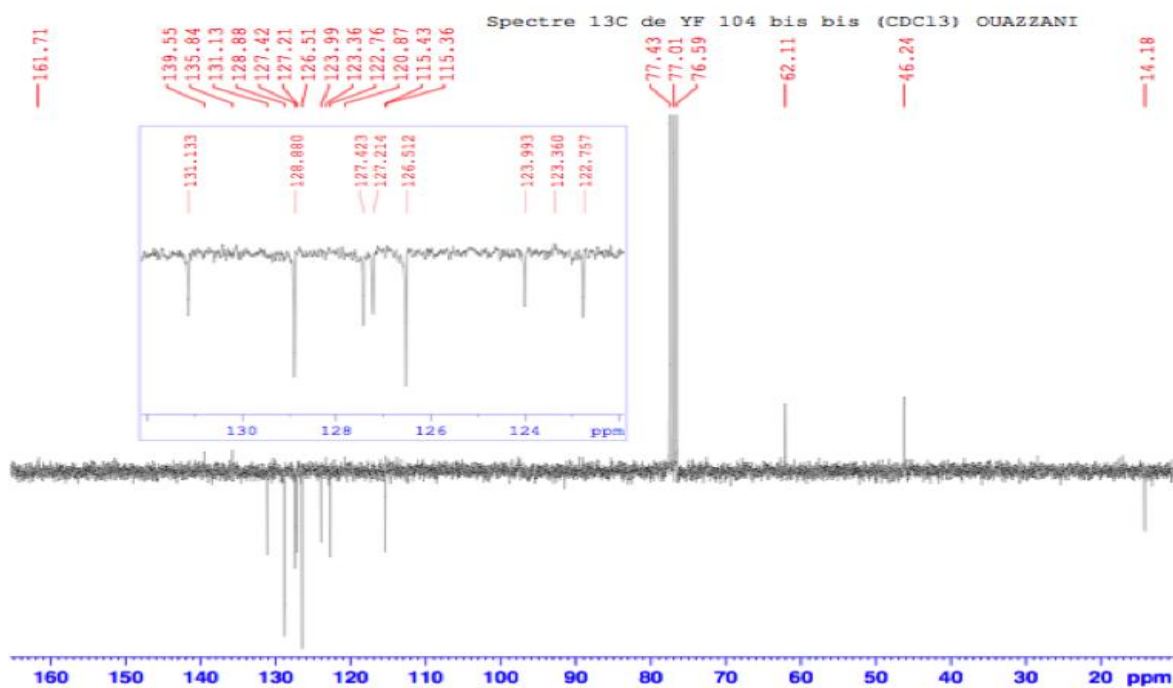


Figure 25: Spectre RMN ¹³C (CDCl₃-d₆ ; 75MHz) du composé 50c

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 :

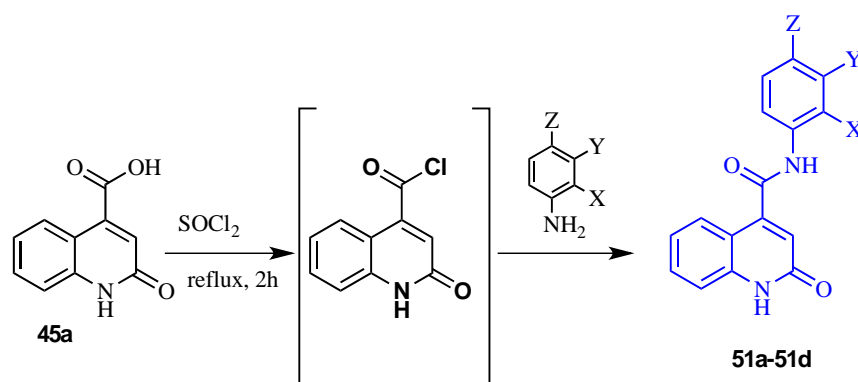


Schéma 18 : Synthèse des dérivés de 2-oxo-N-phenyl-1,2-dihydroquinoline-4-carboxamid

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.

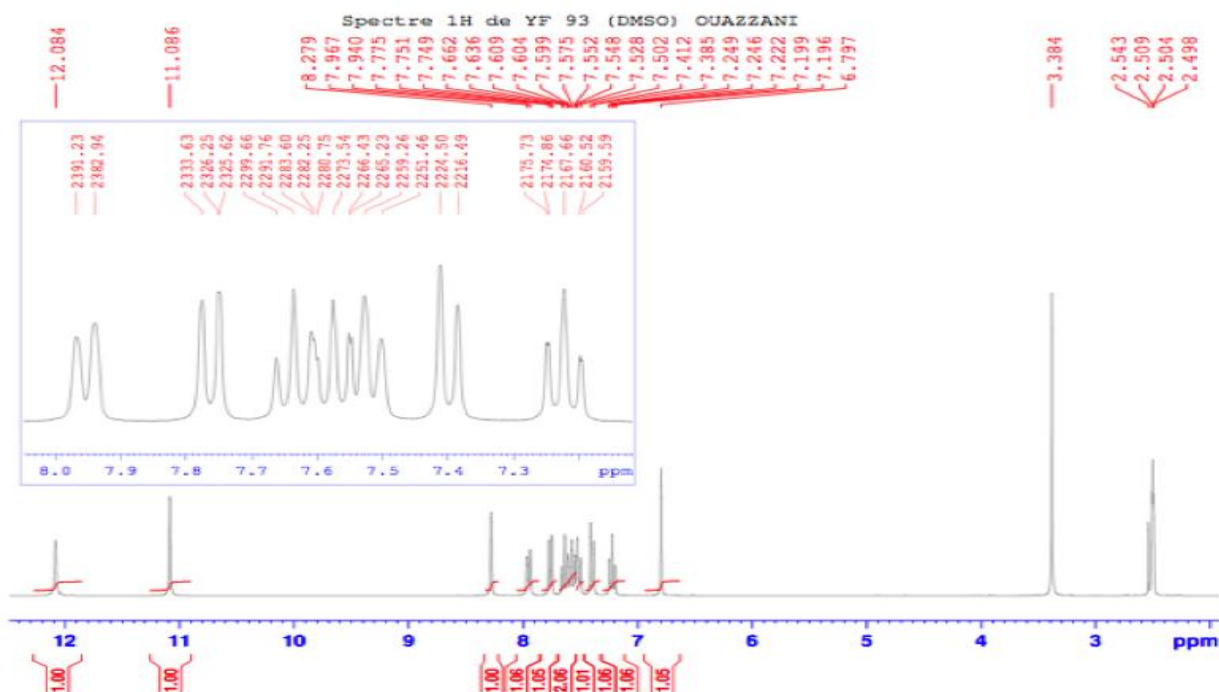


Figure 26 : : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé **51d**

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.

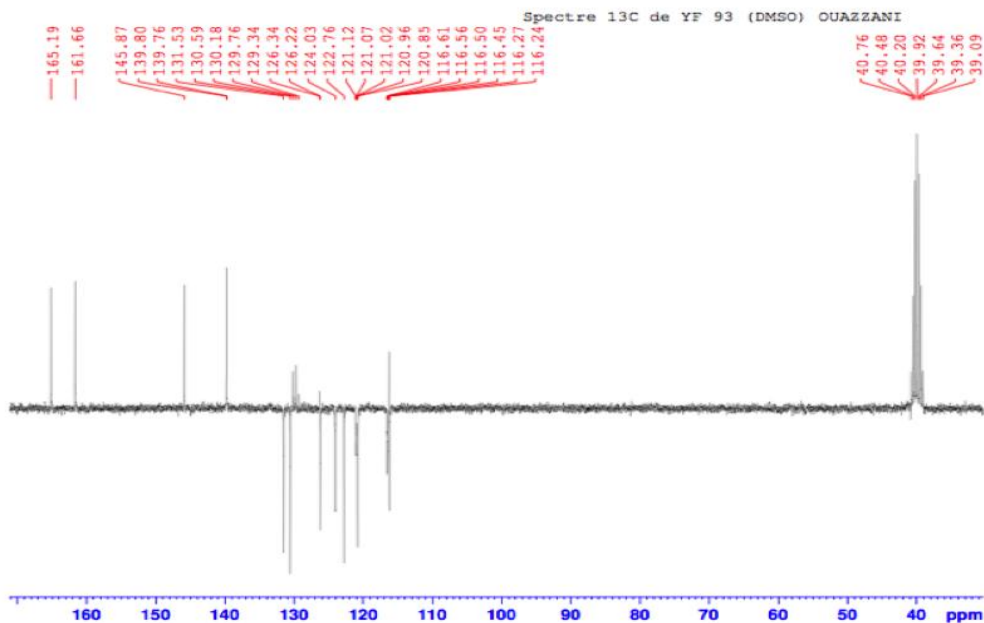


Figure 27: Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 75MHz) du composé **51d**

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

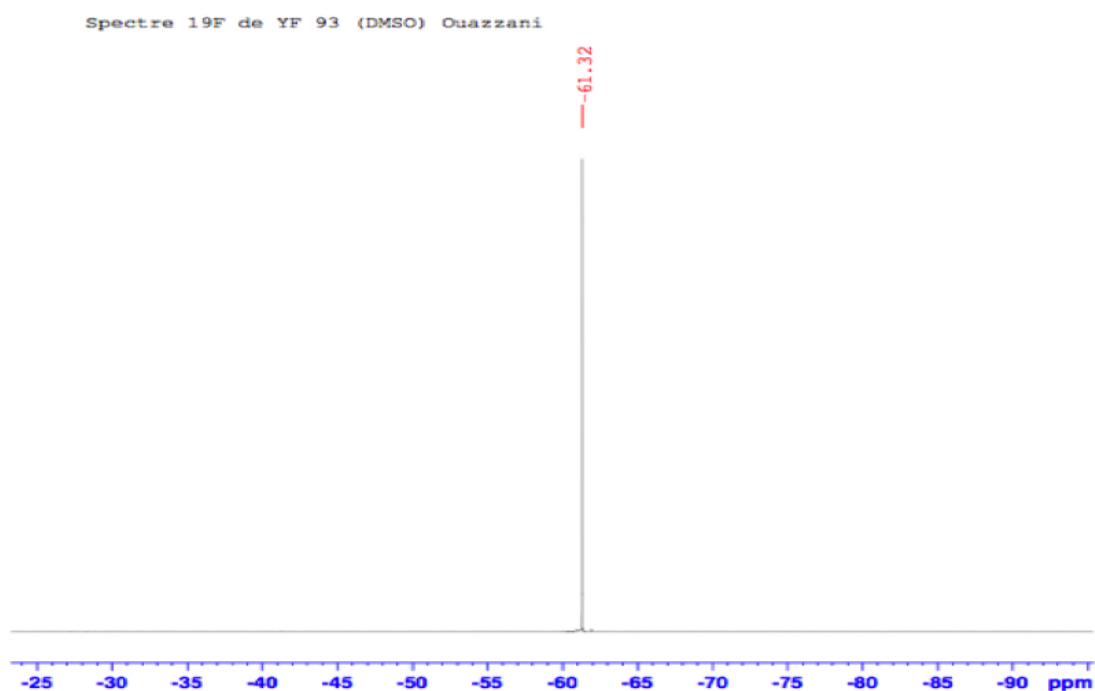


Figure 28: Spectre RMN ^{19}F (DMSO- d_6 ; 282MHz) du composé 51d

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).

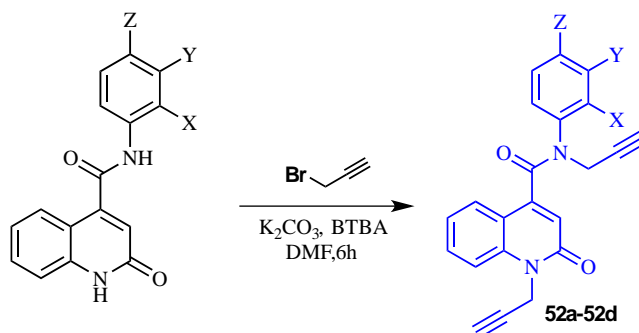


Schéma 19 : Synthèse des dérivés de 2-oxo-N-phényl-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide alkylés par le bromure de propargyle

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.

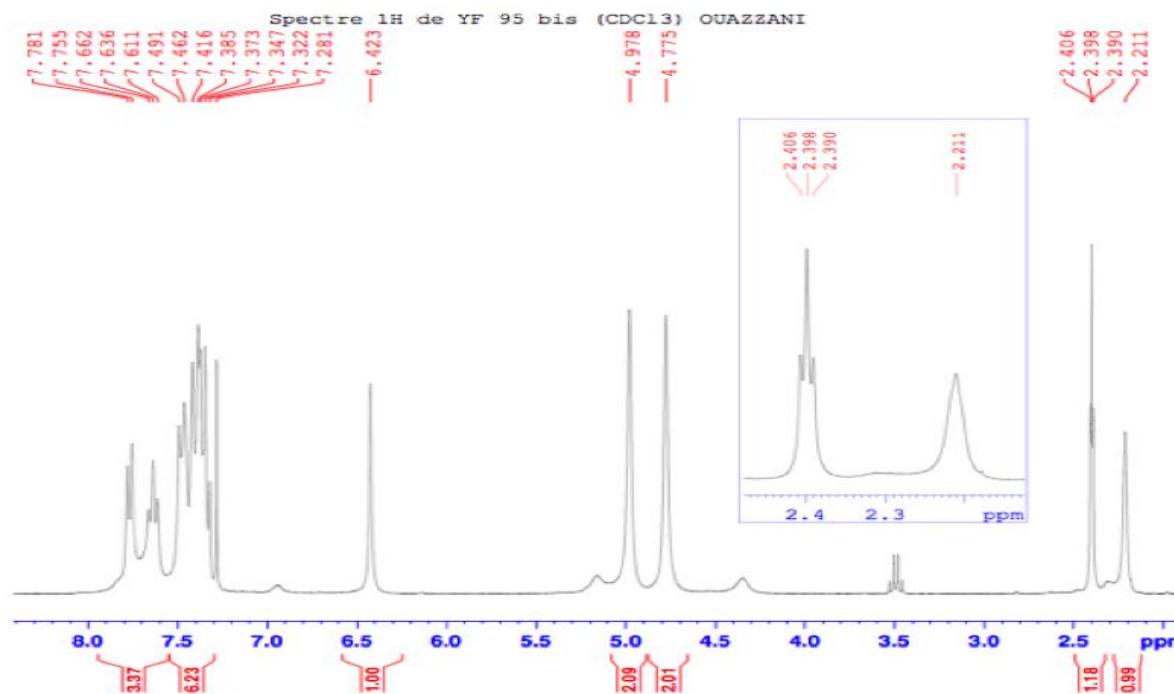


Figure 29 : Spectre RMN ¹H (CDCl₃-d₆ ; 300MHz) du composé 52d

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.

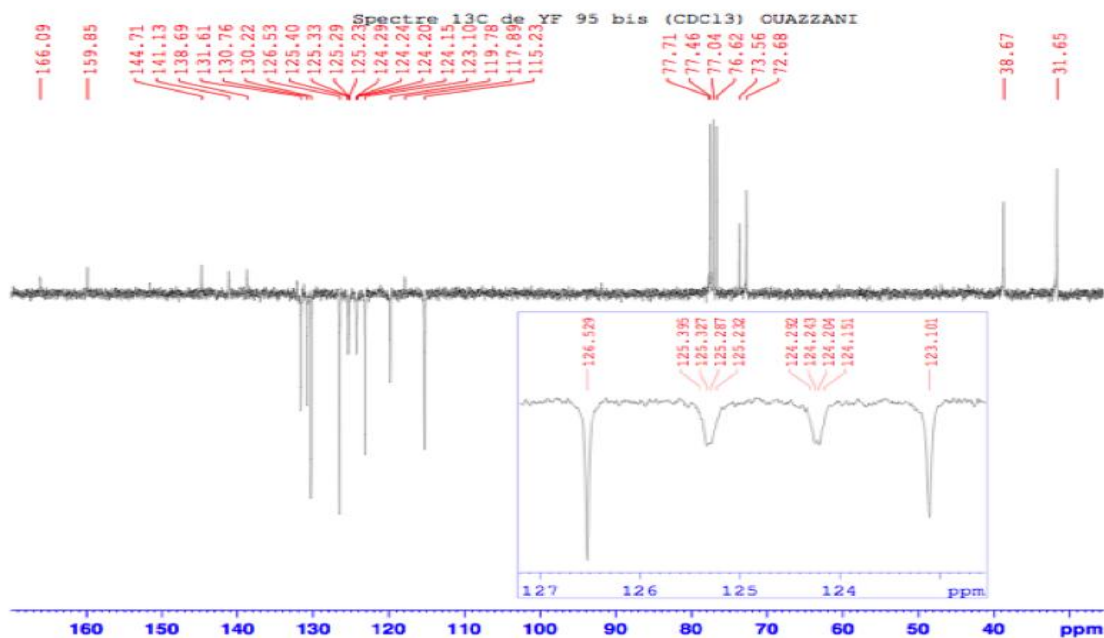


Figure 30: Spectre RMN^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$; 75MHz) du composé 52d



Chapitre III

*Évaluation
biologique*

Chapitre III : Evaluation biologique

I- Généralités sur l'activité antibactérienne

1- *Structure*

Les quinolones ont une structure générale dérivant de l'acide dihydro-1,4-oxo-4-quinoleine carboxylique. La première molécule des quinolones est Negram® (acide nalidixique). Depuis, plusieurs molécules ont été synthétisées pour exalter le pouvoir antibactérien et améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques [52]. Schématiquement on peut classer les quinolones sur la base de l'étendue du spectre antibactérien et la nature fluorée ou non du squelette en deux groupes :

- Les quinolones de première génération
- Les quinolones de deuxième génération

• ***Les quinolones de première génération appelés aussi les quinolones classiques (urinaires).*** On retrouve dans ce groupe :

- L'acide nalidixique : Negram®
- L'acide oxolinique : Urotrate®
- L'acide pipemidique : Pipram®
- L'acide piromidique : Purim®
- Rosoxacine : Eracine®
- Fluméquine : Apurone®

• ***Les quinolones de deuxième génération.***

On retrouve dans le groupe les fluoroquinolones :

- Levofloxacin
- Lémofloxacin
- Péfloxacin : Peflacin®
- Norfloxacin : Noroxine®
- Sparfloxacin : Zagam®
- Ofloxacin : Oflocet®
- Ciprofloxacin : Ciflox®

- Enoxacine

2- Mode d'action

Les quinolones inhibent la synthèse de l'ADN de la bactérie en se fixant sur le complexe "ADN-ADN gyrase" en empêchant la réplication et transcription de l'ADN bactérien.

3- Spectre d'activité

Les quinolones de 1ère génération ont à peu près le même spectre d'activité dirigé essentiellement contre les bactéries à Gram négatif excepté *Pseudomonas* spp. Les fluoroquinolones ont un spectre élargi, on retrouve les bactéries à Gram négatif, les cocci à Gram positif dont l'activité est 100 à 1000 fois plus élevée que celles des quinolones de 1ère génération (sauf streptocoques et pneumocoques).

L'ofloxacin et la Ciprofloxacine ont une activité sur *Mycobacterium tuberculosis*.

Les fluoroquinolones sélectionnent assez facilement des mutants résistants. Ce phénomène est particulièrement net pour les staphylococcus et pour le *Pseudomonas* spp. Il est recommandé d'utiliser une association pour prévenir l'émergence de ces résistances sur les espèces inconstamment sensibles telles que *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Proteus*, *Enterobacter* et *Klebsielle*. Les différents antibiotiques proposés en association sont les aminosides, les β lactamines et la fosfomycine.

II- Etude de l'activité antibactérienne

Cette étude a pour but d'évaluer l'activité antibactérienne des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique. Les tests ont été faits au Laboratoire de biotechnologie microbienne à la faculté des sciences et techniques de Fès.

Matériels et méthodes

1- Matériels

a) Souches bactériennes

Nous avons utilisé cinq souches sensibles dont trois sont à gram positif et deux à gram négatif.

Bactérie à Gram positif : *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*.

Bactéries à Gram négatif : *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*.

b) Composés testés

Ce sont des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique.

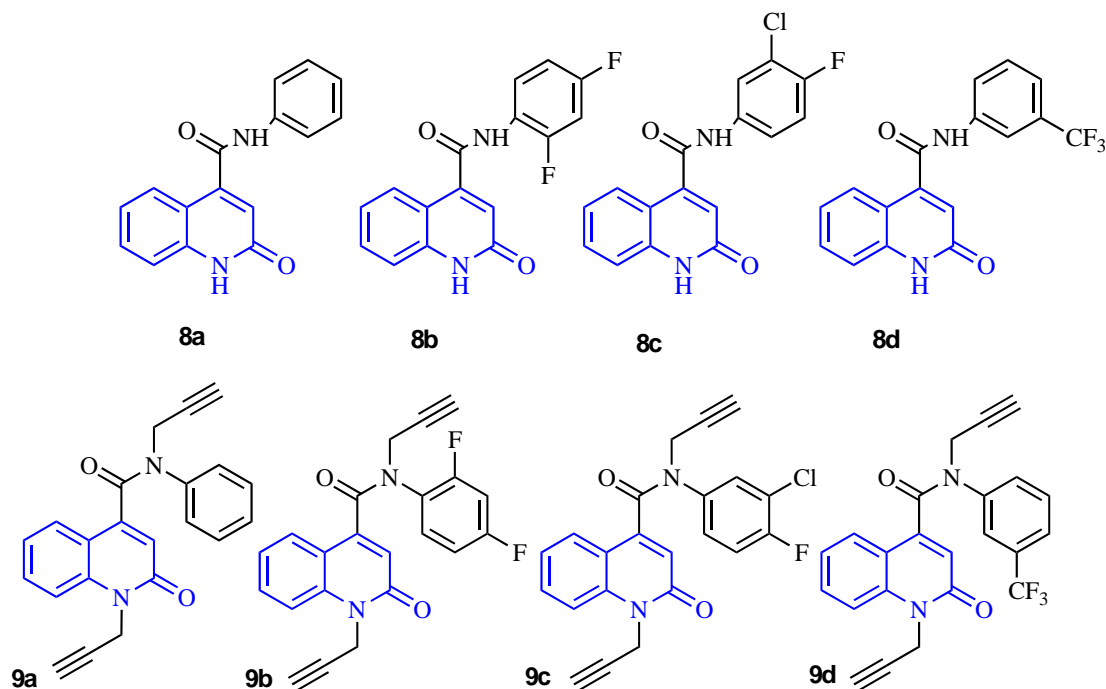


Figure 31 : Composés testés biologiquement

2- Méthodes

a) Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

La détermination de la CMI a été effectuée dans une microplaque à 96 puits en utilisant le dosage de micro-dilution selon le protocole décrit précédemment par Bouhdid et al ^[53] avec de légères modifications. Tout d'abord, le produit a été dilué en série dans du DMSO, utilisé comme émulsifiant. Ensuite, 50 μL d'inoculum bactérien ont été ajoutés à chaque puits à une concentration finale de 10^6 CFU / mL. Le 12^{ème} puits a été considéré comme un contrôle de la croissance. Après incubation à 37°C pendant 18-20 heures, 10 μL de résazurine ont été ajoutés à chaque puits en tant qu'indicateur de croissance bactérienne ^[54]. Après une nouvelle incubation à 37 ° C pendant 2 h, la croissance bactérienne a été révélée par la coloration de la résazurine passant du violet au rose. La valeur du CMI a été déterminée comme la plus faible concentration qui a empêché un changement de la couleur de la résazurine. Les expériences ont été réalisées en trois exemplaires.

b) Détermination de la concentration minimale bactéricide (CMB)

La valeur CMB correspond à la plus faible concentration du produit produisant des sous-cultures négatives après incubation à 37°C pendant 24h. Il a été déterminé par l'épandage de 5 μL des puits négatifs sur les plaques Luria Bertani (LB). Les expériences ont été réalisées en trois exemplaires.

3- Résultats et discussions

Les résultats sont donnés dans le tableau suivant :

Tableau 7 : Résultats expérimentaux des produits testés

Produits \ Souches	Concentration Minimale Inhibitrice/Bactéricide (CMI=CMB)				
	<i>S. aureus</i>	<i>S. typhi</i>	<i>B. cereus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>
8a	2.5 mg/ml	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml	0.31 mg/ml
8b	2.5 mg/ml	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml
8c	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml
8d	1.25 mg/ml	2.5 mg/ml	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml
9a	2.5 mg/ml	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml	0.15 mg/ml
9b	2.5 mg/ml	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml	0.62 mg/ml
9c	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml	0.15 mg/ml	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml
9d	2.5 mg/ml	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml	1.25 mg/ml	0.62 mg/ml

L'activité antibactérienne testée in vitro par procédé de microdilution a montré que les composés testés présentaient un effet antibactérien contre toutes les souches testées. On peut noter que cet effet inhibiteur dépend de la souche cible étudiée.

Escherichia coli a montré une grande sensibilité au composé **8a**, elle a été inhibée par une faible concentration de 0,31 mg/ml. Les composés **9a,9b** et **9d** étaient très efficaces contre les bactéries Gram négatif et plus particulièrement sur *E. coli*. D'autre part, le composé **9c** a exercé un effet antibactérien puissant sur *B. cereus* avec une CMI de 0,15 mg/ml.

La résistance intrinsèque des bactéries Gram négatif est due à la structure de leur paroi cellulaire qui se caractérise par la présence de lipopolysaccharides (75%) ayant un caractère hydrophile qui rend la membrane externe de ces bactéries imperméable à la plupart des molécules hydrophobes.

En effet, les résultats de CMI et CMB sont proches ou égaux, ce qui signifie que les composés éliminent presque immédiatement les souches = bactéricides.

Plusieurs commentaires peuvent être faits pour discuter les résultats obtenus des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique. Dans la première série, seul le composé **8a** a montré un effet inhibiteur par une très faible concentration de CMI. Contrairement à la deuxième série, la di-alkylation par le groupement propargyl a diminué la CMI des composés **9a-9d** sur certaines souches (*E.coli* /*B.cereus*) et les a rendus plus actifs et plus efficaces par rapport à la première série.



Chapitre IV

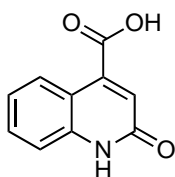
Partie

Expérimentale

Chapitre VI : partie expérimentale

A une solution de 10 mmoles d'isatine et 10 mmoles de l'acide malonique dans 30 ml d'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 glacée sont ajoutés. Le précipité obtenu et lavé plusieurs fois avec l'éthanol.

Composé 45a : l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4- carboxylique.



45a

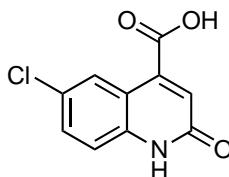
Formule chimique : $C_{10}H_7NO_3$

Masse Moléculaire : $189.17 \text{ g. mole}^{-1}$

Rf = 0 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 90 % ; Pf: $>280 \text{ }^\circ\text{C}$; RMN¹H (300 MHz, DMSO): 6.86 (s, 1H, CH); 7.2-8.16 (m, 4H, CH_{arom}); 12.17 (s, 1H, NH); 13.9 (s, 1 H, OH); RMN¹³C (75 MHz, DMSO): 167.2 (COOH), 163. (C=O), 141.7-139.8 (Cq, Cq), 131.3 (CH_{arom}), 126.5 (CH_{arom}), 123.8 (CH), 122.6 (Cq), 116.2 (CH_{arom}). Spectre de masse (DIC / NH₃) : $m/z = 189 [\text{MH}]^+$.

Composé 45b : l'acide-6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique.



45b

Formule chimique : $C_{10}H_6ClNO_3$

Masse Moléculaire : $223.61 \text{ g. mole}^{-1}$

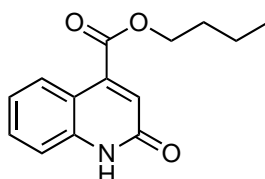
Rf = 0 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 87 % ; Pf : $>280 \text{ }^\circ\text{C}$ RMN¹H (300 MHz, DMSO) : 6.91 (s, 1H, CH) ; 7.32 (d, 1H, ³J_{H-H} = 9 Hz, (CH_{arom}) ; 7.72 (d, 1H, ³J_{H-H} = 9 Hz, CH_{arom}); 8.22 (d, 1H, ⁴J_{H-H} = 1.8Hz, CH); 12.22 (s, 1H, , NH) ; 14.05 (s, 1 H, OH). RMN¹³C (75 MHz, DMSO): 166.69 (COOH),

161.24 (C=O), 139.64-138.7 (Cq, Cq), 131.14 (CH_{arom}), 126.7 (CH_{arom}), 126.07 (CH), 125.77 (CH_{arom}), 118.08 (Cq), 117.42 (CH_{arom}). Spectre de masse (DIC / NH₃) : m/z = 223.5 [MH]⁺.

A une solution des composés 45a-45b (2g, 10.0 mmol) et 20 ml d'alcool absolu, on a ajouté 1 ml d'acide sulfurique (catalyseur). Le mélange réactionnel a été maintenu pendant une nuit au reflux. Le composé pur a été obtenu par précipitation dans H₂O.

Composé 46a : 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de butyle



46a

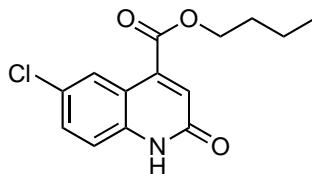
Formule chimique : C₁₄H₁₅NO₃

Masse Moléculaire : 245.28 g. mole⁻¹

Rf = 0.75 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 95 %; Pf >250 °C RMN¹H (300 MHz, DMSO): 0.92 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, CH₃); 1.40 (m, 2H, CH₂); 1.70 (m, 2H, CH₂); 4.34 (t, 2H, ³J_{H-H} = 6.6 Hz, CH₂); 6.88 (s, 1H, CH); 7.22 (td, 1H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz ⁴J_{H-H} = 2.0 Hz, CH_{arom}), 7.38 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, CH_{arom}); 7.55 (td, 1H, ³J_{H-H} = 8.3 Hz ⁴J_{H-H} = 1.2 Hz, CH_{arom}); 8.05 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz ⁴J_{H-H} = 0.9 Hz, CH_{arom}); 12.11 (s, 1H, NH); RMN¹³C (75 MHz, DMSO): 165.50 (COOH), 161.26 (C=O), 140.56-139.90 (Cq-Cq), 131.49 (CH_{arom}), 126.23 (CH_{arom}), 124.30 (CH_{arom}) 122.80 (CH), 116.33 (CH_{arom}), 115.94 (Cq), 65.92 (CH₂), 30.43(CH₂), 19.15(CH), 13.98 (CH₃).

Composé 46b : 6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de butyle



46b

Formule chimique : C₁₄H₁₄ClNO₃

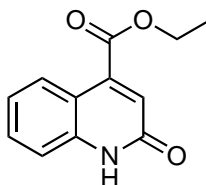
Masse Moléculaire : 279.72 g. mole⁻¹

Rf = 0.66 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt(%) = 97 %; Pf >250 °C RMN¹H (300 MHz, DMSO): 0.93 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, CH₃); 1.43 (m, 2H, CH₂); 1.73 (m, 2H, CH₂); 4.34 (t, 2H, ³J_{H-H} = 6.3 Hz, CH₂); 6.97 (s, 1H, CH);

7.35 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 8.7$ Hz, CH_{arom}); 7.59 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 8.7$ Hz $^4J_{H-H} = 1.8$ Hz, CH_{arom}); 8.15 (d, $^4J_{H-H} = 1.8$ Hz, CH_{arom}); 12.21 (s, 1H, NH); RMN¹³C (75 MHz, DMSO): 165.91 (COOH), 160.98 (C=O), 138.70 (2 Cq), 131.30 (CH_{arom}), 126.81 (Cq), 126.28 (CH_{arom}), 125.49 (CH_{arom}) 118.15 (CH_{arom}), 117.03 (CH_{arom}), 66.07 (CH₂), 30.00(CH₂), 19.18(CH), 13.97 (CH₃)

Composé 47a : 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'éthyle éthylique



47a

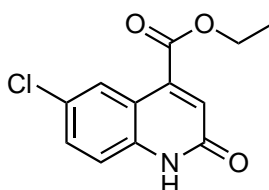
Formule chimique : C₁₂H₁₁NO₃

Masse Moléculaire : 217.22 g. mole⁻¹

Rf = 0.58 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 97 %; Pf >250 °C RMN¹H (300 MHz, DMSO): 1.35 (t, 3H, $^3J_{H-H} = 7.2$ Hz, CH₃); 4.4 (q, 2H, $^3J_{H-H} = 7.2$ Hz, CH₂); 6.89 (s, 1H, CH); 7.24 (m, 1H, CH_{arom}), 7.39 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 7.8$ Hz, CH_{arom}); 7.6 (m, 1H, CH_{arom}); 8.04 (m, 1H, CH_{arom}); 12.14 (s, 1H, NH); RMN¹³C (75 MHz, DMSO): 165.51 (COOH), 161.27 (C=O), 140.67-139.87 (Cq-Cq), 131.55 (CH_{arom}), 126.26 (CH_{arom}), 124.28 (CH_{arom}) 122.85 (CH), 116.32 (CH_{arom}), 115.89 (Cq), 62.36(CH₂), 14.38(CH₃).

Composé 47b : 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'éthyle éthylique



47b

Formule chimique : C₁₂H₁₁ClNO₃

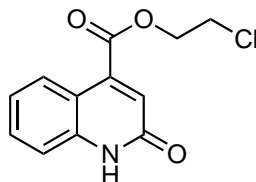
Masse Moléculaire : 251.67 g. mole⁻¹

Rf = 0.63 hexane / acétate d'éthyle (1/1).

Rdt (%) = 95 %; Pf > 250 °C RMN¹H (300 MHz, DMSO): 1.35 (t, 3H, $^3J_{H-H} = 7.2$ Hz, CH₃); 4.39 (q, 2H, $^3J_{H-H} = 7.2$ Hz, CH₂); 7.0 (s, 1H, CH); 7.39 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 8.7$ Hz, CH_{arom}); 7.61 (dd, 1H, $^3J_{H-H} = 8.7$ Hz, $^4J_{H-H} = 1.8$ Hz, CH_{arom}); 8.17 (d, 1H, $^3J_{H-H} = 1.8$ Hz, CH_{arom}); 12.14

(s, 1H, NH); RMN¹³C (75 MHz, DMSO): 164.93 (COOH), 161.02 (C=O), 138.85-138.72 (Cq-Cq), 131.38 (CH_{arom}), 126.81 (Cq), 126.23 (CH_{arom}) 125.51 (CH), 118.18 (CH_{arom}), 117.06 (Cq), 62.50(CH₂), 14.33(CH₃).

Composé 48a : 2-chloroéthyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate de méthyle



48a

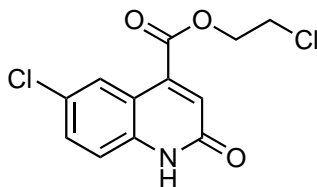
Formule chimique : C₁₂H₁₀ClNO₃

Masse Moléculaire : 251.67 g. mole⁻¹

Rf = 0.32 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 91 %; Pf > 250 °C RMN¹H (300 MHz, DMSO): 3.88 (t, 2H, ³J_{H-H} = 5.4 Hz, CH₂); 4.61 (t, 2H, ³J_{H-H} = 5.4 Hz, CH₂); 7.33 (m, 2H, CH_{arom}); 7.44 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.4 Hz, CH_{arom}); 7.59 (t, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, CH_{arom}); 8.39 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, CH_{arom}); 11.95 (s, 1H, NH); RMN¹³C (75 MHz, DMSO): 167.32 (COOH), 161.03 (C=O), 140.01-139.63 (Cq-Cq), 131.38 (CH_{arom}), 126.52 (CH_{arom}), 124.79 (CH_{arom}), 123.57 (CH_{arom}), 116.37 (CH_{arom}), 115.02 (Cq), 64.86 (CH₂), 41.34(CH₂).

Composé 48b : 2-chloroéthyle 6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate



48b

Formule chimique : C₁₂H₉Cl₂NO₃

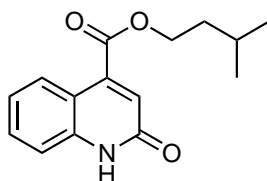
Masse Moléculaire : 286.11 g. mole⁻¹

Rf = 0.52 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 90 %; Pf > 250 °C RMN¹H (300 MHz, DMSO): 4.02 (t, 2H, ³J_{H-H} = 5.1 Hz, CH₂); 4.61 (t, 2H, ³J_{H-H} = 5.1 Hz, CH₂); 7.03 (s, 1H, CH_{arom}); 7.36 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.7 Hz, CH_{arom}); 7.61 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.7 Hz, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz CH_{arom}); 8.20 (d, 1H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, CH_{arom}); 12.21 (s, 1H, NH); RMN¹³C (75 MHz, DMSO): 164.61 (COOH), 160.93 (C=O), 138.70-

138.40 (Cq-Cq), 131.46 (CH_{arom}), 126.90 (CH_{arom}), 126.62 (Cq), 125.56 (CH_{arom}), 118.18 (CH_{arom}), 116.87 (Cq), 66.18 (CH₂), 42.91(CH₂).

Composé 49a : 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'isopentyle



49a

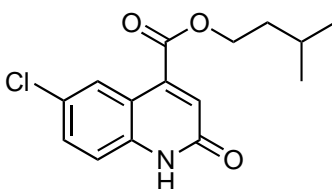
Formule chimique : C₁₅H₁₇NO₃

Masse Moléculaire : 259.31 g. mole⁻¹

Rf = 0.66 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 90 %; Pf > 250 °C RMN¹H (300 MHz, DMSO): 0.91 (d, 6H, ³J_{H-H} = 6 Hz, 2 CH₃); 1.64 (m, 3H, CH, CH₂); 4.36 (t, 2H, ³J_{H-H} = 6.3 Hz, CH₂); 6.83 (s, 1H, CH); 7.23 (t, 1H, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, CH_{arom}), 7.38 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, CH_{arom}); 7.56 (t, 1H, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, CH_{arom}); 8.04 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, CH_{arom}); 12.14 (s, 1H, NH); RMN¹³C (75 MHz, DMSO): 165.49 (COOH), 161.38 (C=O), 140.68-139.78 (Cq-Cq), 131.60 (CH_{arom}), 126.23 (CH_{arom}), 124.12 (CH_{arom}) 122.94 (CH), 116.37 (CH_{arom}), 115.92 (Cq), 64.77 (CH₂), 37.01(CH₂), 25.12(CH), 22.10(2 CH₃).

Composé 49b : 6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'isopentyle



49b

Formule chimique : C₁₅H₁₆ClNO₃

Masse Moléculaire : 293.75 g. mole⁻¹

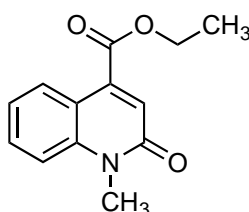
Rf = 0.70 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 93 %; Pf > 250 °C RMN¹H (300 MHz, DMSO): 0.92 (d, 6H, ³J_{H-H} = 6 Hz, 2 CH₃); 1.63 (m, 3H, CH₂); 1.74 (m, 3H, CH); 4.35 (t, 2H, ³J_{H-H} = 6.6 Hz, CH₂); 6.95 (s, 1H, CH_{arom}); 7.35 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.7 Hz, CH_{arom}); 7.56 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.7 Hz, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, CH_{arom}); 8.13 (d, 1H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, CH_{arom}); 12.21 (s, 1H, NH); RMN¹³C (75 MHz, DMSO): 164.87 (COOH), 161.03 (C=O), 138.69-138.63 (Cq-Cq), 131.29 (CH_{arom}), 126.86 (CH_{arom}),

126.22 (CH_{arom}), 125.47 (CH_{arom}), 118.15 (CH_{arom}), 117.02 (Cq), 64.86 (CH₂), 37.00(CH₂), 25.14(CH), 22.68 (2 CH₃).

Composé 50a : 1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'éthyle

Une solution du composé 47a (0.5 g 2.3 mmoles) dans 10 ml de DMF a été mélangée avec (0.17 ml, 2.3 mmoles) de l'iodure de méthyle, (0.95g, 6.9 mmoles) de K₂CO₃ et (0.06 g, 0.23 mmoles) de BTBA. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante dans du DMF pendant 6 heures. Après élimination des sels par filtration, le DMF a été évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu a été dissous dans du dichlorométhane. La phase organique a été séchée par Na₂SO₄ puis concentrée sous vide. Le composé pur a été obtenu par chromatographie sur colonne éluant Hexane / acétate d'éthyle (3/1).



50a

Formule chimique : C₁₃H₁₃NO₃

Masse Moléculaire : 231.25g. mole⁻¹

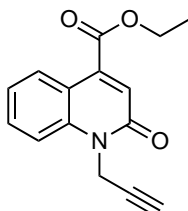
Rf = 0.25 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 85 % ; Pf: 133.6 °C RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.44(t, 3H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, CH₃); 3.77 (s, 3H, CH₃); 4.46 (q, 2H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, CH₂); 7.22 (s, 1H,CH); 7.31 (td, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H-H} = 0.9 Hz, CH_{arom}), 7.42 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, CH_{arom}); 7.63 (td, 1H, ³J_{H-H} = 8.7 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.5 Hz, CH_{arom}); 8.38 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.4Hz, ⁴J_{H-H} = 1.5 Hz CH_{arom}); RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): 165.46 (COOH), 161.40 (C=O), 140.40-138.85 (Cq, Cq), 131.13 (CH_{arom}), 127.21 (CH_{arom}), 124.22 (CH_{arom}) 122.68 (CH_{arom}), 117.65(Cq), 114.48 (CH_{arom}), 62.01 (CH₂), 29.79(CH₃) , 14.16(CH₃).

Composé 50b : 2-oxo-1- (prop-2-yn-1-yl) -1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate d'éthyle

Une solution du composé 47a (0.5 g 2.3 mmoles) dans 10 ml de DMF a été mélangée avec (0.2 ml, 2.77 mmoles) de bromure de propargyle, (0.9 g, 6.9 mmoles) de K₂CO₃ et (0.06 g, 0.23 mmoles) de BTBA. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante dans du

DMF pendant 6 heures. Après élimination des sels par filtration, le DMF a été évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu a été dissous dans du dichlorométhane. La phase organique a été séchée par Na_2SO_4 puis concentrée sous vide. Le composé pur a été obtenu par chromatographie sur colonne éluant Hexane / acétate d'éthyle (3/1).



50b

Formule chimique : $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$

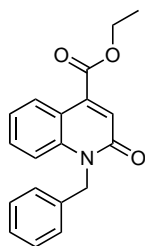
Masse Moléculaire : 255.27 g. mole⁻¹

Rf = 0.42 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt(%) = 87 % ; Pf: 125.4 °C RMN¹H (300 MHz, CDCl_3): 1.44(t, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, CH_3) 2.88 (t, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz, $\equiv\text{CH}$); 4.48 (q, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$); 5.14(d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz $\text{CH}_2\text{-N}$); 7.21 (s, 1H,CH); 7.34 (m, 1H, CH_{arom}), 7.6 (d, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, CH_{arom}); 7.68 (m, 1H, CH_{arom}); 8.38 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 9.3$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz CH_{arom}); RMN¹³C (75 MHz, CDCl_3): 165.15 (COOH), 160.50 (C=O), 139.68-139.01 (Cq, Cq), 131.28 (CH_{arom}), 127.38 (CH_{arom}), 123.79 (CH_{arom}) 123.09 (CH), 117.78 (Cq), 115.01 (CH_{arom}), 72.76 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 62.13 (CH_2), 31.92(CH_2) , 14.15(CH_3).

Composé 50c : Éthyl 1-benzyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate

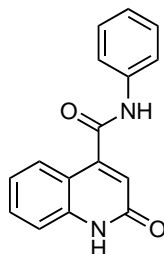
Une solution du composé 47a (0.5 g 2.3 mmoles) dans 10 ml de DMF a été mélangée avec (0.31 ml, 2.7 mmoles) de chlorure de benzyle, (0.95g, 6.9 mmoles) de K_2CO_3 et (0.06 g, 0.23 mmoles) de BTBA. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante dans du DMF pendant 6 heures. Après élimination des sels par filtration, le DMF a été évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu a été dissous dans du dichlorométhane. La phase organique a été séchée par Na_2SO_4 puis concentrée sous vide. Le composé pur a été obtenu par chromatographie sur colonne éluant Hexane / acétate d'éthyle (3/1).

**50c****Formule chimique** : C₁₉H₁₇NO₃**Masse Moléculaire** : 307.35 g. mole⁻¹**Rf** = 0.92 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 83 %; Pf: 116.8 °C RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.46 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, CH₃); 4.49 (q, 2H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, CH₂); 5.60 (s, 2H, CH₂); 7.21-7.35 (m, 8H, CH_{arom}), 7.48 (td, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.5 Hz, CH_{arom}); 8.35 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.5 Hz, CH_{arom}); RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): 164.59 (COOH), 161.71 (C=O), 139.67-135.84 (Cq-Cq), 131.13 (CH_{arom}), 128.88 (2CH_{arom}), 127.42 (CH_{arom}), 127.21 (CH_{arom}), 126.51 (2CH_{arom}), 123.99 (CH_{arom}), 123.36 (Cq), 122.75 (CH_{arom}), 115.43 (CH_{arom}), 115.36 (Cq), 62.36(CH₂), 46.24(CH₂), 14.18(CH₃).

Composé 51a : 2-oxo-N-phényl-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide

Sur (1 g, 5.29 mmol) du produit 45a on ajoute 10 ml du chlorure de thionyle et le mélange est porté à reflux pendant 2 h. L'excès de chlorure de thionyle a été éliminé, puis ce produit a été utilisé immédiatement pour l'étape suivante sans aucune purification. Ensuite on a ajouté au chlorure d'acyle (0.44 g, 4.83 mmol) aniline dans 10 ml du chloroforme à 0 ° C. Le mélange réactionnel a été laissé à température ambiante pendant 2 heures. Le mélange est purifié par recristallisation (DMSO /H₂O).

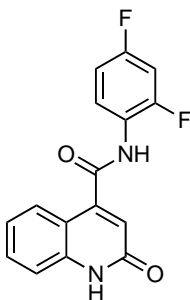
**51a****Formule chimique** : C₁₆H₁₂N₂O₂**Masse Moléculaire** : 264.28 g. mole⁻¹

Rf = 0.08 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 92 %; Pf >300 °C RMN¹H (300 MHz, DMSO): 6.93 (s, 1H, CH_{arom}); 7.15 (t, 1H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, CH_{arom}); 7.22 (t, 1H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, CH_{arom}); 7.38 (m, 3H, CH_{arom}); 7.56 (td, 1H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.1 Hz, CH_{arom}); 7.73 (t, 1H, ³J_{H-H} = 7.7 Hz, CH_{arom}) 10.74 (s, 1H, NH); 12.02 (s, 1H, NH); RMN¹³C (75 MHz, DMSO): 164.77 (COOH), 161.82 (C=O), 146.48 (Cq), 139.68-138.93 (Cq-Cq), 131.49 (CH_{arom}), 129.31 (2 CH_{arom}), 126.17 (CH_{arom}), 124.76 (CH_{arom}), 122.79 (CH_{arom}), 120.48 (2 CH_{arom}), 120.33 (CH_{arom}), 116.47 (Cq), 116.24 (CH_{arom}).

Composé 51b : N- (2,4-difluorophényl) -2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide

Sur (1 g, 5,29 mmol) du produit 45a on ajoute 10 ml du chlorure de thionyle et le mélange est porté à reflux pendant 2 h. L'excès de chlorure de thionyle a été éliminé, puis ce produit a été utilisé immédiatement pour l'étape suivante sans aucune purification. Ensuite on a ajouté au chlorure d'acyle (0.62 g, 4,83 mmol) de 2,4-difluoroaniline dans 10 ml du chloroforme à 0 ° C. Le mélange réactionnel a été laissé à température ambiante pendant 2 heure. Le mélange est purifié par recristallisation (DMSO /H₂O).



51b

Formule chimique : C₁₆H₁₀F₂N₂O₂

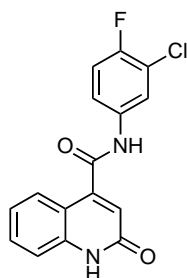
Masse Moléculaire : 300.00 g. mole⁻¹

Rf = 0.1 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 95 %; Pf >330 °C RMN¹H (300 MHz, DMSO): 6.72 (s, 1H, CH_{arom}); 7.13-7.26 (m, 2H, CH_{arom}); 7.36-7.44 (m, 2H, CH_{arom}); 7.54-7.6 (m, 1H, CH_{arom}); 7.74-7.82 (m, 1H, CH_{arom}) 10.57 (s, 1H, NH); 12.02 (s, 1H, NH); RMN¹³C (75 MHz, DMSO): 165.22 (COOH), 161.61 (C=O), 160.23 (dd, Cq, ¹J_{C-F} = 243.75 Hz, ³J_{C-F} = 11.25 Hz), 156 (dd, Cq, ¹J_{C-F} = 248.25 Hz, ³J_{C-F} = 12.75 Hz), 145.88 (Cq) 139.75 (Cq), 131.47 (CH_{arom}), 128.3 (dd, CH_{arom}, ⁴J = 9.9 Hz, ⁴J = 2.85 Hz) 126.13 (CH_{arom}), 122.69 (CH_{arom}), 121.85 (dd, CH_{arom}, ²J = 12.67 Hz, ⁴J = 4.5 Hz), 120.8 (CH_{arom}) 116,45 (Cq), 116,22 (CH_{arom}), 111.8 (dd, CH_{arom}, ²J = 22.5 Hz, ⁴J = 3.75 Hz), 104.97 (dd, CH_{arom}, ²J = 24 Hz, ²J = 24 Hz) RMN¹⁹F (282 MHz, DMSO) : δ = - 112.69 (d, 1F, ³J = 6,2 Hz), δ = -116.70 ppm (d, 1F, ³J = 6,2 Hz).

Composé 51c : N- (3-chloro-4-fluorophényl) -2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide

Sur (1 g, 5,29 mmol) du produit 45a on ajoute 10 ml du chlorure de thionyle et le mélange est porté à reflux pendant 2 h. L'excès de chlorure de thionyle a été éliminé, puis ce produit a été utilisé immédiatement pour l'étape suivante sans aucune purification. Ensuite on a ajouté au chlorure d'acyle (0.7 g, 4,83 mmol) de 3-chloro-4-fluoroaniline dans 10 ml du chloroforme à 0 ° C. Le mélange réactionnel a été laissé à température ambiante pendant 2 heures. Le mélange est purifié par recristallisation (DMSO /H₂O).

**51c**

Formule chimique : C₁₆H₁₀ClFN₂O₂

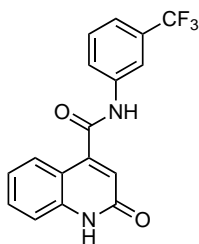
Masse Moléculaire : 316.72 g. mole⁻¹

Rf = 0.08 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 94 %; Pf >330 °C RMN¹H (300 MHz, DMSO): 6.75 (s, 1H, CH_{arom}); 7.24 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, CH_{arom}); 7.37-7.67 (m, 4H, CH_{arom}); 7.74 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7.8 Hz, CH_{arom}); 8.08 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, CH_{arom}) 10.93 (s, 1H, NH); 12.04 (s, 1H, NH); RMN¹³C (75 MHz, DMSO): 164.89 (COOH), 161.63 (C=O), 154.15 (d, Cq, ¹J_{C-F} = 242.25 Hz), 145.88-139.77 (Cq-Cq), 136.22 (d, Cq, ⁴J_{C-F} = 3.75 Hz), 131.53 (CH_{arom}), 126.22 (CH_{arom}), 122.75 (CH_{arom}), 122.03 (CH_{arom}), 120.95 (d, CH_{arom}, ³J_{C-F} = 6.75 Hz), 120.84 (d, CH_{arom}, ³J_{C-F} = 7.5 Hz), 119.7 (d, Cq, ²J_{C-F} = 18 Hz), 117.55 (d, CH_{arom}, ²J_{C-F} = 21.75 Hz), 116.27 (Cq), 116.23 (CH_{arom}). RMN¹⁹F (282 MHz, DMSO) : δ = -121.47 ppm.

Composé 51d : 2-oxo-N- (3- (trifluorométhyl) phényl) -1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide

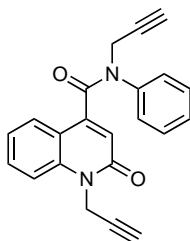
Sur (1 g, 5,29 mmol) du produit 45a on ajoute 10 ml du chlorure de thionyle et le mélange est porté à reflux pendant 2 h. L'excès de chlorure de thionyle a été éliminé, puis ce produit a été utilisé immédiatement pour l'étape suivante sans aucune purification. Ensuite on a ajouté au chlorure d'acyle (0,77 g, 4,83 mmol) de 3-(Trifluorométhyl) aniline dans 10 ml du chloroforme à 0 ° C. Le mélange réactionnel a été laissé à température ambiante pendant 2 heures. Le mélange est purifié par recristallisation (DMSO /H₂O).

**51d****Formule chimique** : C₁₇H₁₁F₃N₂O₂**Masse Moléculaire** : 332.28 g. mole⁻¹**Rf** = 0.12 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 95 %; Pf >330 °C RMN¹H (300 MHz, DMSO): 6.79 (s, 1H, CH_{arom}); 7.22 (td, 1H, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, ⁴J_{H-H} = 0.9 Hz, CH_{arom}); 7.39 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, CH_{arom}); 7.50-7.74 (m, 2H, CH_{arom}); 7.76 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H-H} = 0.6 Hz, CH_{arom}); 7.96 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, CH_{arom}); 8.27 (s, 1H, CH_{arom}); 11.08 (s, 1H, NH); 12.08 (s, 1H, NH); RMN¹³C (75 MHz, DMSO): 165.19 (COOH), 161.66 (C=O), 145.87 (Cq), 139.80-139.76 (Cq-Cq), 131.53 (CH_{arom}), 130.59 (CH_{arom}), 129.97 (q, Cq, ³J_{C-F} = 31.5 Hz), 126.34 (Cq), 126.22 (CH_{arom}), 124.03 (CH_{arom}), 122.76 (CH_{arom}), 122.03 (CH_{arom}), 121.03 (q, CH_{arom}, ³J_{C-F} = 4.5 Hz), 120.85 (CH_{arom}), 116.53 (q, CH_{arom}, ³J_{C-F} = 4.5 Hz), 116.27 (Cq), 116.24 (CH_{arom}). RMN¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) : δ = -61.32 ppm (3F, CF₃).

Composé 52a : 2-oxo-N-phényl-N, 1-di (prop-2-yn-1-yl) -1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide

Une solution du composé 51a (0.5 g 1.89 mmoles) dans 10 ml de DMF a été mélangée avec (0.37 ml, 4.16 mmoles) de bromure de propargyle, (0.78 g, 5.67 mmoles) de K₂CO₃ et (0.06 g, 0.23 mmoles) de BTBA. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante dans du DMF pendant 6 heures. Après élimination des sels par filtration, le DMF a été évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu a été dissous dans du dichlorométhane. La phase organique a été séchée par Na₂SO₄ puis concentrée sous vide. Le composé pur a été obtenu par chromatographie sur colonne éluant Hexane / acétate d'éthyle (3/1).



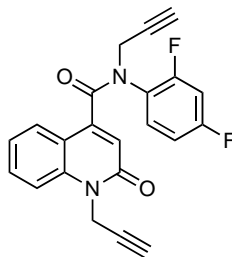
52aFormule chimique : C₂₂H₁₆N₂O₂Masse Moléculaire : 340.38 g. mole⁻¹

Rf = 0.50 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 75 %; Pf: 150.9 °C RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): 2.21 (t, 3H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, ≡CH); 2.36 (t, 3H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, ≡CH); 4.74 (d, 2H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, CH₂); 4.97 (d, 2H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, CH₂); 6.42 (s, 1H, CH_{arom}); 7.18-7.22 (m, 5H, CH_{arom}); 7.33 (td, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H-H} = 0.9 Hz, CH_{arom}), 7.46 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.4 Hz, CH_{arom}); 7.6 (td, 1H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.5 Hz, CH_{arom}); 7.81 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.4 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.2 Hz, CH_{arom}); RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): 166.26 (COOH), 160.06 (C=O), 145.09 (Cq), 140.62-138.75 (Cq-Cq), 131.28 (CH_{arom}), 129.57 (2 CH_{arom}), 128.61 (CH_{arom}), 127.45 (2 CH_{arom}), 126.91 (CH_{arom}), 122.95 (CH_{arom}), 119.80 (CH_{arom}), 118.25 (Cq), 115.04 (CH_{arom}), 78,24 (C≡), 77,51 (C≡), 72,89 (≡CH), 72,60 (≡CH), 38,88 (CH₂), 31,63 (CH₂).

Composé 52b : N- (2,4-difluorophényl) -2-oxo-N, 1-di (prop-2-yn-1-yl) -1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide

Une solution du composé 51b (0.5 g 1.66 mmoles) dans 10 ml de DMF a été mélangée avec (0,33 ml, 3,66 mmoles) de bromure de propargyle, (0.69 g, 5.00 mmoles) de K₂CO₃ et (0.05 g, 0.16 mmoles) de BTBA. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante dans du DMF pendant 6 heures. Après élimination des sels par filtration, le DMF a été évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu a été dissous dans du dichlorométhane. La phase organique a été séchée par Na₂SO₄ puis concentrée sous vide. Le composé pur a été obtenu par chromatographie sur colonne éluant Hexane / acétate d'éthyle (3/1).

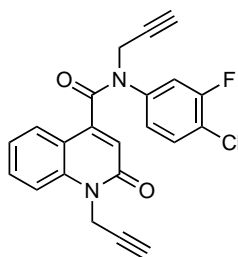
**52b**Formule chimique : C₂₂H₁₄F₂N₂O₂Masse moléculaire : 376.36 g. mole⁻¹

Rf = 0.60 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 73 %; Pf: 143.3 °C RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): 2.22 (t, 3H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, ≡CH); 2.32 (t, 3H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, ≡CH); 4.28 (d, 2H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, CH₂); 5.00 (d, 2H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, CH₂); 6.52 (s, 1H, CH_{arom}); 6.68-7.76 (m, 8H, 8CH_{arom});

Composé 52c : 2-oxo-N, 1-di (prop-2-yn-1-yl) -N- (3- (trifluorométhyl) phényle) -1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide

Une solution du composé 51c (0.5 g 1.58 mmoles) dans 10 ml de DMF a été mélangée avec (0.31, ml, 3,48 mmoles) de bromure de propargyle, (0.65 g, 4.74 mmoles) de K₂CO₃ et (0.05 g, 0.16 mmoles) de BTBA. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante dans du DMF pendant 6 heures. Après élimination des sels par filtration, le DMF a été évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu a été dissous dans du dichlorométhane. La phase organique a été séchée par Na₂SO₄ puis concentrée sous vide. Le composé pur a été obtenu par chromatographie sur colonne éluant Hexane / acétate d'éthyle (3/1).



52c

Formule chimique : C₂₃H₁₅F₃N₂O₂

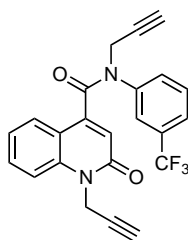
Masse moléculaire : 392.81 g. mole⁻¹

Rf = 0.56 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 80 %; Pf: 159.2 °C RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): 2.21 (t, 3H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, ≡CH); 2.39 (t, 3H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, ≡CH); 4.77 (d, 2H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, CH₂); 4.97 (d, 2H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, CH₂); 6.42 (s, 1H, CH_{arom}); 7.32-7.78 (m, 8H, CH_{arom}); RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): 166.09 (COOH), 159.91 (C=O), 154.15 (d, Cq, ¹J_{C-F} = 259.5 Hz), 144.64-138.80 (Cq-Cq), 137.01 (Cq), 131.62 (CH_{arom}), 129.82 (CH_{arom}), 127.81 (d, CH_{arom}, ³J_{C-F} = 7.75 Hz), 126.53 (CH_{arom}), 123.10 (CH_{arom}), 119.76 (CH_{arom}), 117.87 (Cq), 117.3 (d, CH_{arom}, ²J_{C-F} = 51 Hz), 115.29 (CH_{arom}).

Composé 52d : 2-oxo-N, 1-di (prop-2-yn-1-yl) -N- (3- (trifluorométhyl) phényle) -1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide

Une solution du composé 51d (0.5 g 1.55 mmoles) dans 10 ml de DMF a été mélangée avec (0.29, ml, 3,31 mmoles) de bromure de propargyle, (0.64 g, 4.66 mmoles) de K_2CO_3 et (0.05 g, 0.16 mmoles) de BTBA. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante dans du DMF pendant 6 heures. Après élimination des sels par filtration, le DMF a été évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu a été dissous dans du dichlorométhane. La phase organique a été séchée par Na_2SO_4 puis concentrée sous vide. Le composé pur a été obtenu par chromatographie sur colonne éluant Hexane / acétate d'éthyle (3/1).

**52d**

Formule chimique : $C_{23}H_{15}F_3N_2O_2$

Masse moléculaire : 408.38 g. mole⁻¹

Rf = 0.66 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

Rdt (%) = 71 %; Pf: 131.1 °C RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): 2.21 (t, 3H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, ≡CH); 2.39 (t, 3H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, ≡CH); 4.77 (d, 2H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, CH₂); 4.97 (d, 2H, ⁴J_{H-H} = 2.4 Hz, CH₂); 6.42 (s, 1H, CH_{arom}); 7.32-7.78 (m, 8H, CH_{arom}); RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): 166.09 (COOH), 159.85 (C=O), 144.71 (Cq), 141.13-138.69 (Cq-Cq), 131.61 (CH_{arom}), 130.76 (CH_{arom}), 130.22 (CH_{arom}), 126.53 (CH_{arom}), 125.30 (q, CH_{arom}, ³J_{C-F} = 4.1 Hz), 124.22 (q, CH_{arom}, ³J_{C-F} = 4 Hz), 123.10 (CH_{arom}), 119.78 (CH_{arom}), 117.89 (Cq), 115.23 (CH_{arom}). RMN¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ = -61.32 ppm (3F, CF₃).

Références bibliographiques

- 1) D. Doube, M. Bloun, C. Brideau, C. Chan, S. Desmarais, D. Eithier, J.P. Falguyeret, R.W. Friesen, M. Girad, Y. Girad, J. Guay, P. Tagari, R.N. Yong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1255.
- 2) J. J. Poccidalo, "Les nouvelles quinolones", éd. Arnette, Paris, **1985**.
- 3) A. Korolhovas, J. H. Burckhaltre, "Essentials of medicinal chemistry", éd. Wiley
- 4) R. Khunt, N. Datta, F. Bharmal, A. R. Rarikh, *J. Ind. Chem. Soc.* **2001**, 78, 47.
- 5) J. C. Bergh, A. Lazovios, G. Somogyi, L. Feher, *Cancer invest.* **1997**, 15, 204
- 6) M.Foley and L. Tilley *Pharmacol. Ther.* **1998**,79, 55–87.
- 7) H. Beruer, "Atlas de la chimie", 1^{ère} éd. Edition la Pochothèque, France, **2000**, 412.
- 8) A. E. Sausins, V. K. Lusic, G. J. Dubur, J. Beilis, *J. Khem. Geterotsikl. soed.* **1978**, 1508.
- 9) N. M. Beyens, C. Guy, M. Ollagnier. Réunion de la Société Française de Pharmacologie 2, Nancy, FRANCE, **1999**, 54, 5-18,
- 10) E. Jacqz-Aigrain, S. BENNASR, L. DESPLANQUES, A. PERALMA, F. BEAUFILS. **1994**, 1,14-19.
- 11) A. K. ARMITAGE. *Brit. J. Pharmacol*, 12, 74, 1957
- 12) E.V. Ivanov, T.V. Ponomarjeva, G.N. Merkusev, G.J. Dubur, A.E. Bisenieks, A. Z. a. Dauvarte, E.M. Pilscik, *Radiother.* **1990**, 31, 69.
- 13) Montalban, A. G. "Heterocycles in Natural Product Synthesis". Ed., Wiley-VCH.: New York, **2011**, pp 299-339.
- 14) (a) Korolhovas, A.; Burckhaltre, J. H. "Essentials of Medicinal Chemistry". Ed.; Wiley Interscience Pub.: New York, **1983**, p. 404; (b) Wright, C. W.; Jaddac-Kyereme, J.; Breen, A. G.; Brown, J. E.; Cox, M. F.; Croft, S. L.; Gokcek, Y.; Kendrick, H.; Phillips, R. M.; Pollet, P. L. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3187; (c) Sahu, N. S.; Pal, C.; Mandal, N. B.; Banerjee, S.; Raha, M.; Kundu, A. P. ; Basu, A.; Ghosh, M.; Roy, K.; Bandyopadhyay, S. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1687; (d) Gaudernak, E.; Seipelt, j.; Triendl, A.; Grassauer, A.; Kuechler, E. *J. Viro*, **2002**, 76, 6004.
- 15) Tagawa, Y.; Miwa, K.; Tsukuda, R.; Yoshimura, Y.; Tanayama, Y.; Tanigawara, Y. *Am. Soc Pharm. & Exp. Therap.* **1999**, 27, 495-501.
- 16) S.J. FULLER, S. NARAQI AND G. GILESSI. *PNG Med J*, **2002**, 45(3-4):219-22.

- 17) Amar Bir Singh Sidhu, Dominik Verdier-Pinard, David A. Fidock. **2002**, 298, 210-213.
- 18) Chibale, K., Moss, J.R., Blackie, M., Schalkwyk, D., Smith, P.J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6231–6235.
- 19) Modapa, S., Tusi, Z., Sridhar, D., Kumar, A., Siddiqi, 28. M.I., Srivastava, K., Rizvi, A., Tripathi, R., Puri, S.K., Keshava, G.B.S., Shukla, P.K., Batra, S., *Bioorg. Med. Chem.* **2009**,17, 203– 221.
- 20) Upadhayaya, R.S., Vandavasi, J.K., Vasireddy, N.R., Sharma, V., Dixit, S.S., Chattopadhyaya, J., *Design, Bioorg. Med.Chem.* **2009**, 17, 2830–2841.
- 21) Lilienkampf, A., Mao, J., Wan, B., Wang, Y., Franzblau, S.G., Kozikowski, A.P., *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 2109– 2118.
- 22) H. Farah, A. Ech-chahad, A. Lamiri, *CODEN (USA) : Ijprif* ,6, 1,63-69,
- 23) E. CAMBAU et T. LECOMPTE. *Médecine et Maladies Infectieuses*, **1988**, 6/7 - 317-322.
- 24) ZEILER H.J., VOIGT W.H., ENDERMANN R., *Reu. Infect. Dis.*, 10, suppl. **1988**, 1, 119-121.
- 25) K. Matsumura and M. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 4658.
- 26) Milne, G. W. A. “*Gardener’s commercially Important Chemicals synonyms, Trade Names, and properties*”. Ed.; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, New Jersey, **2005**, p. 339.
- 27) Wall, M.; Wani, M.; Cook, C.; Palmer, K.; Phail, A.; Sim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3888.
- 28) Spinorin, C. *Annu. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.
- 29) William P. McGuire, John A. Blessing, Michael A. Bookman, Samuel S. Lentz, Charles J. Dunton. *Journal of Clinical Oncology*, **2000**, 18, 1062-1067.
- 30) Paul G. Tardi, Nancy Dos Santos, Troy O. Harasym, et al. *Mol Cancer Ther*, **2009** , 8, 2266-2275
- 31) Fournet, A.; Barrios, A.; Muñoz, A. V.; Hocquemiller, R.; Roblot, F.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J. *Phyt. Res.* **1994**, 8, 174-178.
- 32) P. Dorosz, *guide pratique des médicaments*, 23^{ème} Edition, Ed Maloine, Paris, **2003**, 390.
- 33) Scott, D.A., Balliet, C.L., Cook, D.J., Davies, A.M., Gero, T.W., Omer, C.A.,

- Poondru, S., Theoclitou, M.E., Tyurin, B., Zinda, M.J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 697–700.
- 34) Elderfield, R.C. *Heterocyclic compounds*. John-Wiley & Sons: New York, **1960**, 4.6–59.
- 35) Miller, L.M., Mayer, S.C., Berger, D.M., Boschelli, D.H., Boschelli, F., Di, L., Du, X., Dutia, M., Floyd, M.B., Johnson, M., Kenny, C.H., Krishnamurthy, G., Moy, F., Petusky, S., Tkach, D., Torres, N., Wu, B., Xu, W., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 37, 19, 62–66.
- 36) R. Kunt, N. Datta, J. Neela, F. Bharmal, G. P. Mankad, A. R. Parikh, *Ind. J. Heterocyclic Chem.* **2000**, 10, 97.
- 37) O. A. El-sayed, M. El-semmay, M. Khalil, *J. Pharm. Sci.* **1996**, 10, 43.
- 38) Chen, Y., Zhao, Y., Lu, C., Tzeng, C., Wang, J.P., *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4373–4378.
- 39) Lunniss, C.J., Cooper, A.W.J., Eldred, C.D., Kranz, M., Lindvall, M., Lucas, F.S., Neu, M., Preston, A.G.S., Ranshaw, L.E., Redgrave, A.J., Robinson, J.E., Shipley, T.J., Solanke, Y.E., Somers, D.O., Wiseman, J.O., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1380–1385.
- 40) Cai, Z., Zhou, W., Sun, L., *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 7809–7829.
- 41) Ramos, A.I.M., Mecom, J.S., Kiesow, T.J., Graybill, T.L., Brown, G.D., Aiyar, N.V., Davenport, E.A., Kallal, L.A., Reed, B.A.K., Li, P., Londregan, A.T., Morrow, D.M., Senadhi, S., Thalji, R.K., Zhao, S., Kurtis, C.L.B., Marino, J.P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 6222–6226.
- 42) Rano, T.A., McMaster, E.S., Pelton, P.D., Yang, M., Demarest, K.T., Kuo, G.H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2456–2460.
- 43) (a) Combes, A., *Compt. Rend.*, **1888**, 106, 142. (b) Combes, A., *Compt. Rend.*, **1888**, 106, 1536. (c) Combes, A., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1888**, 49, 89. (d) Combes, A., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1888**, 49, 91.
- 44) Conrad, M.; Limpach, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20 (1), 944–948.
- 45) *Synthetische Versuche mit dem Acetessigester* Justus Liebig's Annalen der Chemie Volume 236, Issue 1–2, Date : **1886**, Pages : 69–115 Ludwig Knorr.
- 46) Skraup, Z. H., "Eine Synthese des Chinolins". *Berichte.* **1880**, 13 : 2086.
- 47) Doebner, O.; Miller, W. v. "Ueber Phenylchinolin". *Chemische Berichte.* **1883**, 16 (2):

1664

- 48)** Friedländer, P.; Gohring, C. F. *Ber.* **1883**,16 (2): 1833–1839.
- 49)** Pfitzinger, W., *J. Prakt. Chem.*, **1886**, 33, 100.
- 50) (a)** Doebner, O., *Ann.*, 1887, 242, 265. **(b)** Doebner, O., *Ber.*, **1887**, 20, 277.
- 51)** Filali Baba Y, Mague JT, Kandri Rodi Y, Ouzidan Y, Essassi EM, Zouihri H. *IUCrData* ; **2016**,1(6).
- 52)** D.YALA, A.S. MERAD D. MOHAMEDI, M.N. OUAR KORICH, *Médecine du Maghreb* **2001**.
- 53)** S. Bouhdid, J. Abrini, A. Zhiri, M.J. Espuny, A. Manresa. *Journal of Applied Microbiology*, **2009**,106, 1558.
- 54)** M.Chraibi, A.Farah, S.Lebrazi, O.Elamin, M.Iraqi Houssaini, K.Fikri-Benbrahim. *Asian Pac. J. Trop.Biomed*, **2016**,6(5), 930.

CONCLUSION GENERALE

Les composés appartenant à la famille de la quinoléine sont utilisés dans divers domaines de la médecine en tant qu'anti-malariques, antibactériens, anti-tumoraux...et ils font toujours l'objet de recherches multiples.

L'objectif principal de ce travail était la synthèse de plusieurs séries de nouvelles molécules analogues à des dérivés de la quinoléine dont les activités biologiques ont été démontrées.

Dans le premier chapitre, nous avons donné une idée sur l'intérêt biologique de la quinoléine et ses dérivés, un aperçu complet des différentes méthodes de synthèses décrites dans la littérature a été également décrit.

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

Nous avons en fin procédé à la préparation d'une série des dérivés de 2-oxo-N-phényl-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide. Cette série a été obtenue en deux étapes, la première consiste à transformer l'acide carboxylique quinoléique en chlorure d'acyle suivie d'une acylation de l'aniline et ses dérivés. Nous avons passé à la réaction d'alkylation par le bromure de propargyle sur toute la série.

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

Dans le troisième chapitre, on a évalué l'activité antibactérienne des dérivés de 2-oxo-N-phényl-1,2-dihydroquinoline-4-carboxamide alkylés par le bromure de propargyle. Cette série de molécules présente une activité particulièrement intéressante.

Toutes les structures des molécules préparées ont été élucidées par les méthodes classiques d'analyse RMN¹H, RMN¹³C ainsi par la diffraction des RX pour certaines molécules.

Le présent travail ouvre de perspectives intéressantes : d'une part, les esters quinoléiques alkylés peuvent subir une réaction de saponification et servir par la suite à la préparation des molécules élaborées. D'autre part, effectuer des cyclo-addition 1,3-dipolaire sur toute la série de 2-oxo-N-phényl-N, 1-di (prop-2-yn-1-yl) -1,2-dihydroquinoléine-4-carboxamide.