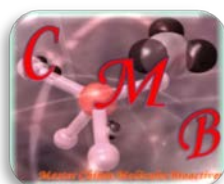




Année Universitaire : 2016-2017

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

Synthèse de nouveaux dérivés de l'acide 1,2-dihydro-2-oxo-quinoléine-4carboxylique - Etude de leur activité antibiotique

Présenté par:

CHFIRA Imane

Encadré par:

✓ **Pr. Houria MISBAHI**

Soutenu Le 14 juin 2017 devant le jury composé de:

- *Pr Houria MISBAHI*
- *Pr Mohammed EL ASRI*
- *Pr Jamal. HAZM*

Stage effectué à :

Laboratoire de Chimie Organique Appliquée Fst Fès.



Dédicace

*J'aime bien dédier ce modeste travail à ceux qui ont fait de moi ce que je suis
aujourd'hui, à mes très chers*

*Parents, Aucune dédicace aussi parfaite et douce soit-elle, ne saurait
exprimer toute ma reconnaissance*

Et tout l'amour que je vous porte.

*Ce travail représente le fruit de votre soutien, vos sacrifices, et vos
encouragements.*

*Jamais il n'aurait vu le jour sans les conseils que vous avez consentis pour mon
éducation.*

*Que Dieu vous protège et vous accorde une longue vie pleine de santé et de
bonheur!*

A mon frère et mes très chères sœurs

Et à tous ceux qui me sont chers.



Remerciements

*Au terme de ce travail qui a été réalisé dans le Laboratoire de Chimie Organique Appliquée de la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mes vifs remerciements à Mme le professeur **MISBAHI Houria**, pour ses conseils judicieux, ses recommandations précieuses et son encadrement exemplaire. J'ai eu le plus grand plaisir de travailler sous votre direction, j'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.*

*Je tiens à remercier Monsieur Pr. **OUAZZANI CHAHDI Fouad**, responsable du master « Chimie des molécules bioactives » pour m'avoir autorisé à m'inscrire dans ce master afin de suivre mes études. Je tiens aussi à remercier tous les enseignants de la formation pour les efforts précieux et considérables qu'ils ont accomplis pour assurer notre formation universitaire.*

*J'adresse mes plus vifs remerciements à Mr. Pr. **M .EL asri** et à Mr .Pr . **J . Hazm** qui ont bien voulu accepter de juger ce mémoire et examiner ce travail de recherche. Je leur exprime mes très vifs remerciements et mon profond respect.*

*Je remercie chaleureusement toute l'équipe du laboratoire de chimie appliquée en particulier Mr. **Yassir FILALI** pour leur soutien et leur aide.*

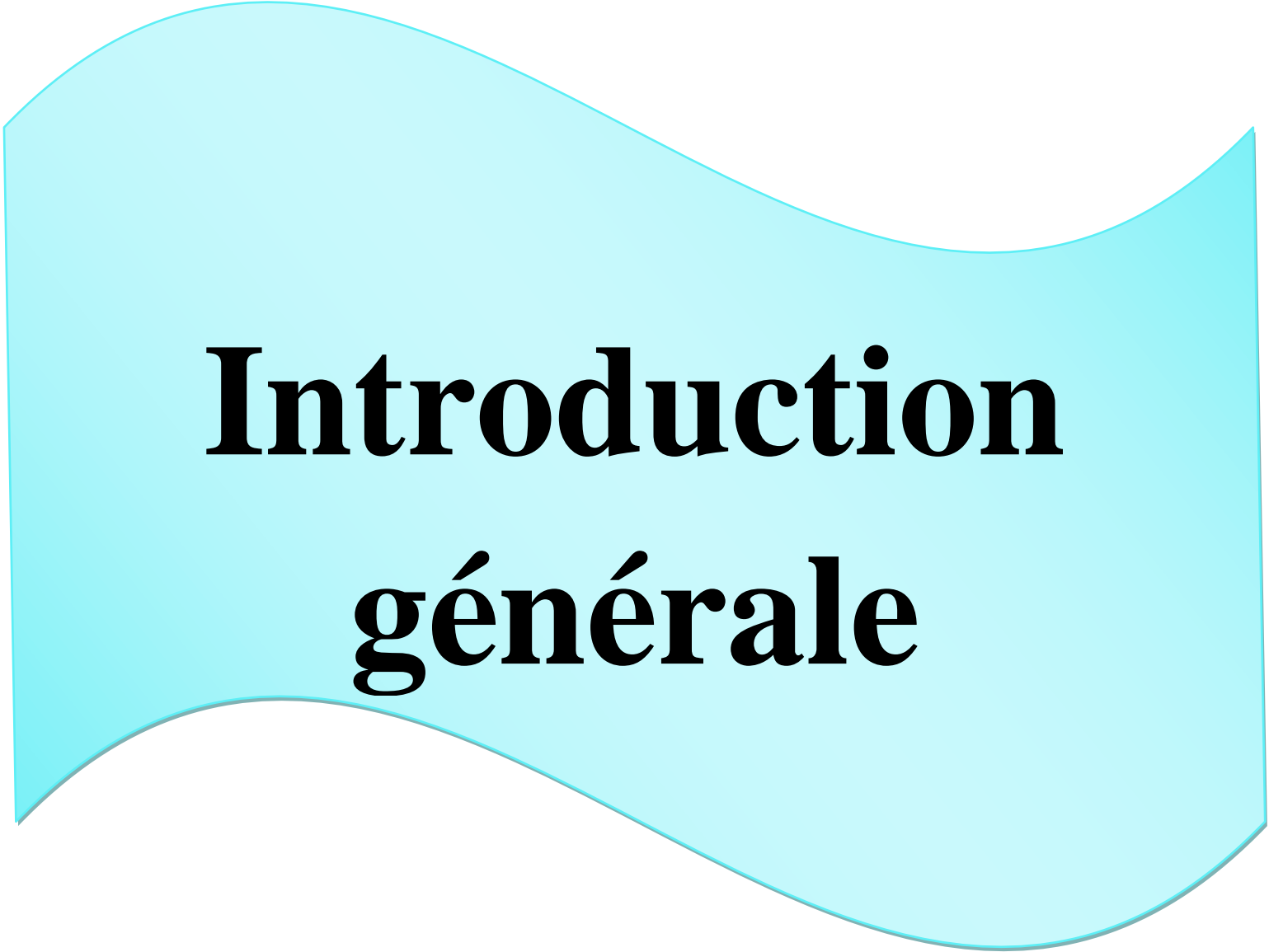
J'aimerais remercier toute personne ayant contribué au bon déroulement de mon stage au sein du laboratoire.

LISTE DES ABREVIATIONS

CDCl ₃	Chloroforme
DCM	Dichlorométhane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMF	diméthylformamide.
Eq	Équivalent.
Ppm	partie par millions
Rf	Rapport frontal
CTP	catalyse par transfert de phase
RMN	résonance magnétique nucléaire
CCM	chromatographie sur couche mince
BTBA	bromure de tétra-n-butylammonium
AcOH	acide acétique
THF	tétrahydrofurane.
TA	température ambiante.
Δ	déplacement chimique.
D	doublet
S	Singulet
M	multiplet
Dd	doublet dédoublait
Td	triplet dédoublait
Δ	Reflux

SOMMAIRE :

INTRODUCTION GENERALE	3
RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE.....	3
I. GENERALITES SUR LES BACTERIES :.....	4
1. DEFINITION :.....	4
2. CLASSIFICATION ET NOMENCLATURE DES BACTERIES :	4
II. GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES :.....	4
1. DEFINITION :.....	4
2. CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES :	5
III. GENERALITES SUR LES QUINOLONES :.....	6
DIFFERENTES GENERATIONS DES QUINOLONES.....	7
<i>PARTIE CHIMIE</i>	9
I. INTRODUCTION :.....	10
II. PRINCIPE DES REACTIONS :.....	12
1. CONDENSATION :.....	12
2. ESTERIFICATION-N-ALKYLATION :	12
3. AMIDIFICATION :	12
4. ALKYLATION :	13
<i>PARTIE EXPERIMENTALE</i>	14
I. MODES OPERATOIRES :	15
1. REACTION DE CYCLOCONDENSATION :	15
2. REACTION D'ESTERIFICATION :	15
3. REACTIONS D'AMIDIFICATION :	16
4. REACTION DE N-ALKYLATION :	16
II. RESULTATS :	17
METHODES D'IDENTIFICATION DES PRODUITS	17
1. PRODUIT DE CONDENSATION :	17
2. PRODUITS D'ESTERIFICATIONS :	20
3. PRODUITS D'AMIDIFICATION ET DE N-ALKYLATIONS:	22
<i>PARTIE BIOLOGIE</i>.....	26
I. MODE OPERATOIRE.....	27
1. SOUCHES BACTERIENNES.....	27
2. DETERMINATION DE LA CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE CMI	27
II. RESULTATS DES TESTS DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE.....	28
III. RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE : RSA.....	29
CONCLUSION.....	30
<i>SCHEMA GENERALE</i>	31
<i>ANNEXES</i>.....	31



Introduction générale

Bien que la plupart des bactéries soient très bénéfiques et inoffensives pour l'Homme, les animaux et les plantes, malheureusement certaines sont néfastes et pathogènes en provoquant plusieurs maladies qui peuvent être très graves, et d'autres sont à l'origine de plusieurs dégâts en agriculture. La lutte contre ces microorganismes nuisibles a, donc, constitué un grand défi depuis l'antiquité.[1] Pour combattre cette pathogénicité, l'Homme utilisait, jadis, des extraits de plantes sans comprendre le mécanisme par lequel ces remèdes naturels agissaient. [2]

Cependant, la découverte fortuite de la pénicilline en 1929 par A.Fleming, était à l'origine d'une des plus grandes révolutions du monde médical par l'ouverture de l'ère de l'antibiothérapie. Depuis, la quête de nouveaux antibiotiques se poursuit de plus belle. Avec la découverte des antibiotiques, l'humanité a disposé d'un moyen et d'un remède extrêmement efficace contre les bactéries pathogènes qui l'accablaient depuis des millénaires.

Malheureusement, l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques a mis un terme à l'espoir de pouvoir éradiquer l'ensemble des maladies infectieuses.[3]. Pour se protéger de l'action des antibiotiques, les bactéries ont élaboré plusieurs stratégies conduisant à la diminution de la concentration intracellulaire des médicaments et donc à l'inefficacité de ces derniers.[4]

Face à ce problème, les chercheurs se sont focalisés à renforcer l'arsenal en antibiotiques par le développement de nouvelles molécules qui ne soient pas encore concernées par la résistance à l'antibiothérapie.

Parmi toutes ces molécules, les quinolones représentent une classe d'antibiotiques à spectre très large permettant de traiter de nombreuses infections même résistantes à beaucoup d'autres antibiotiques.[5]

A cet effet, nous nous sommes intéressés à l'étude d'une nouvelle série de la 2-quinolone. Notre travail concerne la synthèse et l'identification des dérivés quinoloniques originaux ainsi que l'évaluation de leur effet antibactérien. Une première étude de relation structure-activité a été menée en déterminant l'effet de certaines substitutions du motif quinoloniques sur l'activité biologique.

Le présent rapport comporte deux parties :

- La première est consacrée à un rappel bibliographique sur les bactéries, les antibiotiques et la résistance bactérienne.
- La deuxième partie rapporte les voies de synthèse utilisées et les résultats de l'étude biologique avant de conclure par une tentative de relations structure-activité.

Rappel bibliographique

I. Généralités sur les bactéries :

1. Définition :

Le monde bactérien est une diversité infinie de formes et de couleurs. En bâtonnets ou arrondies, spiralées ou de structure non définies, les bactéries sont des microorganismes, monocellulaires dans leur majorité, pathogènes ou non appartenant à différentes classes. [6]

2. Classification et nomenclature des bactéries :

Chaque espèce des bactéries se distingue par des caractéristiques métaboliques et morphologiques : les cocci seront plutôt courts et sphériques, les bacilles en forme de bâtonnet, d'autres peuvent être incurvés ou spiralés...En ce qui concerne les noms, le premier mot (en italique et commençant par une majuscule) correspond au genre, le deuxième (en minuscule et aussi en italique) correspond à l'espèce : *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*...[7]

Une autre classification, fréquemment utilisée, correspond à leurs réactions aux contacts de la **coloration de Gram**. Il s'agit d'une méthode permettant de différencier les bactéries en fonction de leur capacité de coloration variant selon la composition de leur paroi. Ainsi, les bactéries colorées en bleu-violet seront dites à Gram positif et celles en rose à Gram négatif.[8]

II. Généralités sur les antibiotiques :

1. Définition :

Les antibiotiques sont, par définition, des produits capables de tuer les micro-organismes (bactéricides) ou d'inhiber leur croissance (bactériostatiques) [2]. L'étendue de l'activité antibactérienne d'un antibiotique définit son spectre d'action : plus un antibiotique agit sur des espèces bactériennes différentes, plus son spectre est large.[9]

Ils sont, majoritairement, d'origine naturelle ou des dérivés de molécules naturellement produites. Des substances antibactériennes d'origine synthétique ont été également développées.[10]

2. Classification des antibiotiques :

Les différents antibiotiques exploités en thérapeutique, qu'ils soient naturels ou d'origine synthétique, peuvent être classés par famille chimique et par leurs modes d'action.

On en trouve : [11]

- ✚ Les bêta-lactamines
- ✚ Les aminosides
- ✚ Les macrolides
- ✚ Les quinolones
- ✚ Les cyclines
- ✚ Les glycopeptides
- ✚ Les phénycolés

Quelques exemples sont schématisés dans la figure 1 ci-dessous :

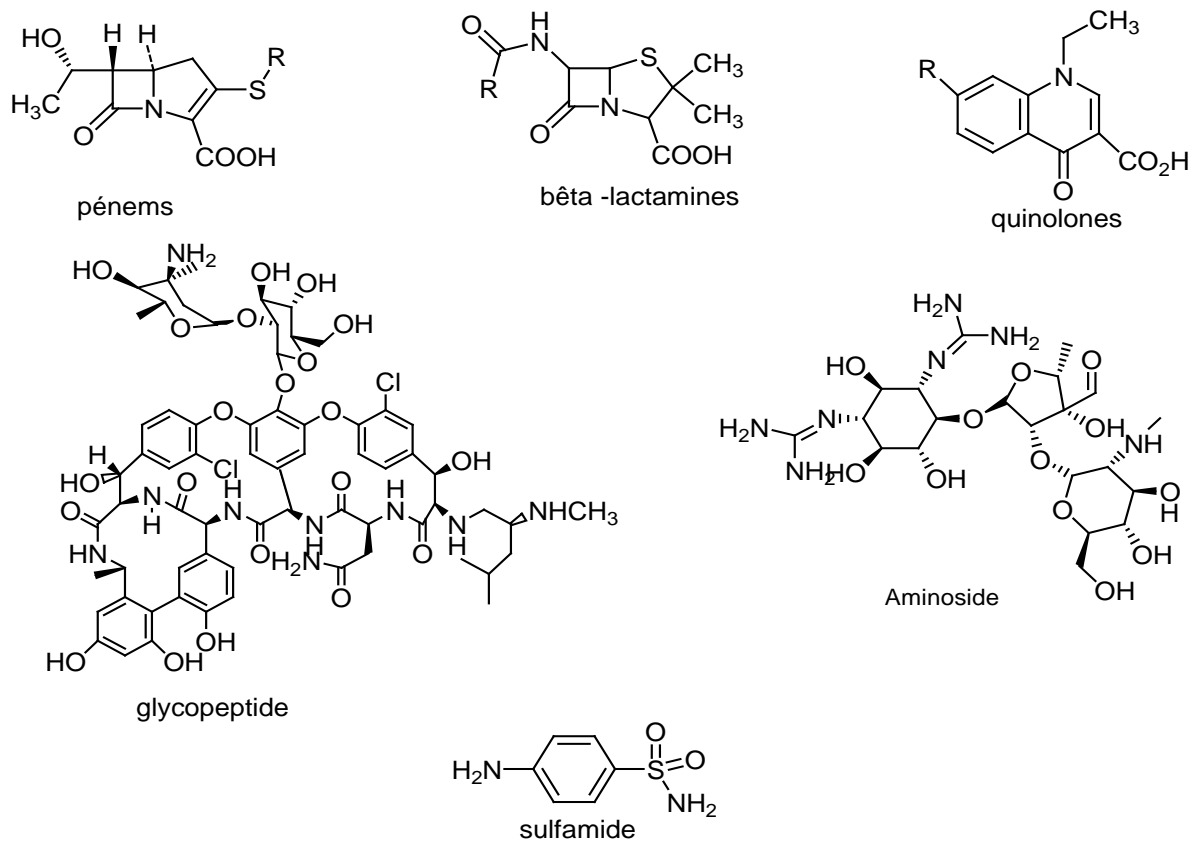


Figure 1: Structures de quelques classes d'antibiotiques

Une attention très particulière a été portée sur la famille des quinolones fréquemment utilisées en pratique courante pour leur facilité d'utilisation, leur bon profil de tolérance, leur excellente biodisponibilité et leur large spectre antibactérien.

III. Généralités sur les quinolones :

C'est une classe entièrement synthétique dont le chef de file est l'acide nalidixique découvert en 1962 et utilisé chez l'homme l'année suivante. Les quinolones ont fait l'objet de recherches très importantes aboutissant au dépôt de plus de 10 000 brevets et de la mise sur le marché des médicaments de quatre générations de ces antibiotiques devenus de plus en plus efficaces. [12]

En effet, l'ajout de l'atome de fluor dans les années 1970 a permis d'augmenter fortement la pénétration des molécules quinolones dans les cellules (jusqu'à 200 fois plus), et a favorisé la lutte contre une grande variété de germes chez l'Homme et l'animal[13] .

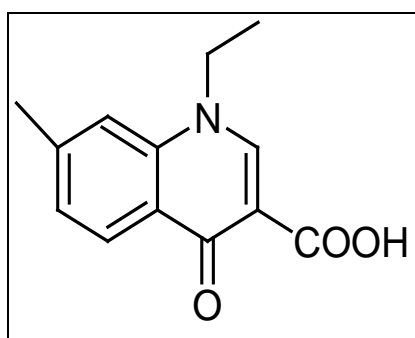


Figure 2 : Structure chimique de l'acide nalidixique

Différentes générations des quinolones

1. Quinolones de première génération

Chef de file : acide nalidixique (Negram®)

Structure de base : dérivé de 4-hydroxyquinoléine

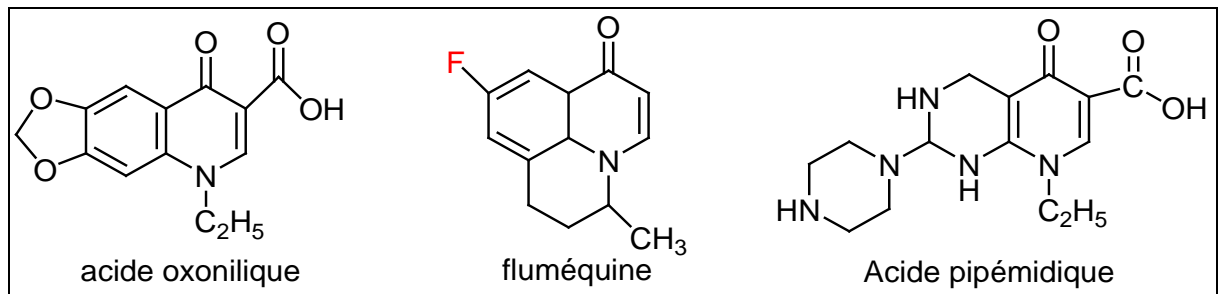


Figure 3: Quinolones de 1ère génération

Ils sont très actifs sur les entérobactéries, Colibacilles, utilisés pour le traitement des cystite aiguës non compliquées.[14]

2. Quinolones de deuxième génération (FLUOROQUINOLONES)

Chef de file : Pefloxacin (Peflacin®)

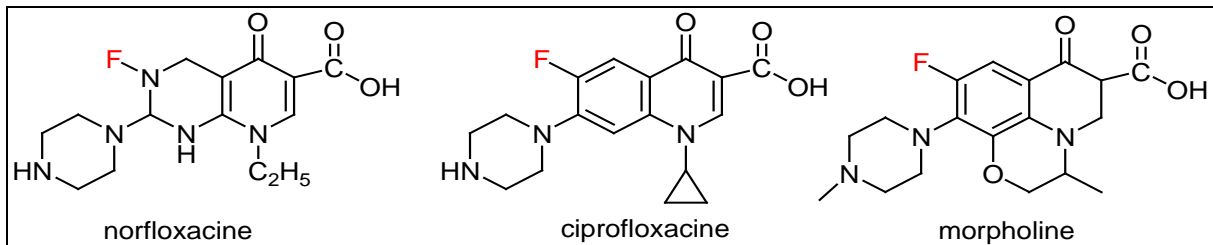


Figure 4 : quinolones de 2ème génération

Leur structure chimique comporte, sur le squelette quinolone, un fluore et une pipérazine substituée ou non [15]

Quelques représentants des quinolones 2G :

Norfloxacine (Noroxine® ; Enoxor®)

Ciprofloxacine (Ceflox®)

Sparfloxacine (Zagam®)

Ofloxacine (Oflocet®)

3. Quinolones de troisième génération :

Développées au cours des dix dernières années, les fluoroquinolones de troisième génération sont caractérisées par une activité accrue contre cocci gram-positifs ainsi que de nombreux agents pathogènes intracellulaires tout en conservant une excellente activité contre Gram négatif. Elles sont également très actives contre les anaérobies. [16]

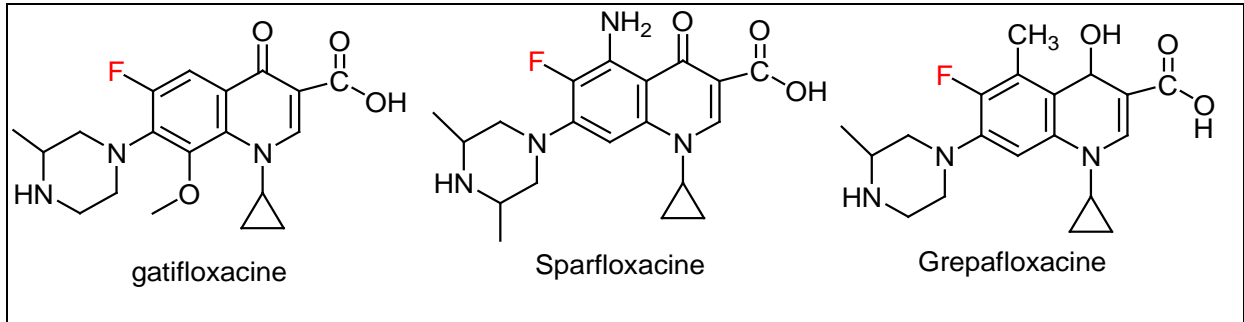


Figure 5 : Les quinolones de 3^{ème} génération

4. Quinolones de quatrième génération :

Les quinolones 4G sont les plus récentes d'un point de vue commercial, elles ont élargi le spectre de cette classe sur les germes anaérobies stricts.

Quelques représentants sont schématisés ci-dessous.

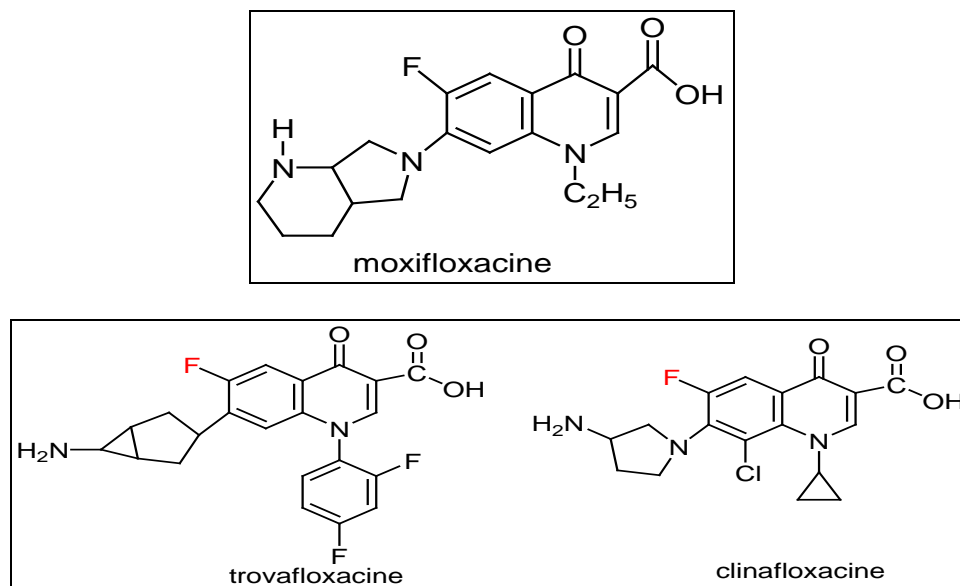


Figure 6 : Quinolones de 4^{ème} génération

Partie chimie

I. Introduction :

La littérature rapporte que le motif 2-quinolone peut être obtenu à partir de l'isatine selon la réaction suivante :

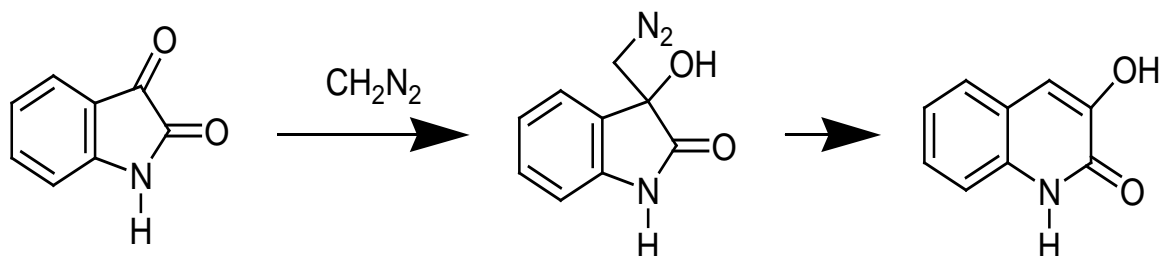


Figure 7 : synthèse de la 2-quinolone à partir de l'isatine

Les diazoalcanes, tels que le diazométhane et les diazoarylalcane, s'ajoutent à l'isatine en position C-3, conduisant à un carbinol qui souffre d'une ouverture pour donner une quinolone.[17]

Ainsi les quinolones peuvent réagir avec différents réactifs tel que :

La réaction de Reimer-Tiemann avec la 4-quinolone conduit au dérivé formyle en position 3 (H)[18]

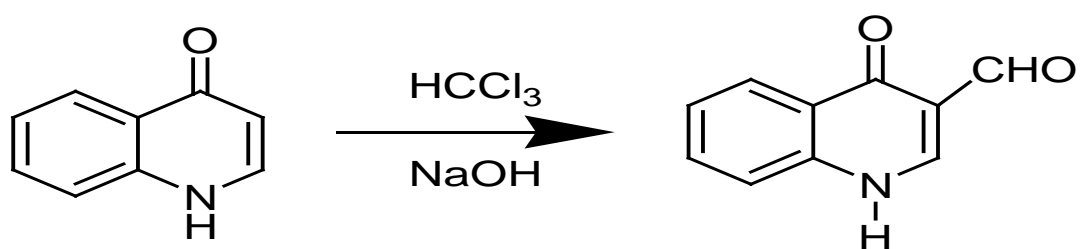


Figure 8 : Réaction de Reimer-Tiemann

En effet, Gould-Jacobs et Price et Roberts ont préparés à partir d'un ester, deux dérivés d'acides différents. [19]

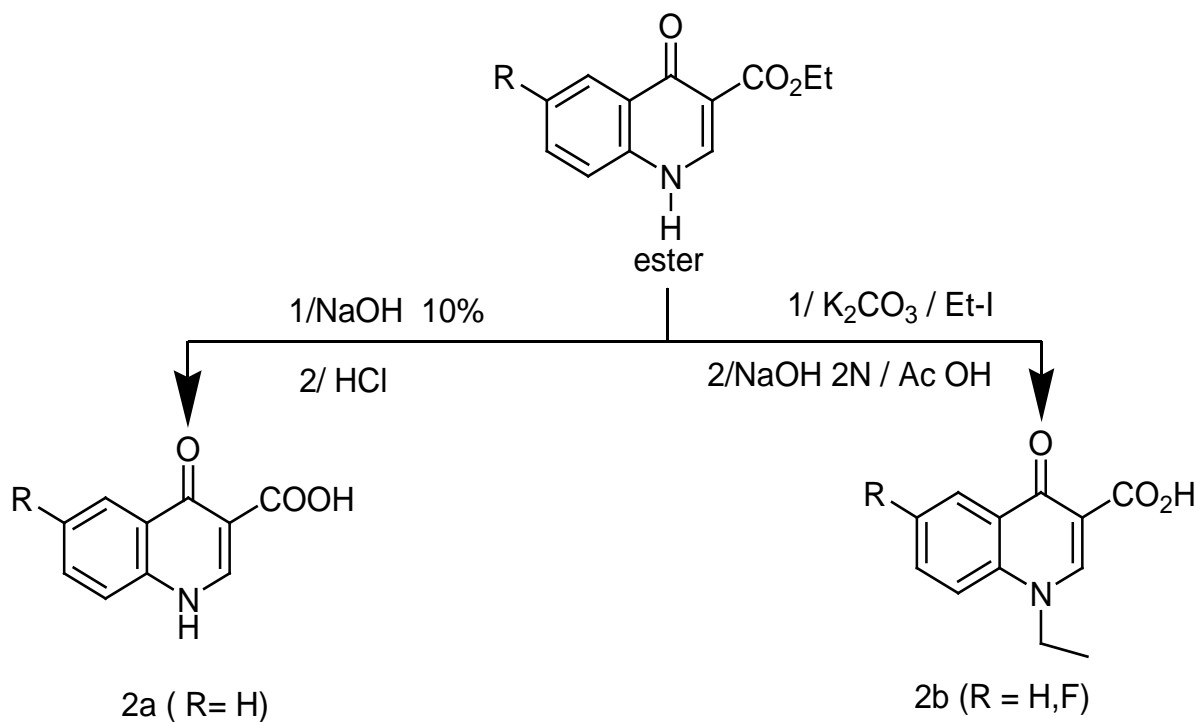


Figure 9 : Obtention de dérivés caboxyquinolones

II. Principe des réactions :

1. Condensation :

Cette synthèse peut être faite par la condensation de l'isatine avec l'acide malonique dans de l'acétate de sodium comme base, à la présence d'acide acétique à reflux, et a donné le 1,2-dihydro-2-oxo-quinoléine-4-carboxylique avec un bon rendement de 86% .

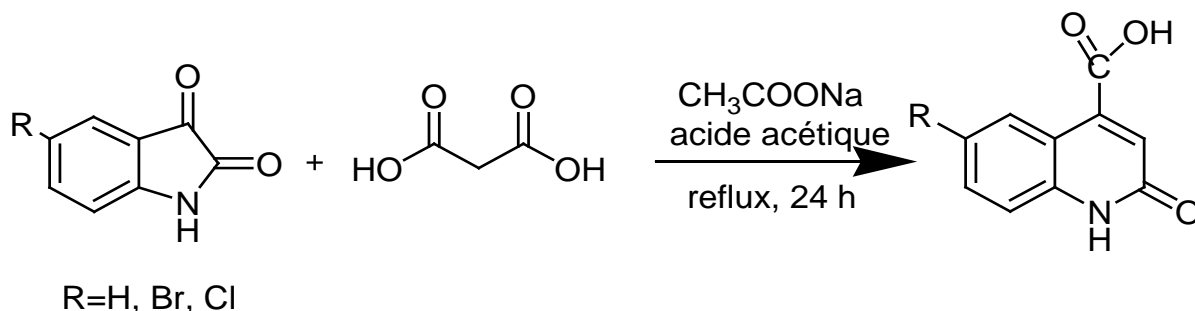


Figure 10 : Réaction de l'isatine avec l'acide malonique

2. Estérification-N-alkylation :

Au cours de cette réaction les produits condensés subissent à la fois une estérification et une N-alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en utilisant le carbonate de potassium comme base et le bromure de tétra-n-butylammonium (BTBA) comme catalyseur avec un iodure d'alkyle

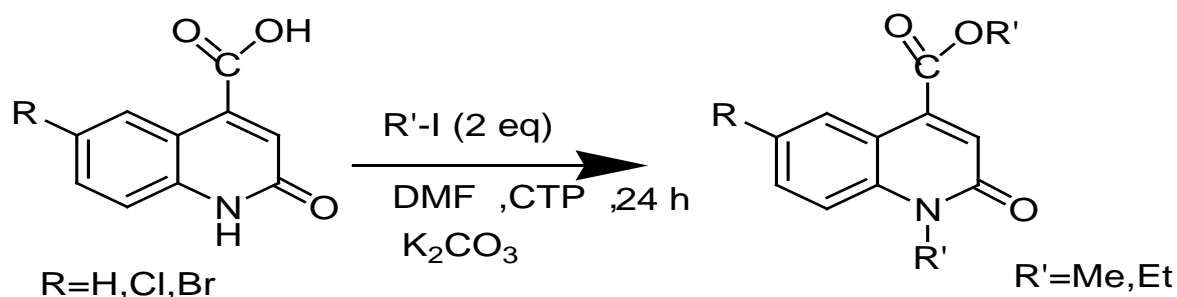


Figure 11 : Estérification-alkylation de la 2-quinolone

3. Amidification :

Pour faire une réaction d'amidification, on effectue une chloration à une température de 140 C° avec agitation de 2 h, selon le schéma réactionnel suivant :

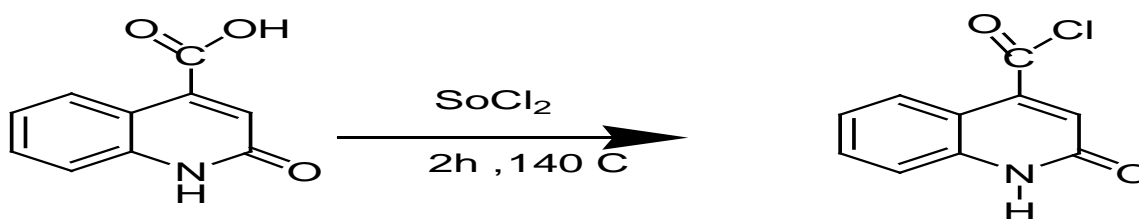


Figure 12 : Réaction de chloration

Ensuite, on procède à une amidification qui consiste à condenser une aniline substituée ou non et le produit chloré dans le chloroforme pendant 6h. Cette réaction donne un bon rendement

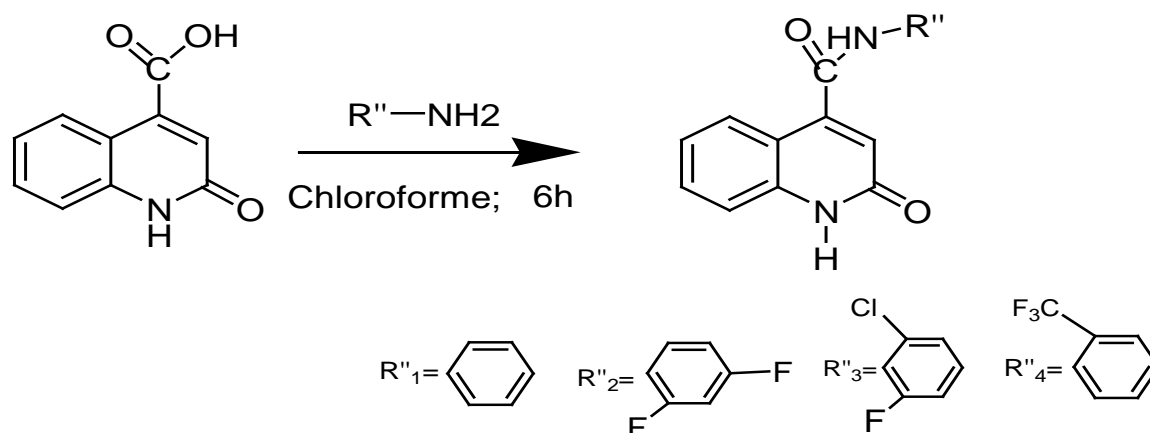


Figure 13 : Réaction d'amidification

4. Alkylation :

Les techniques classiques d'alkylation peuvent faire appel soit à des bases fortes (les alcoolates de sodium ou de potassium, l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide ou le diméthylformamide [20], soit à des bases faibles. Ces techniques présentent un certain nombre d'inconvénients : elles sont coûteuses, et très lentes, pour cela nous avons choisi comme méthode de synthèse, la catalyse par transfert de phase, en utilisant le BTBA comme catalyseur, le DMF comme solvant et K_2CO_3 comme base avec l'agent alkylant l'iodure d'éthyle

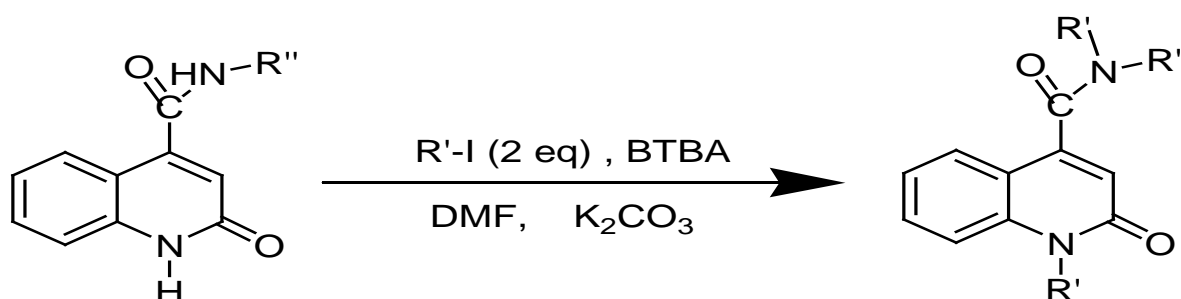


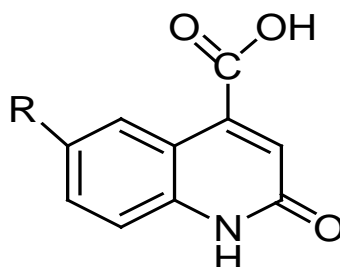
Figure 14 : N-alkylation du dérivé amide



***Partie
expérimentale***

I. Modes opératoires :

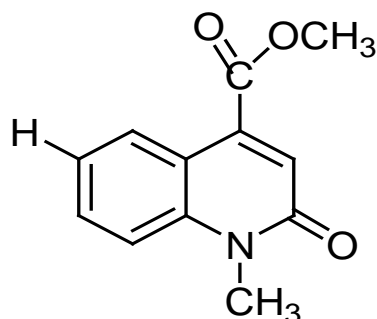
1. Réaction de cyclocondensation :



Pour préparer l'acide 1,2-dihydro-2-oxo-quinoléine-4-carboxylique, on mélange 2g d'isatine (R=H,Cl,Br) avec 1,6 g de l'acide malonique et 0,1g d'acétate de sodium en présence de 30 ml d'acide acétique. On porte à reflux pendant 24 heures à température de 140 C°.

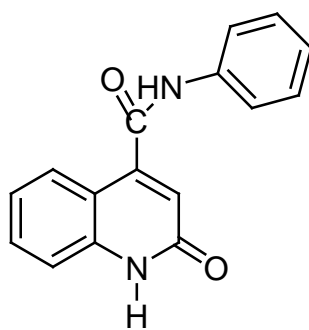
Après on ajoute de l'eau glacée pour faire précipiter le produit qu'on récupère par filtration sous vide. Le produit ainsi obtenu est lavé plusieurs fois par l'éther.

2. Réaction d'estérification :



A une solution de 10^{-3} mol de l'acide 1,2 dihydro-2-oxo-quinoléine-4-carboxylique, dans 10 ml de DMF on ajoute $2,5 \cdot 10^{-3}$ mol d'agent alkylant (iodure de méthyle), $4 \cdot 10^{-3}$ mol de K_2CO_3 , 0,01 g (10^{-3}) mol du bromure de tétra-n-butyl ammonium (BTBA). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante dans le DMF pendant 6h. Après l'élimination des sels par filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans le dichlorométhane. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous vide. Le mélange obtenu est séparé sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane (1/3)).

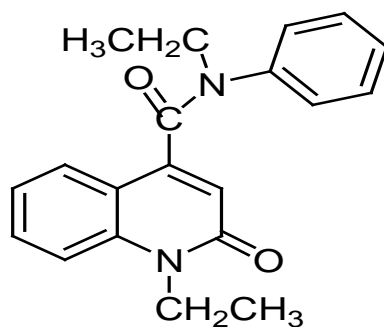
3. Réactions d'amidification :



Pour substituer notre acide, la réaction va passer par une chloration comme étape intermédiaire.

Sur 1 g (5,29 mmol) du produit condensé, on ajoute 10 ml du chlorure de thionyle. Le mélange est porté à reflux pendant 2h. L'excès de chlorure de thionyle a été éliminé, puis le produit chloré a été utilisé immédiatement pour l'étape suivante sans aucune purification. Ensuite on a ajouté à ce produit 1 g (6,89 mmol) de phénylamine dans 10 ml de chloroforme. Le mélange réactionnel a été laissé à température ambiante pendant 6 heures puis purifié par recristallisation (DMSO /H₂O).

4. Réaction de N-alkylation :



Une quantité de 10^{-3} mol du produit alkylé dans l'étape précédente est dissoute dans 10 ml de DMF à laquelle ajoute $2,5 \cdot 10^{-3}$ mol d'agent alkylant (iodure d'éthyle), $4 \cdot 10^{-3}$ mol de K_2CO_3 et $0,01 \cdot 10^{-3}$ mol de (BTBA). Le mélange réactionnel est agité à T.A pendant 6h. Les sels sont éliminés par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans le dichlorométhane. Après avoir séché la phase organique par Na_2SO_4 , on fait une concentration sous vide.

Le mélange obtenu est séparé sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane (1/3) .

II. Résultats :

Méthodes d'identification des produits

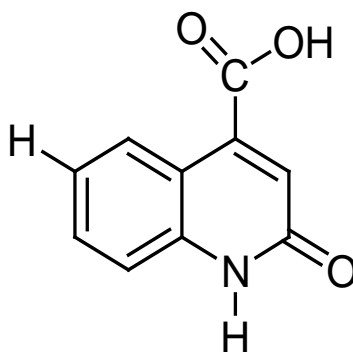
Les températures de fusion (PF) ont été mesurées sur banc de Köffler.

Les spectres RMN ont été enregistrés à température ambiante sur le spectromètre ARX300 Brüker. Les déplacements chimiques, exprimés en ppm, sont donnés par rapport au tétraméthylsilane (TMS).

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur gel de silice 60 et les chromatographies sur couche mince sur gel de silice 60 F₂₅₄.

La structure des produits préparés est donnée dans le schéma général des synthèses.

1. Produit de condensation :



Acide (1,2 dihydro-2-oxo-quinoléine-4 carboxylique)

Le spectre RMN ¹H révèle un singlet correspondant à un CH de la double liaison adjacent au deux groupements carbonyles ,et un pic plus large déblindé à 12.07 ppm correspondant à un proton porté par un hétéroatome .

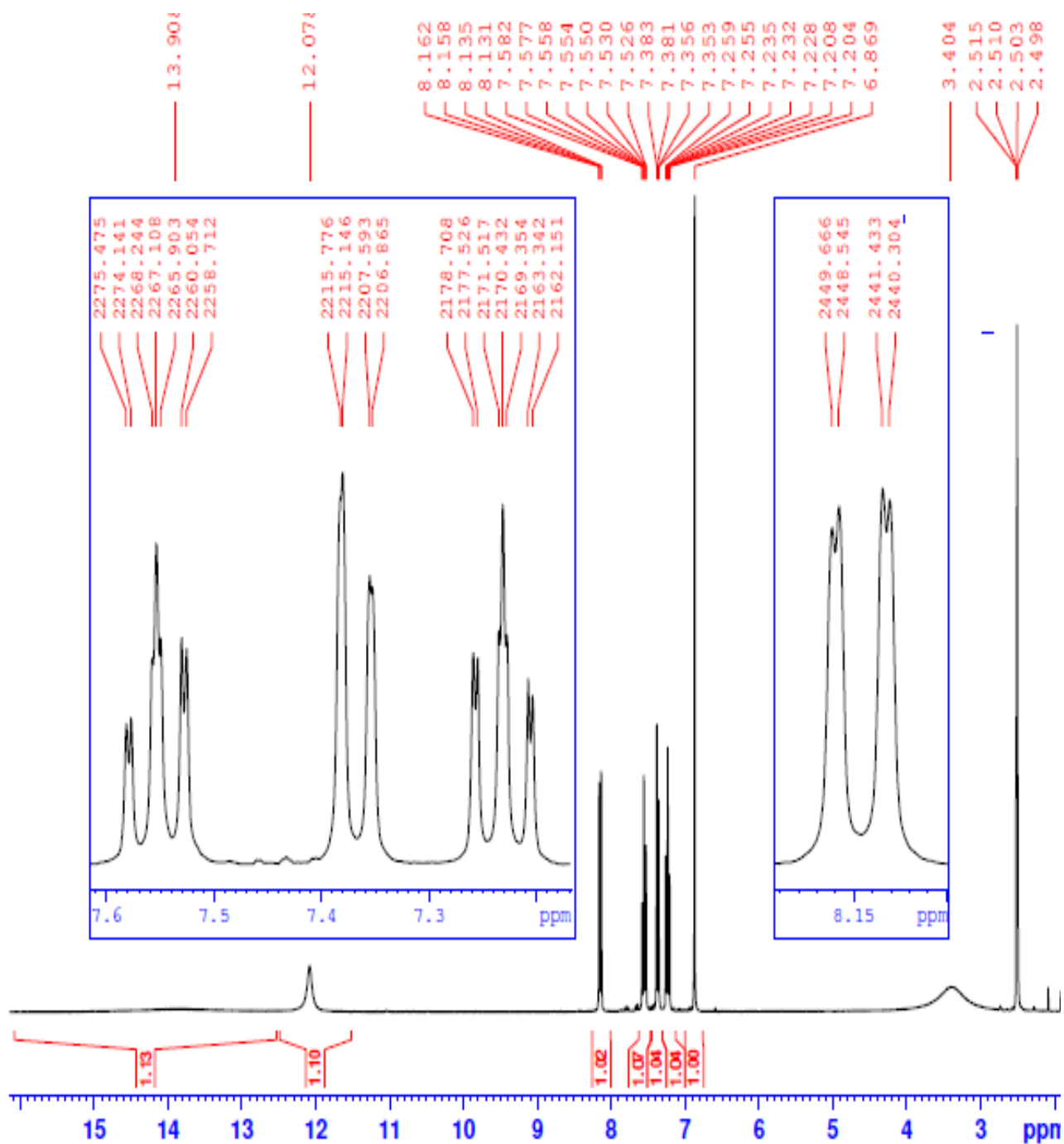


Figure 15 : Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 1.

Sur le spectre du ^{13}C , on observe deux pics à **141.71** et **139.89** ppm correspondant aux deux carbones quaternaires, et deux signaux à **165.22** et **160.92** ppm correspondants aux deux groupements carbonyles.

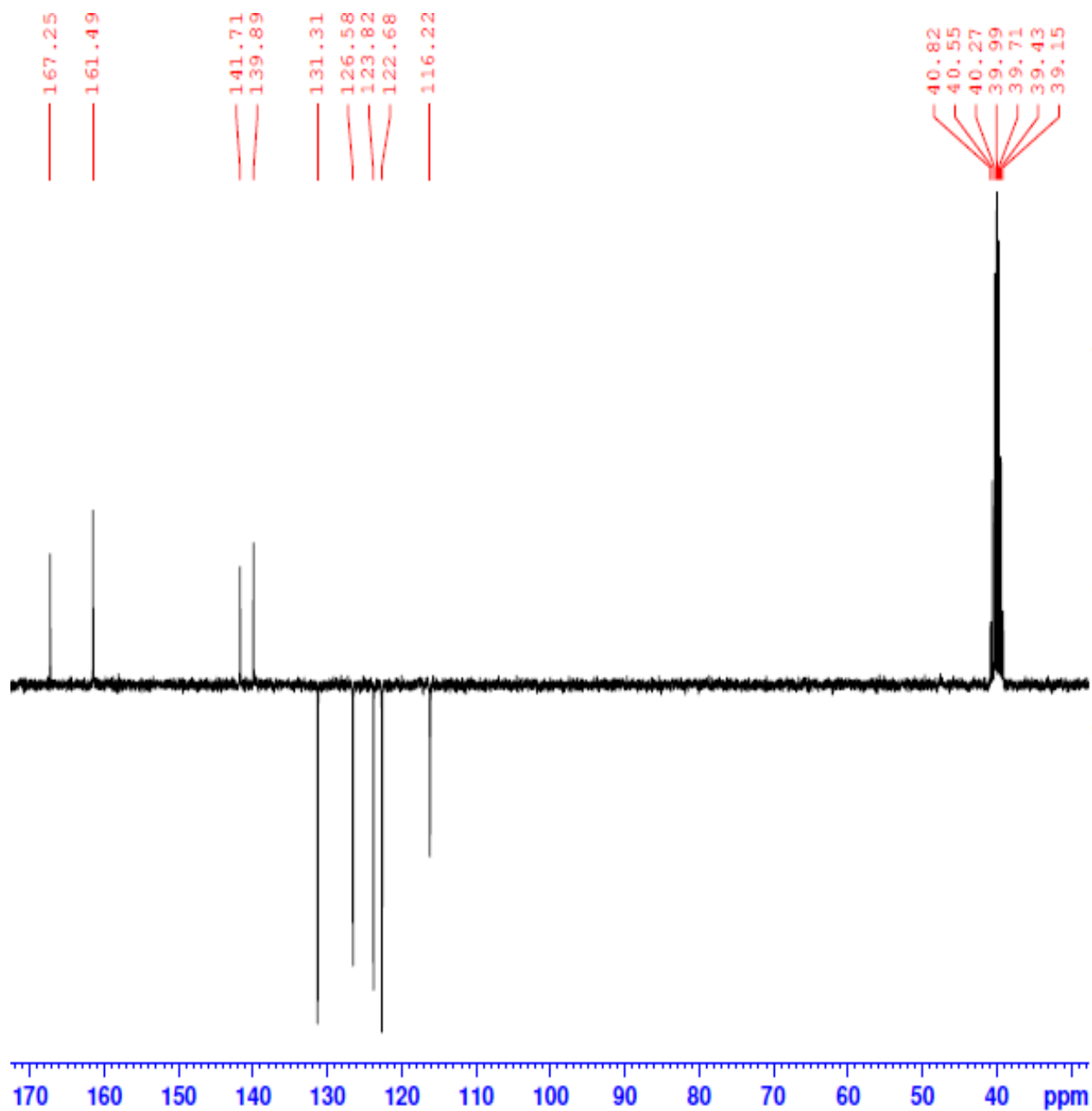
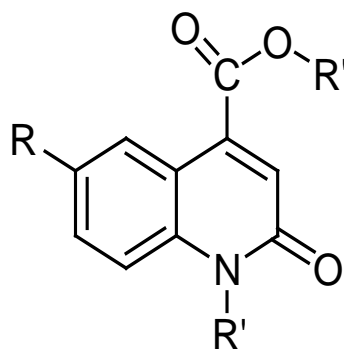


Figure 16 : Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé 1.

2. Produits d'estérifications :



R=H ; R'=CH₃ ; méthyle 1,2-di hydro-1-méthyle-2-oxo quinoléine-4-carboxylate. 1a

Rdt (%) = 89 % ; PF : 120 °C ; (R_f = 0.59 acétate d'éthyle/hexane (1/1))

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3.75 (s, 3H, CH₃); 3.99 (s, 3H, CH₃); 7.22 (s, 1H, CH); 7.3 (m, CH_{arom}); 7.4 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, CH_{arom}); 7.63 (m, , CH_{arom}); 8.34 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 8.1Hz, CH_{arom})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 165.76 (COOH), 161.33 (C=O), 140.36-138.55 (C_q, C_q), 131.18 (CH_{arom}), 127.21 (CH_{arom}), 124.29 (CH), 122.71 (CH_{arom}), 117.42 (C_q), 114.48 (CH_{arom}), 52.80 (CH₃) 29.81 (CH₃).

R=Cl ; R'=CH₃ ; méthyle 6-chloro-1,2-dihydro-1-méthyle-2-oxo quinoléine-4-carboxylate. 1b

Rdt (%) = 75 % ; PF : 134°C ; (R_f = 0.59 acétate d'éthyle/hexane (1/1))

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 3.74 (s, 3H, CH₃); 4.0 (s, 3H, CH₃); 7.28 (s, 1H, CH); 7.35 (d, 1H, ³J_{H-H} = 9.3 Hz CH_{arom}); 7.57(dd, 1H, ³J_{H-H} = 11.1 Hz, ⁴J_{H-H} = 2.4Hz, CH_{arom}); 8.4 (d, 1H, ⁴J_{H-H} = 2.4Hz, CH_{arom});

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 165.22 (COOH), 160.92 (C=O), 138.97-137.09 (C_q, C_q), 131.18 (CH_{arom}), 128.60 (C_q), 126.70 (CH_{arom}) 125.9 (CH), 118.50 (C_q), 115.78 (CH_{arom}), , 52.95 (CH₃), 29.97 (CH₃).

R= Br ; R'=CH₃ ; méthyl-6-bromo-1,2-dihydro-1-méthyl-2-oxoquinoléine-4-carboxylate 1c

Rdt (%) = 80 % ; PF : 193 °C ; (R_f = 0.54 acétate d'éthyle/hexane (1/1))

RMN ¹H(300 MHz, CDCl₃) : 3.72 (s, 3H, CH₃) ; 4.0 (s, 3H, CH₃); 7.26 (s, 1H, CH); 7.28 (d, 1H, ³J_{H-H} = 10.5 Hz CH_{arom}); 7.7 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 11.1 Hz, ⁴J_{H-H} = 2.1Hz, CH_{arom}); 8.58 (d, 1H, ⁴J_{H-H} = 2.4Hz, CH_{arom});

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 165.17 (COOH), 160.88 (C=O), 139.34-137.01 (Cq,Cq), 133.95 (CH_{arom}), 129.68 (CH_{arom}), 125.8 (CH), 118.89 (CH_{arom}), 116.07 (CH_{arom}), 116.02 (CH_{arom}), 52.97 (CH₃), 29.93 (CH₃).

R=H ; R'=CH₂CH₃ ; éthyle 1-éthyle-1,2-dihydro-2-oxo-quinoléine-4-carboxylate 2a

Rdt (%) = 88 % ; PF: 252 °C ; (R_f = 0.63 acétate d'éthyle/hexane (1/1))

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.39 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, CH₃); 1.42 (t, 3H, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, CH₃); 4.40 (q, 2H, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, CH₂); 4.46 (q, 2H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, CH₂); 7.20 (s, 1H, CH); 7.30 (m, 1H, CH_{arom}), 7.45 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, CH_{arom}); 7.62 (m, 1H, CH_{arom}); 8.35 (d, 1H, ⁴J_{H-H} = 1.5 Hz, CH_{arom});

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 165.46 (COOH), 160.95 (C=O), 139.36-138.90 (Cq-Cq), 131.07 (CH_{arom}), 127.37 (CH_{arom}), 124.20 (CH_{arom}) 122.45 (CH), 117.80 (Cq), 114.35 (CH_{arom}), 61.99(CH₂), 37.64(CH₂), 14.38(CH₃) , 12.63(CH₃).

R=Cl ; R'=CH₂CH₃ ; éthyle 6-chloro-1,2-dihydro -2-oxo quinoléine-4-carboxylate. 2b

Rdt (%) = 72 % ; PF:141 °C ; (R_f = 0.69 acétate d'éthyle/hexane (1/1))

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.35 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7.16 Hz, CH₃); 1.45 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7.13 Hz, CH₃); 4.35 (q, 2H, ³J_{H-H} = 7.14 Hz, CH₂); 4.46 (q, 2H, ³J_{H-H} = 7.13 Hz, CH₂); 7.25 (s, 1H, CH); 7.29 (s, 1H, CH_{arom}), 7.34 (d, 1H, ³J_{H-H} = 9.14 Hz, CH_{arom}); 7.55 (dq, 1H, ⁴J_{H-H}=9.12 Hz CH_{arom}); 8.5 (d, 1H, ³J_{H-H} = 2.42 Hz, CH_{arom}),

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 164.80 (COOH), 160.47 (C=O), 137.35-137.91 (Cq-Cq), 131.06 (CH_{arom}) , 128.22 (Cq) , 126.83 (CH_{arom}), 125.71 (CH) , 118.82 (Cq), 115.64 ((CH_{arom}), 62.16(CH₂),37.84(CH₂) 14.10(CH₃) , 12.57(CH₃).

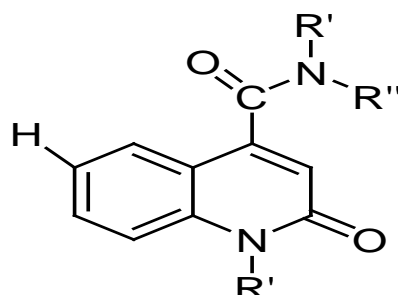
R=Br ; R'=CH₂CH₃ ; éthyle 6-bromo-1,2-dihydro -2-oxo-quinoléine-4-carboxylate. 2c

Rdt (%) = 88 % ; PF: 132 °C ; (R_f = 0.72 acétate d'éthyle/hexane (1/1))

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.35 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7.14 Hz, CH₃); 1.45 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7.13 Hz, CH₃); 4.35 (q, 2H, ³J_{H-H} = 7.14 Hz, CH₂); 4.45 (q, 2H, ³J_{H-H} = 7.14 Hz, CH₂); 7.43 (s, 1H, CH); 7.5 (d, 1H, ³J_{H-H} = 8.8 Hz, CH_{arom}); 7.65(dd, 1H, ³J_{H-H}= 2.32 Hz , CH_{arom}); 8.52 (s, 1H, ⁴J_{H-H} = 2.3 Hz, CH_{arom});

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 164.79 (COOH), 160.47 (C=O), 138.25-137.33 (Cq-Cq), 133.84 (CH_{arom}), 129.86(C_{arom}), 125.65 (CH), 119.26 (Cq), 115.92 (C_{arom}), 115.67 ((Cq), 62.18(CH_2), 37.82(CH_2) 14.11(CH_3), 12.56(CH_3)

3 Produits d'amidification et de N-alkylations:



R'=H ; R''= phényle, 1,2-dihydro-2-oxo-N-phényle quinoléine-4-carboxamide 3a

Rdt (%) = 84% ; PF: 352 °C; (R_f = 0.57 acétate d'éthyle/hexane (1/1))

RMN ^1H (300 MHz, DMSO): 6.93 (s, 1H, CH_{arom}); 7.15 (t, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, CH_{arom}); 7.22 (t, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, CH_{arom}); 7.38 (m, 3H, CH_{arom}); 7.56 (td, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.1$ Hz, CH_{arom}); 7.73 (t, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, CH_{arom}) 10.74 (s, 1H, NH); 12.02 (s, 1H, NH);

RMN ^{13}C (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}).

R'= CH_2CH_3 ; R''= phényle, N,1-diethyle-1,2-dihydro-2-oxo-N-phényle quinoléine-4-carboxamide 3b

Rdt (%) = 76% ; PF: 302°C; (R_f = 0.62 acétate d'éthyle/hexane (1/1))

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1.25 (t, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.14$ Hz, CH_3); 1.32 (t, 3H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.67$ Hz, CH_3); 4.15 (dq, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, CH_2); 4.25 (dq, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, CH_2); 6.4 (s, 1H, CH); 7.05 (m, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5.01$, CH_{arom}), 7.17 (m, 1H, $^4J_{\text{H-H}} = 4.65$ Hz, CH_{arom}); 7.30 (m, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 5.5$, $^4J_{\text{H-H}} = 14.65$, CH_{arom}); 7.57 (td, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 1.41$, $^4J_{\text{H-H}} = 7.05$ Hz, CH_{arom}); 7.79 (dq, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 1.23$, $^4J_{\text{H-H}} = 7.18$ Hz, CH_{arom}),

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 166.44 (COOH), 160.67 (C=O), 145.22-141.15-139.05 (Cq-Cq-Cq), 130.92 (CH_{arom}), 129.45 (CH_{arom}), 127.99 (CH_{arom}), 127.63 (CH_{arom}), 127.01 (CH_{arom}) 122.21 (CH), 119.93 (CH_{arom}), 118.44 (Cq), 114.35 (CH_{arom}), 37.19 (CH_2), 12.57 (CH_3).

R'=H ; R''= 2,4 di fluoro phényle, N-(2,4-difluoro phényle amine) -1,2dihydro-2-oxo-quinoléine-4-carboxamide 4a

Rdt (%) = 82 % ; PF: 289°C ; (R_f = 0.49 acétate d'éthyle/hexane (1/1))

RMN ¹H (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);

RMN ¹³C (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) **RMN ¹⁹F** (282 MHz, CDCl₃) : δ = -112.69 (d, 1F, ³J = 6,2 Hz), δ = -116.70 ppm (d, 1F, ³J = 6,2 Hz).

R'= CH₂CH₃ ; R''= 2,4 di fluoro phényle, N,1-diethyl- N-(2,4-difluoro phényle amine) 1,2dihydro-2-oxo -quinoléine-4-carboxamide 4b

Rdt (%) = 89% ; PF: 315°C ; (R_f = 0.68 acétate d'éthyle/hexane (1/1))

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.3 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7.15 Hz, CH₃); 1.31 (t, 3H, ³J_{H-H} = 6.69 Hz, CH₃); 4.15 (dq, 2H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, CH₂) ; 4.25 (dq, 2H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, CH₂); 6.4 (s, 1H, CH); 7.05 (m, 1H, ³J_{H-H} = 5.01, CH_{arom}), 7.17 (m, 1H, ⁴J_{H-H} = 4.65 Hz, CH_{arom}); 7.30 (m, 1H, ³J_{H-H} = 5.5, ⁴J_{H-H} = 14.65, CH_{arom}); 7.57 (td, 1H, ³J_{H-H} = 1.41, ⁴J_{H-H} = 7.05 Hz, CH_{arom}); 7.79 (dq, 1H, ³J_{H-H} = 1.23, ⁴J_{H-H} = 7.18 Hz, CH_{arom}) .

R'=H; R''= 3-chloro-4-fluor phényle, N-(3-chloro-4-fluoro phényle) 1,2dihydro2-oxo -quinoléine-4-carboxamide 5a

Rdt (%) = 93 % ; PF: 339 °C ; (R_f = 0.43 acétate d'éthyle/hexane (1/1))

RMN ¹H (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, 3JH-H = 7.8 Hz, CH_{arom}); 8.08 (dd, 1H, 3JH-H = 6.9 Hz, 4JH-H = 2.4 Hz, CH_{arom}) 10.93 (s, 1H, NH); 12.04 (s, 1H, NH);

RMN ¹³C (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}).

RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) : δ = -121.47 ppm.

R' = CH₂CH₃; R'' = 3-chloro-4-fluoro phényle, N,1-diéthyle-N-(3-chloro-4-fluoro phényle) 1,2-dihydro-2-oxo-quinoléine-4-carboxamide 5b

Rdt (%) = 79% ; PF: 349°C ; (R_f = 0.51 acétate d'éthyle/hexane (1/1))

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.28 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7.14 Hz, CH₃); 1.31 (t, 3H, ³J_{H-H} = 6.66 Hz, CH₃); 3.57 (dq, 2H, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, CH₂); 4.25 (dq, 2H, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, CH₂); 6.8 (s, 1H, CH); 7.05 (m, 1H, ³J_{H-H} = 5.01, CH_{arom}), 7.17 (m, 1H, ⁴J_{H-H} = 4.65 Hz, CH_{arom}); 7.30 (m, 1H, ³J_{H-H} = 5.5, ⁴J_{H-H} = 14.65, CH_{arom}); 7.57 (td, 1H, ³J_{H-H} = 1.41, ⁴J_{H-H} = 7.05 Hz, CH_{arom}); 7.79 (dq, 1H, ³J_{H-H} = 1.23, ⁴J_{H-H} = 7.18 Hz, CH_{arom})

R' = H; R'' = trifluoro méthyle phényle, N-(3-(trifluoro méthyle) phényle amine)-1,2-dihydro-2-oxo-quinoléine-4-carboxamide 6a

Rdt (%) = 82% ; PF: 322°C ; (R_f = 0.47 acétate d'éthyle/hexane (1/1))

RMN ¹H (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);

RMN ¹³C (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}).

RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO) : δ = -61.32 ppm (3F, CF₃).

R'= CH₂CH₃; **R''**=trifluoro méthyle phényle, **N,1-diéthyle-N-(3-(trifluoro méthyle) phényle amine)-1,2-dihydro-2-oxo-quinoléine-4-carboxamide 6a**

Rdt (%) =76% ; PF:302°C ; (R_f=0.55 acétate d'éthyle/hexane (1/1))

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,25 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, CH₃), 1,33 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, CH₃) 4,09 (q, 2H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, CH₂), 4,24 (q, 2H, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, CH₂), 6.35 (s, 1H, CH_{arom}); 7.26-7,43 (m, 5H, CH_{arom}); 7.56-7.77 (m, 3H, CH_{arom})

Partie biologie

Nous avons testé quelques produits nouvellement préparés sur 2 souches bactériennes sensibles à l'antibiothérapie et sur une souche résistante à la méthicilline, antibiotique de la famille des bêta-lactamines.

Nous avons pris comme référence la vancomycine, antibiotique de la famille des glycopeptides.

I. Mode opératoire

1. Souches bactériennes

Trois souches bactériennes de l'*American Type Culture Collection* (ATCC) ont été utilisées dans ce travail ; *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ATCC 43300 et *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

2. Détermination de la concentration minimale inhibitrice CMI

La concentration minimale inhibitrice (CMI) des produits étudiés est déterminée par la technique de micro-dilution en milieu liquide.

Des solutions mères des produits à tester sont d'abord préparées dans le DMSO. A partir de ces solutions mères, des séries de dilutions doubles (50 µl), allant de 512 à 1 µg/ml dans le Bouillon Mueller Hinton (BMH), sont préparées dans les puits (du 1er au 10ème) d'une plaque de microtitration de 96 puits. A chaque puits sont ajoutés 50 µl du BMH inoculés par la souche bactérienne à tester en vue d'obtenir une concentration cellulaire finale d'environ 10⁶ UFC/ml. Le 11ème puits correspond au contrôle de croissance en présence du DMSO et le 12ème correspond au contrôle de croissance sans solvant ni produit. Les plaques sont ensuite incubées à 37°C pendant 18 h. 5 µl d'une solution de résazurine sont ajoutés à chaque puits afin de visualiser la croissance bactérienne. Les plaques sont ensuite incubées à 37°C pendant 2 h.

La CMI correspond à la plus petite concentration du produit qui ne produit pas de changement de coloration de la résazurine. La CMI de la vancomycine est déterminée par la même méthode. Les concentrations testées vont de 128 à 0,25 µg/ml

II. Résultats des tests de l'activité antibactérienne

Les résultats du criblage sur l'activité antibactérienne sont résumés dans le tableau 1

Tableau 1: CMI des dérivés quinoléiques testés

	Concentration minimale inhibitrice ($\mu\text{g/ml}$)		
	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>S. aureus</i> résistant à la méthicilline ATCC 43300	<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228
1a	512	>512	512
2a	>512	>512	>512
2c	>512	>512	>512
1c	>512	>512	>512
2b	512	512	512
3a	>512	>512	512
Vancomycine	2	2	4

Comme présenté dans le tableau ci-dessus, les dérivés de l'acide 1,2-dihydro-2-oxo-quinoléine-4carboxylique ont montré une faible activité antibactérienne en comparaison avec le produit de référence dont la CMI est 2 $\mu\text{g/ml}$ sur les souches sensibles et de 4 $\mu\text{g/ml}$ sur la résistante.

Tous nos produits ont des CMI ≥ 512 $\mu\text{g/ml}$ même sur les 2 souches sensibles.

Malgré les résultats très moyens obtenus, une tentative d'étude de relations structure activité pourrait orienter notre synthèse vers des molécules plus actives.

III. Relations Structure-Activité : RSA

De tous les produits testés, c'est le **2b** qui a donné la meilleure activité antibactérienne avec une CMI de 512 µg/ml. En effet c'est le seul produit qui a inhibé la croissance de la souche résistante à 512 µg/ml.

De même on remarque que $CMI(2b) < CMI(2a) < CMI(2c)$. Ces trois produits ne diffèrent que par leur substituant en position 6. Si on les classe par ordre d'activité décroissante, on aura le produit substitué par un Cl est plus actif que le non substitué qui est plus actif que le substitué par un Br en position 6.

Cette observation nous mène à conclure que le chlore améliore l'activité de cette série de molécules tandis que le brome est défavorable à leur effet antibactérien.

De plus le produit **1a** qui porte une chaîne latérale méthyl est plus actif sur les souches sensibles que le produit **2a** qui porte une chaîne éthyle. La chaîne méthyl serait donc plus intéressante que la chaîne éthyle pour l'activité antibactérienne.

Enfin, selon la CMI du produit **3a** (>512 µg/ml pour les 3 souches testées) la fonction amide est défavorable à l'effet antibiotique de la série chimique étudiée.

Conclusion

Nous avons préparé **14** dérivés de l'acide 1;2-dihydro-2-oxo-quinoléine-4carboxylique avec de très bon rendement ; par 2 étapes de synthèse :

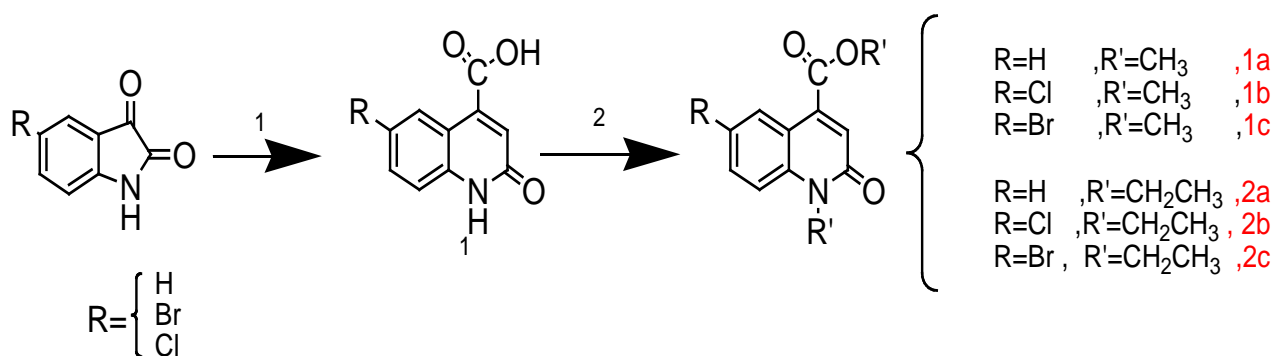
La première qui est une condensation de l'isatine avec l'acide malonique dans l'acide acétique pour obtenir le motif de la 2-quinolone. La deuxième étape est une catalyse par transfert de phase conduisant simultanément à une alkylation et estérification du produit condensé.

L'obtention d'une chaîne amide en position 4 a nécessité une étape intermédiaire qui est la chloration par SOCl_2 .

L'étude antibactérienne et la tentative de relations structure-activité menées sur 6 des produits préparés ont montré que le chlore en position 6 du motif quinolonique ainsi que la chaîne latérale méthyle sont favorables à l'activité biologique choisie.

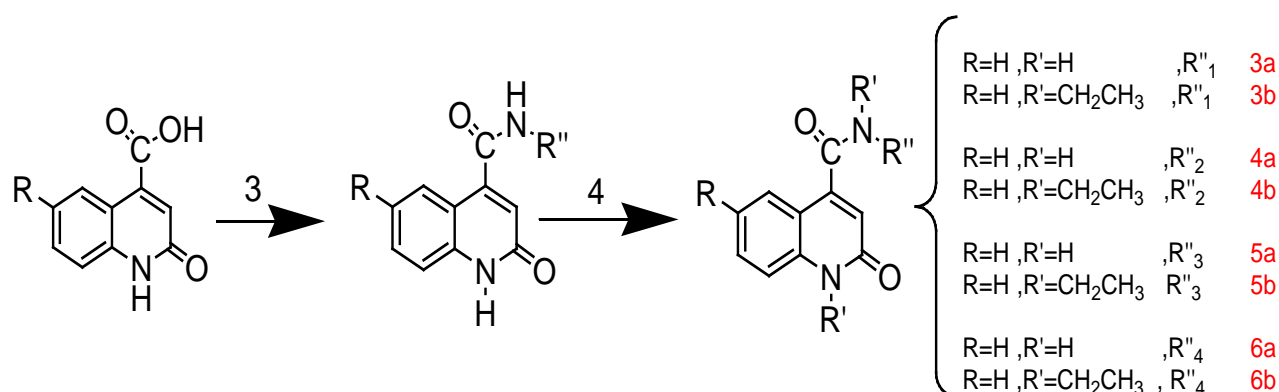
Schéma générale

Schéma général des synthèses



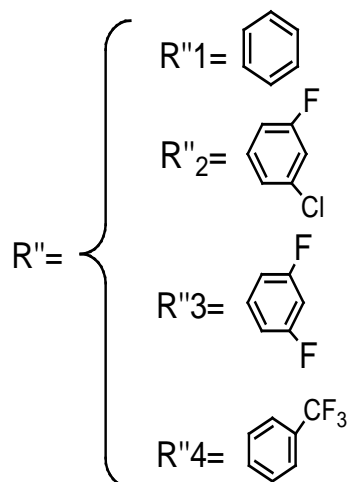
1: CH_3COOH / CH_3COONa
 $T=140\text{ C}^\circ, 24h$

2: $R'-I / DMF / K_2CO_3$
 CTP / agitation 2h



3: $R''-NH_2$
 chloroforme / 2h

4: $R'-I / DMF / K_2CO_3$
 CTP / agitation 2h



Annexes

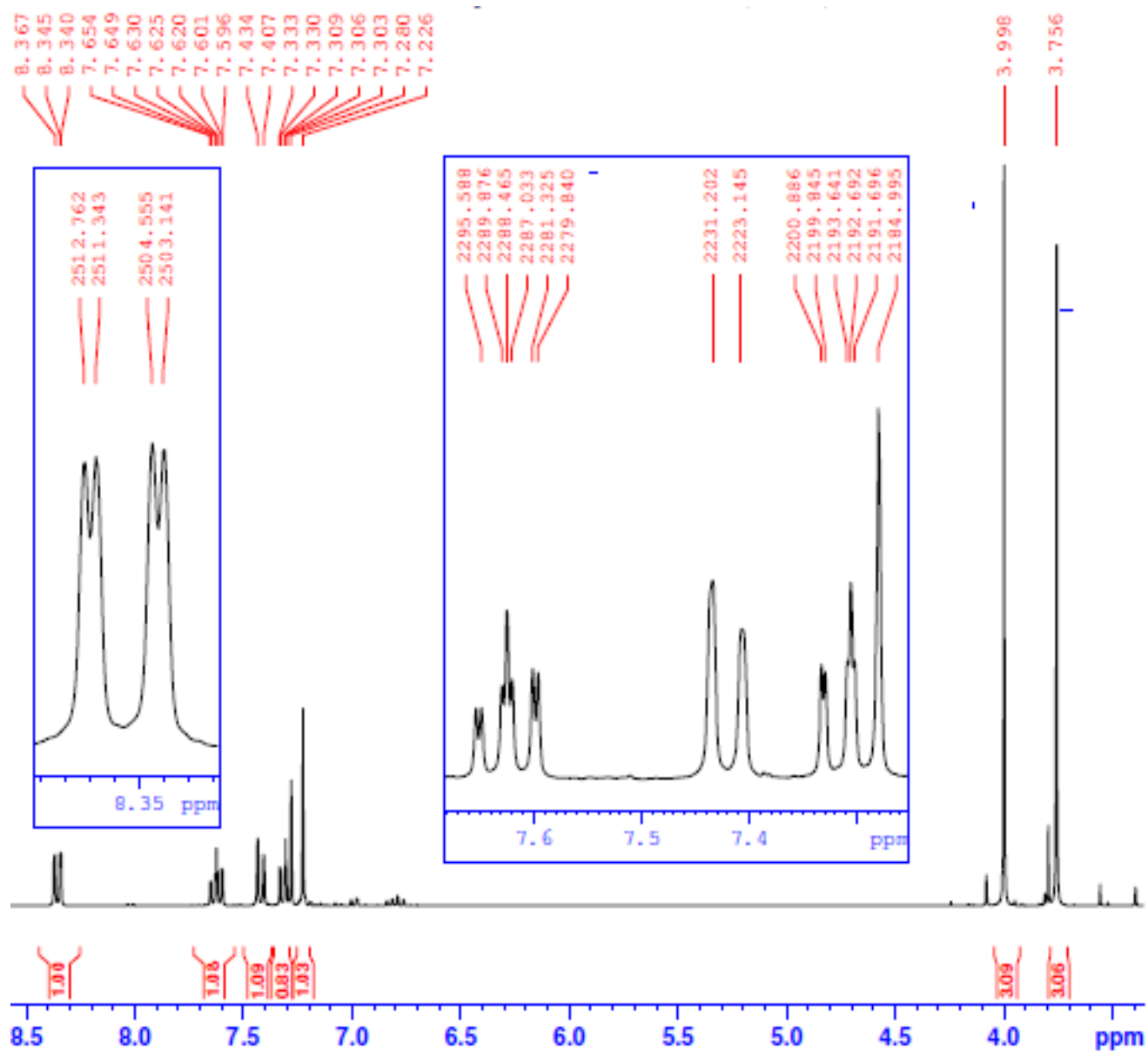
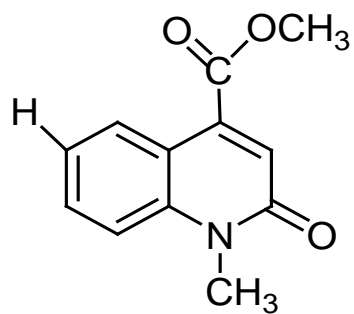


Figure 17 : Spectre de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-}d_6$; 300MHz) du composé **1a**

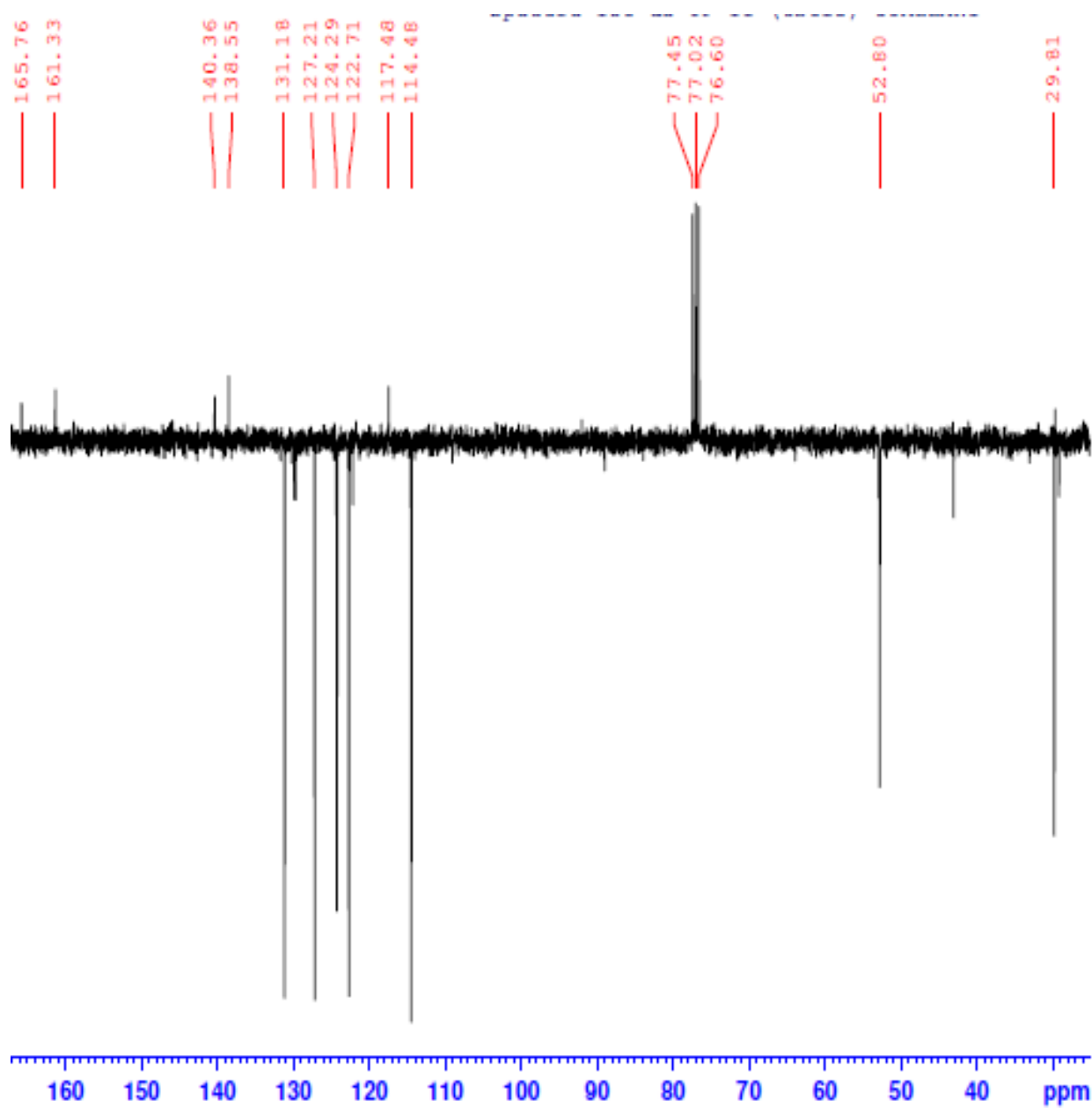


Figure 18 : Spectre de RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$; 300MHz) du composé **1a**

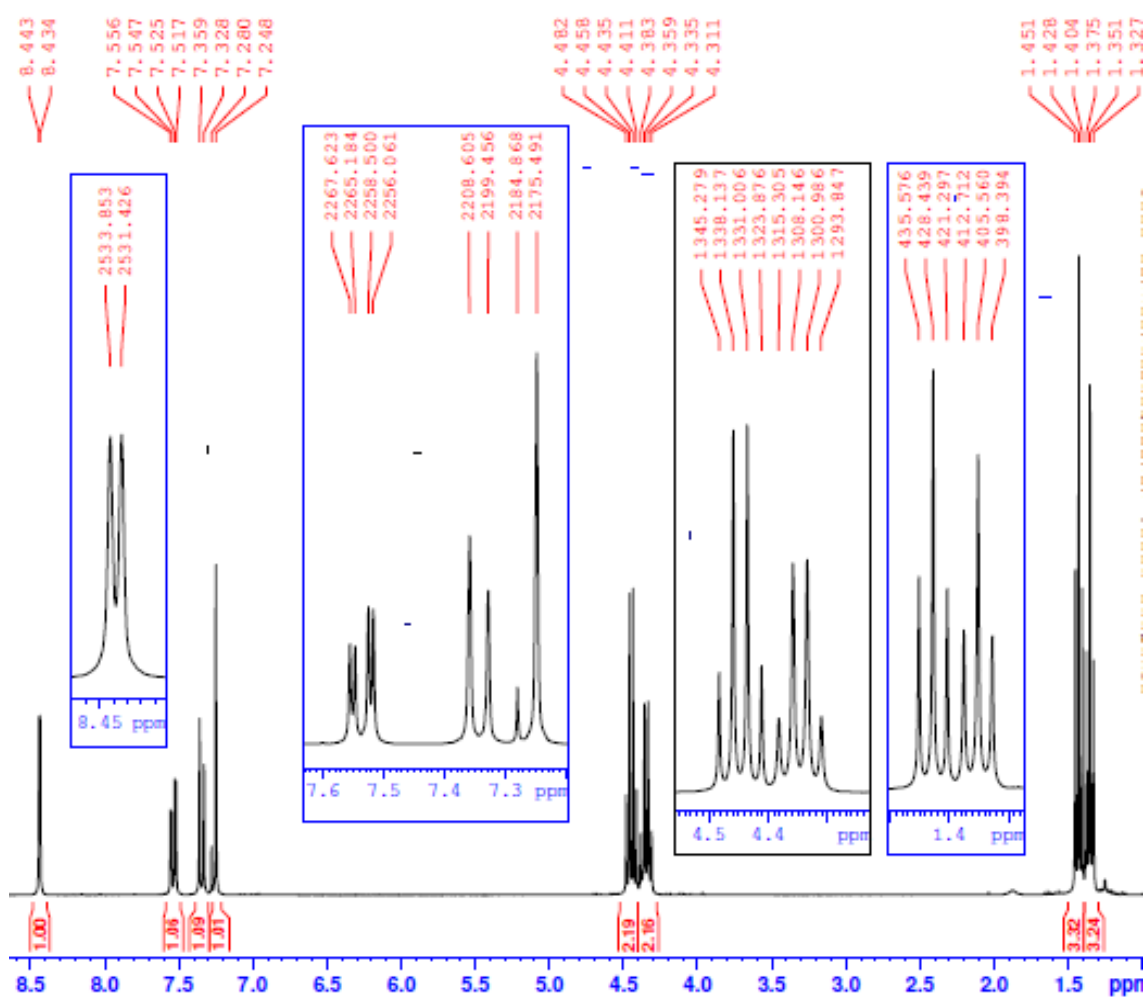
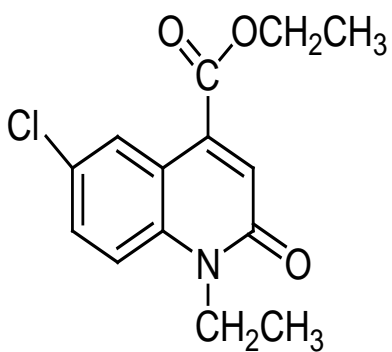


Figure 19 : Spectre de RMN¹H (CDCl₃-d₆; 300MHz) du composé **2b**

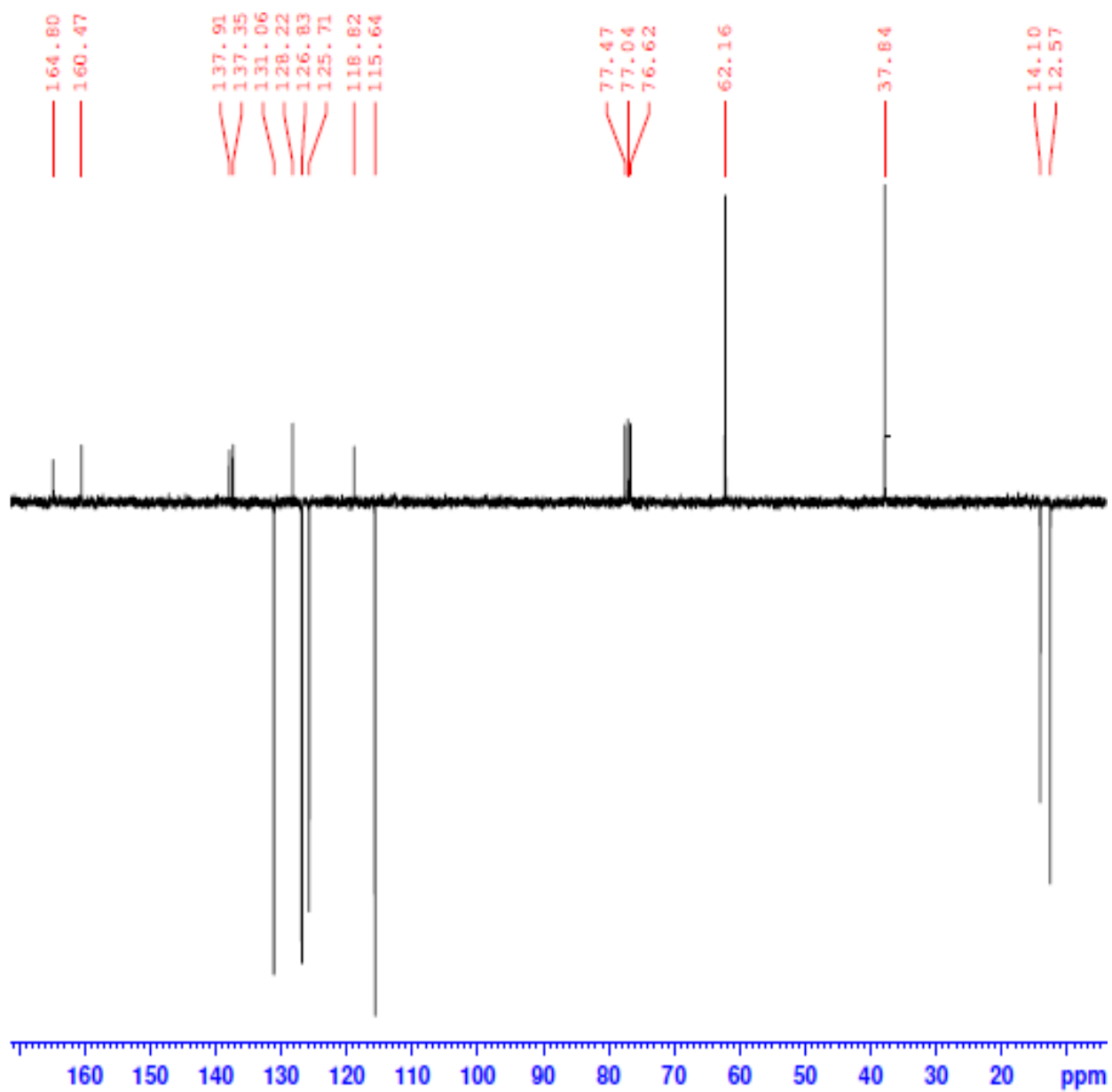


Figure 20 : Spectre de RMN^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-}d_6$; 300MHz) du composé **2b**

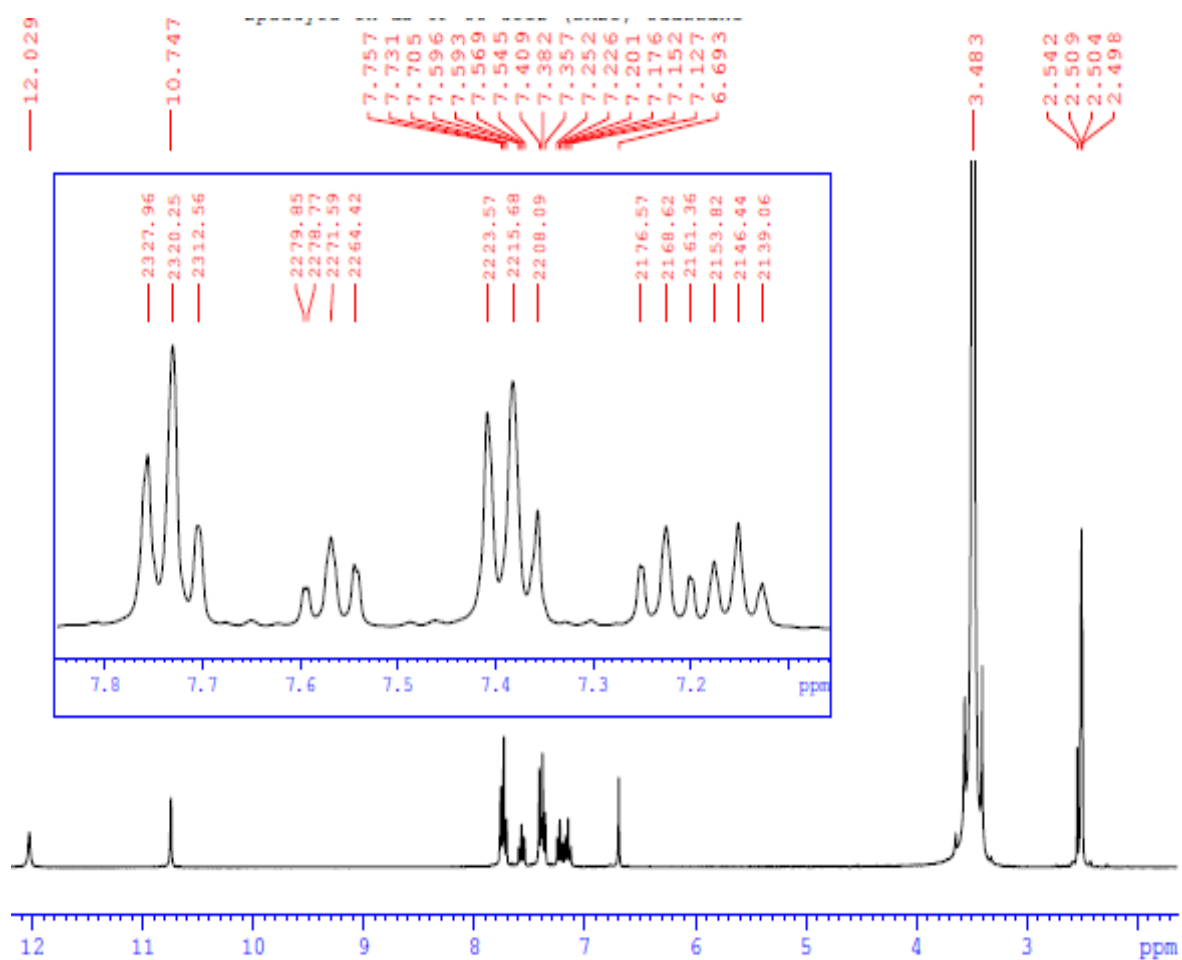
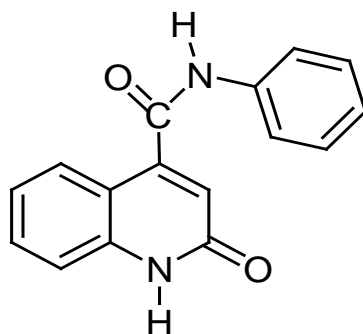


Figure 21 : Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé **3a**

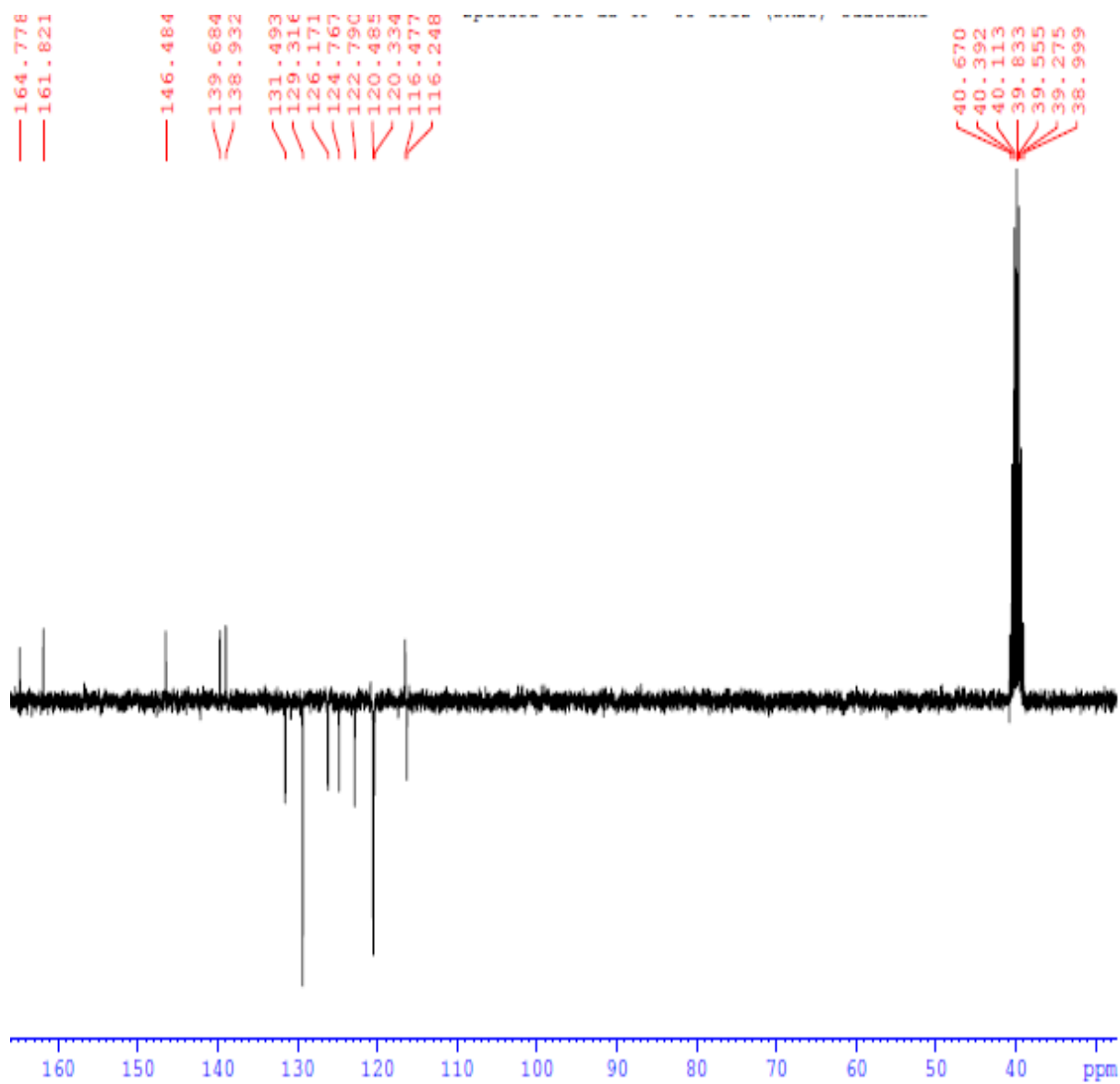


Figure 21 : Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé **3a**

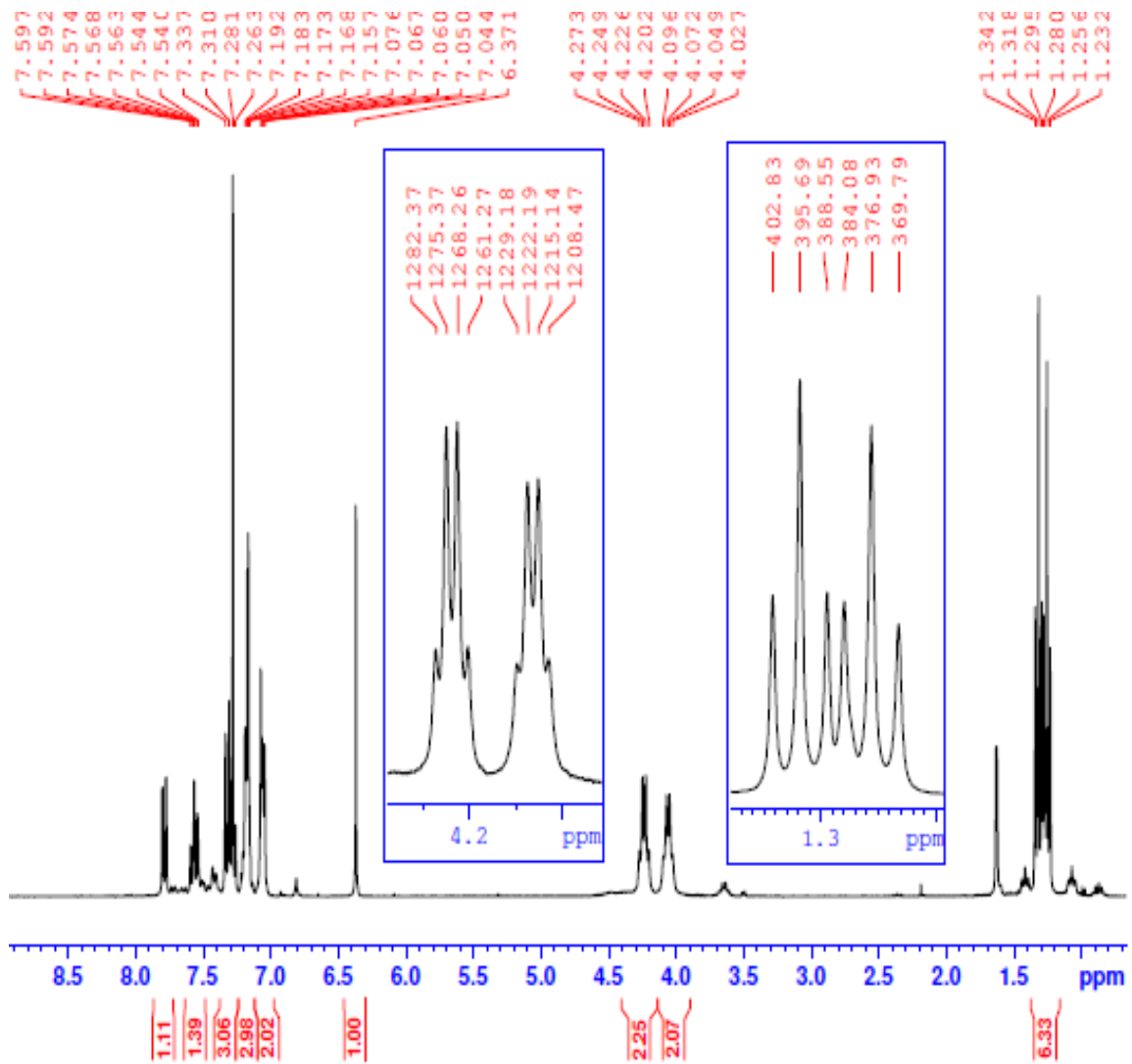
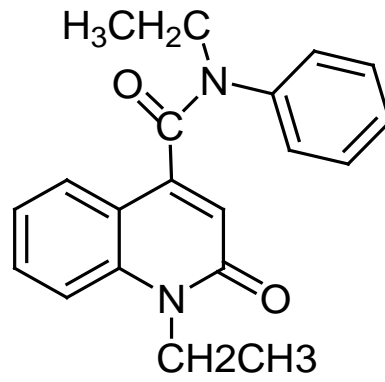


Figure 22 : Spectre de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$; 300MHz) du composé **3b**

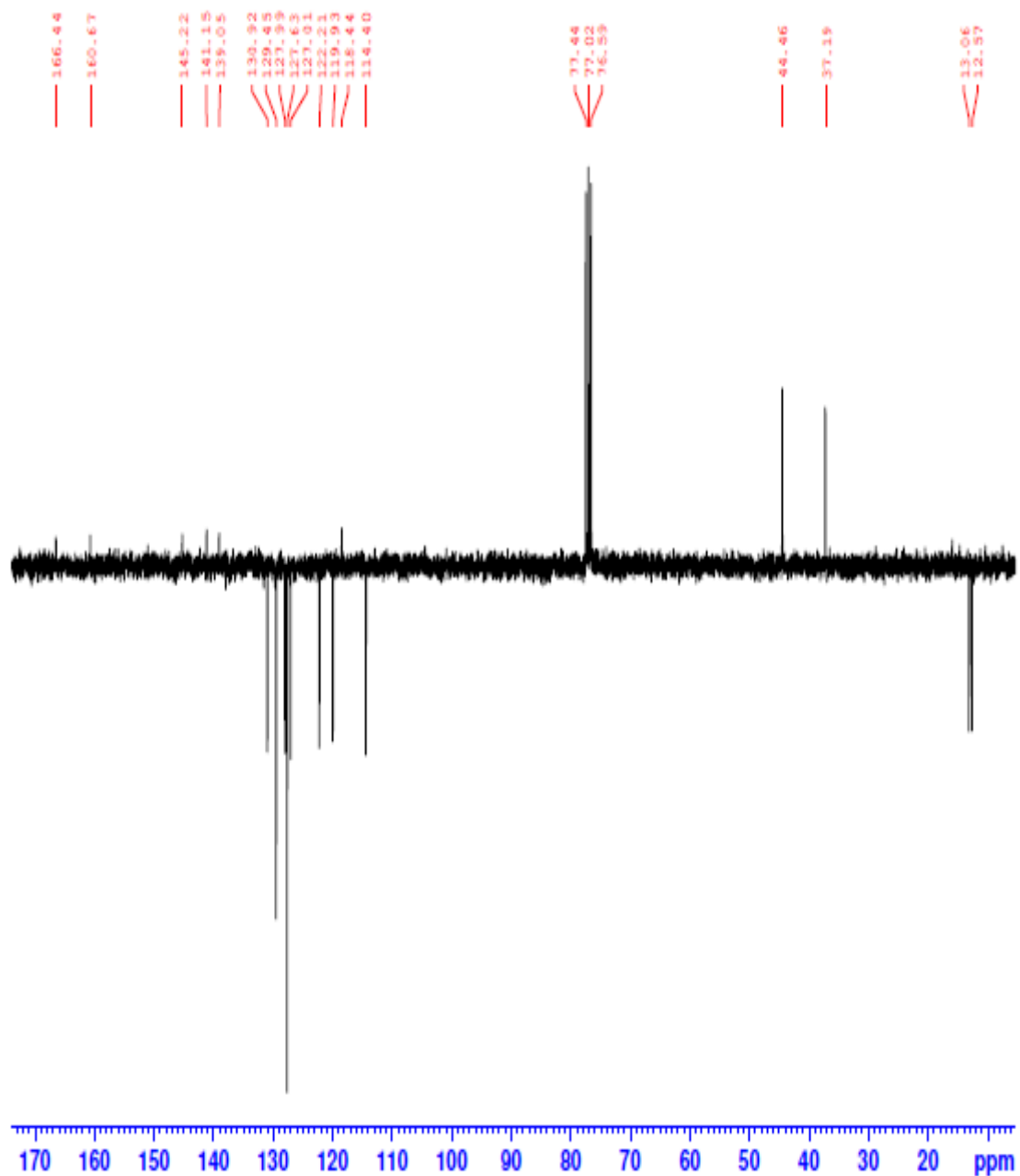


Figure 23 : Spectre de RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-}d_6$; 300MHz) du composé **3b**

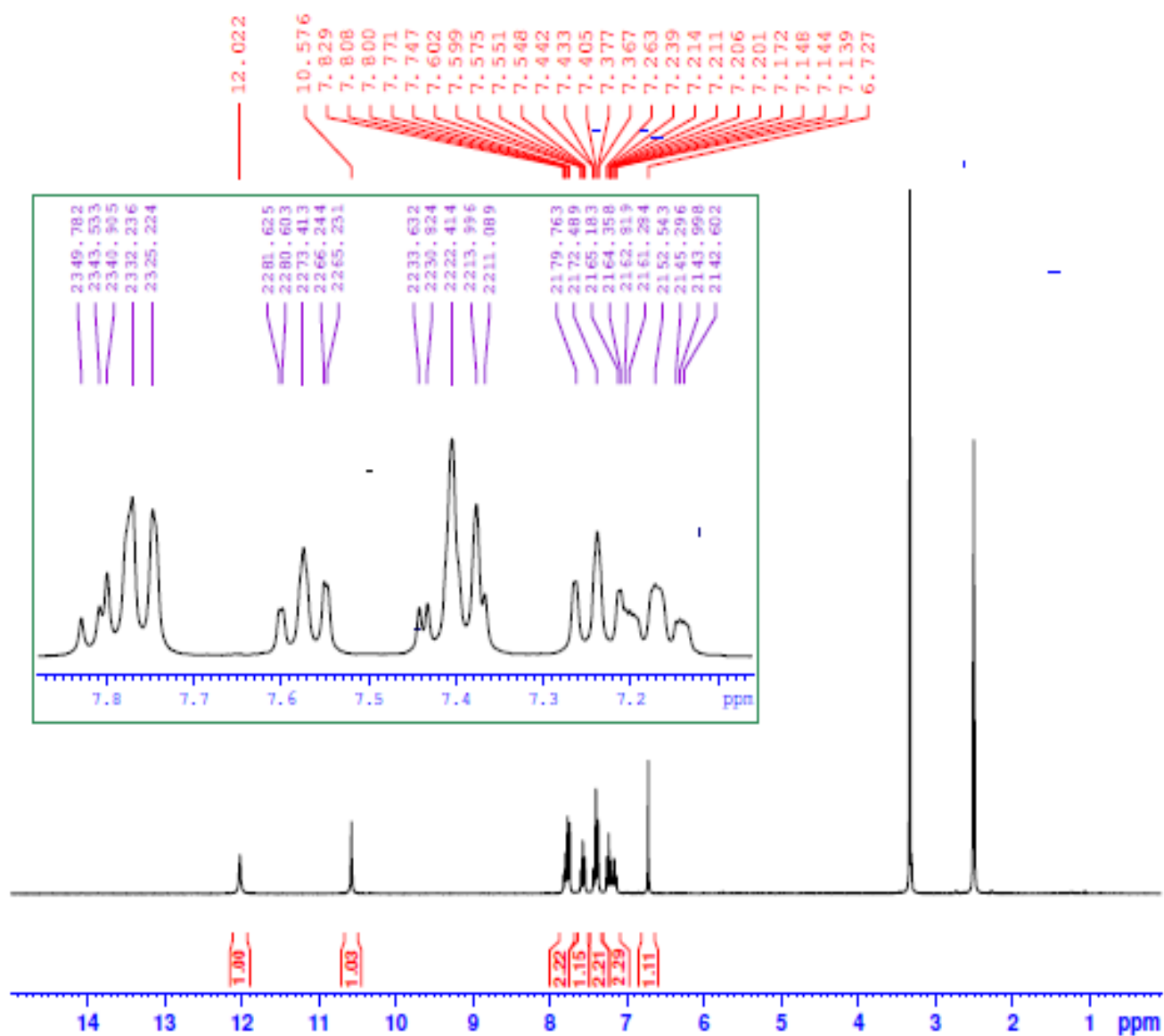
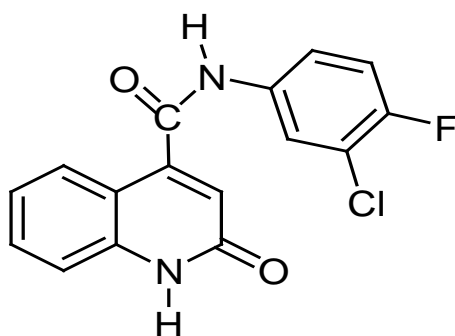


Figure 24 : Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé **5a**

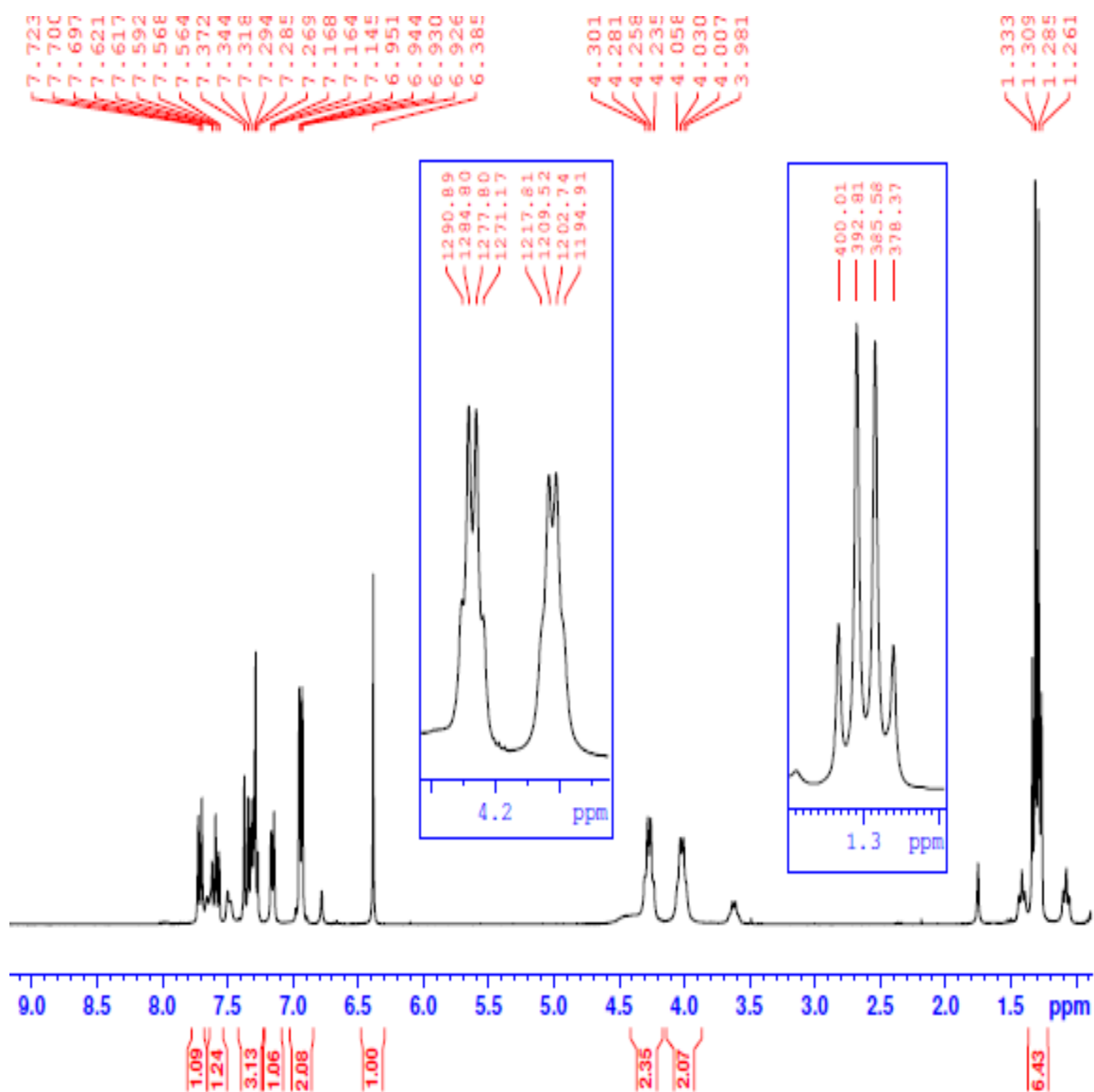
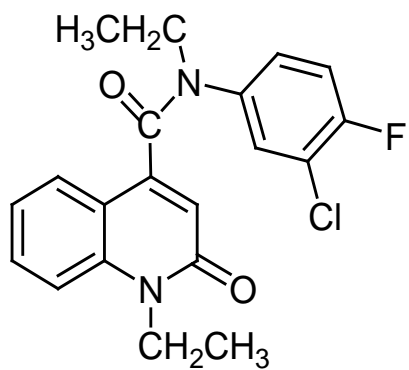


Figure 25 : Spectre de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-}d_6$; 300MHz) du composé **5b**

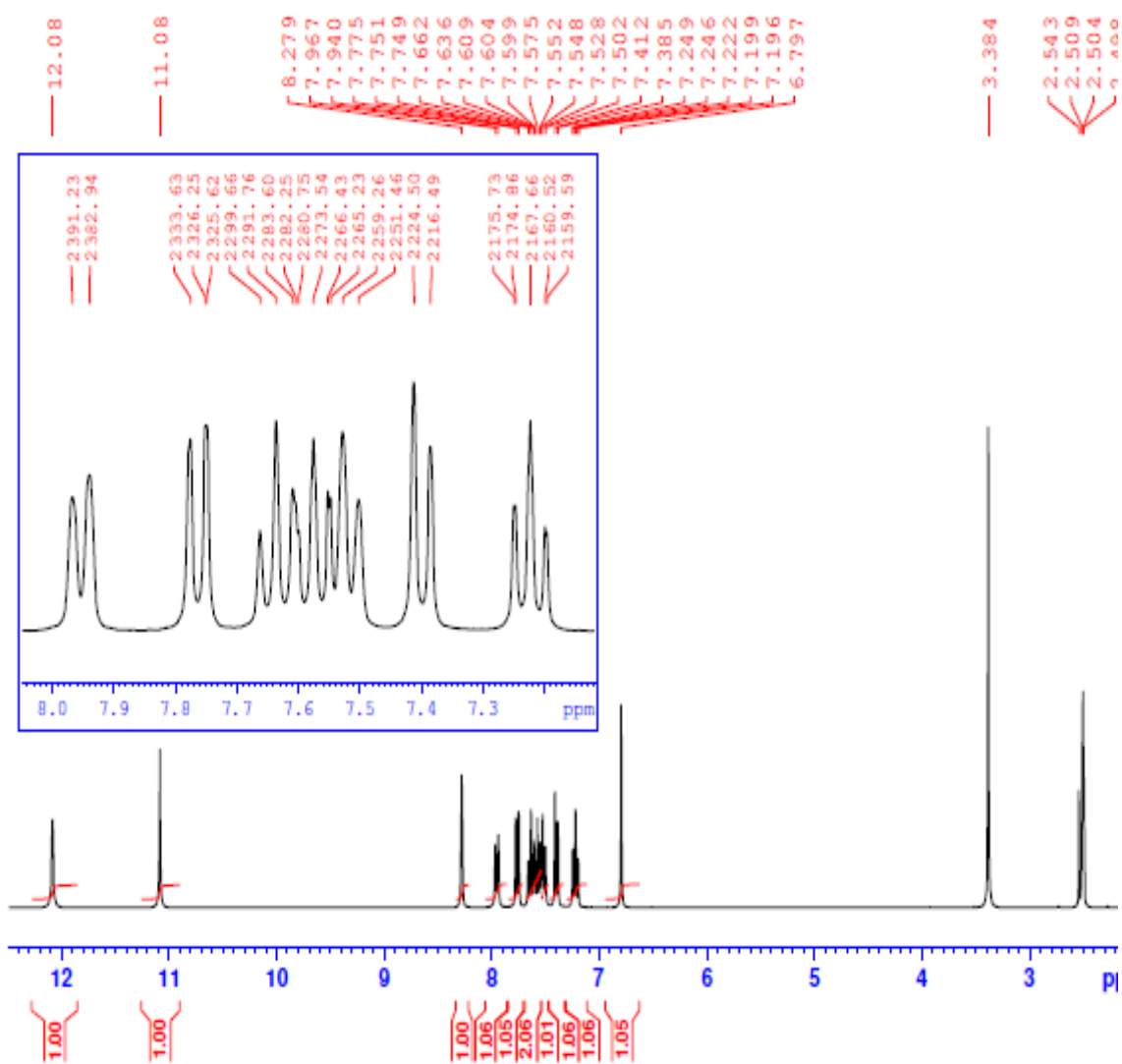
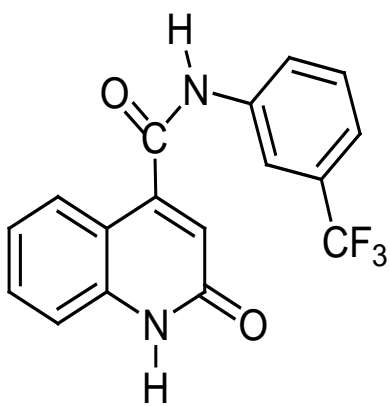


Figure 26 : Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 300MHz) du composé **6a**

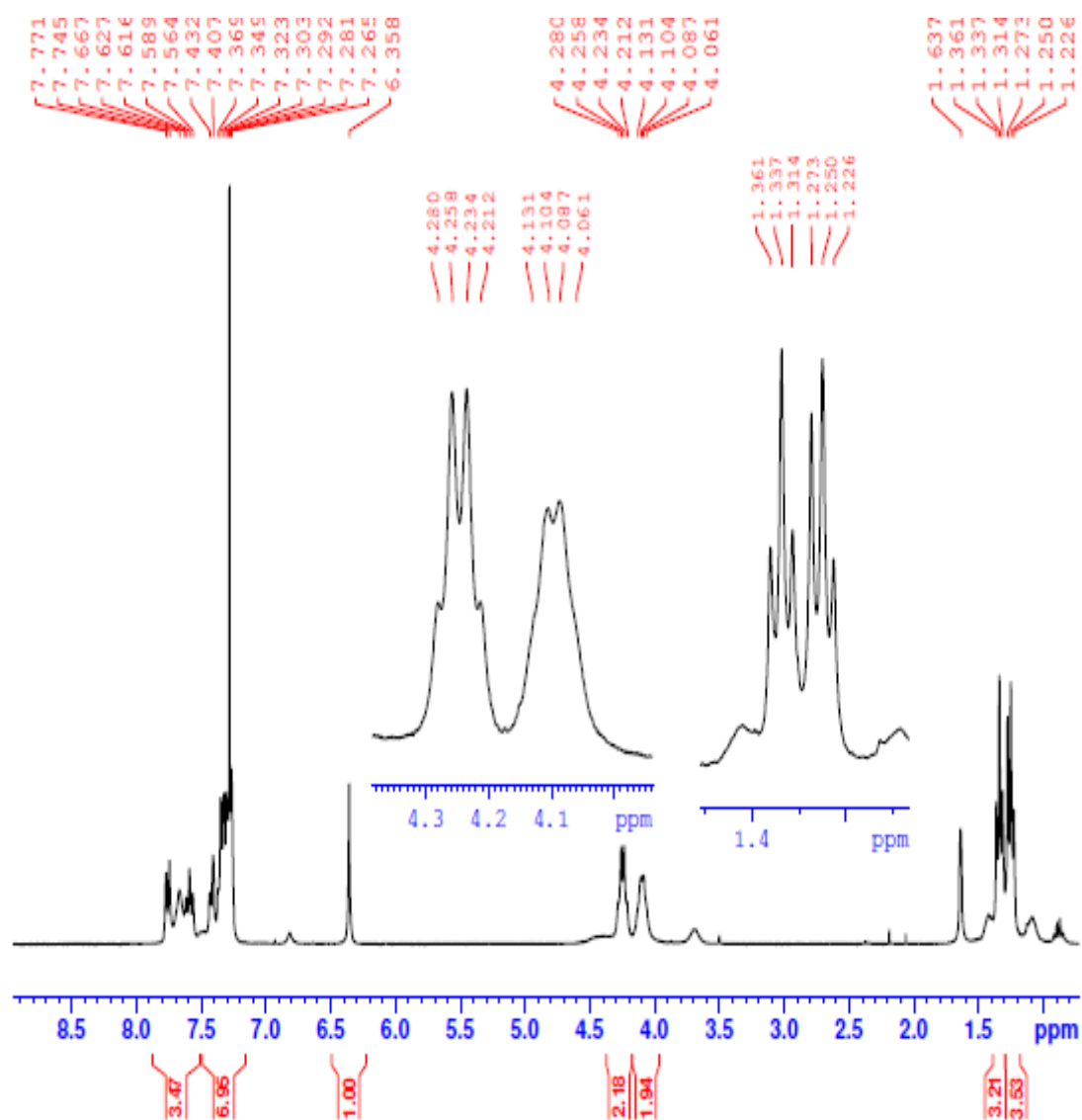
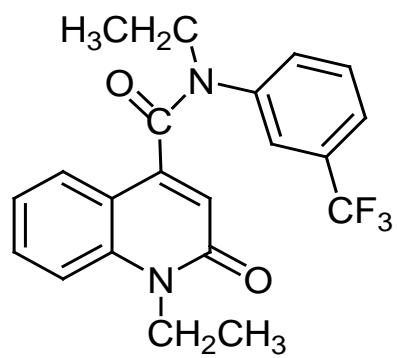


Figure 27 : Spectre de RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3\text{-}d_6$; 300MHz) du composé 6

Références:

- [1] A. Bousquet-melou, “Quelle voie d’administration des antibiotiques choisir ?,” no. December 2010, 2015.
- [2] S. Barela, R. Segalb, and J. Yashphe, “The antimicrobial activity of the essential oil from *Achilles fragran tissima*,” vol. 33, pp. 187–191, 1991.
- [3] R. Grande, T. B. Ministry, R. Foundation, and M. Service, “Special articles,” pp. 3–4, 1941.
- [4] T. Grignon, “NOTE TECHNIQUE No 11 SUR L’UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES EN PISCICULTURE,” no. 11, pp. 207–209.
- [5] G. S. Bisacchi, “Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded ‘Discovery Story ,’” 2015.
- [6] M. M. Beaume, M. A. Cherkaoui, M. A. Fischer, M. D. Martins, M. K. Pedro-ramos-, and M. C. Poggia, “Des bactéries et des hommes.”
- [7] M. Le Orla-jensen, “LA CLASSIFICATION DES BACTERIES To cite this version :,” 1924.
- [8] N. Pelletier and B. La Scola, “Détection moléculaire et immunologique des bactéries dans le cadre du bioterrorisme,” vol. 40, pp. 506–516, 2010.
- [9] B. Uysal, F. Sozmen, E. O. Kose, and I. Gokhan, “Natural Product Research : Formerly Natural Product Letters Solvent-free microwave extraction and hydrodistillation of essential oils from endemic *Origanum husnucanbaseri* H . Duman , Aytaç & A . Duran : comparison of antibacterial activity and contents,” no. December, 2014.
- [10] A. H. R. El-seedi *et al.*, “Chemical Composition and Repellency of Essential Oils from Four Medicinal Plants Against *Ixodes ricinus* Nymphs (Acari : Ixodidae) Chemical Composition and Repellency of Essential Oils From Four Medicinal Plants Against *Ixodes ricinus* Nymphs (Acari : Ixodidae),” vol. 49, no. 5, pp. 1067–1075.
- [11] D. Tardif, J. Cavallo, and I. Ternois, “Sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia coli* isolés d ’ infections urinaires communautaires,” vol. 40, pp. 555–559, 2010.
- [12] “Bacterio3an19-Resistance_Atb_2.Pdf.” .
- [13] A. M. Emmerson and A. M. Jones, “The quinolones : decades of development and use,” pp. 13–20, 2003.
- [14] D. E. King *et al.*, “New Classification and Update on the Quinolone Antibiotics,” vol. 61, no. 9, pp. 1–7, 2016.
- [15] O. Tabarrini, V. Cecchetti, A. Fravolini, G. Nocentini, A. Barzi, and S. Sabatini, “Design and Synthesis of Modified Quinolones as Antitumoral Acridones 1,” pp. 2136–2144, 1999.
- [16] S. L. Clarke and G. P. Mcglacken, “Access to tri fl uoromethylated 4-alkoxy-2-pyrones , pyridones and quinolones,” vol. 71, pp. 2906–2913, 2015.
- [17] J. Fernando, M. Silva, S. J. Garden, and A. C. Pinto, “1 The chemistry of

- isatins: a review from 1975 to 1999,” no. October 2000, pp. 1–141, 1999.
- [18] M. Seck, X. Franck, R. Hocquemiller, and B. Figad, “Synthesis of substituted quinolines by iron-catalyzed coupling reactions between chloroenynes and Grignard reagents,” vol. 45, pp. 1881–1884, 2004.
- [19] A. Adjou, “Synthèse de 2-hétéroarylbenzimidazoles à visée anti-infectieuse par application de la réaction de Phillips,” vol. 11, pp. 40–51, 2010.
- [20] I. Fur, O. Chemie, and D. E. R. U. Mmchen, “No Title,” vol. 2, no. 10, 1963



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



Nom et prénom: CHFIRA Imane

Année Universitaire : 2016/2017

Titre: Synthèse de nouveaux dérivés de l'acide 1,2-dihydro-2-oxo-quinoléine-4-carboxylique - Etude de leur activité antibiotique

Résumé

Dans ce travail, nous avons préparé de nouveaux dérivés de l'acide 1,2-dihydro-2-oxo-quinoléine-4-carboxylique diversement substitués par condensation de l'isatine et de l'acide malonique puis alkylation-estérification dans les conditions de la catalyse par transfert de phase.

Les structures des différents produits ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques RMN ^1H , et RMN ^{13}C . Les études théoriques confirment que ces réactions sont préférentiellement concertées et correspondent bien aux structures d'analyses.

Dans l'objectif d'étudier l'effet de l'estérification de l'acide, et la substitution en position 6 de la 2-quinolone ainsi que la nature de la chaîne latérale sur l'activité antibactérienne ; certains de ces produits ont été testés sur deux souches bactériennes sensibles et sur une résistante afin d'évaluer leur pouvoir antibiotique.

D'après les résultats des tests biologiques obtenus; la chaîne latérale méthyle s'est avérée plus active que la chaîne éthyle, la substitution par le chlore en position 6 a amélioré l'activité antibactérienne tandis que le brome a entraîné sa diminution. La fonction amide en position 4 de la 2-quinolone s'est avérée défavorable à l'effet antibiotique de la série étudiée.

Mots clés : quinoléine /N-alkylation /activité antibactérienne/la résistance /RSA /CTP