كلية العلوم و التقنيات فاس
ⵜⴰⵖⵉⵡⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⵎⴰⵙⵙⴰⵏⵉⵏ ⴷ ⵜⵙⵏⵉⵅⵉⵜⵉⵏ
Faculté des Sciences et Techniques de Fès

جامعة سيدي محمد بن عبد الله
ⵜⴰⵙⴷⴰⵡⵉⵜ ⵙⵉⴷⵉ ⵎⵓⵃⵎⵎⴰⴷ ⴱⵏ ⵄⴰⴱⴷⵍⵍⴰⵀ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Année Universitaire : 2017-2018

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 hétérocycles dérivant de l'acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoléine-4 carboxylique à visée therapeutique

Présenté par: KORZA LOUBNA

Encadré par: *Pr. A. KANDRI RODI*

Soutenu Le 12 juin 2018 devant le jury composé de:

Pr. A. KANDRI RODI

Pr. ELH LAMCHARFI

Pr. S SABIR

Stage effectué au : Laboratoire de Chimie Organique Appliquée de la FST Fès.

Faculté des Sciences et Techniques - Fès. B.P. 2202 – Route d'Imouzzer. FES. ☎ 212 (0) 5 35 60 29 53 Fax : 212 (0) 5 35 60 82 14

كلية العلوم و التقنيات فاس
ⵜⴰⵖⵉⵡⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⵎⴰⵙⵙⴰⵏⵉⵏ ⴷ ⵜⵙⵏⵉⵅⵉⵜⵉⵏ
Faculté des Sciences et Techniques de Fès

جامعة سيدي محمد بن عبد الله
ⵜⴰⵙⴷⴰⵡⵉⵜ ⵙⵉⴷⵉ ⵎⵓⵃⵎⵎⴰⴷ ⴱⵏ ⵄⴰⴱⴷⵍⵍⴰⵀ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

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

Nom et prénom: KORZA LOUBNA

Année Universitaire : 2017/2018

Titre : Synthèse de nouveaux hétérocycles dérivant de l'acide 1,2-dihydro-2-oxo-quinoléine-4-carboxylique à visée thérapeutique

Résumé

Vu leurs propriétés pharmacologiques, leur efficacité thérapeutique ainsi que leur grande diversité d'application, une série de dérivés de la quinoléine a été synthétisée.

Les dérivés de l'acide 2-oxo-l, 2-dihydroquinoléine -4-carboxylique ont été obtenus avec de très bons rendements par une réaction de cyclo-condensation à partir de l'isatine et de l'acide malonique. Une protection de la fonction acide a été effectué par estérifications, en effet trois esters sont préparées et sur chaque ester on a réalisées quatre réactions d'alkylations différents par (le bromo acetate d'ethyle, le bromure de propargyle, le bromure d'allyle et l'iodure de méthyle) dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. Les produits attendus sont obtenus avec bons rendement et leurs structures ont été identifiées par des méthodes spectroscopiques usuelles: RMN ^{1}H, RMN ^{13}C.

Vu l'intérêt des dérivés du noyau quinoliéne antimicrobienne, nous avons testé l'activité antibactérienne des produits synthétisées sur deux souches (*Staphylococcus aureus* et *E.Coli*).

En fin une réaction de cycloaddition 1,3 dipolaires effectue par méthode thermique aboutie a deux régioisoméres (1,4 et 1,5) ont été confirmées par **RMN ^{1}H et RMN ^{13}C.**

Mots clés : quinoléine / RMN / activité antibactérienne

Remerciements

Au terme de ce travail, je saisie l'occasion pour exprimer mes profondes gratitudes et vifs remerciements à ***Mr. Pr. A. BENTAMA*** chef du laboratoire de Chimie Organique Appliquée de la faculté des sciences et techniques de Fès, qui m'a permis d'accomplir mon stage au sein de ce laboratoire.

Je souhaite remercier tout particulièrement mon encadrante ***Pr. A. KANDRI RODI***, pour ses remarques, ses efforts considérables et le temps qu'elle a consacré pour moi. J'ai trouvé auprès de vous le conseil et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Je tiens à exprimer mon profond respect et remerciement à ***Pr. Y. KANDRI RODI***, pour ses conseils judicieux, ses recommandations précieuses et son encadrement exemplaire. J'ai eu le plus grand plaisir de travailler sous votre direction.

J'adresse mes plus vifs remerciements **aux membres du jury** ***: Pr. ELH LAMCHARFI*** *et* ***Pr. S SABIR*** pour avoir accepté de juger mon travail.

Je remercie également:

Mr. YASSIR FILALI BABA et ***Mme. SONIA HAYANI*** pour le suivi attentif apporté à mon travail ainsi que pour ses explications inestimables.

Je tenais à remercier :

Toute l'équipe du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée en particulier ***Mr. ZWITINI AYMAN*** et ***Mr. ALI EL JANATI*** pour leurs soutiens et leurs aides.

Sommaire

Remerciements

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des Schémas

Liste des Tableaux

Introduction générale 1

Chapitre 1 : Partie bibliographique

I. Intérêt biologique de la quinoléine et ses dérivés 3

II. Méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine 10

1) À partir d'arylamine et du composé 1,3-dicarbonylé 10

a) Synthèse de Combes. 10

b) Synthèse de Conrad-Limpach-Knorr. 11

2) À partir d'arylamine et du composé carbonylé α,β-insaturé. 12

a) Synthèse de Skraup. 12

3) À partir d'ortho-acylaniline et des composés carbonylés. 13

a) Synthèse de Friedländer 13

b) Synthèse de Pfitzinger 14

Conclusion 15

Chapitre 2 : Partie théorique

I. Résultats et discussion 17

1) Préparation de noyau de base 17

2) Réaction d'estérification 19

3) Action des halogénures d'alkyles sur l'ester 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate... 21

4) Réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire 30

a) Préparation de l'azoture de benzyle 30

b) Action de l'azoture de benzyle sur butyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2 dihydroquinoline - 4-carboxylate 31

Chapitre 3 : Partie biologique

I. Techniques d'études in vitro du pouvoir antimicrobien 36

1) Technique d'étude en vapeur 36

2) Technique d'étude sur milieu solide 36

3) Technique d'étude sur milieu liquide 37

II. Evaluation de l'activité antimicrobienne des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-4-carboxylique synthétisés 37

1) Mode opératoire 37

a) Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) 38

b) Détermination de la concentration minimale bactéricide (CMB) 38

2) Type des micro-organismes utilisés 38

3) Produits testés 38

4) Résultats et discussions 39

Chapitre 4 : Partie expérimentale

1) Préparation de noyau de base : 42

2) Réactions estérifications : 42

3) Réaction d'alkylation : 44

1) Réaction de cycloaddition 51

Conclusion et perspective 53

Liste des figures

Figure 1 : Dérivés de la quinoléine antimalariques naturels 4
Figure 2 : Dérivés de la quinoléine antimalariques synthétiques 5
Figure 3 : Dérivés de la quinoléine à activité antimicrobienne 5
Figure 4 : Dérivés de la quinoléine à activité antibiotique 6
Figure 5 : Famille de Fluoroquinolone à pouvoir antibiotique 6
Figure 6 : Dérivés de la famille de Fluoroquinolone les plus connus 7
Figure 7 : Nouvelle dérivé de la famille de Fluoroquinolone 7
Figure 8 : Exemple de dérivés quinoléiques comportant la fonction carboxamides a activité inhibitrice 8
Figure 9 : Dérivés quinoléiques possédant une fonction amine a activité analgésique 8
Figure 10 : Dérivés quinoléiques possédant une fonction anti-inflammatoire 9
Figure 11 : Composés quinoliéiques à activité antibactérienne 9
Figure 12 :Dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique et l'acides 2-alkoxyquinoléine-4-carboxyliques 9
Figure 13 : Spectre de RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **7**. 18
Figure 14 : Spectre de RMN ^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **7**. 19
Figure 15 : Spectre de RMN ^{1}H ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé **8**. 20
Figure 16 : Spectre de RMN ^{13}C ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé **8**. 21
Figure 17 : Spectre de RMN ^{1}H ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé **11**. 23
Figure 18 : Spectre de RMN ^{13}C ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé **11**. 24
Figure 19 : Spectre de RMN ^{1}H ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé **14**. 24
Figure 20 : Spectre de RMN ^{13}C ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé **14**. 25
Figure 21 : Spectre de RMN ^{1}H ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé **17**. 26
Figure 22 : Spectre de RMN ^{13}C ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé **17**. 27
Figure 23 : Spectre de RMN ^{1}H ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé **18**. 27
Figure 24 : Spectre de RMN ^{13}C ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé **18**. 28
Figure 25 : Spectre de RMN ^{1}H ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé **20**. 29
Figure 26 : Spectre de RMN ^{13}C ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé **20**. 30
Figure 27 : Spectre de RMN ^{1}H ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé **24**. 32
Figure 28 : Spectre de RMN ^{13}C ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé **24**. 33
Figure 29 : Spectre de RMN ^{1}H ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé **25**. 34
Figure 30 : Spectre de RMN ^{13}C ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé **25**. 34
Figure 31 : Composés testés biologiquement 39

Liste des Schémas

Schéma 1 : Objectif réactionnel général. 11
Schéma 2 : Schéma rétrosynthétique de la quinoléine 10
Schéma 3 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de Combes 11
Schéma 4 : Récapitulation de la synthèse de Combes 11
Schéma 5 : Mécanisme réactionnel de synthèse de Conrad-Limpack-Knorr 12
Schéma 6 : Récapitulation de la synthèse de Conrad-Limpack-Knorr 12
Schéma 7 : Mécanisme réactionnel de synthèse de Skraup 13
Schéma 8 : Récapitulation de la synthèse de Skraup 13
Schéma 9 : Mécanisme réactionnel de synthèse de Friedländer 14
Schéma 10 : Récapitulation de la synthèse de Friedländer 14
Schéma 11 : Mécanisme réactionnel de synthèse de Pfitzinger 15
Schéma 12 : L'acide 2-oxo-1,2 dihydro-quinoline-4-carboxylique 17
Schéma 13 : Synthèse de L'acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-4-carboxylique 17
Schéma 14 : Synthèse des esters -2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate 19
Schéma 15 : Alkylations sur les esters -2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate. 22
Schéma 16 : Réaction de Synthèse de l'azoture de benzyle. 30
Schéma 17 : Réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire 31

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Informations sur la quinine. 3
Tableau 3 : propriétés physiquo-chimiques l'acide 2-oxo-1,2 dihydro-quinoline-4-carboxylique..... 17
Tableau 4 : propriétés physiques et rendements des esters -2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate. 19
Tableau 5: propriétés physico-chimiques des produits d'alkylations. 22
Tableau 6 : propriétés physico-chimiques des produits de cycloaddition..... 31
Tableau 7: Résultats expérimentaux des produits testés. 39

Liste des abréviations

CH_2Cl_2	Dichlorométhane
R_f	Rapport frontal
Pf	Point de fusion
Rdt	Rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
ppm	partie par millions
DMSO-d6	Diméthylsulfoxyde deuterié
$CDCl_3$-d6	Chloroforme deuterié
BTBA	bromure de tétra-n-butylammonium
DMF	diméthylformamide.
TA	température ambiante.
éq	Équivalent.
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CMB	Concentration minimale bactericide
δ	déplacement chimique.
d	doublet
s	Singulet
m	multiplet

Introduction générale

La synthèse d'hétérocycles fonctionnalisés a été, depuis plusieurs années, l'une des préoccupations des chimistes organiciens dans la recherche des molécules susceptibles de trouver des applications dans des domaines diverses tels que le domaine pharmaceutique, biologique et/ou industriel. Un certain nombre de composés comportant principalement des hétérocycles contenant l'atome d'azote tel que le noyau Quinoléique et ses dérivés représentent une classe importante de composés qu'on retrouve dans une grande variété de composés bioactifs naturels, et aussi dans les produits synthétiques à utilité démontrée tel que les produits pharmaceutiques et autres agrochimiques.

Dans ce cadre notre laboratoire, « Laboratoire de Chimie Organique Appliquée » a développé depuis quelques années un axe de recherche consacré principalement à la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux produits à base de noyau quinoléine.

Dans ce contexte, nous allons consacrer la première partie de ce mémoire aux travaux antérieurs sur les dérivés quinoléiques à savoir leurs activités biologiques et les différentes méthodes de synthèse. Puis nous allons préparer quelques dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-4-carboxylique en trois étapes: La première sert à la préparation de noyau de base, la deuxième consiste à l'estérification de la fonction acide, tandis que la troisième étape s'agit de l'alkylation de l'atome d'azote dans des conditions de la catalyse par transfert de phase. Ainsi nous allons tester l'effet antibactériens des produits obtenus afin d'évaluer la relation structure-activité qui mène à déterminer l'effet de certaines substitutions du motif sur l'activité antimicrobienne.

En quatrième étape une réaction de cycloaddition 1, 3 dipolaire sera réalisé par méthode thermique.

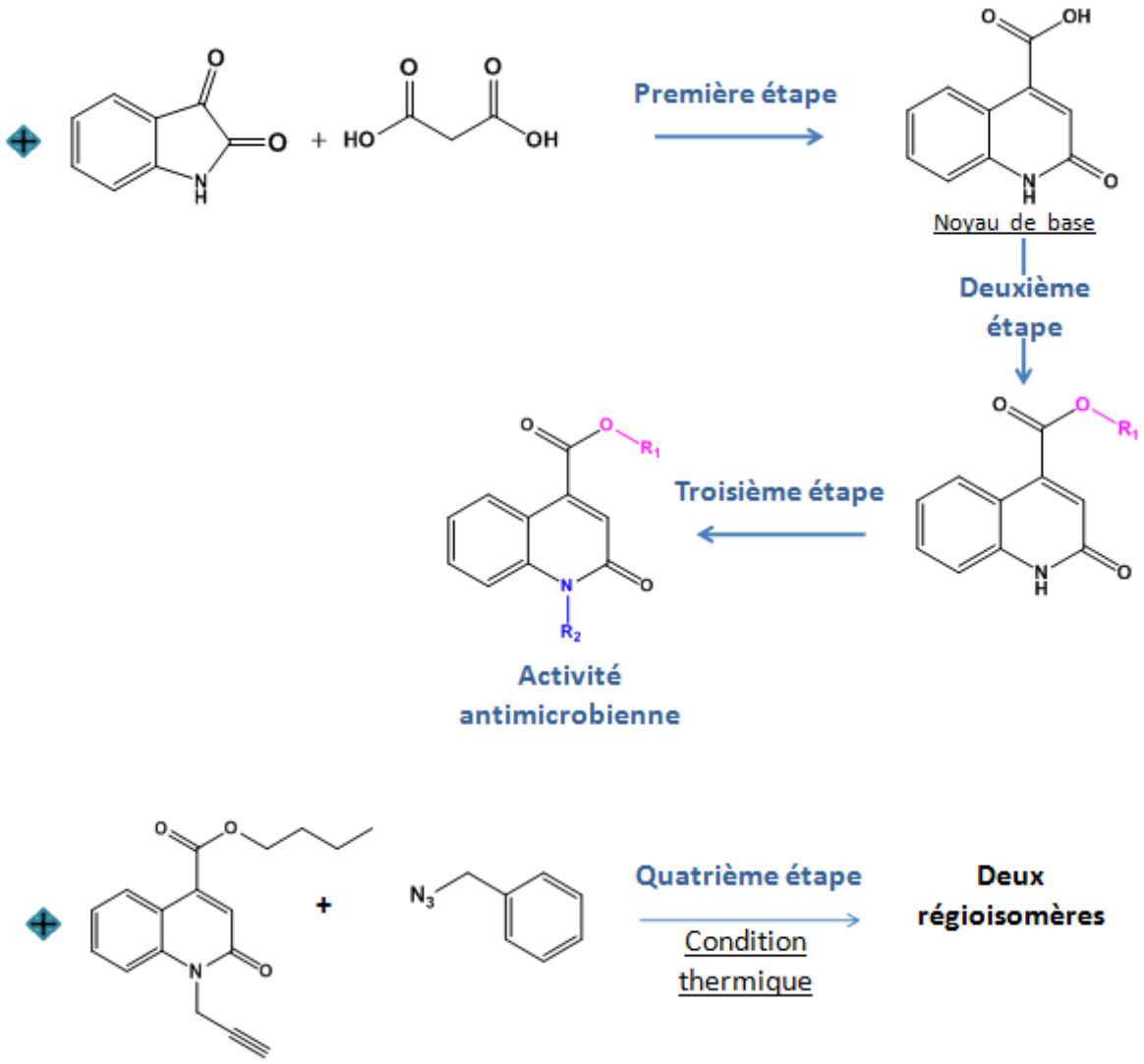


Schéma 1: Objectif réactionnel général.

Chapitre 1

Partie Bibliographique

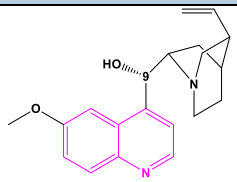
I. Intérêt biologique de la quinoléine et ses dérivés

Les alcaloïdes comportant le noyau quinoléique, sont moins répandus dans la nature comparés avec d'autres alcaloïdes (isoquinoléine et tétrahydroisoquinoléine). Ce fait ne diminue nullement la grande importance liée à ces composés dans plusieurs domaines notamment en thérapeutique et biologique [1].

La quinoléine, extraite du goudron de houille, est une base organique, dont le motif résulte de la juxtaposition d'un noyau pyridinique et d'un noyau benzénique, et certains de leurs dérivés naturels ont montré un profil pharmacologique favorable et un pouvoir bactéricide confirmé sur des souches sensibles. D'autres, ont trouvé leurs applications dans divers domaines comme: herbicides, colorants, antimalariques, antihépatites, antitumoraux, antifongiques, les activités anti-inflammatoires, antibactériennes, immuno-modulatrice, les effets sur le système nerveux central et autres ont été également prouvées. D'autre part, les propriétés chimiques des dérivés quinoléiques ont été exploitées aussi bien dans le domaine de la synthèse organique que dans l'industrie.

La quinine : introduite en Europe en 1643, elle est la plus ancienne et la plus connue des dérivés de la quinoléine, c'est un alcaloïde naturel extrait de l'écorce d'un arbuste d'Amérique de sud : le quinquina jaune ou Cinchona Succiruba (Rubiaceae) , Ce principe actif extrait représente le médicament le plus utilisé pour la prévention du paludisme (le traitement de la malaria) [2], aussi que **La quinidine 2 :** son énantiomère de configuration 9S qui possède les mêmes propriétés pharmacologiques.

Tableau 1 : Informations sur la quinine.

Alcaloïde	Structure	Isolation du composé pur	Détermination de la structure	Configuration absolue	Synthèse
Quinine		**1820** Pelletier & Cavantou	**1908** Rabe	**1944** Prelog & zalàn	**1944** Woodward & Doering

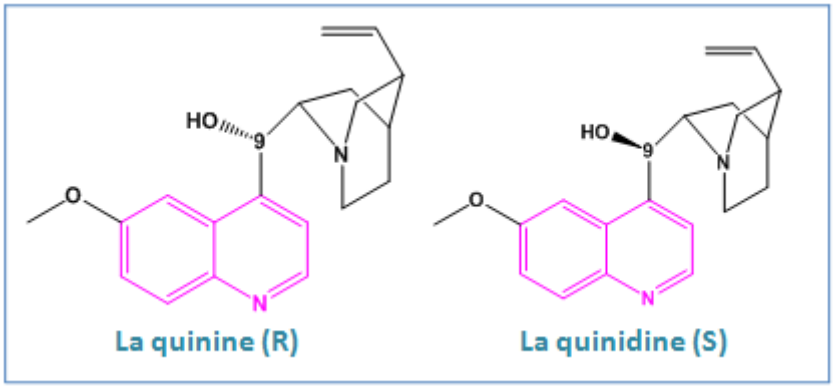


Figure 1 : Dérivés de la quinoléine antimalariques naturels

La quinine peut entraîner des effets secondaires considérables, des nausées et des maux de tête jusqu'à la perte de vue, la perte d'ouïe, l'hypotension, l'hypoglycémie, etc. Son utilisation devient donc de moins en moins fréquente grâce au développement des médicaments plus efficaces et moins toxiques, tels que [3] :

La chloroquine : le premier antipaludique synthétique, a été mis sur le marché en 1949. Résultant d'une modification de la structure de la quinine. Ce médicament est utilisé pour la prévention et le traitement des crises de paludisme (malaria). Il tue les parasites du paludisme, vraisemblablement en détériorant leur ADN (matériel génétique) [3].

La primaquine : un dérivé 8-aminoquinolinique, a également été introduit dans les années 1940. Utilise pour traiter la malaria causée par le Plasmodium vivax et le Plasmodium ovale. La primaquine est oxydée en quinone in vivo, ce métabolite inhibe la chaîne respiratoire mitochondriale, arrêtant ainsi le métabolisme du parasite [4].

La mépacrine : appelée **La quinacrine** est un autre médicament très efficace contre la malaria malgré ses effets secondaires : nausée, couleur jaune de la peau [5].

La méfloquine : commercialisé sous le nom LARIAM®, c'est un agent antimalarique mise sur le marché en 1985. À l'heure actuelle, elle reste le seul antipaludique individuel capable de tuer le parasite en une dose [6]. Elle est également utilisée à des fins préventives grâce à son temps de demi-vie élevé dans le sang (2 à 4 semaines). Son mécanisme d'action est supposé être similaire à celui de la chloroquine [4].

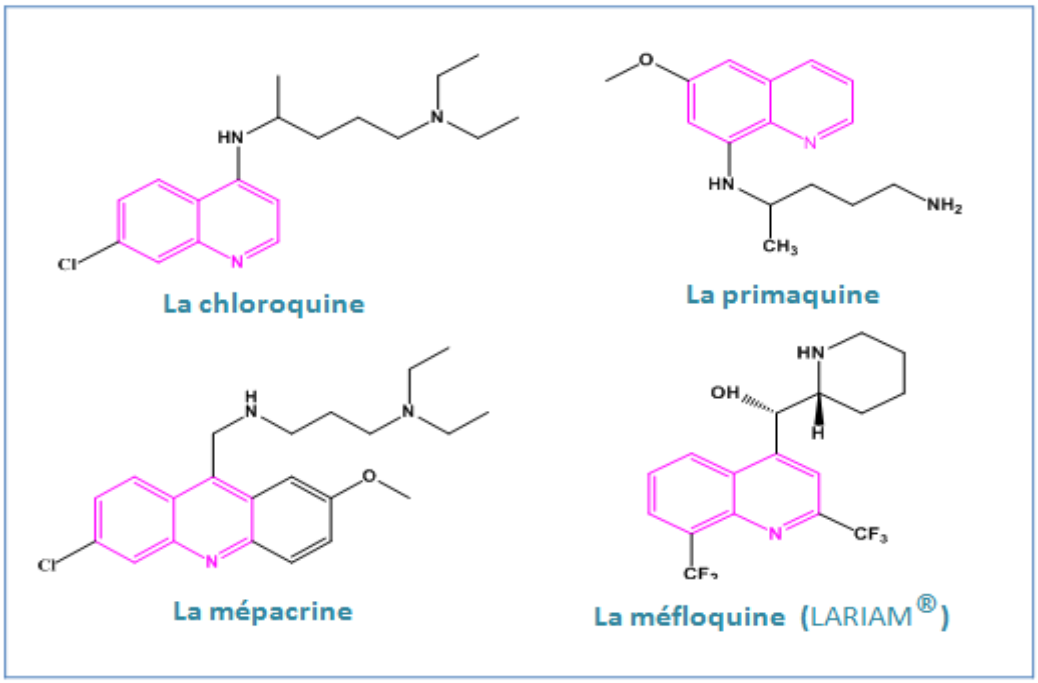


Figure 2 : Dérivés de la quinoléine antimalariques synthétiques

Plusieurs dérivés de 8-hydroxyquinoléine ont montré une activité anti-oxydante et des propriétés physiques, chimiques et biologiques importantes [7]. Parmi les plus connus : un dérivé halogéné, le (5-chloro-7-iodo-8-hydroxyquinoléine) commercialisé sous le nom de **Clioquinol :** agent anti-infectieux qui freine la prolifération de certains types de bactéries et de champignons, c'est un antiseptique intestinal très efficace [8].

Le 8- quinolinol : Il s'agit d'un dérivé de la quinoléine, hydroxylé sur le carbone 8, d'usage très répandu comme chélateur, antiseptique et encore comme pesticide,

Le Chloroquinaldol : (5,7-dichloro-2-méthyl-8-quinolinol), possède des propriétés antibactériennes [9], et **Le Nibiol :** (8-hydroxy-5-nitroquinoléine) qui est largement utilisé dans le traitement des infections urinaires [10].

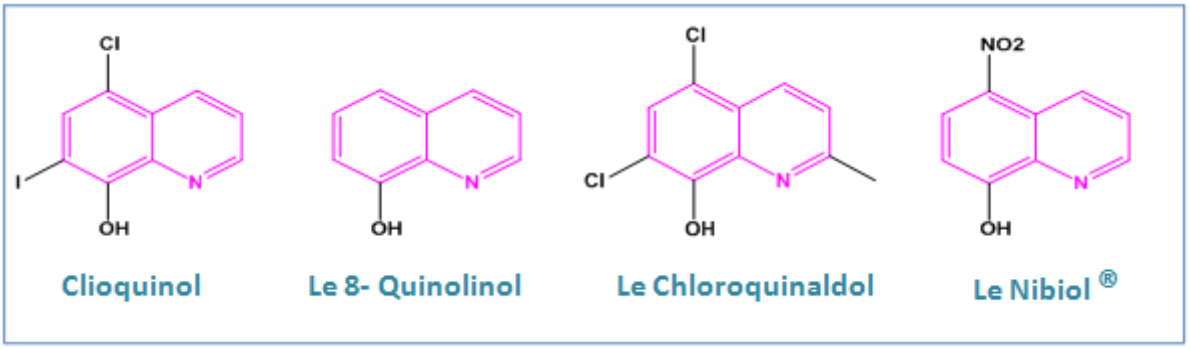


Figure 3: Dérivés de la quinoléine à activité antimicrobienne

Les quinolones, qui constituent une autre classe de produits hautement actifs, sont des antibiotiques obtenus par voie synthétique [11]. **L'acide nalidixique :** est l'un des premiers produits biologiquement actifs découvert en 1962. Ce composé et certains dérivés proches tels **l'acide oxolinique** par exemple, possèdent un effet antibactérien sur certaines souches telles que : l'*Eschérichia colis* ou la *Proteus Enterobacter* [10].

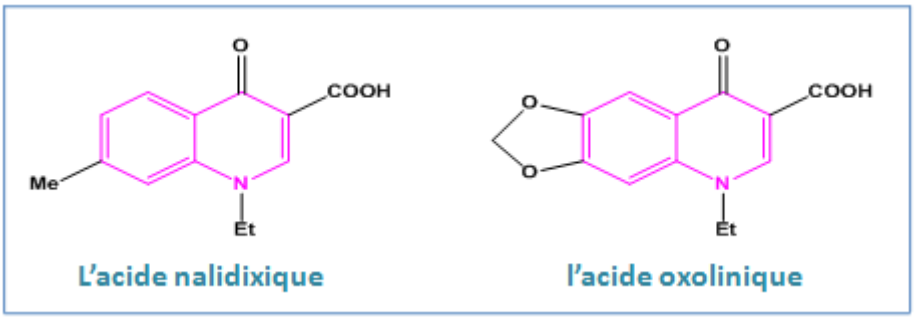


Figure 4: Dérivés de la quinoléine à activité antibiotique

La Fluoroquinolone : est une famille d'antibiotiques bactéricides, dérivant des quinolones par des modifications chimiques, notamment par l'ajout d'un atome de fluor. Par ces transformations chimiques, elles ont une activité in vitro 100 fois supérieure à celle des quinolones. 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 [12].

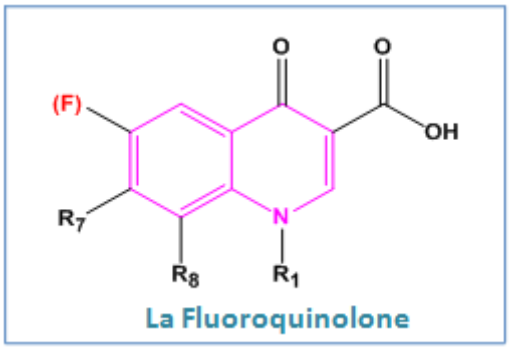


Figure 5: Famille de Fluoroquinolone à pouvoir antibiotique

Après la découverte de la famille fluoroquinolone, plusieurs dérives sont maintenant commercialisés et utilisés en milieu hospitalier, les plus connus sont: **péfloxacine**, **norfloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine**, **Enrofloxacine, Lévofloxacine** et **Moxifloxacine** [13].

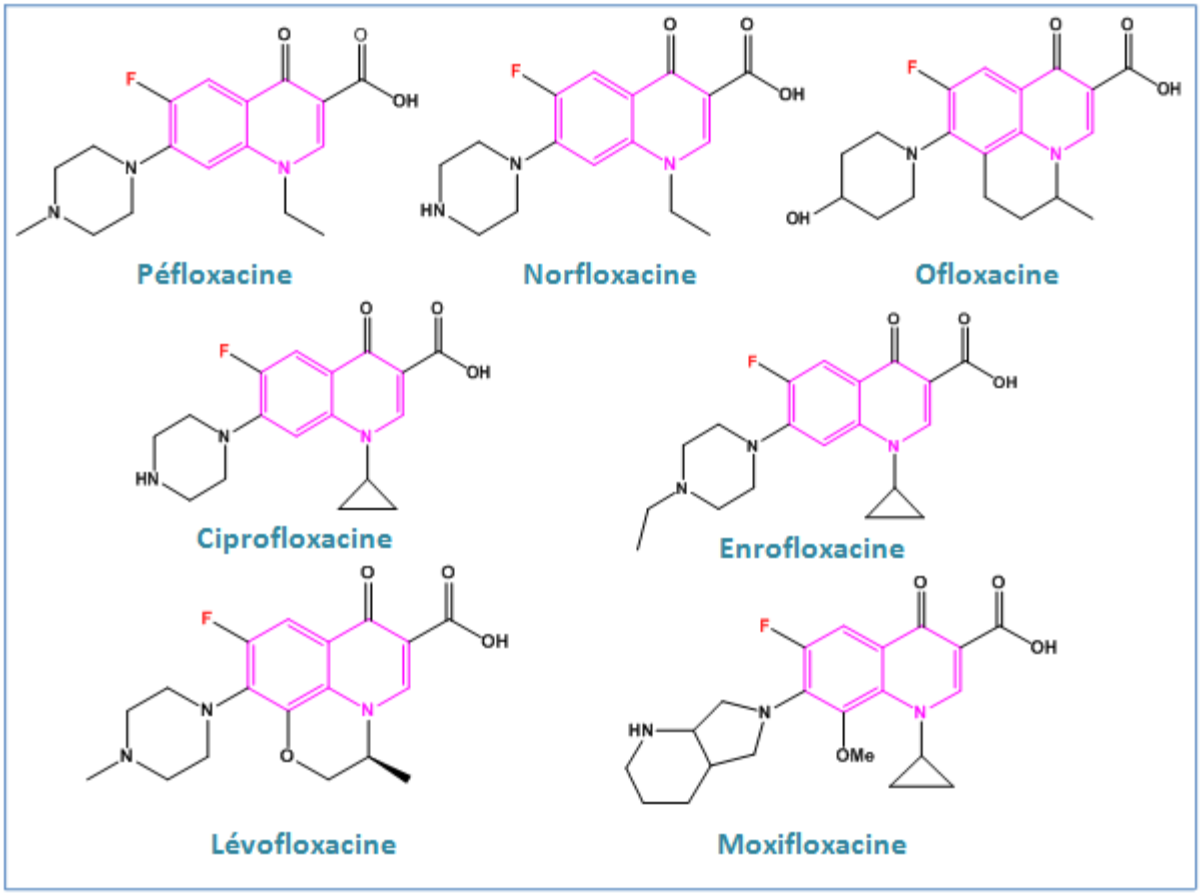


Figure 6 : Dérivés de la famille de Fluoroquinolone les plus connus

Récemment un autre dérivé de ces **quinoléniques fluorés 1** a été rapporté [14] pour sa capacité particulière d'inhiber la réplication du virus de SIDA (HIV-1) au niveau des cellules infectées chroniquement [15].

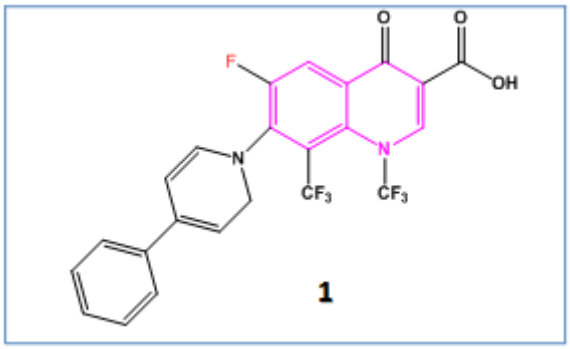


Figure 7: Nouvelle dérivé de la famille de Fluoroquinolone

D'un autre côté, certaines fonctionnalités telles les carboxamides (R-CO-NR'R″) associées à un noyau quinoléique ont montré diverses activités biologiques. On citant **Le Linomide** possède une action inhibitrice contre l'angiogenèse, la métastase, et l'infiltration

des macrophages dans les cancers de la prostate du rat [16]. **Le Tasquinimod** un nouveau médicament administré par voie orale est actuellement en études cliniques (phase III) pour le traitement de tumeurs solides [17].

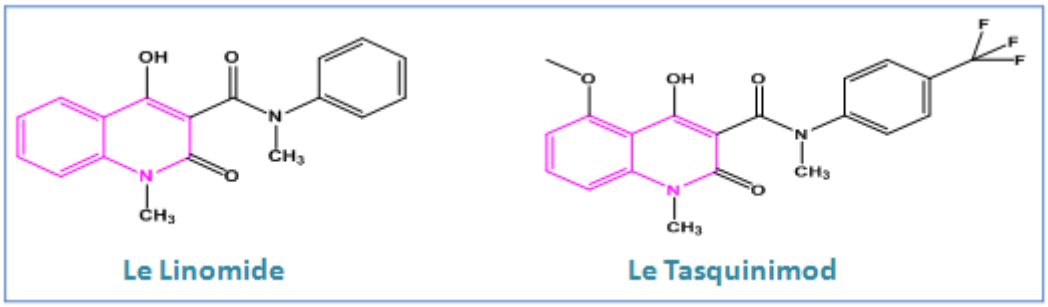


Figure 8: Exemple de dérivés quinoléiques comportant la fonction carboxamides a activité inhibitrice

Des molécules comportant une fonction amine comme **: La Nicafenine** [18]**, la Glafenine** et **la Floctafenine** [19-20]**:** présentent exclusivement un effet analgésique modéré, mais souvent suffisant.

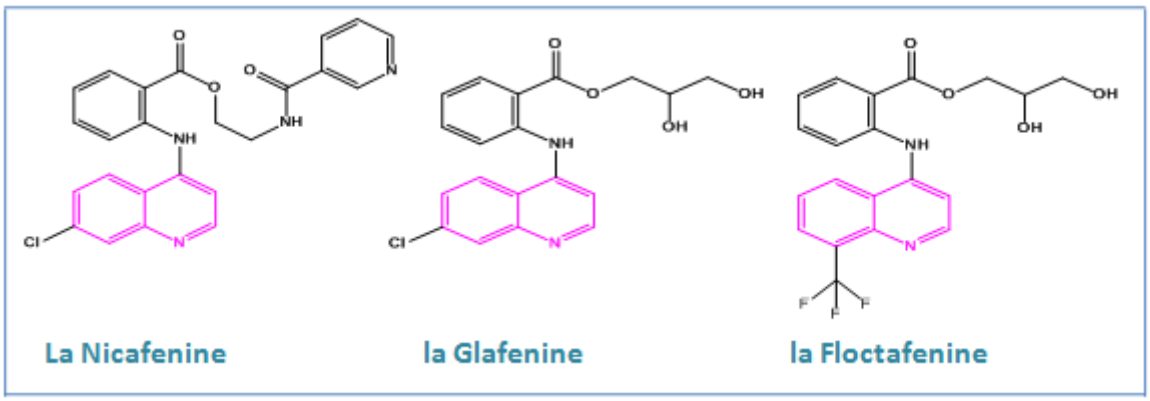


Figure 9: Dérivés quinoléiques possédant une fonction amine a activité analgésique

F. H. Herencia et Coll, ont étudié l'effet anti-inflammatoire des dérivés de la **chalcone quinoléiniques 2** et **3**. Les tests portés sur ces composés aussi bien in vivo et in vitro, sur les macrophages du rat, ont démontré qu'ils sont susceptibles d'inhiber la production de deux enzymes en l'occurrence : le cyclooxygenase (COX-2) et le nitric oxyde synthase (NOX) jouant un rôle capital dans les réactions inflammatoires [21].

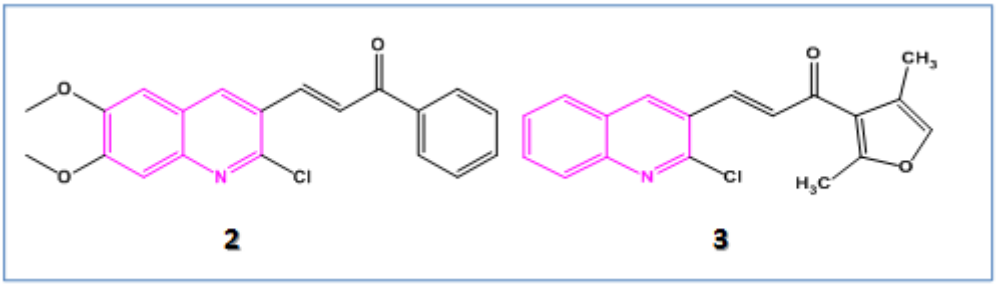


Figure 10: Dérivés quinoléiques possédant une fonction anti-inflammatoire

Récemment, une nouvelle série de chalones quinoléiques, a été préparée et dont certains dérivés **29** ont montré une activité antibactérienne sur certaines souches telles l'Escherichia coli, la K. Pneumonie et la Staphylococcies aureus.

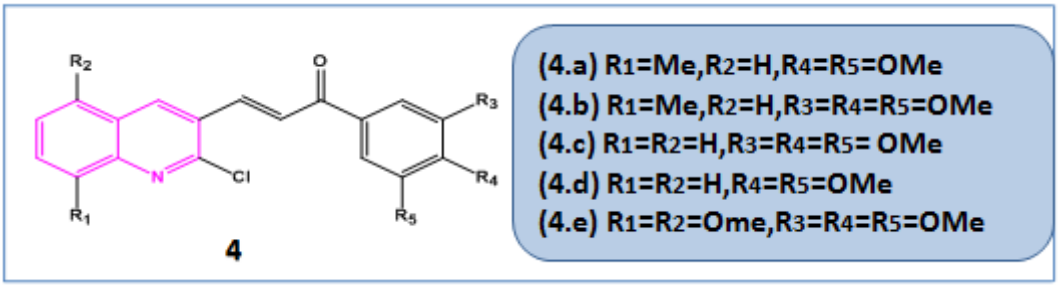


Figure 11 : Composés quinoliéiques à activité antibactérienne

Les esters et les amides des acides 2-alkoxyquinoléine-4-carboxyliques 5, ou **les acides 1-alkyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxyliques 6** sont des antagonistes des récepteurs sérotonine (5-HT) présents dans le cerveau et le cœur. Ils ont des rôles thérapeutiques, en particulier, dans la migraine, la schizophrénie et l'anxiété [22].

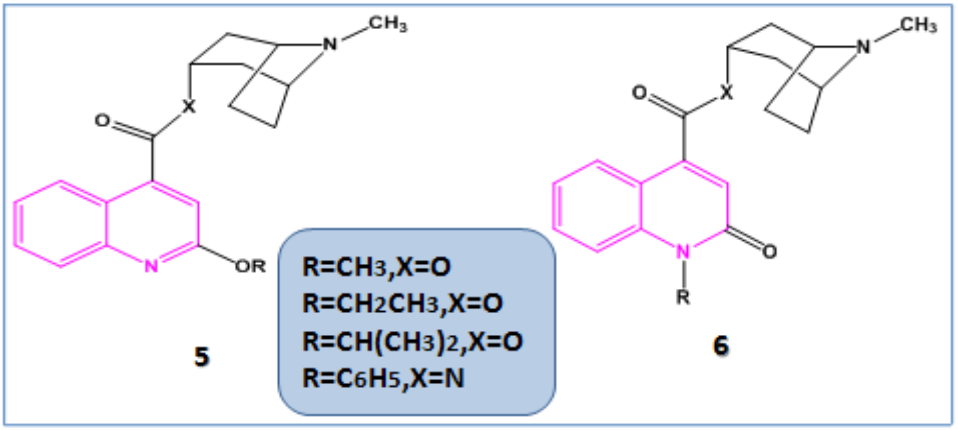


Figure 12 :Dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique et l'acides 2-alkoxyquinoléine-4-carboxyliques

II. Méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine

La synthèse des quinoléines a été entreprise depuis longtemps. Elle est réalisée selon une réaction de condensation d'amines aromatiques, avec des dérivés carbonylés suivie d'une cyclisation intramoléculaire. Les différents modes de préparation de la quinoléine sont représentés dans le schéma rétrosynthétique suivant :

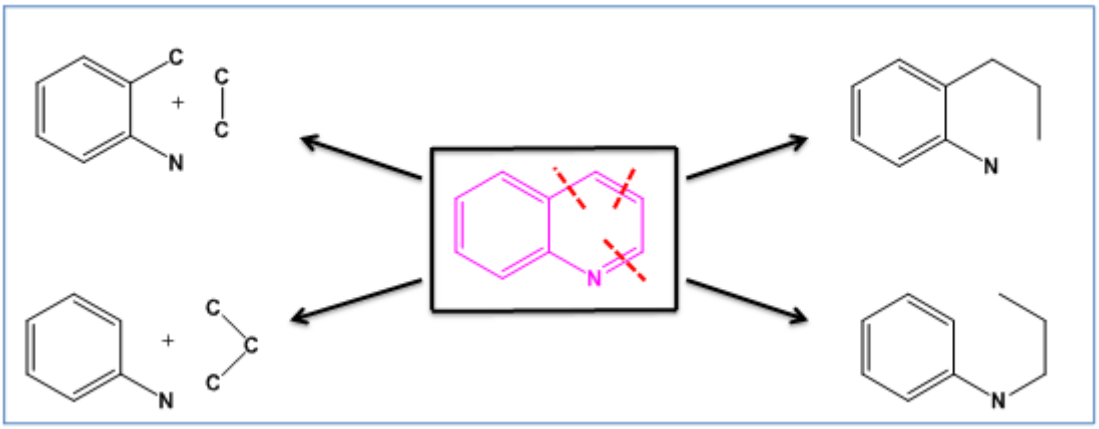


Schéma 2: Schéma rétrosynthétique de la quinoléine

Il existe un nombre considérable de méthodes de synthèse. Seules les plus importantes sont rassemblées dans ce chapitre.

1) À partir d'arylamine et du composé 1,3-dicarbonylé.

a) Synthèse de Combes.

Les β-dicétones ou les aldéhydes β-cétoniques se condensent avec les arylamines, par chauffage à 100°C, pour former des β-aminoénones. En présence d'acide fort, elles sont O-protonées ce qui permet une substitution électrophile du cycle aromatique avec production de quinoléines 2,4-disubstitués c'sest la **synthèse de Combes** [23]. La présence des substituants électrodonneurs sur le cycle aromatique, en position méta, favorisent cette réaction.

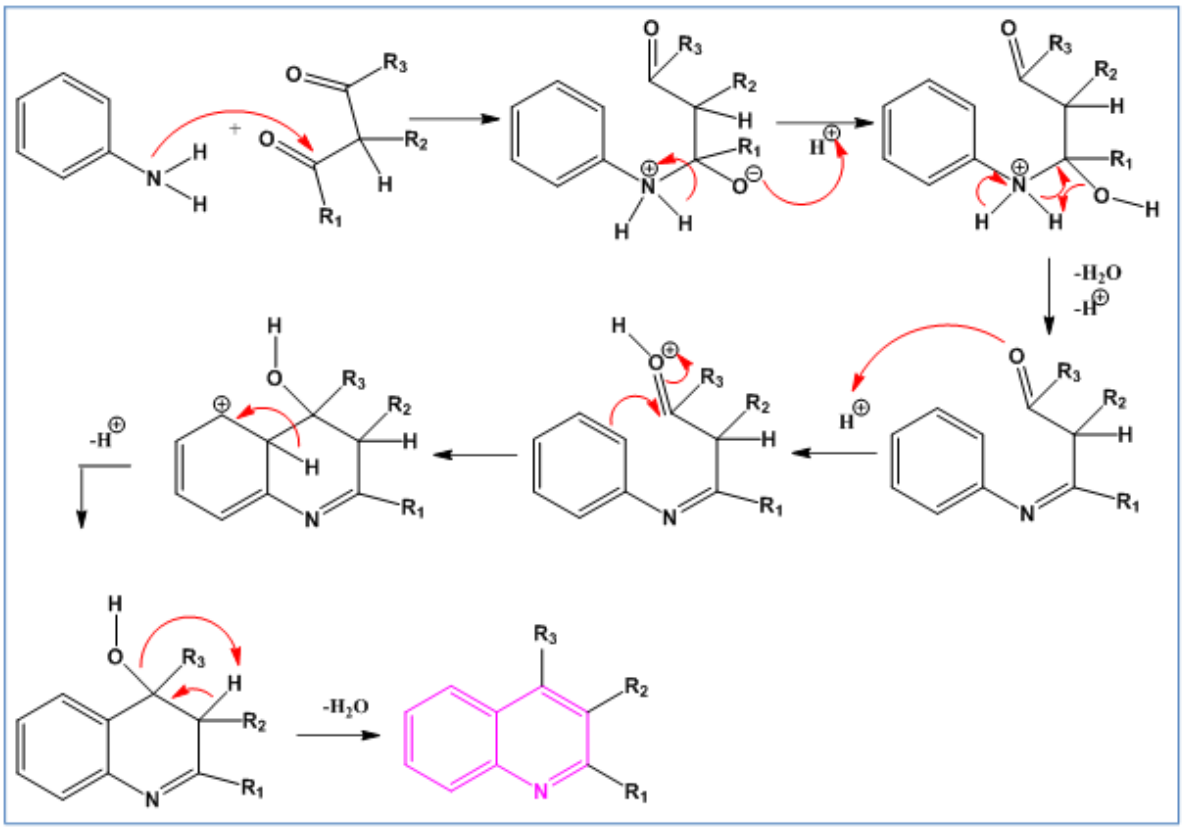


Schéma 3: Mécanisme réactionnel de la synthèse de Combes

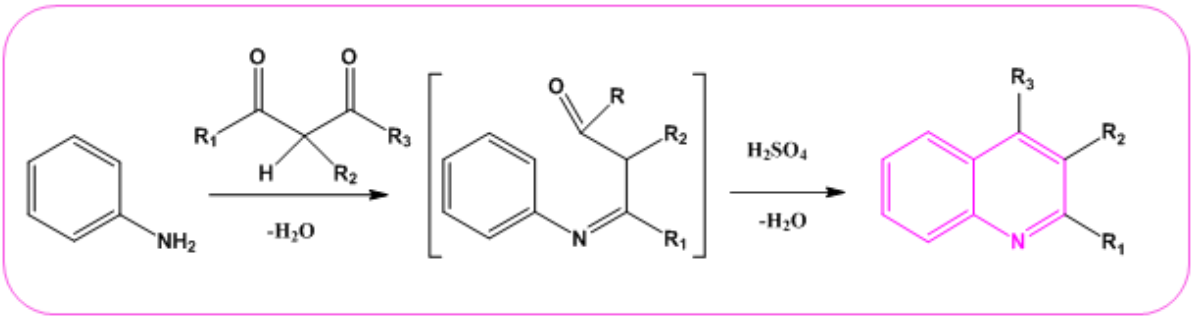


Schéma 4: Récapitulation de la synthèse de Combes

Remarque : Si le 1,3-dicétone est disibstitué on va avoir un mélange.

b) Synthèse de Conrad-Limpach-Knorr.

Dans cette réaction, un β-cétoester peut remplacer une 1,3-dicétone. Selon les conditions de la réaction, les produits formés sont différents. A 25°C, un β-arylaminoacrylate est le résultat de la condensation. Il est cyclisé en 4-quinolone. **C'est la synthèse de Conrad-Limpach** [24]. Au dessus de 100°C, un β-cétoanilide est formé, de préférence à l'acrylate, et la

cyclisation conduit à une 2-quinolone. Elle nécessite un milieu acide fort. **C'est la synthèse de Knorr** [25].

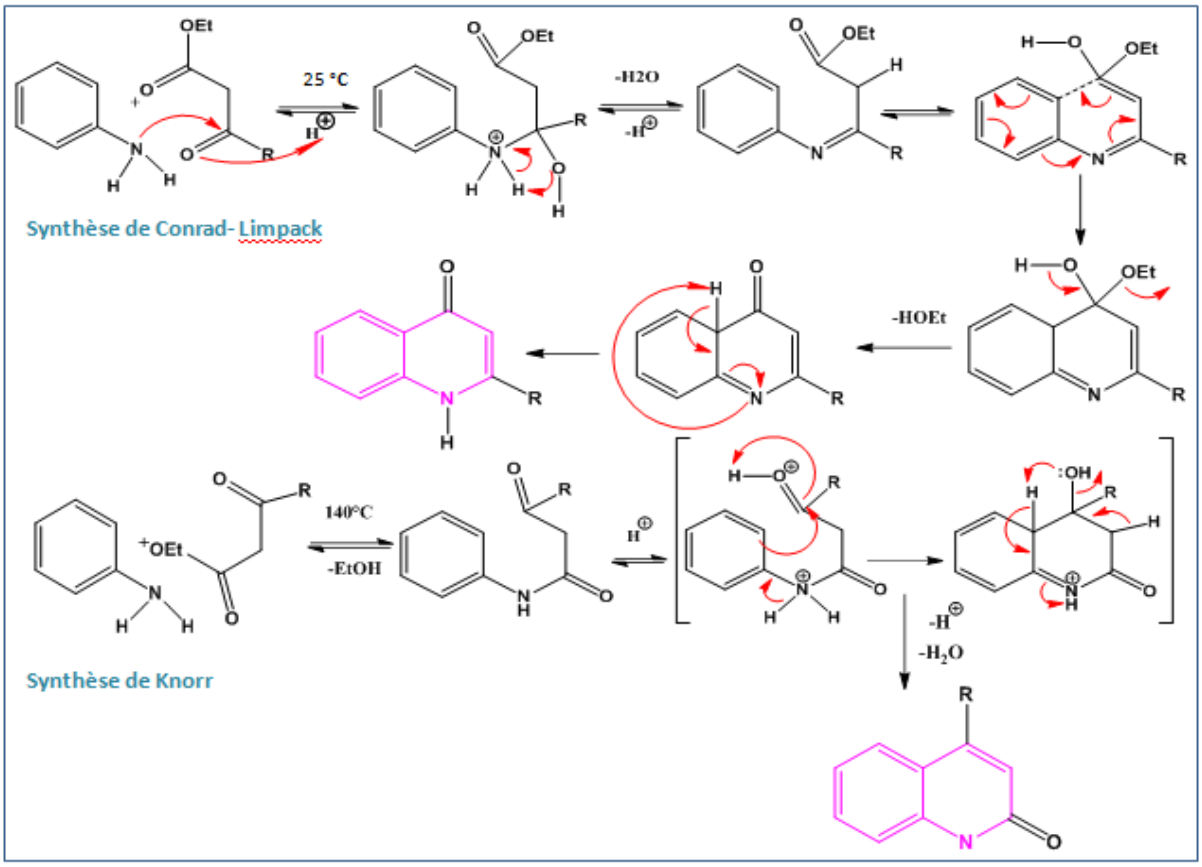


Schéma 5: Mécanisme réactionnel de synthèse de Conrad-Limpack-Knorr

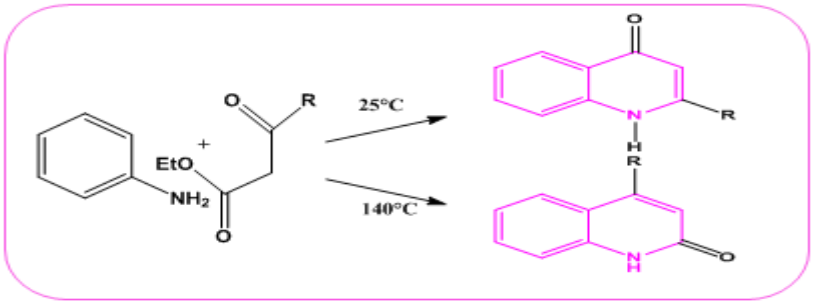


Schéma 6: Récapitulation de la synthèse de Conrad-Limpack-Knorr

2) À partir d'arylamine et du composé carbonylé α,β-insaturé.

a) Synthèse de Skraup.

Dans cette extraordinaire réaction, la quinoléine est obtenue lorsque l'amylène, l'acide sulfurique concentré, le glycérol et un agent doux d'oxydation sont chauffés ensembles [26].

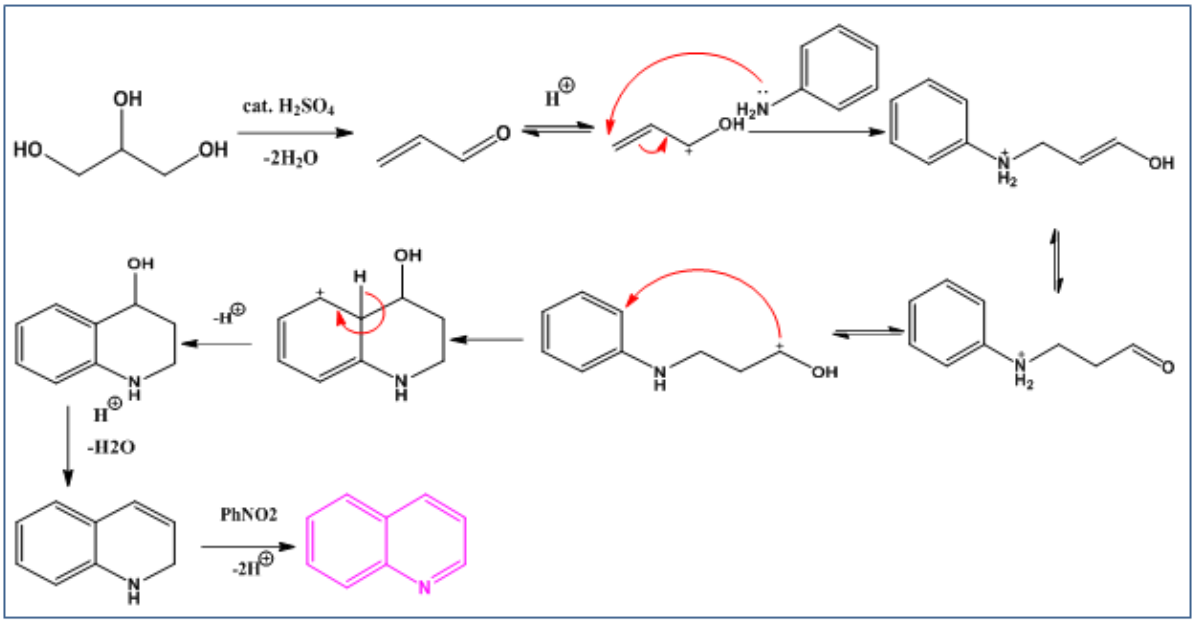


Schéma 7: Mécanisme réactionnel de synthèse de Skraup

Schéma 8: Récapitulation de la synthèse de Skraup

La synthèse de Skraup est la meilleure méthode pour la synthèse des quinoléines non substitués.

3) À partir d'ortho-acylaniline et des composés carbonylés.

a) Synthèse de Friedländer

En présence de potasse ou d'acide sulfurique, les ortho-acylanilines réagissent avec les composés monocarbonylés possédant un méthylène en position α du groupement carbonyle, pour donner des quinoléines. Selon les conditions expérimentales et le milieu utilisé, basique ou acide, l'orientation de la réaction et son mécanisme sont différents (formation d'énolate ou d'énol) ce qui conduit à des quinoléines substituées différemment, qui fait réagir la méthyléthylcétone avec une o-acylaniline en milieu acide pour donner 2,3- diméthyle quinoléine. La même réaction, en milieu basique, fournit un dérivé de 2-éthylquinoléine [27].

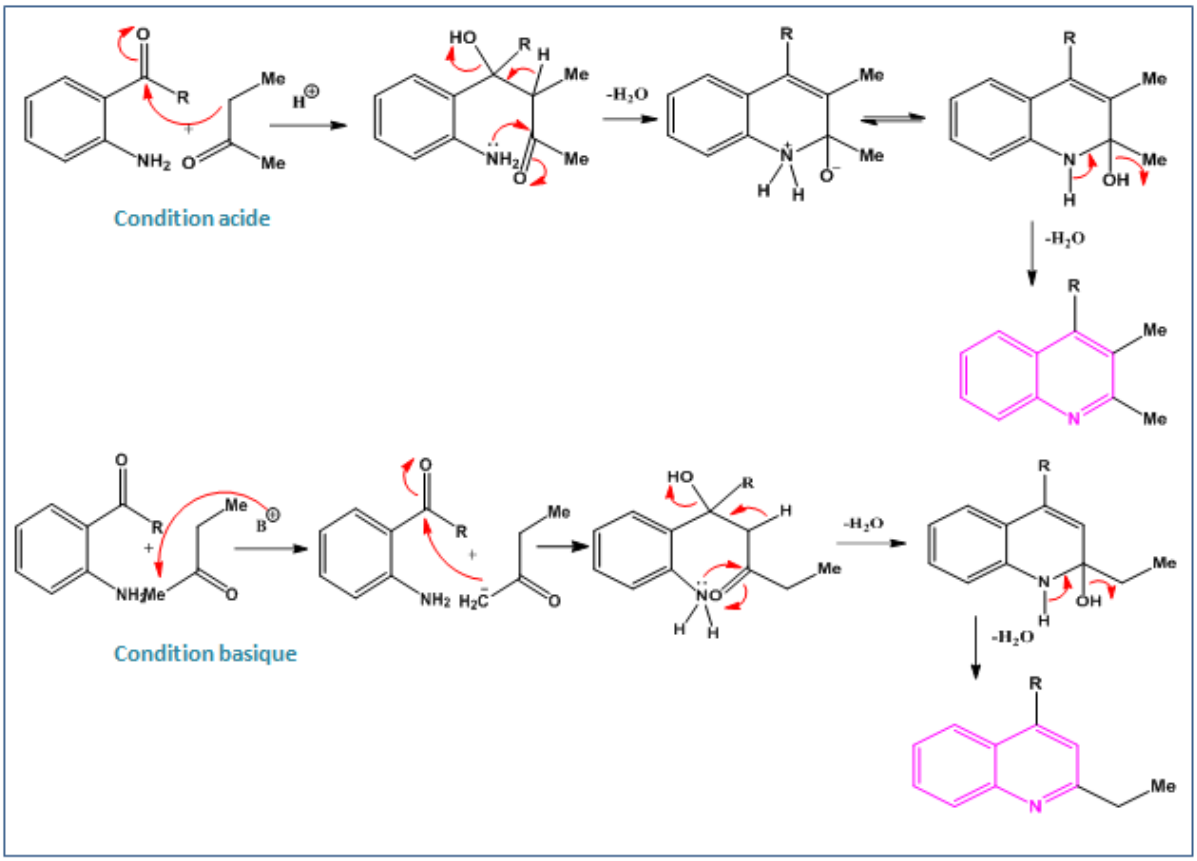


Schéma 9: Mécanisme réactionnel de synthèse de Friedländer

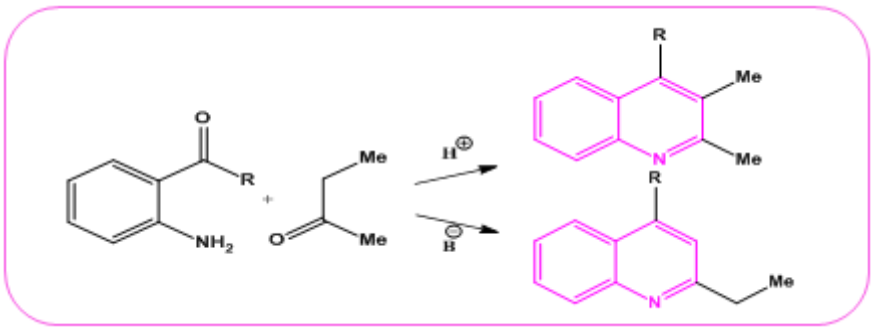


Schéma 10: Récapitulation de la synthèse de Friedländer

b) Synthèse de Pfitzinger

Les ortho-amino-benzaldhydes ne sont pas toujours facile à obtenir, et cette modification de la synthèse de Pfitzinger [28], utilise les isatines qui sont facilement synthétisés.

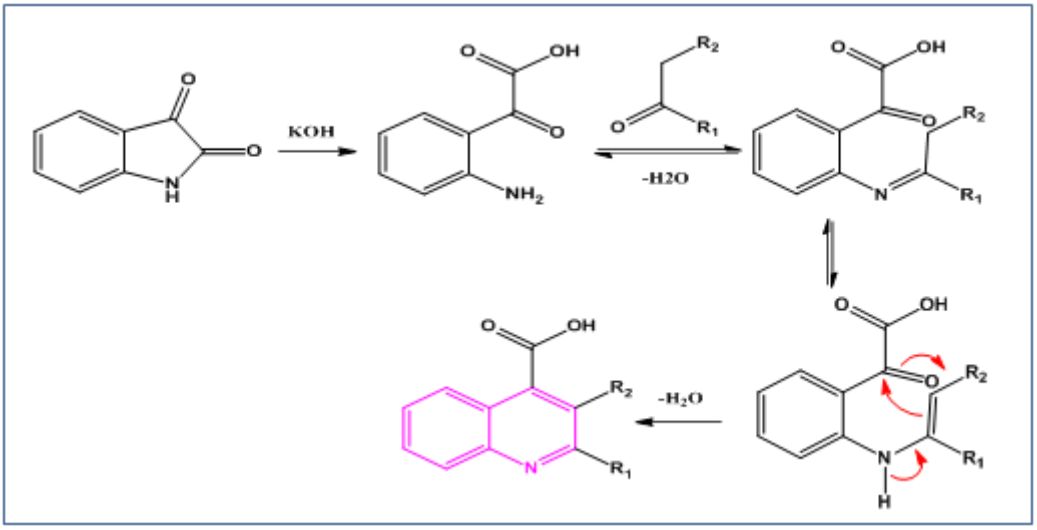


Schéma 11: Mécanisme réactionnel de synthèse de Pfitzinger

Remarque : Si le groupe 4-carboxyle est non désiré, il peut être éliminé par CaO.

Conclusion

Dans cette partie, nous avons rappelé un ensemble d'informations et des travaux avant d'aborder notre sujet. En effet, pour renforcer la qualité de notre travail nous avons cité dans cette étude bibliographique une gamme de composés qui ne constituent qu'une infime partie des dérivés actifs de quinoléine dans le domaine biologique et/ou thérapeutique, et nous avons rappelé les méthodes les plus connues de synthèse de noyau quinoléine, qui constitue le noyau de base de tous les produits synthétisés durant notre stage.

Chapitre 2

Partie théorique

I. Résultats et discussion

Le noyau de base de tous les produits synthétisés est l'acide 2-oxo-1,2 dihydro quinoline-4-carboxylique. Le choix de ce noyau est basé sur la présence de plusieurs sites actifs qui permetent d'accéder à une large série de produits.

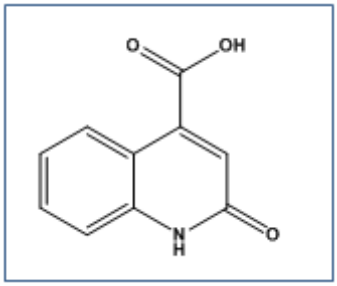


Schéma 12 : L'acide 2-oxo-1,2 dihydro-quinoline-4-carboxylique

1) Préparation de noyau de base

L'acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-4-carboxylique obtenu suivant une méthode décrite dans la littérature qui consiste à mettre en réaction l'isatine et l'acide malonique en présence d'acétate de sodium comme base et l'acide acétique comme solvant, le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24h[29]. Le produit obtenu est suffisamment pur pour être utilisé ultérieurement.

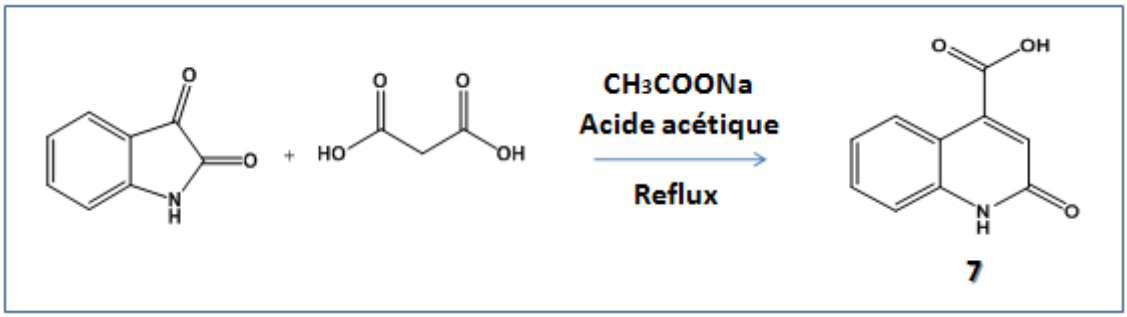


Schéma 13: Synthèse de L'acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-4-carboxylique

Le tableau 2 résume les propriétés physiques du produit préparé ainsi que le rendement obtenu.

Tableau 2 : propriétés physiquo-chimiques l'acide 2-oxo-1,2 dihydro-quinoline-4-carboxylique.

Produit	P_f (°C)	Rdt (%)	R_f (Hexane/acétated'éthyle1/1)	Aspect
7	380	98%	--	Solide gris

Notre produit a été purifié par précipitation dans l'eau, filtré puis lavé trois fois par l'éther et sa structure est bien établie par des méthodes spectroscopiques usuelles : **RMN^{1}H et RMN^{13}C.**

- **Spectroscopie RMN ^{1}H du composé 7 :**

Le spectre RMN ^{1}H du composé **7** révèle un singulet intense correspondant au proton éthylénique vers 6,86 ppm, et des signaux entre 7,2 et 8,16 ppm correspondants aux quatre protons des -CH aromatiques. On note aussi la présence d'un singulet déblindé à 12.07 ppm relatif à un proton porté par l'hétéroatome –NH, et un autre signal plus large attribué au proton du groupement -COOH vers 13.9 ppm.

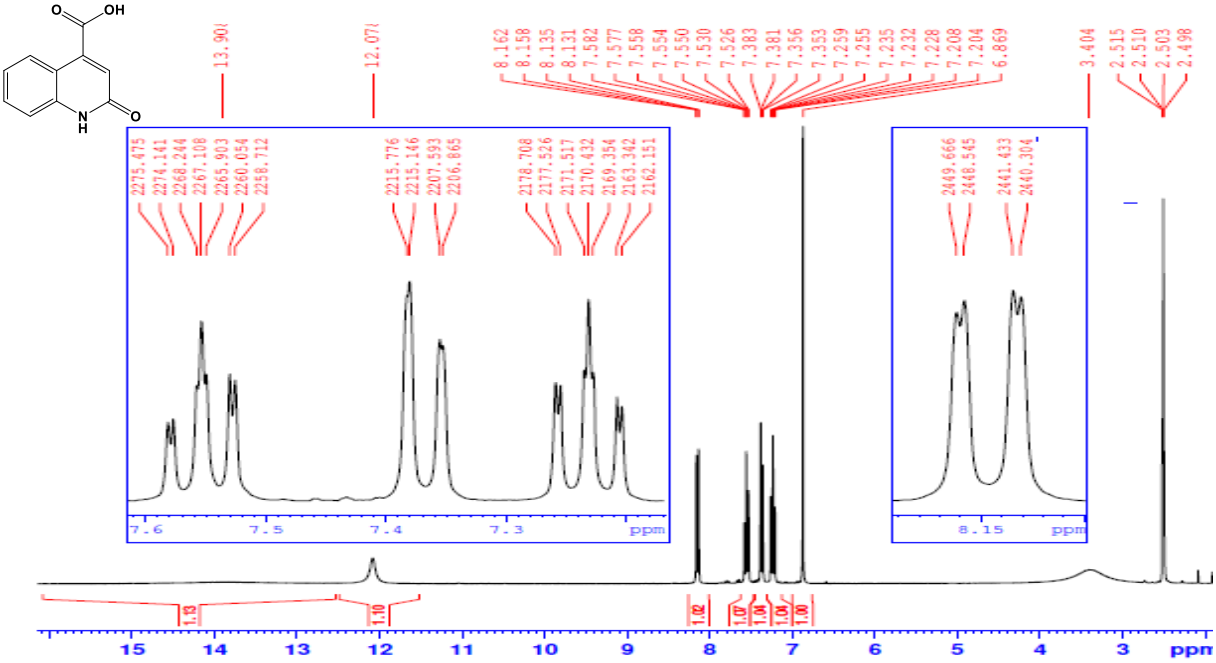


Figure 13 : Spectre de RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$; 300MHz) du composé 7.

- **Spectroscopie RMN ^{13}C du composé 7 :**

Sur le spectre du RMN ^{13}C, on observe un pic à 167.15 ppm correspond au carbone quaternaire de l'acide, à 161.49 ppm un pic relative au carbone d'amide, et un autre pic vers 141.75 ppm attribué au carbone quaternaire de benzène attaché avec l'azote et à 143.25 ppm un pic caractéristique du carbone quaternaire de cycle. On note aussi sur le spectre la présence de 4 signaux entre 131.31 ppm et 122.68 ppm attribuables aux carbones tertiaires d'aromatique et à 116.22 ppm pic plus blindé correspond au carbone éthylénique tertiaire.

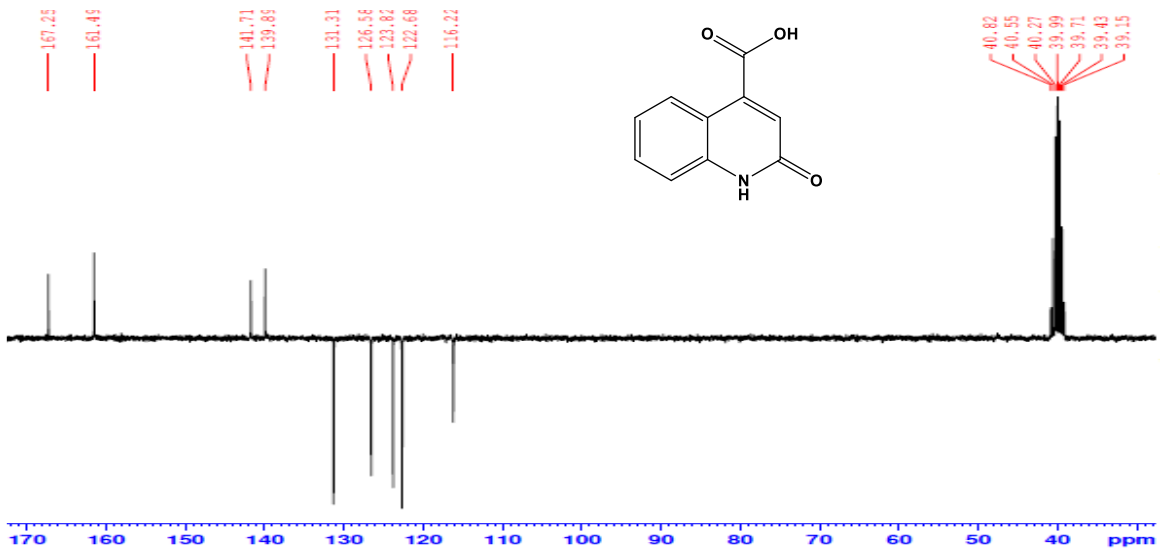


Figure 14: Spectre de RMN ^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé 7.

2) Réaction d'estérification

Sur la fonction acide on effectue trois réactions d'estérifications, pour cela on mélange trois alcools différents R_1-OH avec l'acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-4 carboxylique en présence de l'acide sulfurique concentré comme catalyseur. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2 heures.

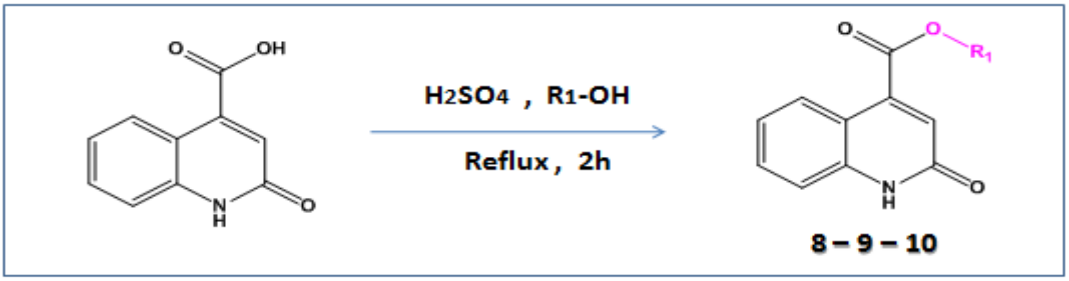


Schéma 14 : Synthèse des esters -2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate.

Le tableau 3 rassemble les propriétés physiques des produits des esters -2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate préparées ainsi que leurs rendements obtenus.

Tableau 3 : propriétés physiques et rendements des esters -2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate.

Produits	R_1	P_f (°C)	Rdt (%)	R_f (Hexane/acétate d'éthyle 1/1)	Aspect
8	$-(CH_2)_3CH_3$	155	92	0,72	Cristaux dorés
9	$-(CH_2)_2Cl$	172	90	0,38	Solide gris
10	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	148	96	0,52	Solide rose

Les esters **9** - **10** ont été précipités dans l'eau glacée, tandis que l'ester **8** a été cristallisé dans l'éther après plusieurs essaies. Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ^{1}H et RMN ^{13}C.

- **Spectroscopie RMN ^{1}H du composé 8 :**

Le spectre RMN ^{1}H du composé **8** révèle un signal sous forme d'un triplet des trois protons de méthyle à 1.02 ppm, un multiplet vers 1.53 ppm caractéristique de protons O-$(CH_2)_2$-$\underline{CH_2}$-CH_3, un autre signal sous forme de multiplet à 1.82 ppm attribué aux protons O-CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2-CH_3, et un triplet déblindé à 4.44 ppm relative aux protons O-$\underline{CH_2}$-CH_2-CH_2-CH_3, on peut noter aussi la présence d'un singulet du groupement -NH- à 12.7 ppm. Pour les autres protons aromatiques, ils sortent toujours à peu près entre 7.27 et 8.38 ppm.

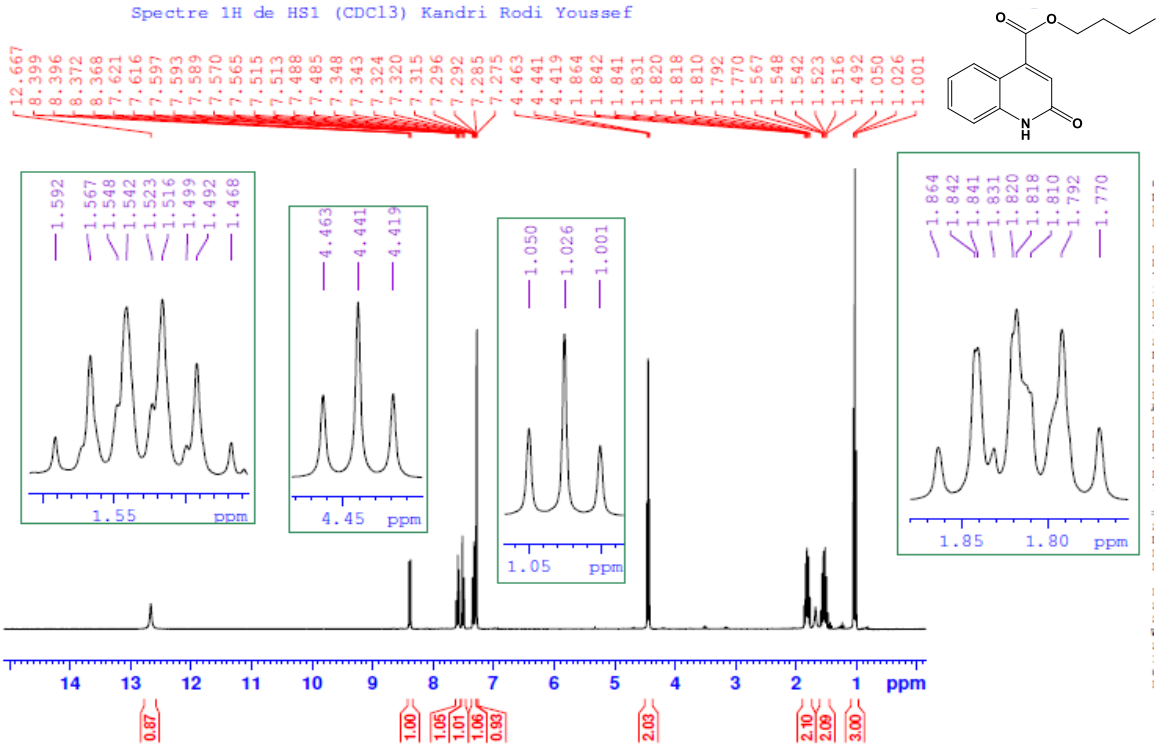


Figure 15 : Spectre de RMN ^{1}H ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé 8.

- **Spectroscopie RMN ^{13}C du composé 8 :**

Le spectre RMN ^{13}C confirme la structure du composé **8** par la présence de trois pics à 65.97 ppm - 30. 59 ppm et 19.26 ppm attribuables respectivement aux carbones secondaires O–$\underline{CH_2}$-$(CH_2)_2$-CH_3, O–CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2-CH_3 et O–$(CH_2)_2$-$\underline{CH_2}$-CH_3 de la fonction ester, et un autre pic blindé à 13.73 ppm correspondant au carbone primaire –$\underline{CH_3}$.

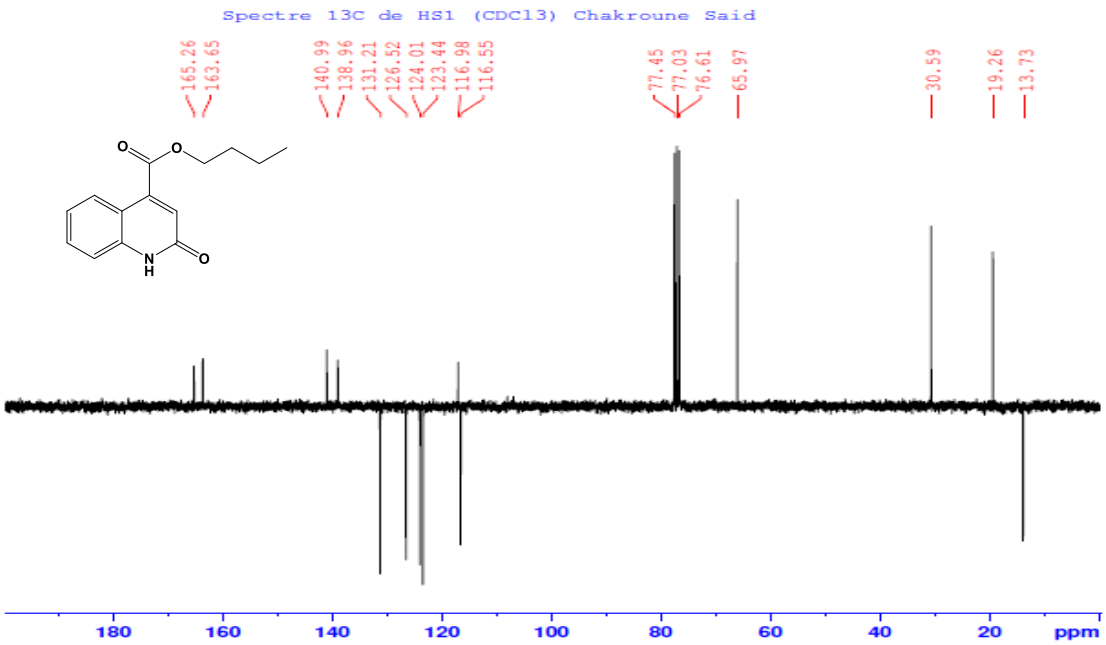


Figure 16 : Spectre de RMN ^{13}C ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé 8.

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

Les réactions d'alkylation permettent de synthétiser des nouvelles structures hétérocycliques différemment substituées. Ainsi, nous avons fait réagir quatre agents alkylants (le bromo acetate d'ethyle, le bromure de propargyle, le bromure d'allyle et l'iodure de méthyle) sur l'ester 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. Le centre réactif envisagé est l'atome d'azote de la fonction lactame de la quinoléine.

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 dimethylformamide [30-31]), soit à des bases faibles (le carbonate de potassium dans l'acétone [32]). Ces techniques présentent un certain nombre d'inconvénients : elles sont coûteuses, et très lentes et les produits formés sont difficiles à purifier. Pour cela nous avons choisi comme méthode de synthèse, la catalyse par transfert de phase, en utilisant le BTBA, le DMF comme solvant et K_2CO_3 comme base avec l'agent alkylant souhaité.

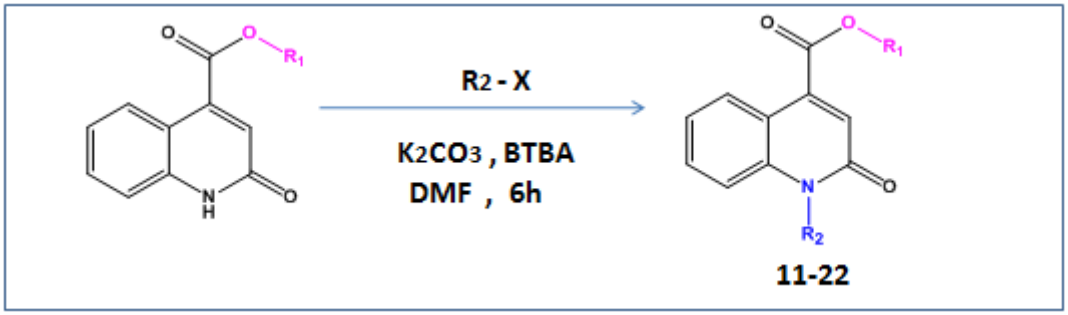


Schéma 15 : Alkylations sur les esters -2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate.

Le tableau 4 présente les propriétés physico-chimiques des produits obtenus.

Tableau 4: propriétés physico-chimiques des produits d'alkylations.

R_2	R_1	Produit	P_f (°C)	Rdt (%)	Aspect
-CH2CO2C2H5	$-(CH_2)_3CH_3$	**11**	74.6	82	Cristaux dorés
-CH2C≡CH	$-(CH_2)_3CH_3$	**12**	88.2	86	Cristaux dorés
-CH2CH=CH2	$-(CH_2)_3CH_3$	**13**	--	79	Huile
-CH3	$-(CH_2)_3CH_3$	**14**	72.5	81	Cristaux blancs
-CH2CO2C2H5	$-(CH_2)_2Cl$	**15**	112.3	89	Solide blanc
-CH2C≡CH	$-(CH_2)_2Cl$	**16**	121.0	84	Cristaux blancs
-CH2CH=CH2	$-(CH_2)_2Cl$	**17**	106.8	76	Cristaux blancs
-CH3	$-(CH_2)_2Cl$	**18**	118.7	82	Cristaux blancs
-CH2CO2C2H5	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	**19**	57.9	82	Cristaux blancs
-CH2C≡CH	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	**20**	80.2	85	Cristaux jaunes
-CH2CH=CH2	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	**21**	62.5	80	Cristaux blancs
-CH3	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	**22**	59.8	87	Cristaux dorés

Les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM). Les produits obtenus ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice, ils ont obtenus avec des bons rendements sous formes des cristaux, et ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ^{1}H et RMN ^{13}C.

- **Spectroscopie RMN ^{1}H du composé 11 :**

On identifié sur le spectre RMN ^{1}H du composé **11** des signaux conformes a la molécule synthétisée : un triplet correspondant aux protons O-$(CH_2)_3$-$\underline{CH_3}$ du groupement ester à 1.01 ppm et deux signaux sous forme de multiplet à 1.56 ppm et 1.87 ppm attribuables respectivement aux protons O-$(CH_2)_2$-$\underline{CH_2}$-CH_3 et O-CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2-CH_3, et un triplet à 4.24 ppm caractéristique du protons O-$\underline{CH_2}$-$(CH_2)_2$-CH_3 de la même groupe. Ainsi un triplet vers 1.28 ppm relatif aux protons O-CH_2-$\underline{CH_3}$ et un quadruplet à 4.25 ppm relatif aux protons O-$\underline{CH_2}$-CH_3 de l'autre ester. Et la présence d'un singulet déblindé à 5.13 ppm attribué au proton de -$\underline{CH_2}$- adjacent de l'atome d'azote. Les protons aromatiques sorts toujours entre l'intervalle [7.15 ppm – 8.40 ppm].

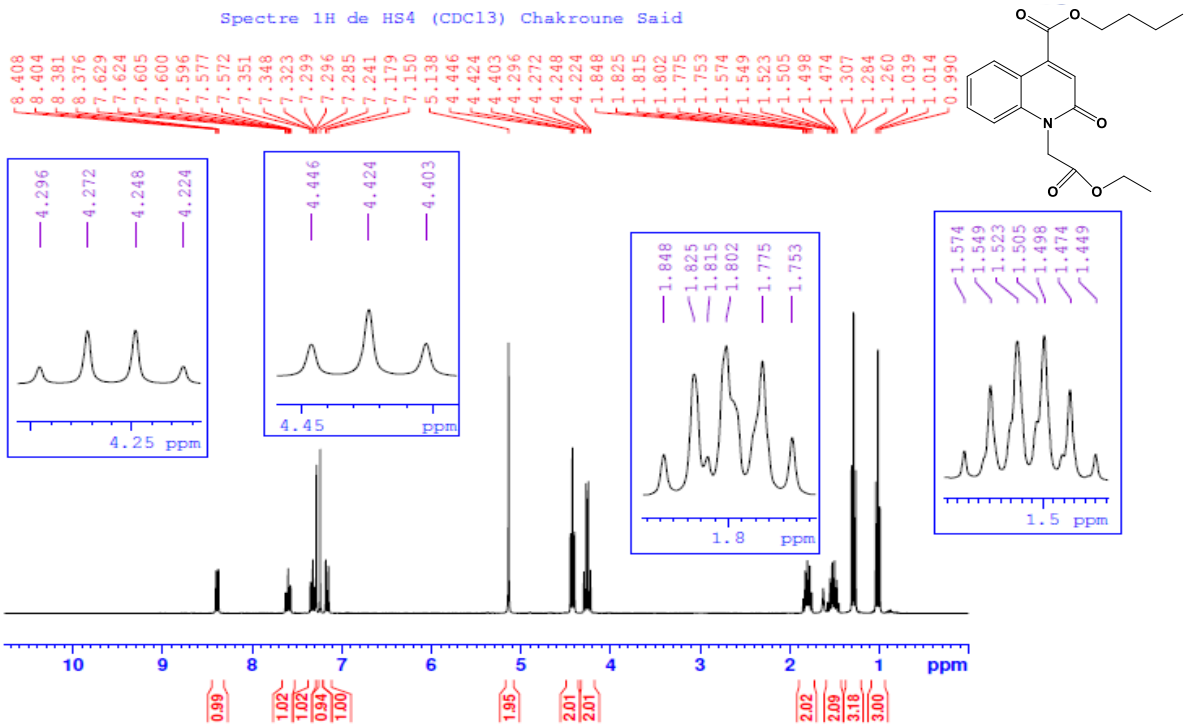


Figure 17 : Spectre de RMN ^{1}H ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé 11.

- **Spectroscopie RMN ^{13}C du composé11 :**

Le spectre RMN ^{13}C révèle cinq signaux caractéristiques des carbones secondaires répartis comme suites : 65.97 ppm; 61.92 ppm; 44.05 ppm; 30.57 ppm;19.22 ppm attribués respectivement aux carbones O-$\underline{CH_2}$-CH_3; O-$\underline{CH_2}$-$(CH_2)_2$-CH3; N-$\underline{CH_2}$-; O-$CH_2\underline{CH_2}$-CH_2-CH_3; O-$(CH_2)_2\underline{CH_2}$-CH_3. Aussi bien deux pics correspondants aux carbones primaires : un à 13.70 ppm de O-$(CH_2)_3\underline{CH_3}$ et l'autre à 14.13 ppm de O-CH_2-$\underline{CH_3}$.

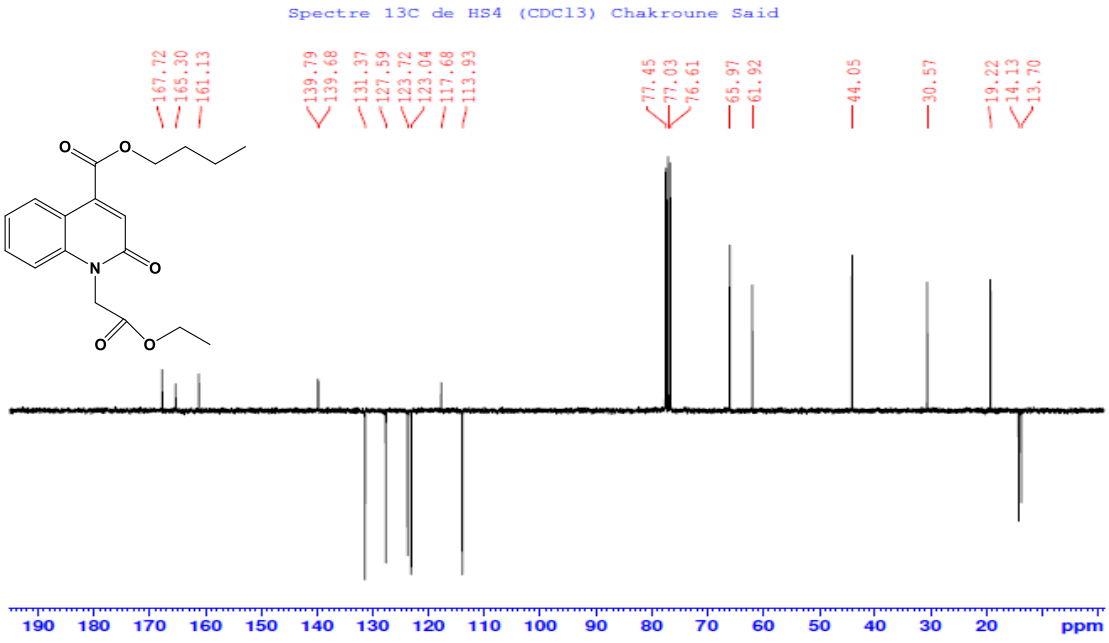


Figure 18 : Spectre de RMN ^{13}C ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé 11.

- **Spectroscopie RMN ^{1}H du composé 14 :**

Dans le spectre RMN ^{1}H du composé **14** on remarque la présence d'un triplet relatif des protons O-$(CH_2)_3\underline{CH_3}$ à 1.00 ppm, Et deux multiplets attribuables aux protons O–CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2-CH_3 ; O–$(CH_2)_2$-$\underline{CH_2}$-CH_3 à 1.51 ppm ; 1.79 ppm, On observe également un sigulet à 3.77 ppm attribué au groupement méthyle attaché avec l'azote, et un triplet caractéristique du O-$\underline{CH_2}$-$(CH_2)_2$-CH_3 à 4.41 ppm.

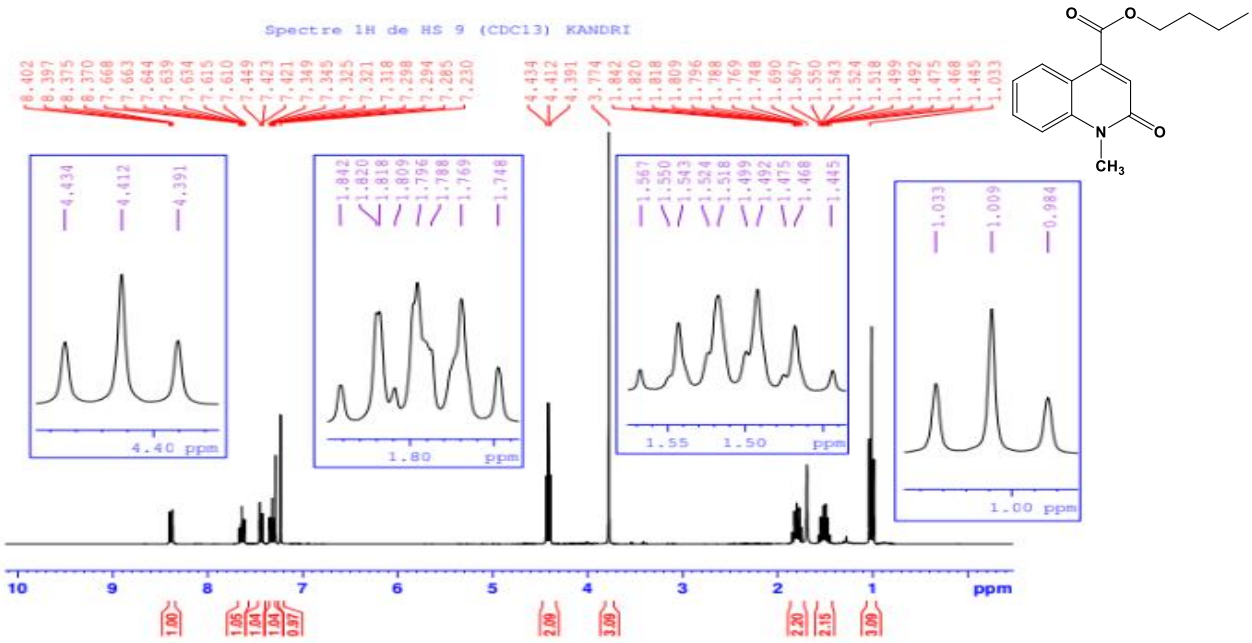


Figure 19 : Spectre de RMN ^{1}H ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé 14.

- **Spectroscopie RMN ^{13}C du composé 14 :**

On identifié sur le spectre RMN ^{13}C trois pics correspondants aux carbones secondaires à 65.88 ppm, 30.57 ppm et 19.22 ppm retournes respectivement aux carbones O-$\underline{CH_2}$- $(CH_2)_2$- CH_3, O-CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2-CH_3 et O-$(CH_2)_2$-$\underline{CH_2}$-CH_3. Ainsi deux pics à 29.84 ppm et 13.71 ppm relatifs aux carbones primaires de N-$\underline{CH_3}$ et O- $(CH_2)_3$-$\underline{CH_3}$.

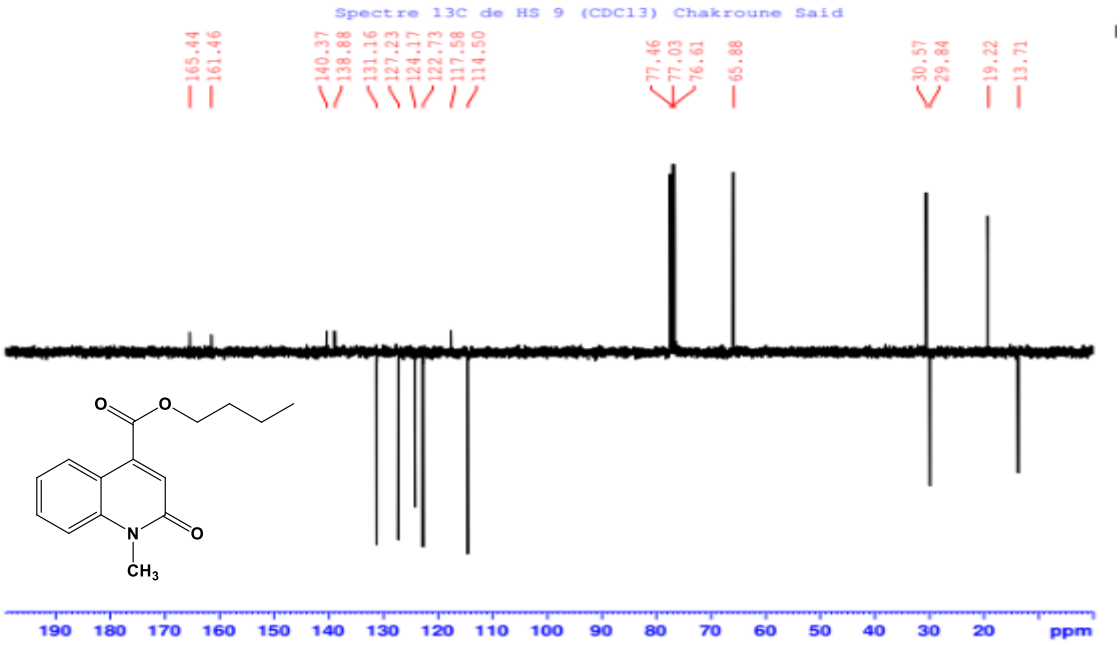


Figure 20 : Spectre de RMN ^{13}C ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé 14.

- **Spectroscopie RMN ^{1}H du composé 17:**

Sur le spectre RMN ^{1}H du composé **17** on remarque la présence de deux signaux sous forme de triplet attribuables aux protons des groupement éthyliques porté par l'ester, un à 3.85 ppm correspondant au protons de O-CH_2-$\underline{CH_2}$-Cl et l'autre à 4.65 ppm de O-$\underline{CH_2}$-CH2-Cl, les protons de -$\underline{CH_2}$- adjacent de l'atome d'azote sortes vers 5.00 ppm sous forme de doublet. On peut voir également deux doublet caractéristiques de deux protons portés par =$\underline{CH_2}$: H (cis) résonne à 5.1 ppm et H (trans) à 5.25 ppm. Un signal détecté sous forme de multiplet à 5.95 ppm relatif au proton -CH_2-$\underline{CH}$≡CH_2. Les autres signaux correspondants aux protons aromatiques.

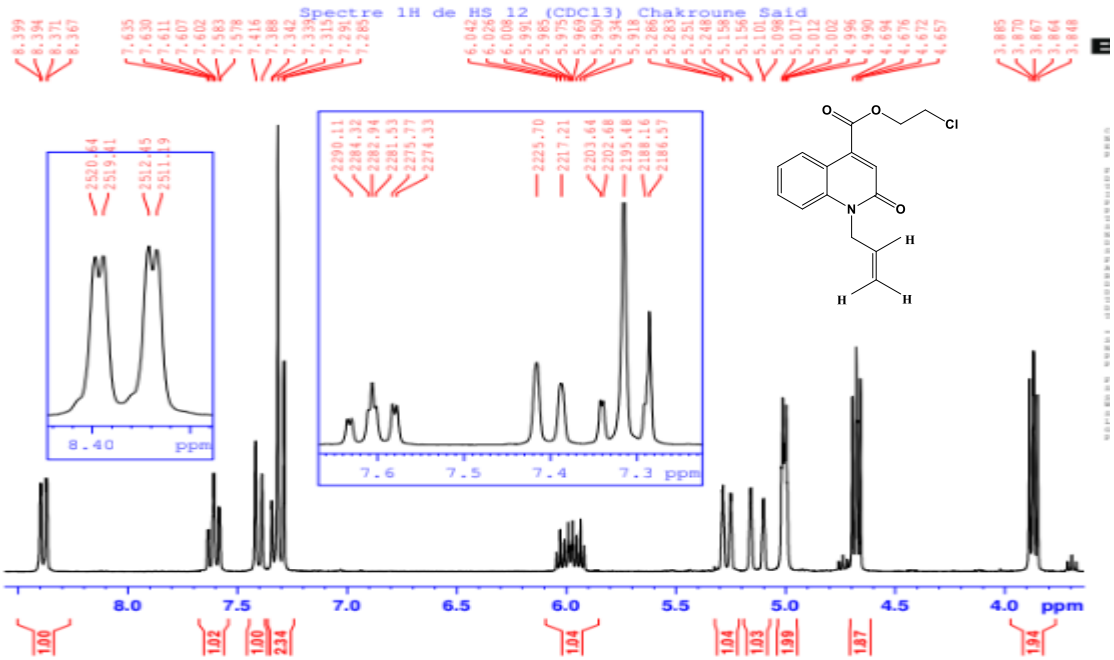


Figure 21 : Spectre de RMN ^{1}H ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé 17.

- **Spectroscopie RMN ^{13}C du composé 17 :**

La structure du composé **17** est bien établie par l'analyse RMN ^{13}C grâce à la présence d'un pic à 131.17 ppm correspondant au carbone tertiaire vinylique et quatre pics caractéristiques du carbone secondaire :

- ✓ =$\underline{CH_2}$ sorte à 117.43 ppm.
- ✓ O-$\underline{CH_2}$-CH_2-Cl révèle à 65.31 ppm.
- ✓ N-$\underline{CH_2}$-révèle à 44.92 ppm.
- ✓ O-CH_2-$\underline{CH_2}$-Cl révèle à 41.28 ppm.

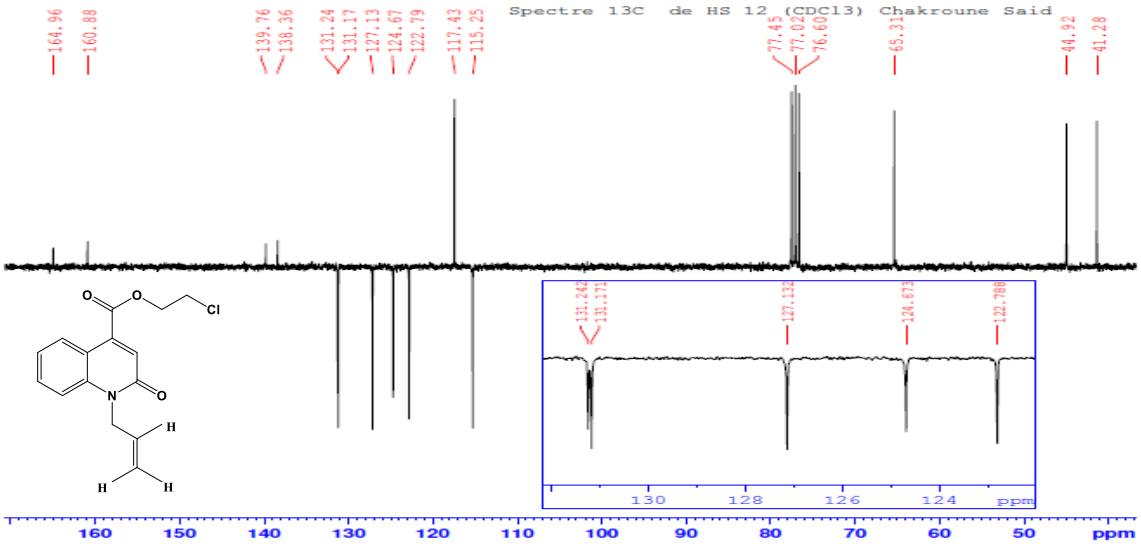


Figure 22 : Spectre de RMN ^{13}C ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé 17.

- **Spectroscopie RMN ^{1}H du composé 18 :**

Le spectre RMN ^{1}H met en évidence un singulet à 3.77 ppm relatif aux protons du groupement CH_3, un triplet à 3.86 ppm relatif au proton O-CH_2-$\underline{CH_2}$-Cl et un autre triplet à 4.66 ppm correspondant au O-$\underline{CH_2}$-CH_2-Cl.

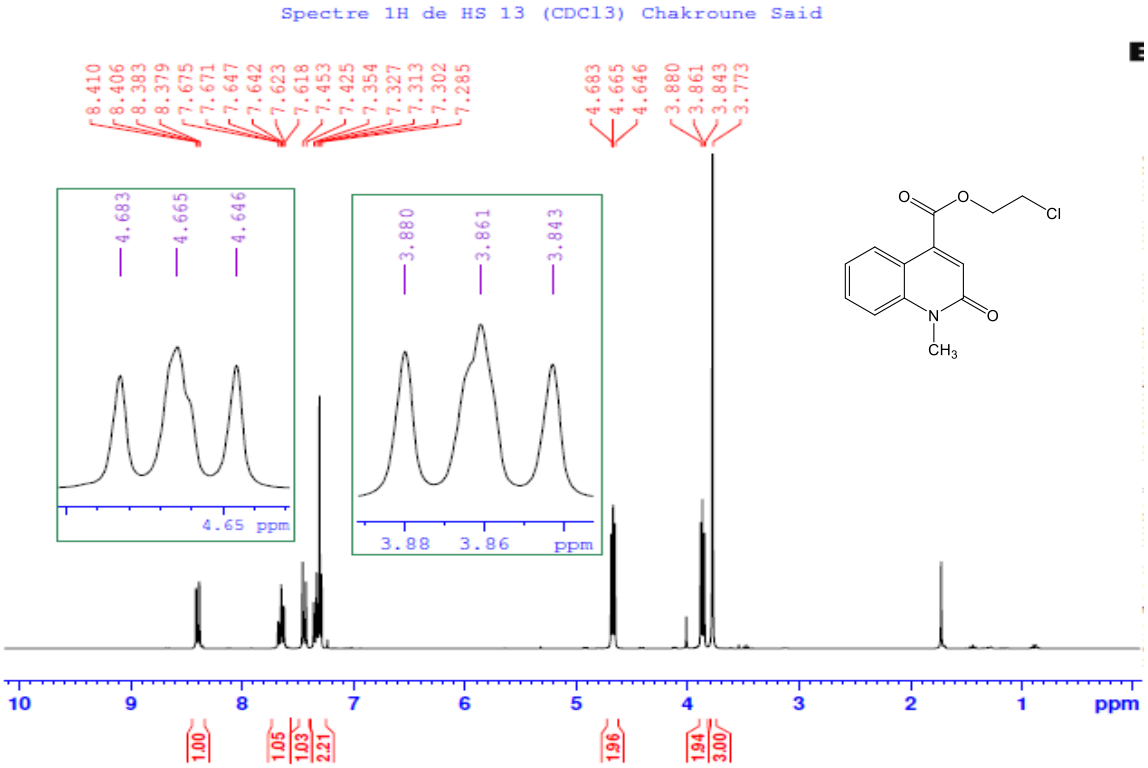


Figure 23 : Spectre de RMN ^{1}H ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé 18.

- **Spectroscopie RMN ^{13}C du composé 18 :**

Le spectre RMN ^{13}C met en évidence deux pics caractéristiques des carbones secondaires de l'ester : O-$\underline{CH_2}$-CH2-Cl à 65.30 ppm; O-CH_2-$\underline{CH_2}$-Cl à 41.31 ppm, et un pic à 29.88 ppm caractéristique de CH_3.

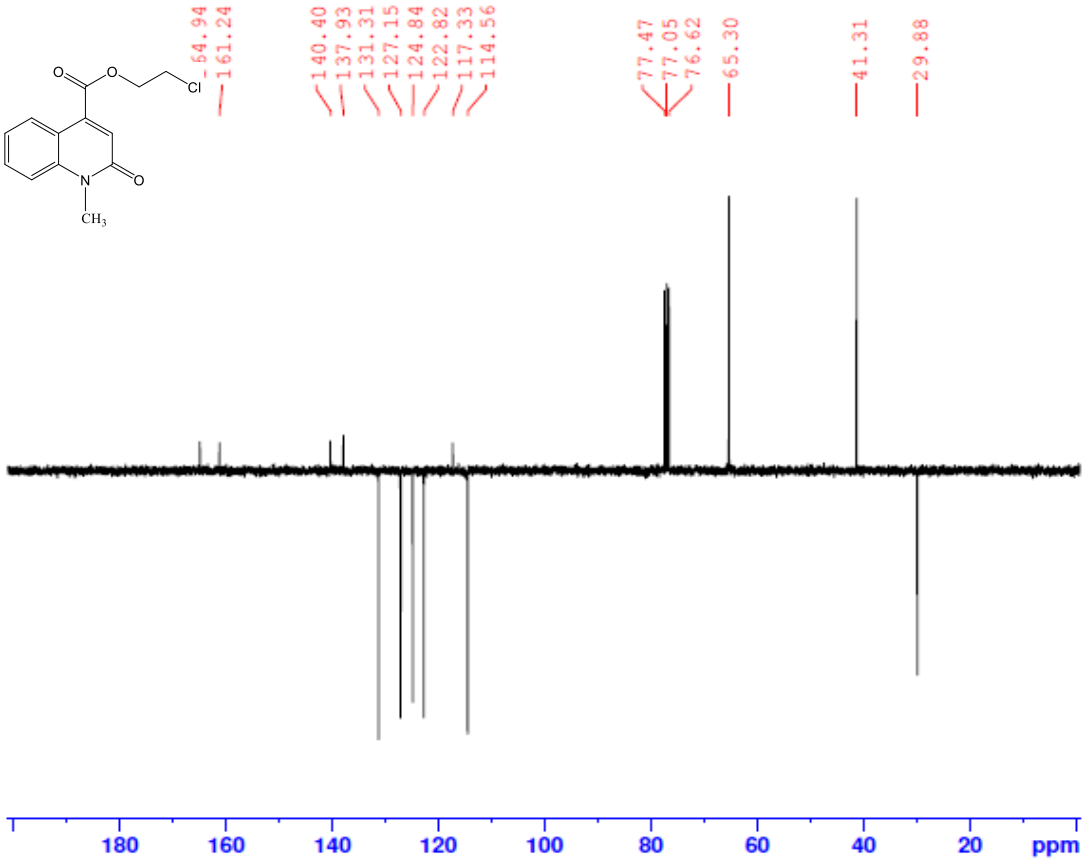


Figure 24 : Spectre de RMN ^{13}C ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé 18.

- **Spectroscopie RMN ^{1}H du composé 20 :**

Le spectre RMN ^{1}H révèle un doublet à 1.00 ppm correspondant aux six protons des deux méthyles, un signal sous forme de quadruplet à 1.69 ppm attribué aux protons O-CH_2-$\underline{CH_2}$-CH-$(CH_3)_2$. Le spectre dévoile aussi un multiplet vers 1.78 ppm relatif au proton O-$(CH_2)_2$–$\underline{CH}$-$(CH_3)_2$, deux triplets à 2.28 ppm et 4.43 ppm caractéristiques de ≡$\underline{CH}$ et O-$\underline{CH_2}$-CH_2-CH-$(CH_3)_2$ et un autre signal sous forme de doublet attribué au proton -$\underline{CH_2}$- de propargyl à 5.13 ppm.

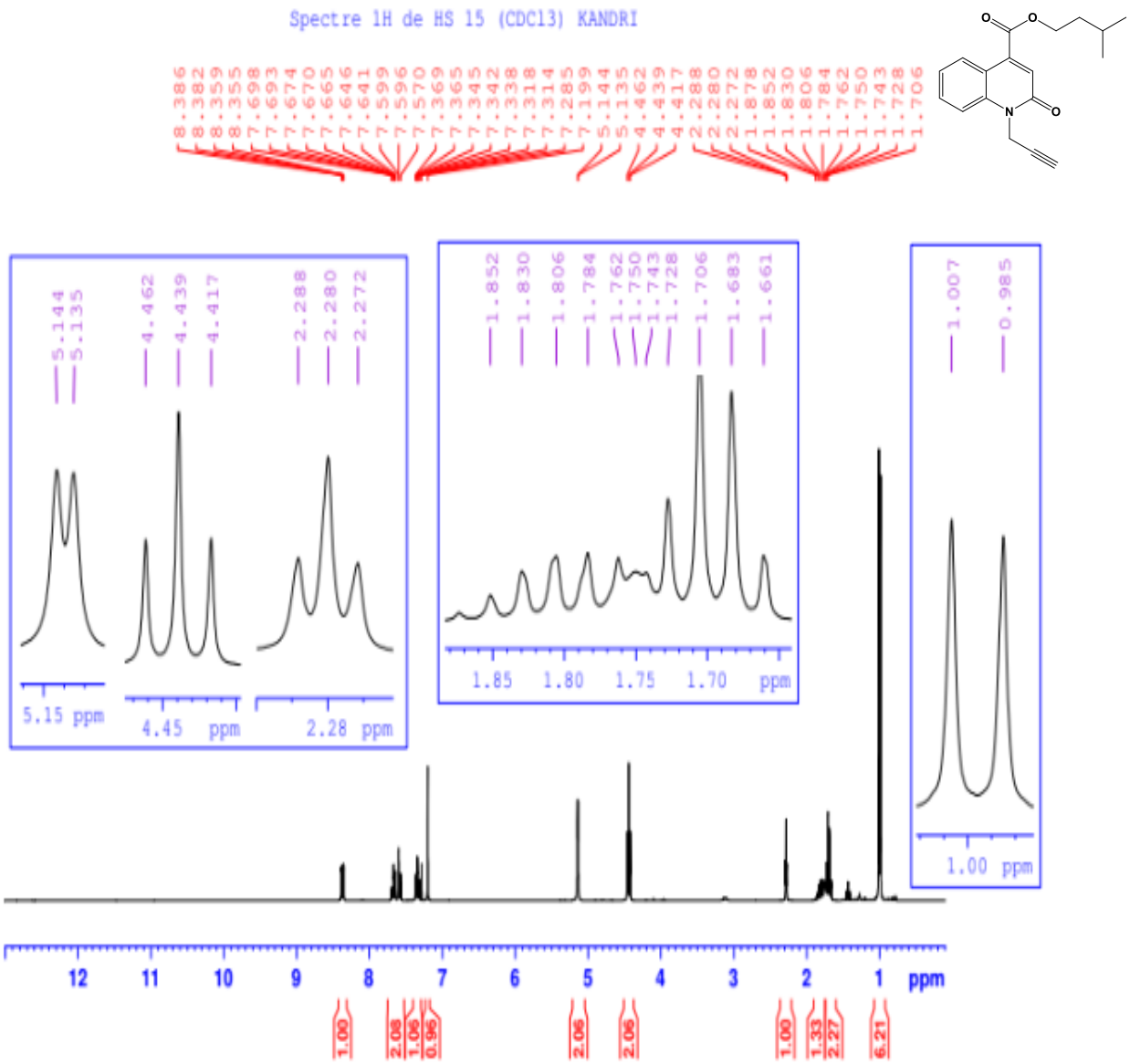


Figure 25: Spectre de RMN ^{1}H ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé 20.

- **Spectroscopie RMN ^{13}C du composé 20 :**

Le spectre dévoile quatre signaux des carbones secondaires aux déplacements chimique: 72.78 ppm - 64.74 ppm - 37.19 ppm et 31.94 ppm caractéristiques respectivement des carbones : -C≡CH - O-CH_2-CH_2-CH$(CH_3)_2$ - O-CH_2-CH_2-CH$(CH_3)_2$ -CH_2 de propargyl. Présente aussi un pic à 25.09 ppm attribué au carbone tertiaire O-$(CH_2)_2$-CH$(CH_3)_2$, et un autre intense à 22.44 ppm des deux carbones primaires O-$(CH_2)_2$-CH$(CH_3)_2$.

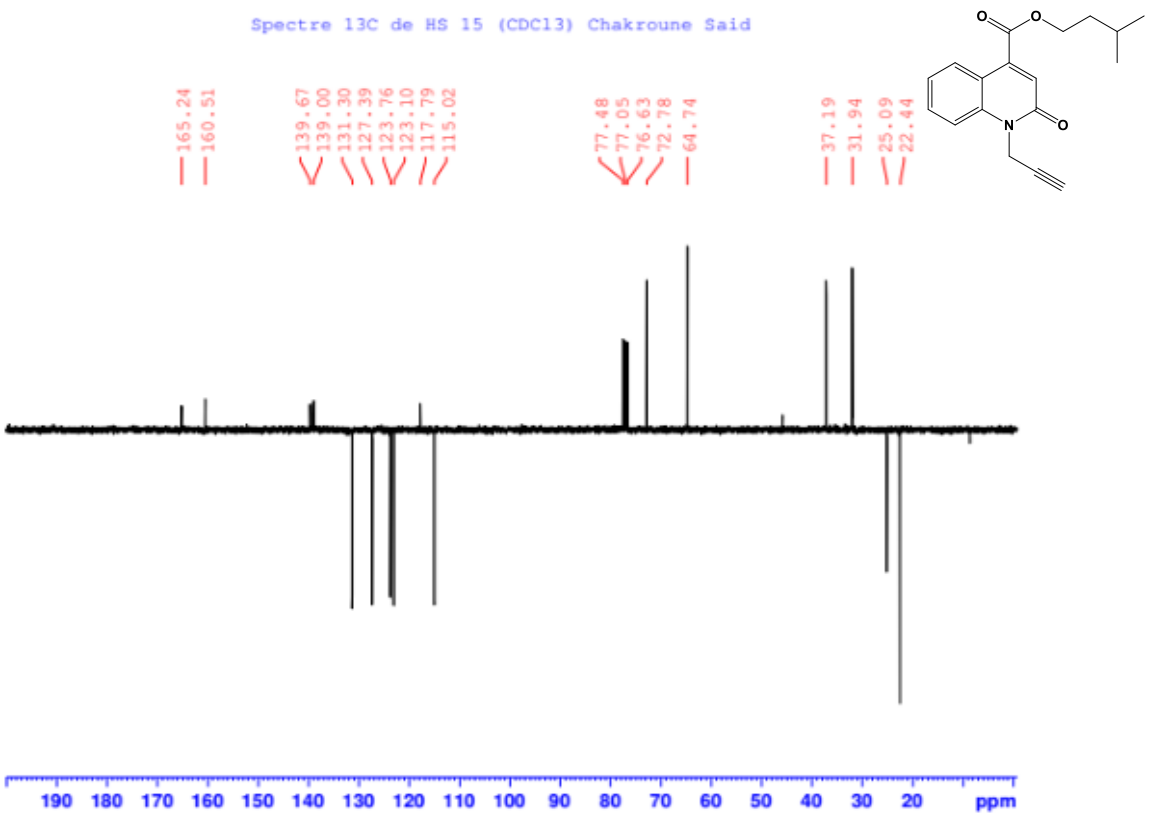


Figure 26 : Spectre de RMN ^{13}C ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé 20.

4) Réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire

a) Préparation de l'azoture de benzyle

L'azoture de benzyle 23 a été préparé à partir du chlorure de benzyle et azoture de sodium dans le solvant : acétone/ eau (v/v). Il est obtenu avec bon rendement (87%).

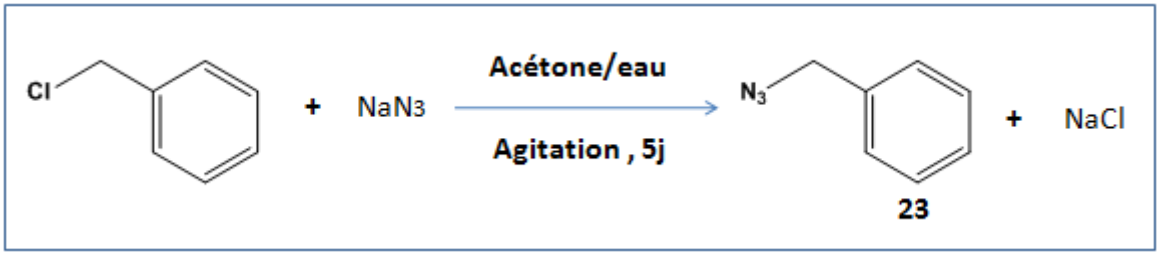


Schéma 16: Réaction de Synthèse de l'azoture de benzyle.

b) Action de l'azoture de benzyle sur butyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2 dihydroquinoline -4-carboxylate

La réaction de cycloaddition 1,3 dipolaires entre le butyl 2V d'azoture de benzyle 23 a été réalisé dans l'éthanol. Le mélange réactionnel est porté a reflux pendant 10 jours a 60°C.

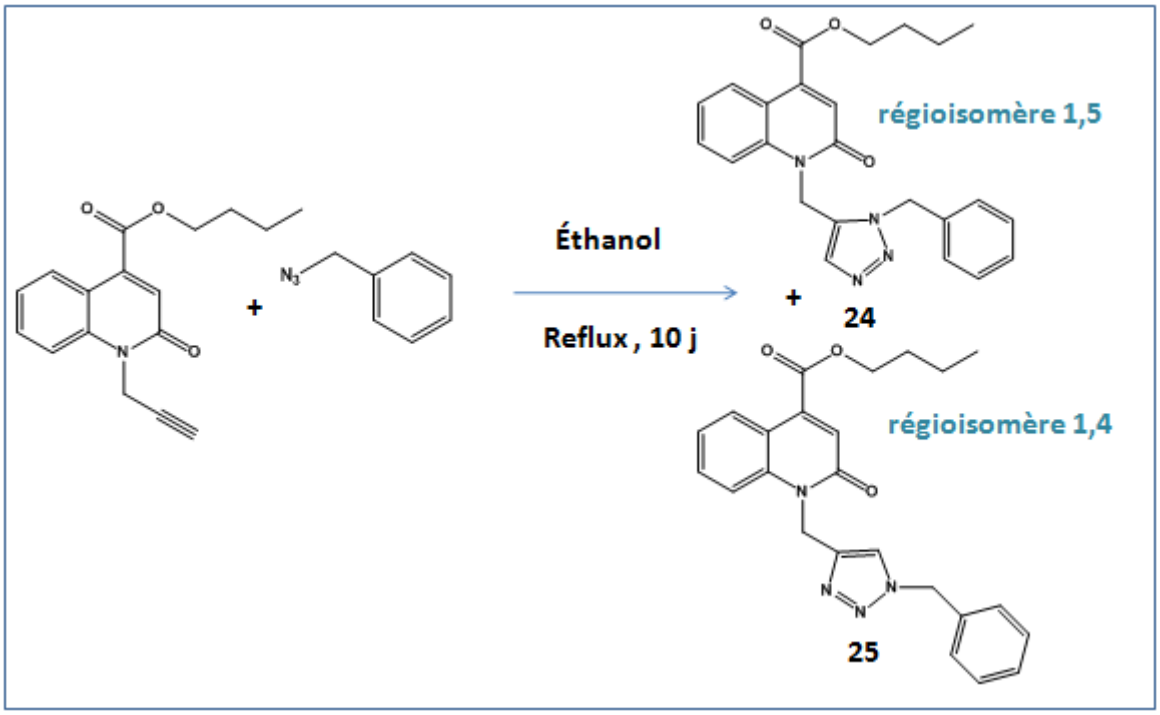


Schéma 17 : Réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire

Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle), les produits obtenus **24** et **25** ont été isolés avec des rendements satisfaisants (tableau 6), identifiés par RMN ^{1}H et ^{13}C, dont toutes les données confirment la présence des produits souhaités.

Tableau 5 : propriétés physico-chimiques des produits de cycloaddition.

produits	R_f (hexane/acétated'éthyle1/1)	Rdt (%)	Aspect
24	0.23	42	Solide blanc
25	0.17	21	cristaux jaunes

- **Spectroscopie RMN ^{1}H du composé 24 :**

Le spectre RMN ^{1}H pris dans $CDCl_3$ du composé **24** révèle la présence d'un triplet à 0.995 ppm de CH_3, deux multiplets à 1.46 ppm et 1.77 ppm correspondants aux protons des

O-$(CH_2)_2$-$\underline{CH_2}$-CH_3 et O-CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2-CH_3. Ainsi dévoile un triplet à 4.399 ppm attribué aux protons O-$\underline{CH_2}$-$(CH_2)_2$-CH_3, deux singulet à 5.451 ppm et 5.585 ppm des deux protons éthyléniques CH_2 et un signal sous forme de singulet assigné au proton CH du triazole vers 8.012 ppm. On note la présence de plusieurs signaux entre 7.16 et 8.27 ppm correspondants aux dix protons aromatiques.

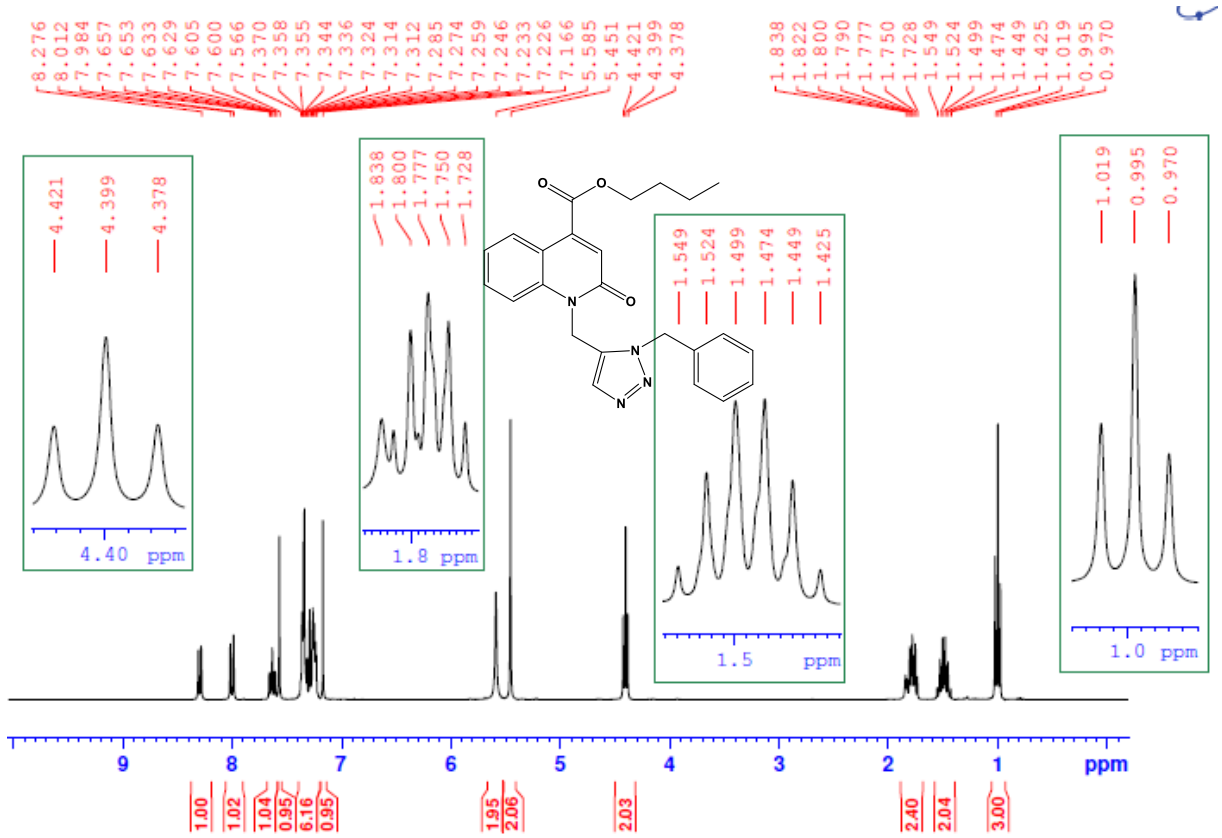


Figure 27: Spectre de RMN ^1H ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé 24.

- **Spectroscopie RMN ^{13}C du composé 24 :**

L'analyse du spectre RMN ^{13}C du composé **24** montre l'apparition des cinq signaux à 65.93 ppm; 54.30 ppm; 38.65 ppm; 30.55 ppm et 19.20 ppm correspondant aux cinq carbones secondaires O-$\underline{CH_2}$-$(CH_2)_2$-CH_3; CH_2 de benzyle; N-CH_2; O-CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2-CH_3 et O-$(CH_2)_2$-$\underline{CH_2}$-CH_3, et un pic caractéristique du carbone primaire CH_3 à 13.69 ppm. Les autres signaux correspondant aux carbones aromatiques.

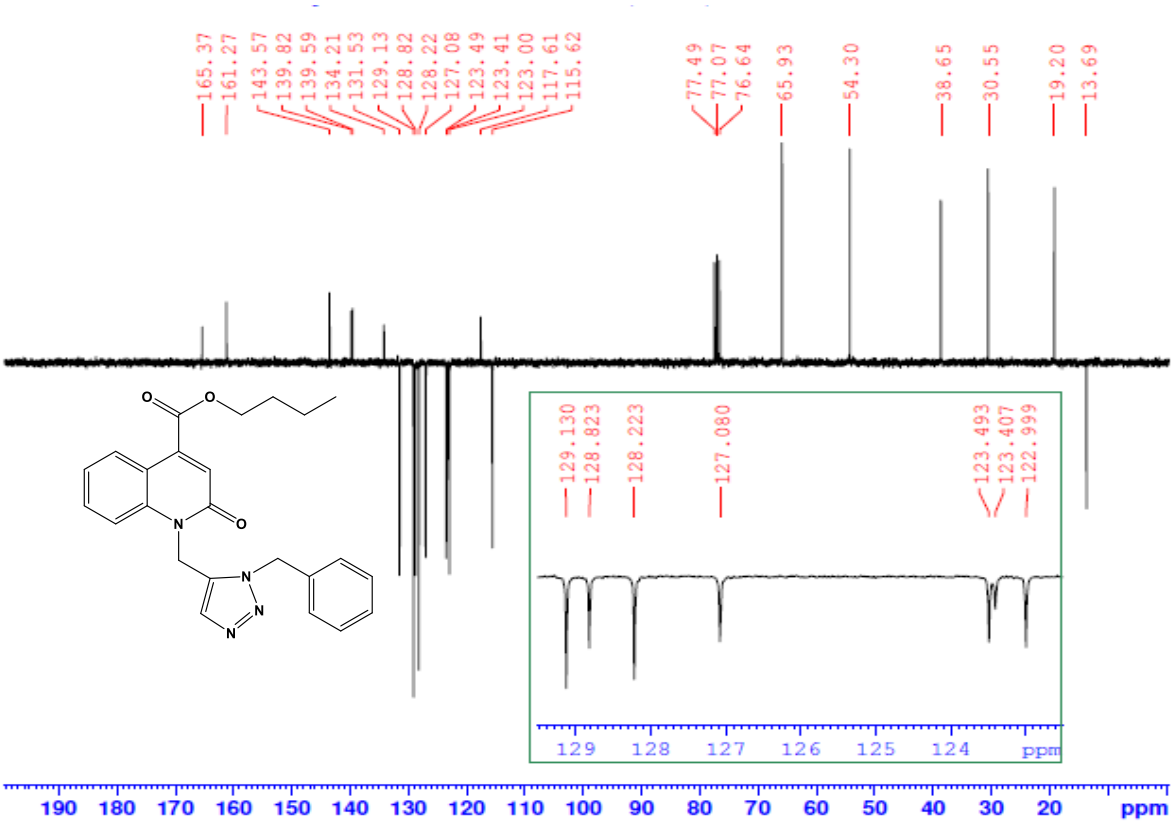


Figure 28 : Spectre de RMN ^{13}C ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé 24.

- **Spectroscopie RMN ^{1}H du composé 25 :**

Sur le spectre RMN ^{1}H pris dans le $CDCl_3$, on peut caractériser les différents signaux caractéristiques du composé **25** : un triplet à 1.021 ppm de CH_3, deux multiplets à 1.51 ppm et 1.79 ppm correspondants aux protons des O-$(CH_2)_2$-$\underline{CH_2}$-CH_3 et O-CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2-CH_3. On peut noter aussi un triplet à 4.41 ppm attribué aux protons O-$\underline{CH_2}$-$(CH_2)_2$-CH_3, deux singulet à 5.47 ppm et 5.82 ppm des deux protons éthyléniques CH_2 et un singulet relatif au proton CH du triazole vers 7.51 ppm.

Une multiplicité de signaux enter 6.95 et 8.31 ppm caractéristiques aux dix protons aromatiques correspondant au noyau quinoléique et cycle benzylique.

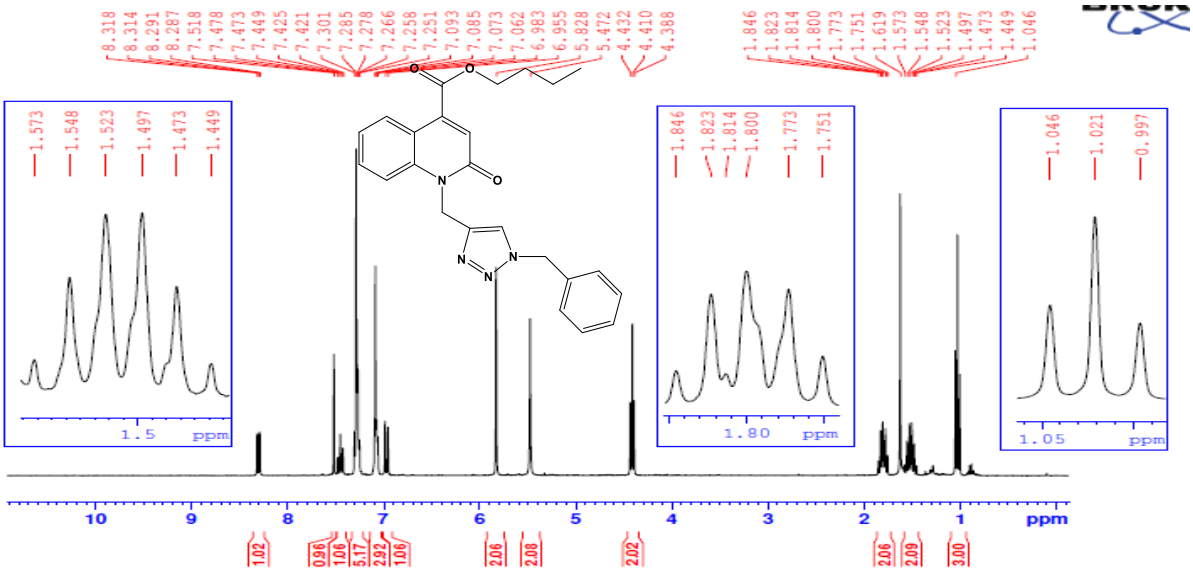


Figure 29: Spectre de RMN ^{1}H ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé 25.

- **Spectroscopie RMN ^{13}C du composé 25 :**

Sur le spectre RMN ^{13}C du composé **25**, on peut distinguer cinq signaux à 66.02 ppm; 52.26 ppm; 35.63 ppm; 30.56 ppm et 19.21 ppm correspondant respectivement aux cinq carbones secondaires O-$\underline{CH_2}$-$(CH_2)_2$-CH_3; CH_2 de benzyle; N-CH_2; O-CH_2-$\underline{CH_2}$-CH_2-CH_3 et O-$(CH_2)_2$-$\underline{CH_2}$-CH_3. Ainsi on peut identifier un pic à 13.69 ppm relatif au carbone primaire. Les autres signaux qui restent attribuables aux carbones aromatiques.

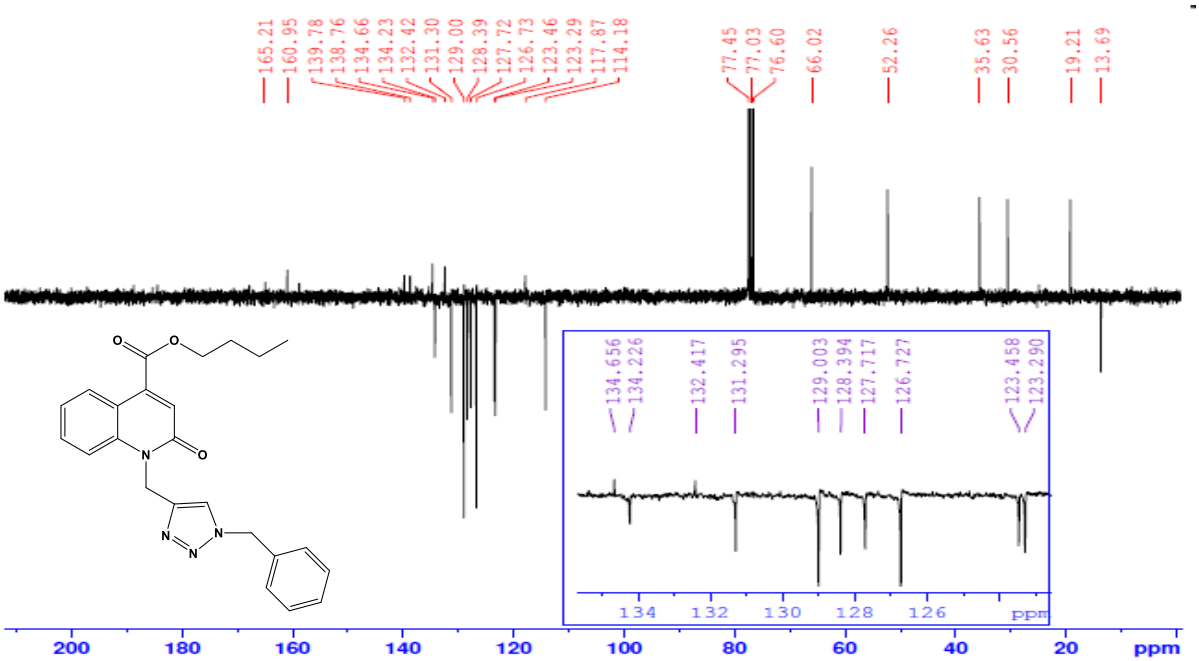


Figure 30 : Spectre de RMN ^{13}C ($CDCl_3$-d_6; 300MHz) du composé 25.

Chapitre 3

Partie biologique

I. Techniques d'études in vitro du pouvoir antimicrobien

L'examen des données bibliographiques fait apparaître une diversité des **méthodologies utilisées** pour mettre en évidence l'activité antimicrobienne. L'insolubilité de certains composés dans l'eau et d'une manière générale dans les milieux aqueux largement utilisés en microbiologie, est une explication **de la variété des techniques**. Selon la souche microbienne, les composés testés et l'application choisie. Divers **milieux de culture** peuvent être mis en œuvre.

Les différents protocoles peuvent ainsi être classés :

1. Selon le milieu dans lequel se fait la diffusion du composé, soit gazeux, solide ou liquide [33,34].

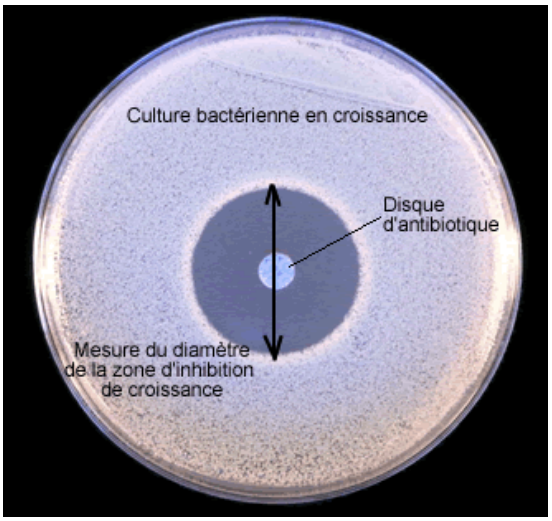
2. Selon la nature du contact avec le germe : diffusion sur disque, solution alcoolique ou dispersion dans un émulsionnant [35,36].

1) Technique d'étude en vapeur

C'est la technique des microatmosphères rapportée par Beylier-Maurelen [37]. Elle est employée spécialement pour mettre en évidence l'activité des produits chargés de composants volatiles comme les huiles essentielles.

2) Technique d'étude sur milieu solide

Cette technique utilisée en bactériologie médicale, appelée antibiogramme ou encore méthode des disques. Cette méthode a l'avantage d'être d'une grande souplesse dans le choix des antibiotiques testés, de s'appliquer à un très grand nombre d'espèces bactériennes, et d'avoir été largement évaluée par 50 ans d'utilisation mondiale [38] . Il s'agit d'une méthode en milieu gélosé à l'agar réalisée dans une boîte de Pétri. Le contact se fait par l'intermédiaire d'un disque de papier sur lequel on dispose une quantité donnée de produit à tester.



La technique consiste à utiliser des disques de papier imprégnés des différents produits à tester. Les disques sont déposés à la surface d'une gélose uniformément ensemencée avec une suspension de la bactérie à étudier. Chaque antibiotique diffuse à partir du disque au sein de la gélose et y détermine un gradient de concentration. Les bactéries croissent sur toute la surface de la gélose sauf là où elles rencontrent une concentration d'antibiotique suffisante pour inhiber leur croissance. On observe ainsi autour des disques une zone circulaire indemne de colonies, appelée zone d'inhibition.

Plus le diamètre de cette zone est grand, plus la souche est sensible à l'antibiotique. Plus il est petit, plus la bactérie est résistante [38].

3) Technique d'étude sur milieu liquide

C'est la technique que nous avons utilisée pour tester l'activité antimicrobienne de nos produits.

II. Evaluation de l'activité antimicrobienne des dérivés de l'acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-4-carboxylique synthétisés

1) Mode opératoire

Des solutions mères des produits à tester sont d'abord préparées dans le DMSO. A partir de ces solutions mères, des séries de dilutions allant de 5mg/ml à 0.156 mg/ml sont préparées dans les puits (du 1er au 6 ème) d'une plaque de microtitration de 96 puits. A chaque puits sont ajoutés 50 µl du Bouillon Mueller Hinton (BMH), inoculés par la souche

bactérienne à tester. Le 7 ème puits correspond au contrôle de croissance en présence du DMSO et le 8 ème correspond au contrôle de croissance sans solvant ni produit. Les plaques sont ensuite incubées à 37˚C pendant 24 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.

a) Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

La **CMI** correspond à la plus petite concentration du produit qui ne produit pas de changement de coloration de la résazurine.

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.

2) Type des micro-organismes utilisés

Nous avons choisi de travailler sur deux types de micro-organisme afin de donner une idée sur l'étendu du champ d'activité antimicrobienne de nos produits. Pour cela on a choisie de testé nos produits sur une souche bactérienne a gram + (*Staphylococcus aureus*) et autre a gram – (*E.Coli*).

3) Produits testés

Se sont les esters -2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate alkylés.

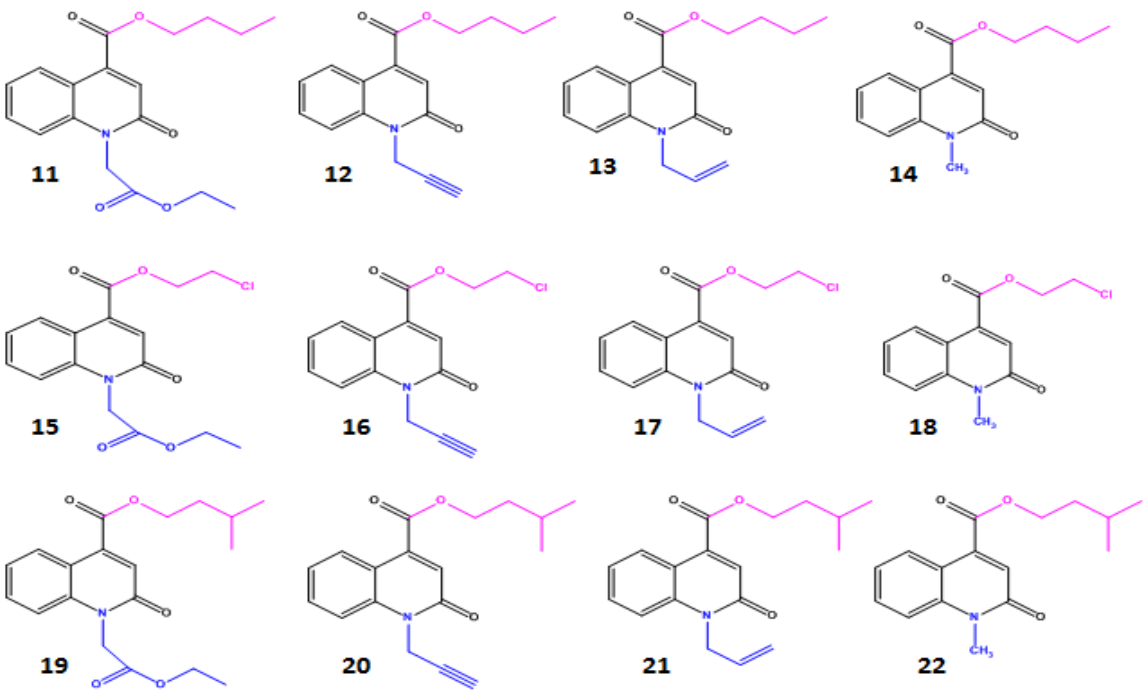


Figure 31 : Composés testés biologiquement

4) Résultats et discussions

Les résultats du criblage sur l'activité antibactérienne sont résumés dans le tableau 6.

NB : CMI = CMB

Tableau 6: Résultats expérimentaux des produits testés.

souches / produits	*S. aureus*	E. Coli
11	2.5 mg/ml	2.5 mg/ml
12	2.5 mg /ml	2.5 mg/ml
13	5 mg/ml	2.5 mg/ml
14	2.5 mg/ml	5 mg/ml
15	1.25 mg/ml	2.5 mg/ml
16	1.25 mg/ml	2.5 mg/ml
17	1.25 mg/ml	2.5 mg/ml
18	1.25 mg/ml	2.5 mg/ml
19	2.5 mg/ml	2.5 mg/ml
20	5 mg/ml	5 mg/ml
21	5 mg/ml	5 mg/ml
22	2.5 mg/ml	2.25 mg/ml

Les composés que nous avons testés ont montrées une faible activité sur les souches bactériennes étudiées. Mais on peut bien remarquées la sensibilité de la souche bactéries *Staphylococcus aureus* vis-à-vis des composés **15-16-17-18** ayant un atome de chlore dans leurs structures qui permet d'augmente le pouvoir antimicrobien. La présence d'un atome de chlore semble d'une grande importance du fait qu'il permet d'accroître le potentiel antimicrobien.

La sensibilité de la bactérie Gram négatif (*Staphylococcus aureus)* est due à la structure de la paroi cellulaire qui est dépourvue de membrane externe et par conséquence rend la paroi perméable. En revanche la bactérie Gram positif (*E.Coli*) se caractérise par la présence d'une membrane externe imperméable explique la moins sensibilité antimicrobienne.

Malgré les résultats très moyens obtenus, une aidé de relations structure activité pourrait orienter notre synthèse vers des molécules plus actives. En effet, on essaye de synthétisé des nouvelles molécules comportant des halogènes qui ont une grande responsabilité du fait d'augmentation d'activité.

Chapitre 4

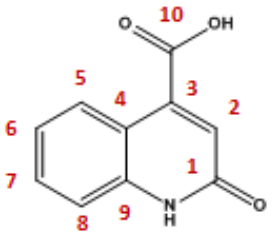
Partie expérimentale

1) Préparation de noyau de base :

Dans un ballon de 250 ml, on dissout (2g, 1.36 10^{-2} mol) d'isatine, (1.7g, 1.63 10^{-2} mol) d'acide malonique et (0.1g, 1.22 10^{-3} mol) d'acétate de sodium dans un volume adéquate d'acide acétique. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24h.

L'acide-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique se précipite après traitement de la réaction par 100 ml d'eau glacée, filtrer et lavée trois fois par l'éther.

L'acide 2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-4-carboxylique : 7



- Formule chimique : $C_{10}H_7NO_3$
- Masse moléculaire : 189,04 g/mole
- Aspect physique : poudre gris
- Rendement : 98%
- Température de fusion : >280°C
- R_f = -- hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

RMN ^{1}H δ(ppm) (300 MHz, DMSO) : 6.86 (s, 1H, CH(2)); 7.23 (dd,^{3}JH-H=8.28Hz,^{4}JH-H=0.8Hz, CHarom(8)); 7.36 (dd, 1H, ^{3}JH-H = 8.28 Hz ,^{4}J=1.2Hz, CHarom(6)); 7.63 (dd,^{3}JH-H=8.3Hz,^{4}JH-H=1.28Hz ,CHarom(7)); 8.15 (dd, 1H, ^{3}JH-H=8.1Hz, ^{2}JH-H=1.12Hz, CHarom(5)); 12.17(s, 1H, NH); 13.9 (s, 1 H, OH).

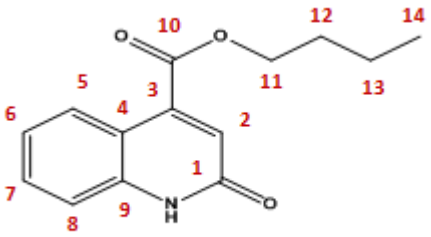
RMN ^{13}C δC (ppm) (75 MHz, DMSO): 167.2 (COOH); 163. (C=O); 141.7-139.8 (Cq(9),Cq(4)); 131.3 (CHarom(7)); 126.5 (CHarom(6)); 123.8 (CHarom(5)); 122.6 (CH(2)); 116.2 (CHarom(8)).

2) Réactions estérifications :

On dissout (0.5g, 2.64 10^{-3}mol) d'acide-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylique dans 15 ml d'alcool puis on ajoute 5 goutes d'acide sulfurique qui a le rôle de catalyseur a l'aide de pipete pasteur, et on porte le mélange a reflux pendant 2h.

Le composé **8** a été cristallisé dans le dichlorométhane et l'éther, tandis que les composés **9** et **10** ont été précipités dans l'eau glacée, filtrées et lavées trois fois par l'éther.

Butyle 2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate : 8

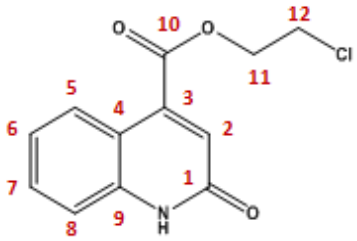


- Formule chimique : $C_{14}H_{15}NO_3$
- Masse moléculaire : 245,11 g/mole
- Aspect physique : cristaux dorés
- Rendement : 92%
- Température de fusion : 155°C
- R_f = 0,72 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

RMN^{1}H δ(ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): 1,02 (t, 3H, ^{3}JH-H=7.5 Hz, $CH_{3(14)}$); 1.53 (m, 2H, $CH_{2(13)}$); 1.81 (m, 2H, $CH_{2(12)}$); 4.44 (t, 2H, ^{3}JH-H=6.6 Hz, $CH_{2(11)}$); 7.27 (s, 1H, $CH_{(2)}$); 7.28-8.39 (m,4H, CHarom); 12.66 (s, 1H, NH).

RMN^{13}C δ(ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 165.26 (-$\underline{C}O_{2(10)}$); 163.65 (C=O); 140.99-138.96 ($Cq_{(9)}$-$Cq_{(4)}$); 131.21 ($CHarom_{(7)}$); 126.52 ($CHarom_{(6)}$); 124.01 ($CHarom_{(5)}$); 123.44 ($CH_{(2)}$); 116.98($Cq_{(3)}$); 116.55 ($CHarom_{(8)}$); 65.97 ($CH_{2(11)}$); 30.59($CH_{2(12)}$); 19.26($CH_{2(13)}$); 13.73 (CH_3).

2-chloroéthyle -2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate : 9

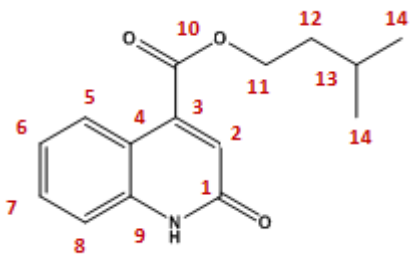


- Formule chimique : $C_{12}H_{10}ClNO_3$
- Masse moléculaire : 251,03 g/mole
- Aspect physique : solide gris
- Rendement : 90%
- Température de fusion : 172°C
- R_f = 0,38 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

RMN^{1}H δ(ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): 4.22 (t, 2H, ^{3}JH-H = 5.1 Hz, $CH_{2(12)}$); 4.61 (t, 2H, ^{3}JH-H = 5.1 Hz, $CH_{2(11)}$); 7.03 (s, 1H, $CHarom_{(2)}$); 7.36 - 8.20 (m, 4H, CHarom); 12.21 (s, 1H, NH).

RMN^{13}C δ(ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 164.61 (-$CO_{2(10)}$); 160.93 (C=O); 138.70 - 138.40 ($Cq_{(9)}$-$Cq_{(4)}$); 131.46 ($CHarom_{(7)}$); 126.90 ($CHarom_{(6)}$); 126.62 ($CHarom_{(5)}$); 125.56 (CH); 118.18($Cq_{(3)}$); 116.87 ($CHarom_{(8)}$); 66.18 ($CH_{2(11)}$); 42.91($CH_{2(12)}$).

Isopentyl -2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxylate : 10



- Formule chimique : $C_{15}H_{17}NO_3$
- Masse moléculaire : 259,31 g/mole
- Aspect physique : solide rose
- Rendement : 96%
- Température de fusion : 148°C
- R_f = 0,52 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

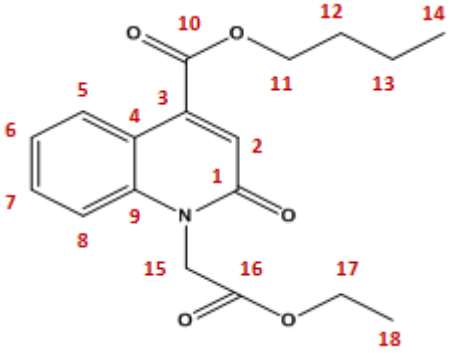
RMN^{1}H δH (ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): 0.91 (d, 6H, ^{3}JH-H = 6 Hz, 2 $CH_{3(14)}$); 1.52(q, 2H, ^{3}JH-H = 6.6 Hz, $CH_{2(12)}$); 1,74 (m, 1H, $CH_{(13)}$); 4.36 (t, 2H, ^{3}JH-H = 6.3 Hz, $CH_{2(11)}$); 6.83 (s, 1H, $CH_{(2)}$); 7.23 – 8.04 (m, 4H, CHarom); 12.14 (s, 1H, NH).

RMN^{13}C δC (ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 165.49 ($-CO_{2(10)}$); 161.38 (C=O); 140.68 - 139.78 ($Cq_{(9)}$ -$Cq_{(4)}$); 131.60 ($CHarom_{(7)}$); 126.23 ($CHarom_{(6)}$); 124.12 ($CHarom_{(5)}$); 122.94 ($CH_{(2)}$); 116.37 ($Cq_{(3)}$); 115.92 ($CHarom_{(8)}$); 64.77 ($CH_{2(11)}$); 37.01($CH_{2(12)}$); 25.12($CH_{(13)}$); 22.10 (2 $CH_{3(14)}$).

3) Réaction d'alkylation :

0.3 g d'ester -2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate a été solubilisé dans 10 ml de DMF, mélangée avec 1.2 équivalent d'agent alkylant, 1.2 équivalent de K_2CO_3 et 0.1équivalent de BTBA. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 6 heures. Après évaporation du DMF sous pression réduite le résidu obtenu a été dissous dans du dichlorométhane. Ensuite élimination des sels résiduels par extraction (*phase organique / phase aqueuse*). La phase organique a été séchée par Na_2SO_4 puis concentrée sous vide. Les composés purs ont été obtenus après séparation par chromatographie sur colonne, l'éluant utilisé : Hexane / acétate d'éthyle (3/1), et recristallisés dans dichlorométhane / hexane (1/3).

butyl 1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate : 11

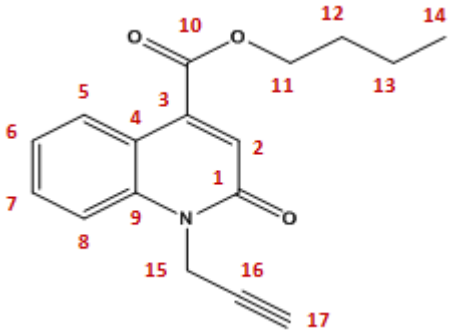


- Formule chimique : $C_{18}H_{21}NO_5$
- Masse moléculaire : 331,37 g/mole
- Aspect physique : cristaux dorés
- Rendement : 82%
- Température de fusion : 74,6°C
- R_f = 0,71 hexane/ acétate d'éthyle (3/1)

RMN^{1}H δ(ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): 1,014 (t, 3H, ^{3}JH-H = 7.2 Hz, $CH_{3(14)}$); 1,284 (t, 3H, ^{3}JH-H = 7.2 Hz, $CH_{3(18)}$); 1.5 (m, 2H, $CH_{2(13)}$); 1.8 (m, 2H, $CH_{2(12)}$);4.424 (t, 2H, ^{3}JH-H = 6.3 Hz, $CH_{2(11)}$); 4,26 (q, 2H, ^{3}JH-H = 7.2 Hz, $CH_{2(17)}$); 5,138 (s,2H, $CH_{2(15)}$); 7.24 (s, 1H, CH); 7.15-8.40 (m,4H, CHarom).

RMN^{13}C δ(ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 167.72 (-$CO_{2(10)}$); 165.30 (-$CO_{2(16)}$); 161.13 (C=O); 139.79-139.68 ($Cq_{(9)}$-$Cq_{(4)}$); 131.37 ($CHarom_{(7)}$); 127.59 ($CHarom_{(6)}$); 123.72 ($CHarom_{(5)}$); 123.04 (CH); 117.68($Cq_{(3)}$); 113.93($CHarom_{(8)}$); 65.97 ($CH_{2(17)}$); 61.92 ($CH_{2(11)}$); 44.05($CH_{2(15)}$); 30.57 ($CH_{2(12)}$); 19.22 ($CH_{2(13)}$); 14.13 ($CH_{3(18)}$); 13.70 ($CH_{3(14)}$).

butyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate : 12

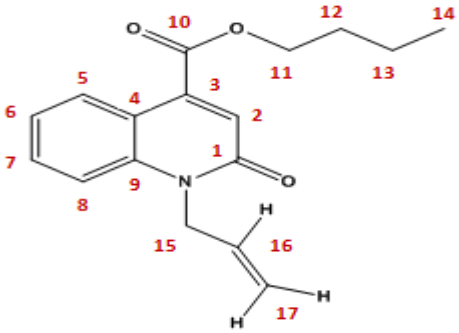


- Formule chimique : $C_{17}H_{17}NO_3$
- Masse moléculaire : 283,33 g/mole
- Aspect physique : cristaux dorés
- Rendement : 86%
- Température de fusion : 88,2°C
- R_f = 0,54 hexane/ acétate d'éthyle (3/1)

RMN^{1}H δ(ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): 1,007 (t, 3H, ^{3}JH-H = 7.5 Hz, $CH_{3(14)}$); 1,46 (m, 2H, $CH_{2(13)}$); 1.79 (m, 2H, $CH_{2(12)}$); 2.28 (t, 1H, $CH_{(17)}$);4.415 (t, 2H, ^{3}JH-H = 6.6 Hz, $CH_{2(11)}$); 5.15 (d, 2H, ^{2}JH-H = 2.4 Hz, $CH_{2(15)}$); 7.21 (s, 1H, $CH_{(2)}$); 7.18-8.4 (m,4H, CHarom).

RMN^{13}C δ(ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 165.27 (-CO_2); 160.54 (C=O); 139.72-139.01 ($Cq_{(9)}$-$Cq_{(4)}$); 131.30 ($CHarom_{(7)}$); 127.40 ($CHarom_{(6)}$); 123.75 ($CHarom_{(5)}$); 123.11 ($CH_{(2)}$); 117.81($Cq_{(3)}$); 115.02 ($CHarom_{(8)}$); 72.71 ($CH_{(17)}$); .69.81($Cq_{(16)}$); 45.81 ($CH_{2(11)}$); 31.94 ($CH_{2(15)}$); 30.55 ($CH_{2(12)}$); 19.20 ($CH_{2(13)}$) 13.68 ($CH_{3(14)}$).

butyl 1-allyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate : 13

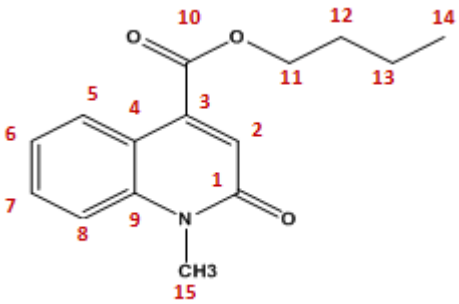


- Formule chimique : $C_{17}H_{19}NO_3$
- Masse moléculaire : 285,34 g/mole
- Aspect physique : huile
- Rendement : 79%
- Température de fusion : ---
- R_f = 0,73 hexane/ acétate d'éthyle (3/1)

RMN^{1}H δ(ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): 1,00 (t, 3H, ^{3}JH-H = 7.2 Hz, $CH_{3(14)}$); 1,2 (m, 2H,, $CH_{2(13)}$); 1.5 (m, 2H, $CH_{2(12)}$); 3.52 (t, 2H, ^{3}JH-H = 7.2 Hz, $CH_{2(11)}$); 4.62 (d, 2H, ^{3}JH-H = 7.6 Hz $CH_{2(15)}$); 4.95 (d, 1H, ^{3}JH-H = 9.2 Hz, CHcis); 5,15 (d, 1H, ^{3}JH-H = 8.6 Hz, CHtrans); 5,4 (m, 1H, $CH_{(16)}$); 7.24 (s, 1H, $CH_{(2)}$); 7.24-8.32 (m,4H, CHarom).

RMN^{13}C δ(ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 165.52 (-CO_2); 163.21 (C=O); 141.02-139.89 ($Cq_{(9)}$-$Cq_{(4)}$); 130.22 ($CHarom_{(7)}$); 127.53 ($CHarom_{(6)}$); 125.21 ($CHarom_{(5)}$); 124.52 ($CH_{(16)}$); 123.44 ($CH_{(3)}$); 123.13 (Cq); 120.05 ($CH_{2(17)}$); 116.75 ($CHarom_{(10)}$); 65.37 ($CH_{2(11)}$); 55.98 ($CH_{2(15)}$); 31.56 ($CH_{2(12)}$); 20.27 ($CH_{2(13)}$); 13.37 ($CH_{3(14)}$)

butyl 1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate : 14

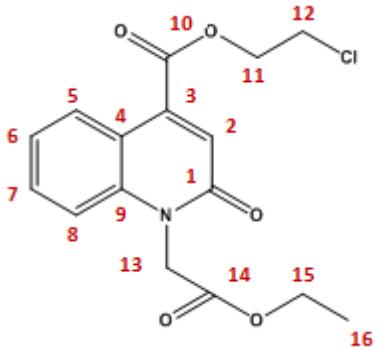


- Formule chimique : $C_{15}H_{17}NO_3$
- Masse moléculaire : 259,31 g/mole
- Aspect physique : cristaux blancs
- Rendement : 81%
- Température de fusion : 72,5°C
- R_f = 0,68 hexane/ acétate d'éthyle (3/1)

RMN^{1}H δ(ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): 1,00 (t, 3H, ^{3}JH-H =7.5 Hz, $CH_{3(14)}$); 1,51 (m, 2H, $CH_{2(13)}$); 1.79 (m, 2H, $CH_{2(12)}$); 3.77 (s, 3H, $CH_{3(15)}$); 4.41 (t, 2H, ^{3}JH-H = 6.3 Hz, $CH_{2(11)}$); 7.23 (s, 1H, $CH_{(2)}$); 7.28-8.40 (m,4H, CHarom).

RMN^{13}C δ(ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 165.44 (-CO_2); 161.45 (C=O); 140.37-138.88 ($Cq_{(9)}$-$Cq_{(4)}$); 131.16 ($CHarom_{(7)}$); 127.23 ($CHarom_{(6)}$); 124.17 ($CHarom_{(5)}$); 122.73 ($CH_{(2)}$); 117.58 ($Cq_{(3)}$); 114.50 ($CHarom_{(8)}$); 65.88 ($CH_{2(11)}$); 30.57 ($CH_{2(12)}$); 29.34 ($CH_{3(15)}$); 19.22 ($CH_{2(13)}$); 13.71 ($CH_{3(14)}$).

2-chloroethyl 1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate :15

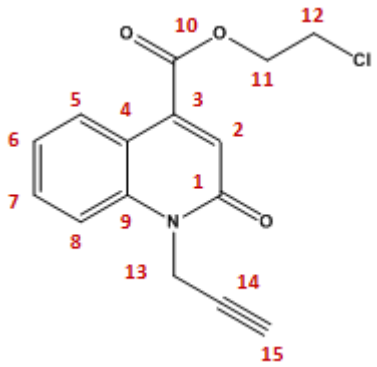


- Formule chimique : $C_{16}H_{16}ClNO_5$
- Masse moléculaire : 337,76 g/mole
- Aspect physique : solide blanc
- Rendement : 89%
- Température de fusion : 112,3°C
- R_f = 0,24 hexane/ acétate d'éthyle (3/1)

RMN^{1}H δ(ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): 1.27 (t, 3H, ^{3}JH-H = 7.2 Hz, $CH_{3(16)}$); 3.12 (t, 2H, ^{3}JH-H = 5.1 Hz, $CH_{2(12)}$); 4.23 (q, 2H, ^{3}JH-H = 5.4 Hz, $CH_{2(15)}$); 4.66 (t, 2H, ^{3}JH-H = 5.1 Hz, $CH_{2(11)}$); 5.12 (s, 2H, $CH_{2(13)}$); 7.35 (s, 1H, $CH_{(2)}$); 7.15 - 8.40 (m, 4H, CHarom).

RMN^{13}C δ(ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 167.66 ($-CO_{2(10)}$); 164.80 ($-CO_{2(14)}$); 160.69 (C=O); 139.68 - 138.91 ($Cq_{(9)}$-$Cq_{(4)}$); 131.53 ($CHarom_{(7)}$); 127.50 ($CHarom_{(6)}$); 124.31 ($CHarom_{(5)}$); 123.16 ($CH_{(2)}$); 117.43 ($Cq_{(3)}$); 114.00 ($CHarom_{(10)}$); 65.38 ($CH_{2(11)}$); 61.96 ($CH_{2(15)}$); 58.82 ($CH_{2(13)}$); 41.31 ($CH_{2(13)}$); 14.12 ($CH_{3(16)}$).

2-chloroethyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate :16



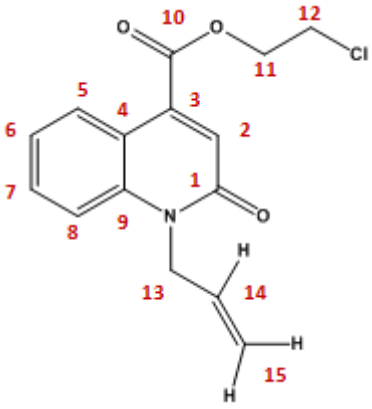
- Formule chimique : $C_{15}H_{12}ClNO_3$
- Masse moléculaire : 289,72 g/mole
- Aspect physique : cristaux blancs
- Rendement : 84%
- Température de fusion : 121,0°C
- R_f = 0,70 hexane/ acétate d'éthyle (3/1)

RMN^{1}H δ(ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): 2.79 (d, 1H, ^{4}JH-H = 2.4 Hz, $CH_{(15)}$); 3.42 (t, 2H, ^{3}JH-H = 5.6 Hz, $CH_{2(12)}$); 4.11 (t, 2H, ^{3}JH-H = 5.4 Hz, $CH_{2(11)}$); 4.42 (d, 2H, ^{4}JH-H = 2.6 Hz, $CH_{2(13)}$); 7.03 (s, 1H, $CH_{(2)}$); 7.31 - 8.37 (m, 4H, CHarom).

RMN^{13}C δ(ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 165.13 ($-CO_2$); 163.73 (C=O); 138.65 - 138.54 ($Cq_{(9)}$-$Cq_{(4)}$); 132.41 ($CHarom_{(7)}$); 128.96 ($CHarom_{(6)}$); 127.62 ($CHarom_{(5)}$); 125.99 ($CH_{(2)}$); 119.97

(Cq(3)); 118.42 (CHarom(8)); 72.33 (CH(15)); 70.21 (Cq(14)); 64.48 (CH_2(11)); 42.81(CH_2(13)); 35.16 (CH_2(12)).

2-chloroethyl 1-allyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate : 17

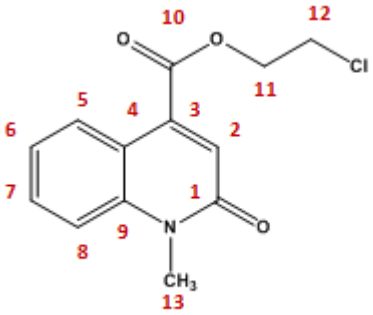


- Formule chimique : $C_{15}H_{14}ClNO_3$
- Masse moléculaire : 291,73 g/mole
- Aspect physique : cristaux blancs
- Rendement : 76%
- Température de fusion : 106.8°C
- R_f = 0,35 hexane/ acétate d'éthyle (3/1)

RMN^{1}H δ(ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): 3.85 (t, 2H, ^{3}JH-H = 4.8 Hz, CH_2(12)); 4.65 (t, 2H, ^{3}JH-H = 4.5 Hz, CH_2(11)); 5.1 (d, 1H, ^{3}JH-H = 0.9 Hz, CHcis); 5.25 (d, 1H, ^{3}JH-H = 0.6 Hz, CHtrans); 5.00 (d, 2H, ^{3}JH-H = 0.15 Hz, CH_2(13)); 5.95 (m, 1H, CH(14)); 7.28 - 8.39(m, 5H, CHarom).

RMN^{13}C δ(ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 164.96 (-CO_2); 160.88 (C=O); 139.76 - 138.36 (Cq(9)-Cq(4)); 131.24 (CHarom(7)); 131.17 (CH(14)); 127.13 (CHarom(6)); 124.67 (CHarom(5)); 122.79 (CH(2)); 117.43 (CH_2(15)); 115.25 (CHarom(10)); 65.31 (CH_2(11)); 44.92(CH_2(13)); 41.28 (CH_2(12)).

2-chloroethyl 1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate : 18

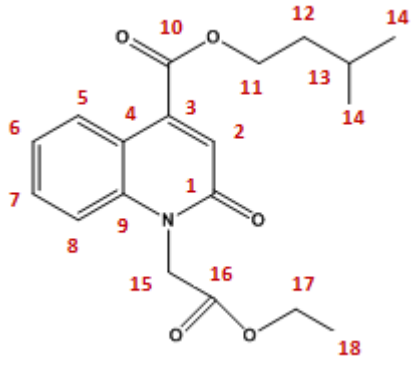


- Formule chimique : $C_{13}H_{12}ClNO_3$
- Masse moléculaire : 265,69 g/mole
- Aspect physique : cristaux blancs
- Rendement : 82%
- Température de fusion : 118,7°C
- R_f = 0,73 hexane/ acétate d'éthyle (3/1)

RMN^{1}H δ(ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): 3.77 (s, 3H, CH_3(13)); 3.86 (t, 2H, ^{3}JH-H = 5.4 Hz, CH_2(12)); 4.66 (t, 2H, ^{3}JH-H = 5.7 Hz, CH_2(11)); 7.28 - 8.41 (m, 5H, CHarom).

RMN^{13}C δ(ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 164.94 (-CO_2); 161.24 (C=O); 140.40- 137.93 (Cq(9)-Cq(4)); 131.31 (CHarom(7)); 127.15 (CHarom(6)); 124.84 (CHarom(5)); 122.82 (CH(2)); 117.33(Cq(3)); 114.56 (CHarom(8)); 65.30 (CH_2(11)); 41.31(CH_2(12)); 29.88(CH_3(13)).

isopentyl 1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate : 19

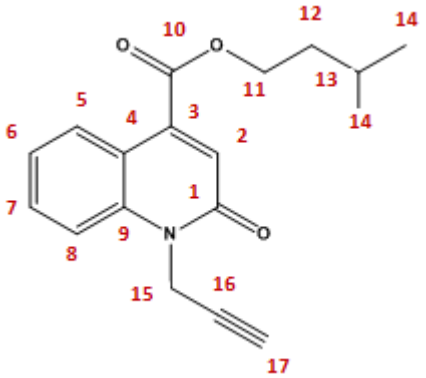


- Formule chimique : $C_{19}H_{23}NO_5$
- Masse moléculaire : 345,40 g/mole
- Aspect physique : cristaux blancs
- Rendement : 82%
- Température de fusion : 57,9°C
- R_f = 0,64 hexane/ acétate d'éthyle (3/1)

RMN^{1}H δ(ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): 0.98 (d, 6H, ^{3}JH-H = 5.8 Hz, 2 CH_3(14)); 1.32 (t, 3H, ^{3}JH-H = 6.8 Hz, CH_3(18)); 1.64 (q, 2H, ^{3}JH-H = 2.1 Hz, CH_2(17)); 1.89 (m, 1H, CH(13)); 4.20 (q, 2H, ^{3}JH-H = 2.8 Hz, CH_2(12)); 4.45 (t, 2H, ^{3}JH-H = 6.4 Hz, CH_2(11)); 5.01 (s, 1H, CH_2(15)); 7.23 – 8.04 (m, 5H, CHarom).

RMN^{13}C δ(ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 165.46 (-CO_2(10)); 164.23 (-CO_2(16)); 162.43 (C=O); 140.64 - 139.79 (Cq(9) -Cq(4)); 131.52 (CHarom(7)); 128.76 (CHarom(6)); 124.88 (CHarom(5)); 123.83 (CH(2)); 118.39 (Cq(3)); 116.91 (CHarom(8)); 64.75 (CH_2(11)); 63.96 (CH_2(17)); 50.08 (CH_2(15)); 41.31(CH_2(12)); 24.10 (CH(13)) 22.21(2 CH_3(14)); 13.97 (CH_3(18)).

isopentyl 2-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate : 20



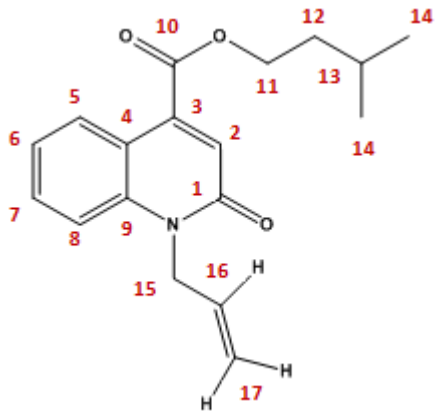
- Formule chimique : $C_{18}H_{19}NO_3$
- Masse moléculaire : 297,35 g/mole
- Aspect physique : cristaux jaunes
- Rendement : 85%
- Température de fusion : 80,2°C
- R_f = 0,71 hexane/ acétate d'éthyle (3/1)

RMN^{1}H δH (ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): 1.00 (d, 6H, ^{3}JH-H = 6.6 Hz, 2 CH_3(14)); 1.69 (q, 2H, ^{3}JH-H = 6.6 Hz, CH_2(12)); 1,78 (m, 1H, CH(13)); 2.28 (t, 1H, ^{4}JH-H = 2.4 Hz, ≡CH(17)); 3.43 (t,

2H, ^{3}JH-H = 6.6 Hz, $CH_{2(11)}$); 5.13 (d, 2H, ^{4}JH-H = 2.7 Hz, $CH_{2(15)}$); 7.19 (s, 1H, $CH_{(2)}$); 7.27 – 8.38 (m, 4H, CHarom).

RMN^{13}C δC (ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 165.24 ($-CO_2$); 160.51 (C=O); 139.67 - 139.00 ($Cq_{(9)}$ -$Cq_{(4)}$); 131.30 ($CHarom_{(7)}$); 127.39 ($CHarom_{(6)}$); 123.76 ($CHarom_{(5)}$); 123.10 ($CH_{(2)}$); 117.79 ($Cq_{(3)}$); 115.02 ($CHarom_{(8)}$); 64.74 ($CH_{2(11)}$); 37.19 ($CH_{2(12)}$); 31.94 ($CH_{2(15)}$); 25.09 ($CH_{(13)}$); 22.44 (2 $CH_{3(14)}$).

isopentyl 1-allyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate : 21

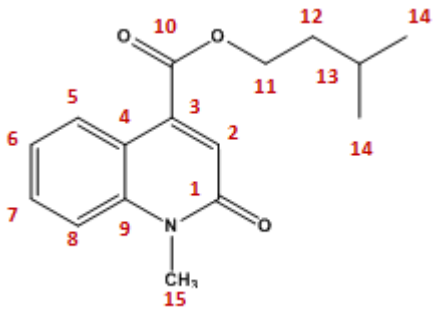


•Formule chimique : $C_{18}H_{21}NO_3$
•Masse moléculaire : 299,37g/mole
•Aspect physique : cristaux blancs
•Rendement : 80%
•Température de fusion : 62,5°C
•R_f = 0,69 hexane/ acétate d'éthyle (3/1)

RMN^{1}H δ(ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): 1.00 (d, 6H, ^{3}JH-H = 6 Hz, 2 $CH_{3(14)}$); 1.57 (q, 2H, ^{3}JH-H = 6.6 Hz, $CH_{2(12)}$); 1,75 (m, 1H, $CH_{(13)}$); 4.32 (t, 2H, ^{3}JH-H = 6.3 Hz, $CH_{2(11)}$); 4.89 (d, 2H, ^{3}JH-H = 6.6 Hz, $CH_{2(15)}$); 5.23 (d, 1H, ^{3}JH-H = 9.0 Hz, CHcis); 5.31 (d, 1H, ^{3}JH-H = 7.9 Hz, CHtrans); 5.85 (m, 1H, $CH_{(16)}$); 7.23 – 8.04 (m, 5H, CHarom).

RMN^{13}C δ(ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 165.55 ($-CO_2$); 162.12 (C=O); 140.78 - 139.86 ($Cq_{(9)}$ - $Cq_{(4)}$); 131.51 ($CHarom_{(7)}$); 126.24 ($CHarom_{(6)}$); 123.99 ($CHarom_{(5)}$); 122.91 ($CH_{(2)}$); 114.48 ($CHq_{(3)}$); 114.01 ($CHarom_{(8)}$); 64.20 ($CH_{2(11)}$); 57.21($CH_{2(15)}$); 42.32 ($CH_{2(12)}$); 23.53 ($CH_{(13)}$); 22.12 (2 $CH_{3(14)}$).

isopentyl 1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate : 22



•Formule chimique : $C_{16}H_{19}NO_3$
•Masse moléculaire : 273,33 g/mole
•Aspect physique : cristaux dorés
•Rendement : 87%
•Température de fusion : 59,8°C
•R_f = 0,57 hexane/ acétate d'éthyle (3/1)

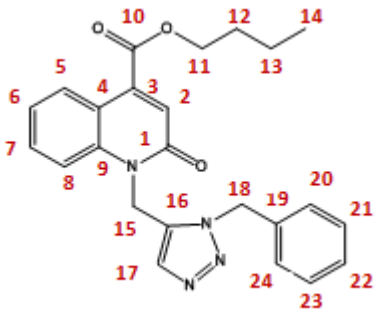
RMN^{1}H δ(ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): 1.00 (d, 6H, ^{3}JH-H = 6.6 Hz, 2 $CH_{3(14)}$); 1.61 (q, 2H, ^{3}JH-H = 6.6 Hz, $CH_{2(12)}$); 1,74 (m, 1H, $CH_{(13)}$); 3.54 (s, 1H, $CH_{3(15)}$); 4.37 (t, 2H, ^{3}JH-H = 6.0 Hz, $CH_{2(11)}$); 6.84 (s, 1H, $CH_{(2)}$); 7.22 – 8.12 (m, 4H, CHarom).

RMN^{13}C δ(ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 166.13 (-CO_2); 164.88 (C=O); 142.17 - 139.91 ($Cq_{(9)}$ - $Cq_{(4)}$); 134.25 ($CHarom_{(7)}$); 127.32 ($CHarom_{(6)}$); 125.08 ($CHarom_{(5)}$); 123.90 ($CH_{(2)}$); 116.91 ($Cq_{(3)}$); 115.92 ($CHarom_{(8)}$); 64.71 ($CH_{2(11)}$); 36.87 ($CH_{2(12)}$); 31.22 ($CH_{3(15)}$); 25.14 ($CH_{(13)}$); 22.18 (2 $CH_{3(14)}$).

1) Réaction de cycloaddition

Sur (0.2 g, 7 10^{-4} mol) de produit **12** on a effectué une cycloaddition avec 1.2 équivalent d'azoture de benzyle dans 10 ml d'éthanol. La réaction est maintenue à reflux pendant 10 jours et suivie par chromatographie sur couche mince. Aprés évaporation du solvant sous vide les composés purs ont été séparés par chromatographie sur colonne éluant : Hexane / acétate d'éthyle (1 / 1).

butyl 1-((1-benzyl-4H-1,2,3-triazol-5-yl)methyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate : 24

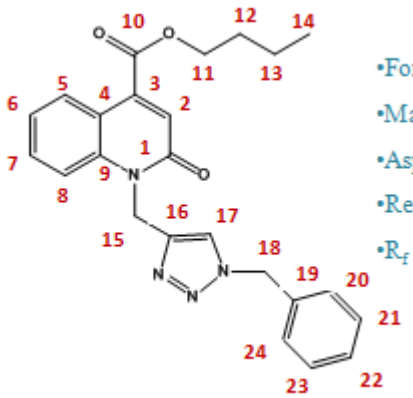


- Formule chimique : $C_{24}H_{24}N_4O_3$
- Masse moléculaire : 416,48 g/mole
- Aspect physique : solide blanc
- Rendement : 42%
- R_f = 0,23 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

RMN^{1}H δ(ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): 0.995 (t, 3H, ^{3}JH-H = 7.2 Hz, $CH_{3(14)}$); 1.46 (m, 2H, $CH_{2(13)}$); 1.77 (m, 2H, $CH_{2(12)}$); 4.399 (t, 2H, ^{3}JH-H = 6.6 Hz, $CH_{2(11)}$); 4.451 (s, 2H, $CH_{2(15)}$); 5.585 (s, 2H, $CH_{2(18)}$); 8.012 (s, 1H, $CH_{(17)}$); 7.16 - 8.27 (m,10H, CHarom).

RMN^{13}C δ(ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 166.73 (-CO_2); 161.27 (C=O); 143.57-115.62 (15C, CHarom); 65.93 ($CH_{2(11)}$); 54.30 ($CH_{2(18)}$); 38.65 ($CH_{2(15)}$); 30.55 ($CH_{2(12)}$); 19.20 ($CH_{2(13)}$); 13.69 ($CH_{3(14)}$).

butyl 1-((1-benzyl-4H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate : 25



•Formule chimique : $C_{24}H_{24}N_4O_3$

•Masse moléculaire : 416,48 g/mole

•Aspect physique : cristaux jaunes

•Rendement : 21%

•R_f = 0,17 hexane/ acétate d'éthyle (1/1)

RMN^{1}H δ(ppm) (300 MHz, $CDCl_3$): 1.021 (t, 3H, ^{3}JH-H = 7.2 Hz, $CH_{3(14)}$); 1,51 (m, 2H, $CH_{2(13)}$); 1.79 (m, 2H, $CH_{2(12)}$); 4.41 (t, 2H, ^{3}JH-H = 6.6 Hz, $CH_{2(11)}$); 5.47 (s, 2H, $CH_{2(15)}$); 5.82 (s, 2H, $CH_{2(18)}$); 7.51 (s, 1H, $CH_{(17)}$); 6.95 - 8.31 (m,10H, CHarom).

RMN^{13}C δ(ppm) (75 MHz, $CDCl_3$): 165.21 (-CO_2); 160.95 (C=O); 139.78-114.18 (15C, CHarom**)**; 66.02 ($CH_{2(11)}$); 52.26 ($CH_{2(18)}$); 35.63 ($CH_{2(15)}$); 30.56 ($CH_{2(12)}$); 19.21 ($CH_{2(13)}$); 13.69 ($CH_{3(14)}$).

Conclusion et perspective

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 d'une série 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 deuxièm chapitre.

D'abord nous avons préparé quelques acides carboxyliques quinoléiques originaux, en une étape à partir de l'isatine. Nous avons ensuite synthétisé quelques esters quinoléiques également originaux par une une première étape d'estérification après on a procédé à des alkylations en utilisant différents agents alkylants.

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 anti actérienne des dérivés des esters 2-oxo -1,2-dihydroquinoline-4-carboxamide alkylés. Cette série de molécules présente une activité moyenne.

Toutes les structures des molécules préparées ont été élucidées par les méthodes classiques d'analyse **RMN ^{1}H**, **RMN ^{13}C**.

Le présent travail ouvre de perspectives intéressantes :

- faire des esters chiraux.
- Faire des réactions des cycloadditions avec des azides de choix.
- Faire des réactions des cycloadditions avec les nitriles oxydes

Références bibliographique

[1]: R. -H. Guo, Q. Zhang, Y. -B. Ma, X. -Y. Huang, J. Luo, L. -J. Wang, C. -A. Geng, X. -M. Zhang, J. Zhou, Z. -Y. Jiang. *J. Chen, Bioorg. Med. Chem*. **19**, 1400, 2011.

[2]: Achan, J. Talisuna, A. O. Erhart, A. Yeka, A. Tibenderana, J. K. Baliraine, F. N. et al. *J. Malar.* 2 **10**, 144, 2011.

[3]: Foley, M. Tilley, *L. Int. J. Parasitol.* **27**, 231, 1997.

[4]: Foley, M. Tilley, *L. Pharmacol. Ther*. **79**, 55, 1998.

[5]: J. Briede, D. Daija, M. Stivrina, G. Duburs, *Cell. Biochem. Func*. **17**, 89, 1999.

[6]: Biamonte, M. A. Wanner, J. Le Roch, K. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **23**, 2829, 2013.

[7]: G. -X. Li, Z. -Q. Liu, X. -Y. Luo, Eur. *J. Med. Chem*. **45**, 1821-1827, 2010.

[8]: J. Vilaine, N. Guilbayd, L.K. Berthier, A. Pierre, A. Ghanem, US. *Patent*. **5**, 255, 1995.

[9] : P. Dorosz, ²guide pratique des médicaments², 23e Edition, Ed Maloine, Paris, 2003, P 390.

[10]: V.K. Agrawal, S.B. Tang, M.W. Wolowyk, E.E. Knaus, *Drug. Des. Deliv*. **6**, 101, 1990.

[11]: (a) P. Cheng, Q. Zhang, Y. B. Ma, Z. Y. Jiang, X. M. Zhang, F. X. Zhang, J. *J. Chen, Bioorg. Med. Chem. Lett*. **18**, 3787-3789, 2008 ; (b) B. Batanero, F. Barba, *J. Org. Chem*. **68**, 3706-3709, 2003 ; (c) L. Xie, X. Qian, J. Cui, Y. Xiao, K. Wang, P. Wu, *L. Cong, Bioorg. Med. Chem. Lett*. **16**, 8713-8718, 2008; (d) J. J. Pocidalo, *«Les nouvelles quinolones», Ed.; Arnette: Paris*, 1985.

[12]: P. R. Mc Guirk, M. R. Jefson, D. D. Mann, N. C. Eliot, P. Chang, *J. Med. Chem*. **35**, 611-620, 1992.

[13]: ZEILER H.J, VOIGT W.H, ENDERMANN .R, *Reu. Infect. Dis., 10, suppl*. **1**, 119-121, 1988.

[14]: P. R. Mc Guirk, M. R. Jefson, D. D. Mann, N. C. Eliot, P. Chang, *J. Med. Chem*. **35**, 611-620, 1992.

[15]: R. Budriesi, A. Bisi, P. Loam, A. Rampa, S. Gobbi, F. Belluti, L. Piazzi, P. Valenti, A. Chiarini, *Bioorg. &Med. Chem*. **13**, 3423, 2005.

[16]: J. Vukanovic, J. T. Isaacs, *Cancer Res*. **55(7)**, 1499-1504, 1995.

[17]: (a) P. Bjork, A. Bjork, T. Vogl, M. Stenstrom, D. Liberg, A. Olsson, J. Roth, F. Ivars, T. Leanderson, *PLoS biology*. **7**, 97, 2009; (b) J. T. Isaacs, *Expert Opin. Investig. Drugs*. **19**, 1235-1243, 2010; (c) A. Olsson, A. Björk, J. Vallon-Christersson, J. T. Isaacs, T. Leanderson, *Mol. Cancer*. **9**, 107, 2010.

[18] : (a) P. Bjork, A. Bjork, T. Vogl, M. Stenstrom, D. Liberg, A. Olsson, J. Roth, F. Ivars, T. Leanderson, *PLoS biology*. **7**, 97, 2009; (b) J. T. Isaacs, *Expert Opin. Investig. Drugs*. **19**, 1235-1243, 2010; (c) A. Olsson, A. Björk, J. Vallon-Christersson, J. T. Isaacs, T. Leanderson, *Mol. Cancer*. **9**, 107, 2010.

[19] : H. Kooijman, A.L. Spek, A. Sobolev, H. Jongejane, M. Franssen, *Acta. Crysta. Sect. E.* **E58**, 532, 2002.

[20] : A. Hantzsch, Justus libigs Ann. *Chem*. **1**, 215, 1882.

[21] : N.R. Natale, A. Dubur, D. Muceniece, J.J. Ozol, V.D. Shatz, *Chemical Innovation*.**30**, 22, 2000.

[22] : M. Kawase, A. Shah, H. Gaveriya, N. Motohashi, H. Sakagami, A. Varga, J. Molnàr, *Bioorg. Med. Chem*. **10**, 1051, 2002.

[23] : A. Combes, Bull. Soc. Chem. **49**, 89, 1888.

[24] : M. Conrad, C. Limpach, *Ber*. **21**, 523, **1888**.

[25] : M. Knorr, *Ann***. 236**, 69, **1886**.

[26] : B.S. Furniss, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, A.R. Tatchel, *"Vogel's textbook of Practical Organic Chemistry"*, Longman, Harlow. **5**, 1185, 1989.

[27] : P. Friedlander, *Ber*. **15**, 2572, 1882.

[28] : W. Pfitzinger, *J. Prakt. Chem*. **33**, 100, 1886.

[29] : Baba, Y. F, Rodi, Y. K. Misbahi, K. Chahdi, F. O, & Kerbal, *A*. **13**, 72–80, 2014.

[30] : R. L. Shriner et D. G. Boermasrs; J. Am. *Chem. Soc*. **66**, 1840, 1944.

[31] : J. Buchi, H. Dietrich et E. Eichenberger. Helv. *Chimica Acta*. **34**, 957, 1956.

[32] : G. Biagi, I. Giorgi, Olivi, V. Scartoni, L. Betti, G. Giannaccini, M. L. Trincavelli, Eur, *J. Med. Chem*. **37**, 565, 2002.

[33] : L. L. Zaika, *J. Food Safety*, **9**, 97, 1988.

[34] : M. D. Smith, P. L. Navilliat, *J. Microbiol. Meth*. **28**, 21, 1997.

[35] : C. M. Mann, J. L. Markham, *J. Appl. Microbiol*. **84**, 538, 1998.

[36] : M. Lahlou, *Phytotherap. Research*, **18**, 435, 2004.

[37] : M. F. Beylier-Maurel, *Rivista Italia*, 58, 283.

[38] : J.-L. Fauchère, *J.-L. Avril*, *"Bactériologie générale et médicale"*, *Ellipses*, 2002.