

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MENTOURI-CONSTANTINE
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre.....

Série.....

MÉMOIRE

**PRÉSENTE POUR OBTENIR LE DIPLÔME DE MAGISTER
EN CHIMIE ORGANIQUE
OPTION
SYNTHÈSE ORGANIQUE**

INTITULÉ

**PREPARATION DES CYANOHYDRINES SILYLEES DERIVES DE QUINOLEINE
ET LEUR UTILISATION POUR LA PREPARATION D'AMINOALCOOLS**

PAR

BOULACEL IBTISSEM

Soutenu le : 27 Jan 2008

Devant le jury :

Mr. A. TENIOU.....PROF.....Univ. Mentouri..... Président.
Mr. D. TEBBANI.....M. C.....Univ. Mentouri.....Rapporteur.
Mr. A. TABDJOUNE.....M. C.....Univ. Mentouri.....Examineur.
Mr. M. MOKHTARI.....M. C.....Univ. Mentouri.....Examineur.

Avant propos

Les travaux décrits dans ce manuscrit ont été réalisés au sein du Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique du département de chimie de la faculté des sciences Exactes de l'université Mentouri-Constantine, sous la direction de monsieur D. Tebbani maître de conférence à l'université Mentouri – Constantine.

Je tiens tout particulièrement à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein de son équipe et pour toute la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ce travail. Je tiens à lui témoigner toute ma gratitude pour tous les conseils, orientations et encouragements qu'il n'a cessé de me prodiguer tout au long de la réalisation de ce travail.

Je tiens aussi à adresser tous mes remerciements à Monsieur A. Teniou, professeur à l'université Mentouri-Constantine, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de soutenance.

Mes vifs remerciements sont également adressés à Monsieur M. Tabdjoune maître de conférence à l'université Mentouri-Constantine, à Monsieur M. Mokhtari maître de conférence à l'université de Mentouri- Constantine, pour avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens à remercier infiniment Mr le Dr PAUL MOSSET de l'école supérieure de chimie de RENNES pour les spectres RMN1H et RMN13C.

Mes remerciements s'adressent également à Messieurs A. Haichour et A. Benhamoud .

Je remercie profondément tout les membres de ma promotion: Hanane, Nadjoua, Assia, Lamia, Ahlem, Souhaila, Naima, Salima, Mouna, Raouf et Malek, qui ont rendu très agréables ces quelques années passées en leur compagnie. Un grand merci à mes voisines de paillasse, Zahra, Linda, Samia pour leur bonne humeur et leur encouragement, ainsi qu'à tous mes autres compagnons de laboratoire PHYSSYNOR étudiants et enseignants.

En fin, je tiens à remercier mes parents pour tout l'amour et le soutien qu'ils m'apportent chaque jour.

A ma mère et mon père

A Adel

*A ma sœur amina et mes frères ahmed, samir
et chouaib*

*A mes collègues de travail : Assia, Mounia,
Rym, Nawel, Samia, Adra et Farah*

Notes Techniques

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

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

Les deux appareils utilisés sont :

1 / appareil à transformée de Fourier (400 MHz pour la RMN ^1H et 100 MHz pour la RMN ^{13}C) de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes.

2 / Spectromètre à transformée de Fourier DP 250 (250 MHz pour le ^1H , 62.9 MHz pour le ^{13}C) du département de Chimie de l'université Mentouri-Constantine.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne pour la RMN du ^1H et du ^{13}C .

Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré CDCl_3 .

Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) ; pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées :

s: singulet ; d: doublet ; dd: doublet dédoublé; ddd: doublet de doublet dédoublé ; m: multiplet; t : triplet; q : quadruplet.

Spectrométrie Infra Rouge :

Spectromètre à transformée de Fourier Shimadzu F IR-8201 PC de l'université Mentouri-Constantine. Les échantillons solides sont examinés , après pastillage dans le bromure de potassium KBr. Les fréquences d'absorption (ν) sont données en cm^{-1} .

Point de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil pour point de fusion à capillaire « Fine Control Electrothermal Capillary ».

Chromatographie :

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur du gel de silice 60 Merck (0.063-0.2 mm, 230-400 Mesh).

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F₂₅₄ (épaisseur 0,2 mm) et les révélations ont été faites à l'aide d'une lampe UV réglée sur 254 nm.

Les chromatographies préparatives sur couche mince (2mm d'épaisseur) ont été réalisées avec le gel de silice Merck 60PF₂₅₄₊₃₆₆.

Les solvants et réactifs utilisés :

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation.

- L'oxychlorure de phosphore (POCl₃) et le dichlorométhane (CH₂Cl₂), sont distillés sur le pentoxyde de phosphore (P₂O₅).

- L'éther et le tétrahydrofur (THF) est distillé sur le sodium en présence de benzophénone.

- Les réactifs commerciaux sont utilisés dans la majorité des cas sans purification préalable.

Abréviations utilisées.

Ac₂O	anhydrideacétique	TBDMSCl	chlorure de
	tertiobutyl diméthylsilyle		
AcONa	acétate de sodium	THF	tétrahydrofurane.
BOC	tert-butoxy-carbonyle	Tamb	température ambiante.
Bn	benzyle	TMSCN	cyanure de
	triméthylsilyle		
CCM	Chromatographie sur couche mince.		
°C	degré centigrade.	Rdt	Rendement.
DCC	dichromate de pyridinium.	Rf	Facteur de rétention.
DBNE	dibutylnoréphédrine		
DMF	<i>N, N</i> -diméthylformamide.	Tf	température de fusion
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium.		
DPMPM	diphenyl (1-méthylpyrrolidin-2-yl) méthanol		
ee	excès énantiomérique	<i>t</i>-Bu	groupement <i>ter</i> -butyle.
et coll.	et collaborateurs.	RMN	Résonance Magnétique
	Nucléaire.		
éq	équivalent.	ppm	partie par million.
Et	groupement éthyle.	P₂O₅	pentoxyde de phosphore
g	gramme.		
h	heure.		
<i>i</i>-pr	groupement <i>iso</i> -propyle.		
IR	infrarouge.		
LDA	di- <i>iso</i> -propylamidure de lithium.		
LiAlH₄	hydrure de lithium et aluminium		
LiCl	chlorure de lithium.		
ml	millilitre		
Me	groupement méthyle.		
mn	minute.		
NaN₃	azide de sodium.		
PEEBA	acide benzoïque carboxy phenoxy ethoxy ethoxy.		
Ph	groupement phényle.		

Table des matières

Introduction générale.....	01
-----------------------------------	-----------

Chapitre I : Synthèse des dérivés de la quinoléine

I-Introduction.....	03
I-2- Intérêts biologiques.....	04
I-3- Méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine.....	10
I-4- Résultats et discussion.....	17
I-5Conclusion.....	23
I-6-Partie expérimentale.....	24
A) Synthèse des acétanilides.....	24
B) Synthèse des dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine.....	27

Chapitre II : Synthèse de dérivés de la cyanohydrine silylée

II-1- Introduction.....	33
II-2- Methodes de syntheses des cyanohydrines silyléess.....	37
II-2-1-methode de Reetz.....	37
II-2-2-réaction de cyanation catalysée par le ligand ester tartrique...	37
II-2-3-utilisation des basesde schiff C₁-symmetrique comme ligands...	38
II-2-4- utilisation des basesde schiff C₂-symmetrique comme ligands.	41
II-2-5-complexes dérivés de Binol.....	44
II-2-6-ligand sulfoximine.....	45

II-2-7-catalyseurs a base de Vanadium.....	46
II-2-8-catalyseurs a base de Magnesium.....	47
II-2-9- catalyseurs a base d'Aluminium.....	48
II-2-10- catalyseurs a base de Bismuth.....	48
II-2-11- catalyse avec une base chirale.....	49
II-2-12- catalyseurs a base d'Indium.....	50
II-3- Résultats et discussion.....	51
II-4-Conclusion.....	57
II-5-Partie expérimentale.....	58

Chapitre III : Synthèse de dérivés β - aminoalcools.

III-1-Introduction.....	64
III-2- La réactivité des dérivés β - aminoalcools.....	64
III-3- Intérêts biologiques.....	69
III-4-Méthodes de Synthèse de dérivés β - aminoalcools.	75
III-4-1- A partir des époxydes.....	75
III-4-2- A partir des β - nitroalcools	77
III-4-3- A partir des composés carbonylés	77
III-4-4- Par hydrogénation	80
III-5- Résultats et discussion.....	82
III-6- Conclusion.....	85
III-7-Partie expérimentale.....	86
Bibliographie.....	87
Conclusion générale.....	95

Annexes



Introduction
Générale

Introduction générale.

L'homme a de tout temps, utilisé ou tenté d'utiliser pour se soigner, les produits qui sont à sa disposition dans la nature.

L'intérêt des produits naturels comme principes actifs ou source d'inspiration pour la conception de nouveaux médicaments découle de leurs rôles de médiateurs de communication chimique dans le vivant. La synthèse organique moderne est en effet toujours à la recherche de moyens permettant la synthèse des substances naturelles et l'étude des propriétés physico-chimiques et des activités biologiques de ces substances pour valoriser leurs utilisations dans les industries pharmaceutiques, agro-alimentaires et cosmétiques.

L'histoire de la famille quinoléique qui est considérée comme l'une de six matières végétales très importantes, remonte à des temps lointains et la découverte de la quinine¹ à partir de la Cinchona (RUBIACEAE) et le développement de son utilisation comme un remède contre la malaria représente un pas dans l'histoire des antiparasites dérivés naturels.

Parmi les dérivés de la quinoléine, on peut citer les hydroxyquinoléines, antibiotiques utilisés comme antiseptiques intestinaux et comme agents de conservation². Les amino-quinoléines sont employées dans le domaine médical comme antipaludique³. Les aldéhydes quinoléiques sont doués de propriétés antiseptiques et anticancéreuses⁴. Le jaune de la quinoléine est un colorant stable, il est utilisé dans le domaine de la cosmétique⁵.

L'intérêt porté à ces dérivés de la quinoléine nous a poussé à développer une voie d'accès à une classe très importante ; les β -aminoalcools quinoléiques, dont notre travail s'articule autour de trois parties:

¹ J. Velker, J. P. Roblin, A. Neels, H. Stoeckli-Evan, F. G. Klaerner, J. S. Gehrke, R. Neier, *Synlett*, **1999**, 925.

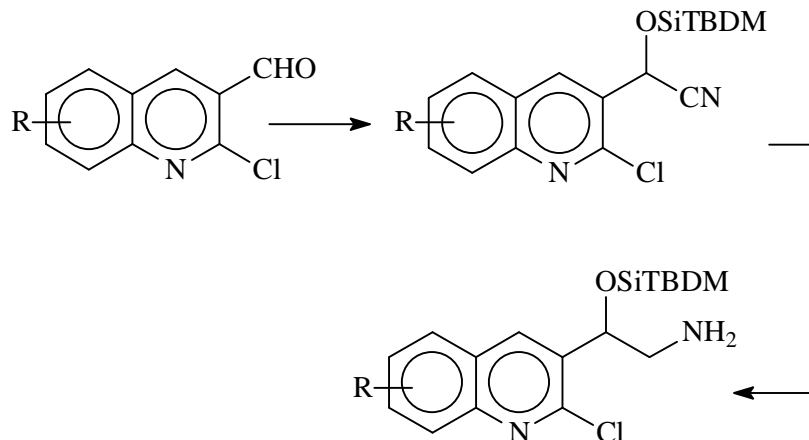
² G. Grethe et T. Mitt, *Chem. Abst.*, **1979**, 90, 22838.

³ W. A. Denny, G. J. Atwell, P. B. Roberts, R.F. Anderson, N. Boyd, C. J. L. Lock et W. R. Wilson, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 4832.

⁴ L. Korrichi, D. Bendjedou, S. Rhouati, D. Sattam, *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.*, **2003**, 40, 95.

⁵ S. D. Barton et W. D. Ollis, « *Comprehensive Organic Chemistry, The synthesis and reaction of organic compound* », 1^{ère} éd, **1979**, 20, 22838.

- Dans la première partie nous avons réalisé la synthèse de dérivés -2-Chloro-3-formylquinoléine, par l'action du réactif de VILS MEIER (DMF /POCl₃) sur des acétanilides correspondants.
- La deuxième partie concerne la préparation des cyanohydrines silylées qui sont obtenues par la réaction de cyanation entre le cyanure de tertio butyle diméthyle silyle (TBMSCN) avec les dérivés quinoléiques en présence de tribromure d'indium (InBr₃).
- Dans le troisième chapitre nous avons essayé la préparation des β-aminoalcools silylés par réduction des cynohydrines silylées, au moyen de réducteurs classiques (LiAlH₄, NaBH₄). la séquence réactionnelle représentée ci-dessous :



I-1-INTRODUCTION :

La quinine est une substance naturelle d'origine végétale, un alcaloïde parmi une vingtaine extraits de l'écorce du quinquina⁶, arbre de la famille des rubiacées, originaire d'Amérique du sud, la synthèse et la purification du produit a été obtenu en 1820 par Pelletier et Caventou.

Les structures de la quinine et la quinidine comprennent le squelette quinoléique issu de la jonction d'un noyau benzénique et la pyridine, ces deux produits sont présentés comme les plus anciens et les plus connus des dérivés de la quinoléine, ils ont été utilisés comme des antimalariques⁷, plusieurs autres dérivés de la quinoléine ont trouvé une large application dans le domaine thérapeutique⁸, comme antibactériens⁹, dans le traitement des tumeurs cancéreuses¹⁰, des antibiotiques¹¹, antihepatite¹², antifongiques¹³ et herbicides¹⁴.

En raison de la forte activité biologique d'intérêt thérapeutique de cette classe des produits naturels, on a synthétisé les dérivés quinoléiques suivant la méthode de Meth-Cohn, en utilisant des amines aromatiques et le réactif de Vilsmeier (POCl₃/DMF : 7/2.5).

Dans ce premier chapitre, nous décrirons l'intérêt biologique et la synthèse de quelques dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine suivi de la préparation de 7 dérivés quinoléiques avec leurs résultats spectroscopiques et la discussion.

⁶ - N. N. Allinger, M. P. Cave Donc, De Jony, C. R. Johnson, N. A. Lebel and C. L. Steven, In "chimie organique", Ediscience/ MC Graw. Hill, **1975**, 774.

⁷ - F. Dorvault, "l'Officine", ed. Vigot, 21^e ed., **1982**, 1331-1336.

⁸ - H. Breuer, "Atlas de la chimie", ed 1, **2000**, 411-412.

⁹ - D. Bartonj and D. Olis, In «Pharmacologie», **1989**, 2, 636 and 747.

¹⁰ - J. C. Bergh, A. Lazovios, G. Somogyi, L. Lengyel, J. Fecher, *Cancer Invest*, **1997**, 15(3), 204.

¹¹ - J. J. Pocedalo, "Les Nouvelles Quinolones" ed. Arnette, Paris, **1985**.

¹² - O. Meth Cohn, *Heterocycles*, **1993**, 35, 539.

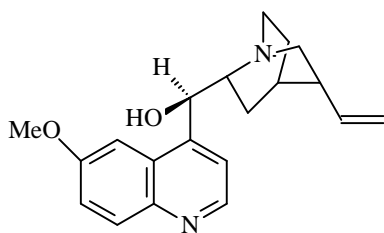
¹³ - R. A. Katizky, W.C. Rees, E. F.V. Scriven, "Comprehensive heterocyclic chemistry" 1^{er} ed, **1994**, 5, 294.

¹⁴ - C. R. Worthing, "The pesticide Manual", 8^e ed, British crop protection council, BCPC, UK, **1987**, p.405.

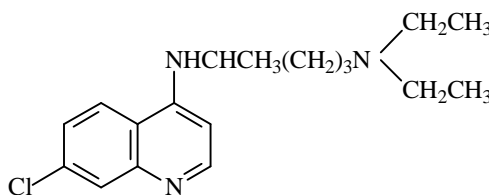
I-2-INTERET BIOLOGIQUE DES DERIVES DE LA QUINOLEINE

La plupart des dérivés de la quinoléine, soit d'origine naturelle ou synthétique possèdent diverses activités biologiques, de nombreux composés actifs ont été préparés pour lutter contre les maladies.

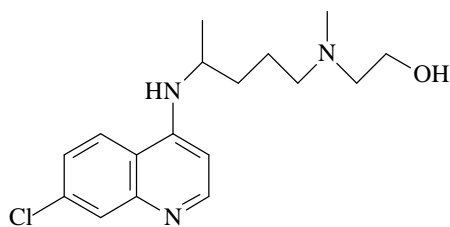
La quinine,¹⁵ la plus ancienne quinoléine, était isolé de l'écorce de la quinquina, synthétisée la première fois par **Wood Ward** en 1944 est utilisée jusqu'aujourd'hui comme étant un médicament pour le traitement de la malaria², cette dernière est causée par des parasites nommés plasmodia. De nouveaux dérivés de la quinoléine sont synthétisés dans le même but de lutter contre la malaria ; chloroquine¹⁶, hydroxychloroquine^{17,18}, primaquine¹⁹, mefloquine²⁰ antimalarique préparé a partir de 4.7-dichloroquinoline et 4-acetamido-2-diethylaminomethylpyenol.



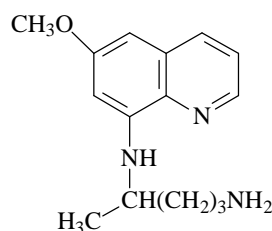
Quinine



Chloroquine



Hydroxychloroquine



Primaquine

¹⁵ - A.B.Battersby and B. J. T. Harper, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 3526.

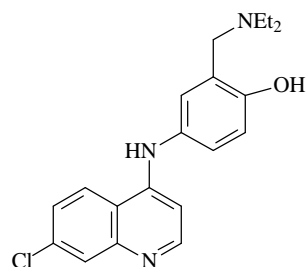
¹⁶ - M.Schoreret et Coll, *Pharmacologie*, **1989**, 2, 640.

¹⁷ - A.B.Surrey and H.F.Hammer, *J.Am.Chem.Soc.* **1950**, 72,4397.

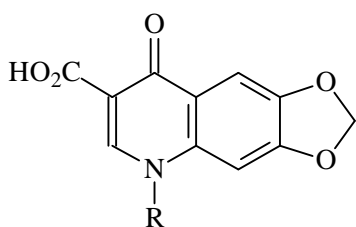
¹⁸ - D.J.Mc Carty and G.F.Carrer, *J.Med.As.Soc.*, **1982**, 248, 1718.

¹⁹ - R.C.Elederfield; W.J.Geensler; T.A.Williamson; J.M.Griffing; S.M.Kupchan; I.T.Maynard; F.J.Kreysa; J.B.Wright, *J.Am.Chem.Soc.*, **1946**, 68,1584.

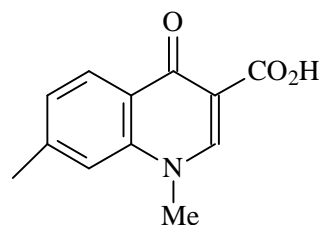
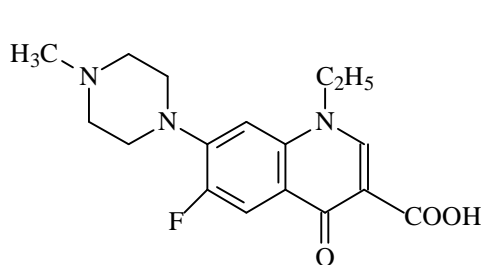
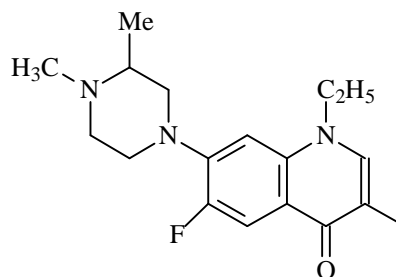
²⁰ -T. R. Swweeney, *The present status of malaria chemotherapy: Mefloquine, a novel anti malarial; Med. Res. Rev.*, **1981**, 281.

**Amodiaquine**

Les dérivés de la quinolone portant une fonction acide carboxylique dans la position 3, et un groupement aryle ou alkyle en position 1, sont des agents antibactériens comme l'acide oxolinique²¹, le AB206²² et l'acide nalidixique²³, les quinolones comportant un atome de fluor en position 7 ; Norfloxacin²⁴, Lomofloxacin²⁵ ont prouvé une très bonne activité antibactérienne et elles sont utilisées dans le traitement des infections respiratoire et urinaire.



R=Et (acide oxolinique)
R=OMe (AB206)

**Acide nalidixique****Norfloxacin****Lomofloxacin**

²¹ - G.Y.Lesher and M.D.Gruett, *Chem. Abstr.*, **1963**,58,7953.

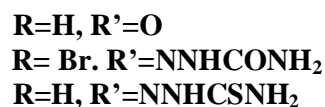
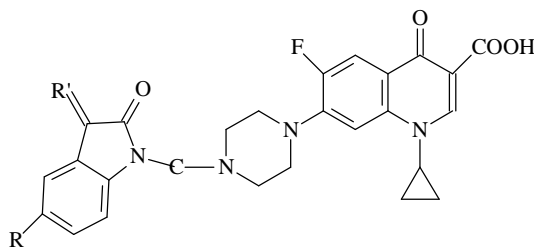
²² - D.F.Mc Donald and H.B.Short, *antimicrobAgent Chemother*, **1964**,628.

²³ - R.Mannhold, *Drugs. Future*, **1986**, 11, 89.

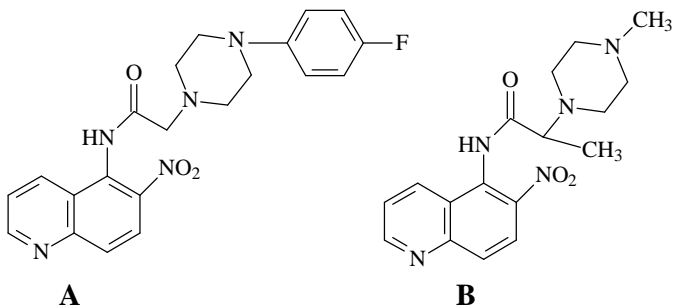
²⁴ - R.C.Allrn, *Annu, Rep.Med. Chem*, **1984**, 22,117.

²⁵ - Spinorin, C.Annu, *Rev.microbiol*.**1989**, 43,601.

Divers dérivés quinoléiques substitués en position -7, tels que ciprofloxacine, sont synthétisés et utilisés également dans le domaine biologique et pharmacologique et les composés rapportés ont démontré des propriétés antimicrobiennes²⁶.



Les composés : 6-nitro-5-[1-oxo-2-amino (substituée) ethylamino]quinoléine (**A**) et 6-nitro-5-[1-oxo-2-amino (substituée) propylamino]quinoléine (**B**), à côté de la propriété anesthésique ils ont une activité antiarrhythmique²⁷ en particulier on cite les deux composés suivants :



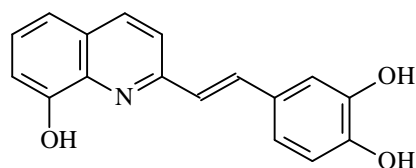
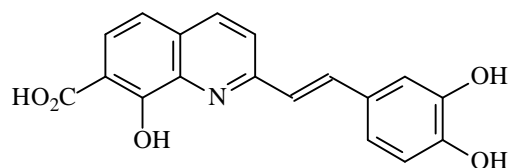
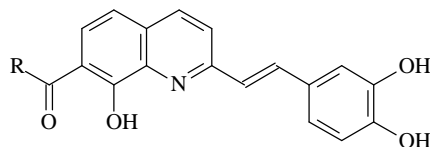
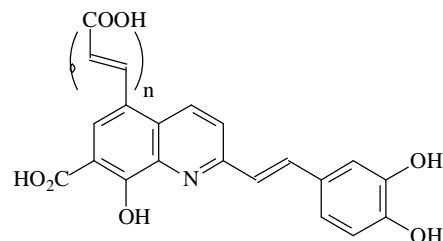
La chimiothérapie actuelle du sida repose sur l'utilisation d'inhibiteurs de deux des trois enzymes clés de la réplication : la transcriptase inverse et de la protéase. Des stéarylquinoléines tel (8-hydroxyquinoléine-2-yl)-2-(3,4-dihydroxyphényl) éthylène²⁸ (**C**) constitue la structure de base minimale nécessaire à l'activité biologique. La présence d'une fonction acide en C-7 renforce de manière sensible l'activité de la molécule in vitro et ex vivo

²⁶ - D.Sriram, P.Yogeewari, J.S.Basha, d.r.Radha and V.Nagaraja, *Bio. Med.Chem.*, **2005**, 13, 5774-5778.

²⁷ - F.E.Goda, A.A.M.Abdelaziz and H.A.Ghoneim, *Bio.Med.Chem.*, **2005**, 13, 3175-3183.

²⁸ - F. Zouhiri, D. Desmaële, J. d'Angelo, M. Ourevitch, J.-F.Mouscadet, H. M. Le Bret. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 8189-8192

et abaisse la cytotoxicité²⁹ (**D**). La fonction acide en position 7 est remplacée par un résidu aryle ou acyle³⁰ (**E**). l'introduction de résidus acide carboxylique sur le noyau quinoléine a un effet positif tant sur l'activité in vitro que sur les propriétés antivirale, dans ce contexte, deux nouveaux composés sont préparés portant en C-5 un groupement acide supplémentaire relié au noyau quinoléine soit directement soit par l'intermédiaire d'un espaceur vinylique³¹ (**F**).

**(C)****(D)****(E)****(F)** n= 0. 1

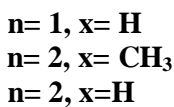
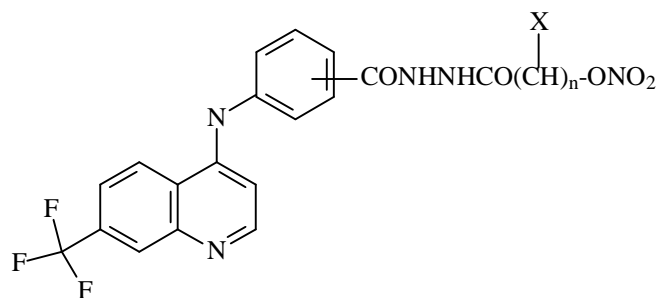
Une série de quinoléines 4-(7-trifluorométhylquinoléine-4-ylamine) acide benzoïque-N-nitrooxyacetyl ou pripronyl, représente une nouvelle classe de composés thérapeutiquement très actifs, possèdent des propriétés analgésiques et anti inflammatoire³².

²⁹ - Bonnenfant, S.; Thomas, M.-C.; Vita, C.; Subra, F.; Deprez, E.; Zouhiri, F.; Desmaële, D.; d'Angelo, J.; Mouscadet, J. F.; Leh, H. *J. Virol*, **2004**, *78*, 5728-5736.

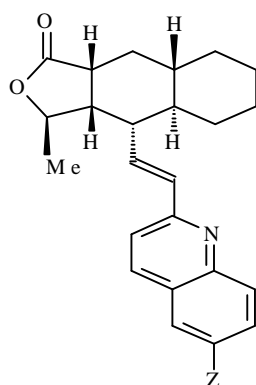
³⁰ - K. Firley, D. Fraisse, B. Zouhiri, F. Spasojevic-de Bire, A.Desmaele, D. d'Angelo, J. Ghermani, N.E. *Acta Cryst.* **2005**, C61, 154-157.

³¹ - F. Zouhiri, M. Danet, C.Bénard, M. Normand-Bayle, J.F. Mouscadet, H. Leh, C.M. Thomas, G. Mbemba, J. d'Angelo, D.Desmaële. *Tetrahedron Lett*, **2005**, *46*, 2201-2205.

³² - A.H.Abadi, G.H.Hegazy and A.A.El-zaher, *Bio. Med. Chem*, **2005**, *13*, 5759-5765.



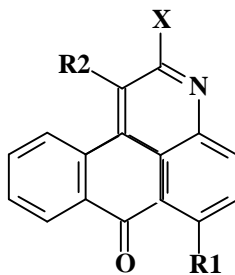
Récemment une nouvelle famille des quinoléines est synthétisée possédant une activité très intéressante dans le domaine thérapeutique, et ses produits sont des antagonistes des récepteurs thrombines (PAR-1)³³.



Des anthraquinones tetracyclique 7-oxo-7H- naphtho [1-2-3-*de*]quinoléine obtenu à partir de la cyclisation de 1-amino-4-chloroantraquinone ou 1-aminoantraquinone avec diethyl malonate, ont prouvé leur efficacité thérapeutique dans le traitement de certaines tumeurs cancéreuses³⁴.

³³ - M.C.Clasby, S.Chackalamannil, M.Czaraniecki, D.Doller, k.Fagen, W.J.Greenlee, Y.Lin, H.Tsai, Y.Xia, *Bio. Med. Chem.*, **2006**, 16, 1544-1548.

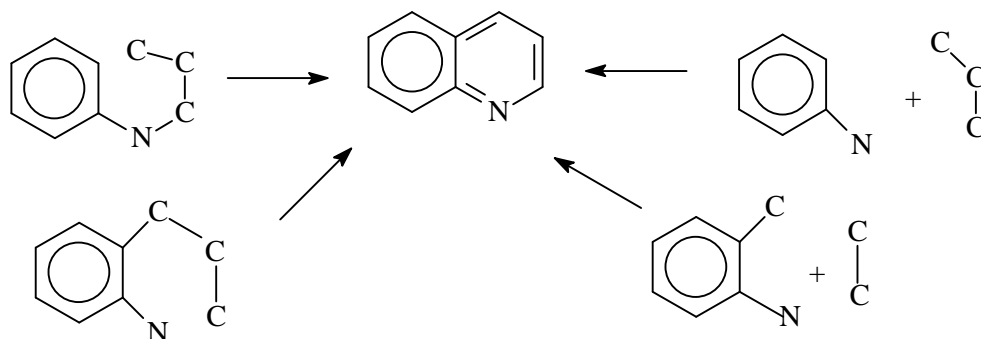
³⁴ - M.Dzieduszycka, M.M. Bontemps-Gracza, B.Stefańska, S.Martellib, A.Piwkowska, M.Arciemiuka and E.Borowska, *Bio. Med.Chem.*, **2006**, 14, 2880-2886.



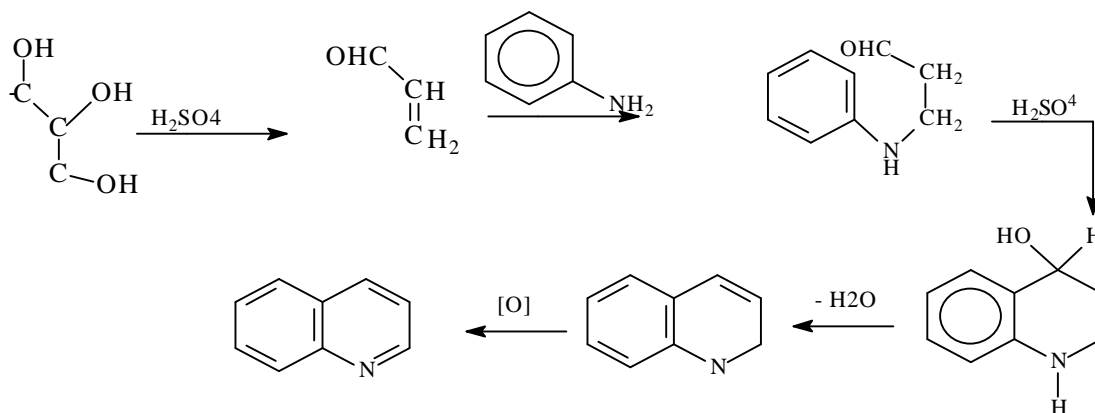
- 1/ R1=NH (CH₂)₂N (CH₃), R2=COOC₂H₅, X=OH.
2/ R1=NH (CH₂)₂N (CH₃), R2=H, X=Cl.

I-3-Méthode de synthèse de la quinoléine et ses dérivés :

Il existe beaucoup de méthodes de synthèse de la quinoléine et ses dérivés, les méthodes les plus faciles, utilisent souvent les réactions de condensation des amines aromatiques et des dérivés carbonylés, suivies d'une cyclisation intramoléculaire et fermeture de l'hétérocycle comme suit (schéma 1) :

**Schéma 1**

La première préparation de la quinoléine a été effectuée En 1879 par Koenigs à partir des vapeurs des alkylanilines avec l'acroléine, suivie en 1880 par la synthèse de Skraup³⁵; cette dernière est basée sur le chauffage d'un dérivé d'aniline avec le glycérol en milieu acide en présence d'un oxydant (schéma 2).

**Schéma 2**

³⁵ - Zd. H. Skraup, *Ber.*, **1880**, 13, 2086.

Doebner et Von-Miller³⁶ ont commencé avec le même principe de Skraup mais avec de légères modifications ; l'amine aromatique réagit avec les dérivés carbonylés en milieu acide chlorhydrique pour former la base de schift qui réagit ensuite pour conduire à la quinoléine (schéma 3).

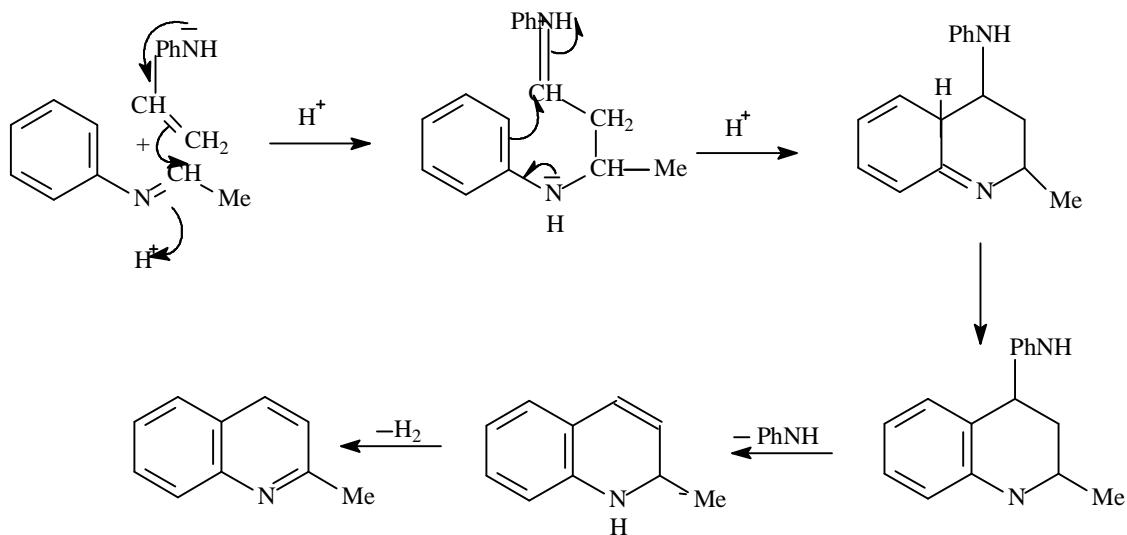


Schéma 3

Bayer³⁷ a utilisé une mole de méthyle cétone avec une mole d'aldéhyde pour aboutir à la quinoléine correspondante (2,4 bisubstituée) (Schéma 4).

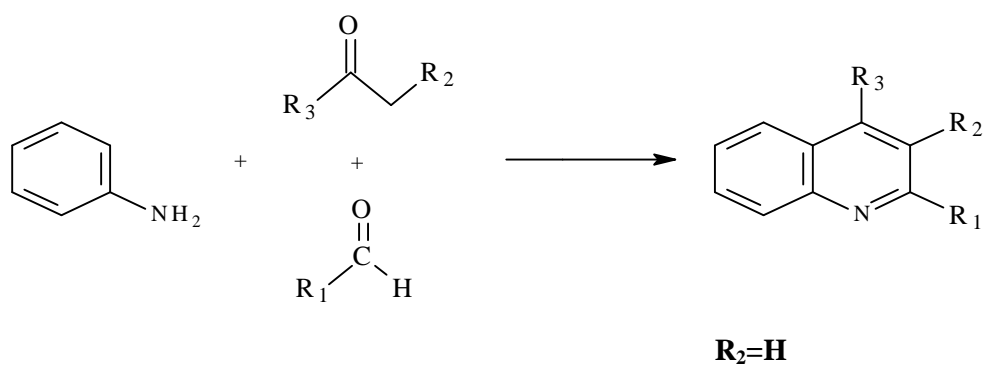


Schéma 4

³⁶ - O. Doebner and W. Von miller, *Ber.*, **1881**, 14, 2812.

³⁷ - C. Beyer, *J. Prakt. Chem.* **1886**, 33,393.

Les 2,4-diéthylquinoléines sont obtenus par condensation des amines aromatiques avec le β -dicéto et cyclisation ultérieure selon la méthode de synthèse de Combs³⁸.

Lorsque l'aniline est chauffée avec l'heptane-3,5-dione en milieu acide sulfurique, on aboutit à la quinoléine bisubstituée en position 2 et 4 (Schéma 5).

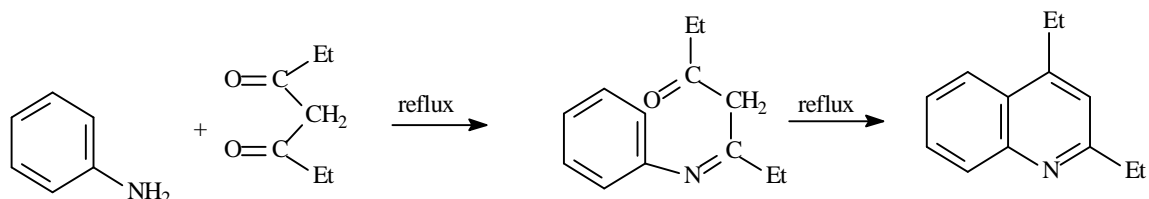


Schéma 5

A haute température les dérivés de l'aniline réagissent bien avec les dérivés carbonylés selon les méthodes de synthèse de la quinoléine de Conrad-Limpach³⁹ et Knorr⁴⁰ (Schéma 6).

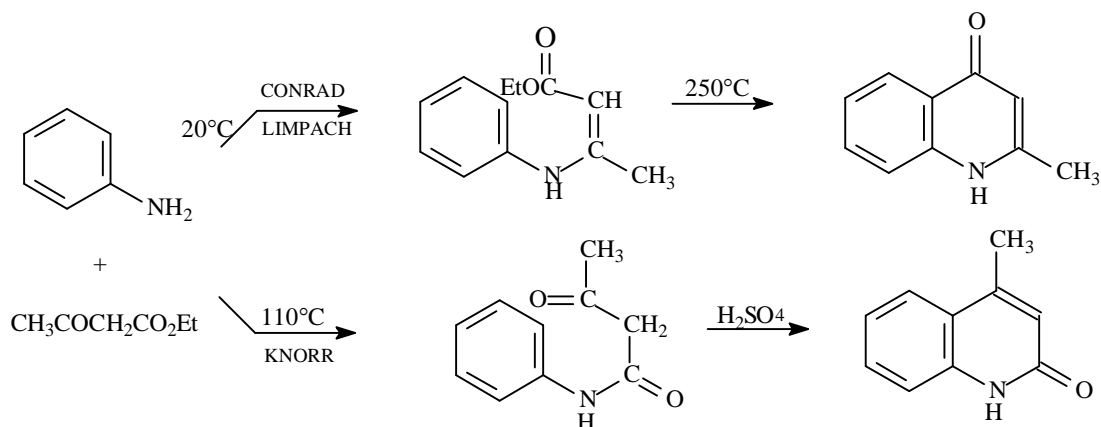


Schéma 6

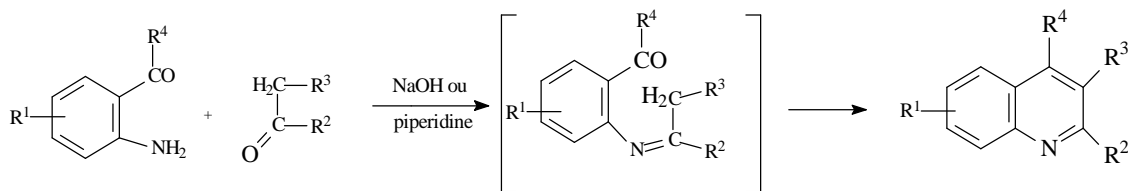
Des quinoléines sont formées à partir de la condensation des orto-aminobenzaldehydes avec les aldéhydes, les cétones ou autres composés portant un hydrogène mobile en milieu basique suivant la méthode de synthèse de Friedlander⁴¹ (Schéma 7).

³⁸ - A. Combes, *Bull.Soc.Chem.France*, **1888**, 49, 89

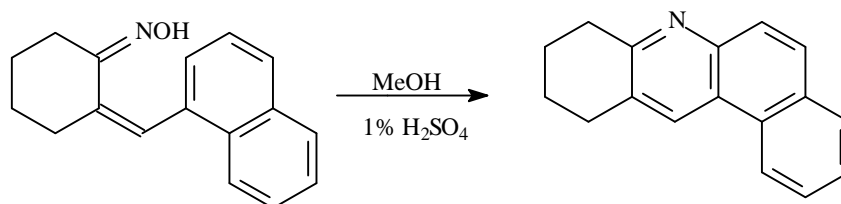
³⁹ - M. COURAD and L. Limpach, *Ber*, **1888**, 21,523.

⁴⁰ - L.Knorr, *Annalen.*, **1886**, 236, 69

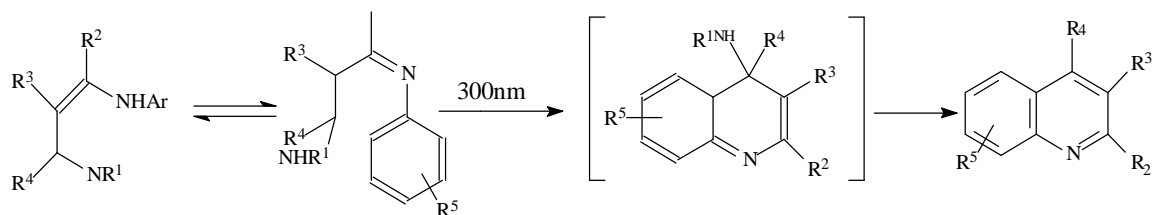
⁴¹ - P. Friedlander, *Ber*, **1882**, 15, 2572.

**Schéma 7**

Les dérivés de la quinoléine peuvent aussi être préparés à partir de la cyclisation électrophile de l'oxime par l'action du méthanol en milieu d'acide sulfurique 1% avec un rendement pouvant arriver jusqu'à 73%⁴² (Schéma 8).

**Schéma 8**

La cyclisation photochimique des imines insaturées donne des dérivés des quinoléines substituées avec des rendements variant de 32% à 95%⁴³ (Schéma 9).

**Schéma 9**

⁴² - R. J. Olsen, *Tetrahedron Lett*, **1993**, 34, 5325.

⁴³ - P. J. Campos, C. Q. Tan, J. M. Gonzalez and M. A. Rodriguez, *Tetrahedron Lett*, **1993**, 34, 5351.

Seshardi et Coll⁴⁴ ont utilisé le réactif de vilsmeier (DMF+POCl₃) sur le 3-oxoindole, pour créer la fonction aldéhyde en position 3 et le chlore en position 2.

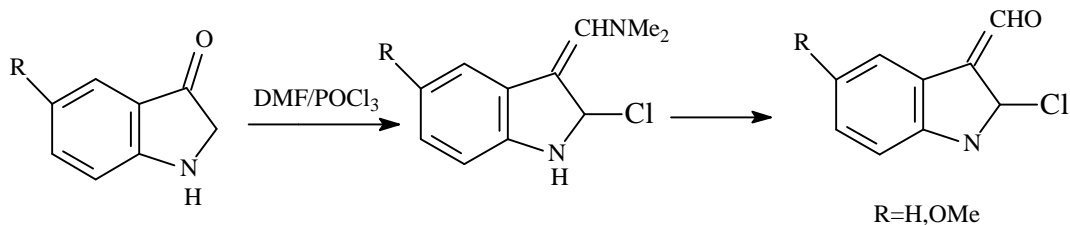


Schéma 10

Dans le même sens Meth et Cohn. ont préparé beaucoup de dérivés de la quinoléine en utilisant le réactif de vilsmeier, ils ont remarqué que la quinoléine synthétisée dépend du rapport DMF/POCl₃ utilisé^{45,46, 47}. Le schéma suivant montre les différents cas de cyclisation de dérivés de l'acétanilide en fonction du rapport précédant en présence de chlorhydrate de l'hydroxylamine ou le 1,1,2,2-tetrachloroethane ou avec chauffage (schéma 11).

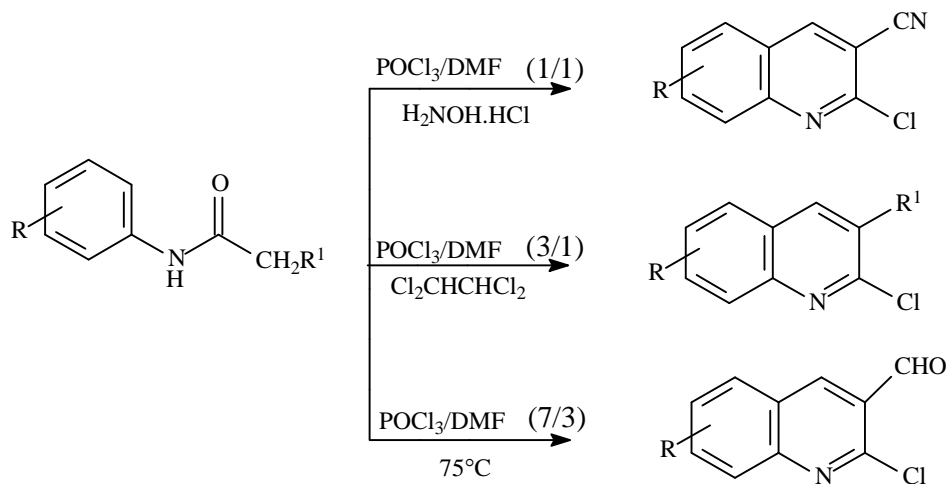


Schéma 11

⁴⁴ - R.Seschardi, m.sadessai, S.Betrabet, *Indian J.Chem.***1969**, 7,662.

⁴⁵ - O.Meth-cohn, D.L.Taylor, *Tetrahedron lett.***1995**, 51, 1287.

⁴⁶ - O.Meth-cohn, B.Narine, B.Tarnowski, *Tetrahedron lett.***1979**, 33, 3111.

⁴⁷ - O.Meth-cohn, *Heterocycle*, **1993**, 35,539.

La méthode de METH et COHN⁴⁸ a été reprise récemment par STYA PAUL et Coll⁴⁹ en utilisant le réactif de VILSMEIER: DMF/POCl₃ (13/9) dans le four à micro-onde à 117°C et sur le gel de silice comme support et les quinoléines sont obtenues après 2.5 mn.

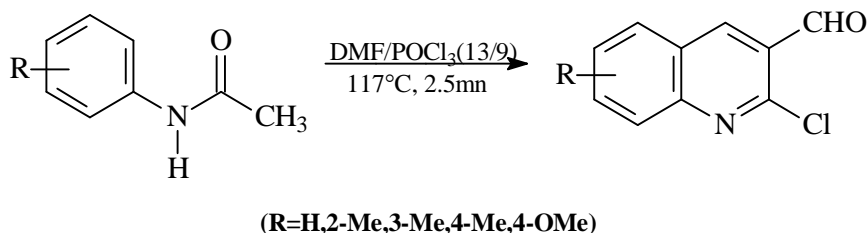


Schéma 12

La réaction d'aza-Diels–Alder⁵⁰ des dérivés d'aldimine avec l'isoeugénol est décrite dans la préparation de nouvelles structures quinoléiques. (Schéma 13).

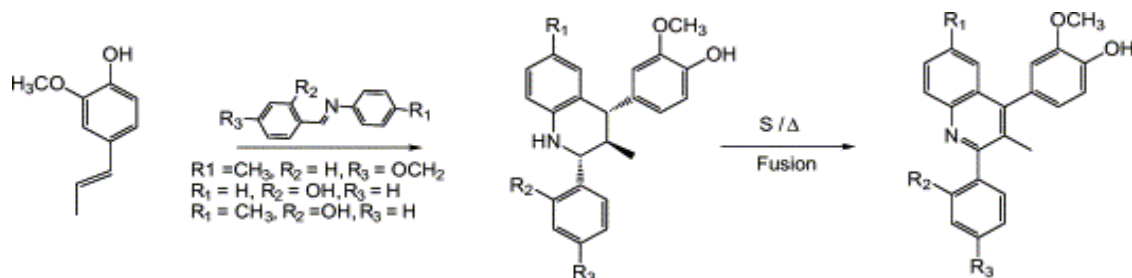


Schéma 13

Une méthode efficace a été développée, concernant la condensation de l' α -aminoarylcétone avec l' α -méthylècétone en présence d'un catalyseur CeCl₃·7H₂O (25mol%) à T ambiante⁵¹ pour donner la quinoléine correspondante avec de très bons rendements (Schéma 14).

⁴⁸ - O.Meth-cohn, B.Narine, B.Tarnowski, *J.Chem.Soc.perkintransI*.1981, 1520

⁴⁹ - P.Stya, M.Gupta, R.Gupta, *Syn.letter*.2000, 8, 1115.

⁵⁰ - F.Fadel, A.L.Titouani, M.Soufiaoui, H.Ajamay, A.Mazzeah, *Tetrahedron Lett*, 2004, 45, 5905-5908.

⁵¹ - D.Subhas bose, R.Kishore kumar, *Tetrahedron Lett*, 2006, 47,813.

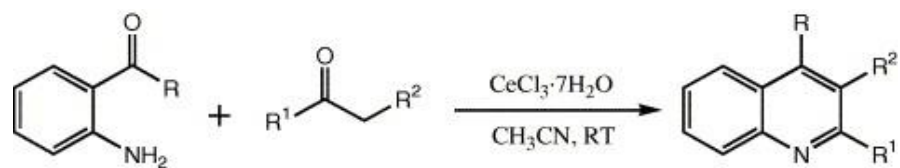
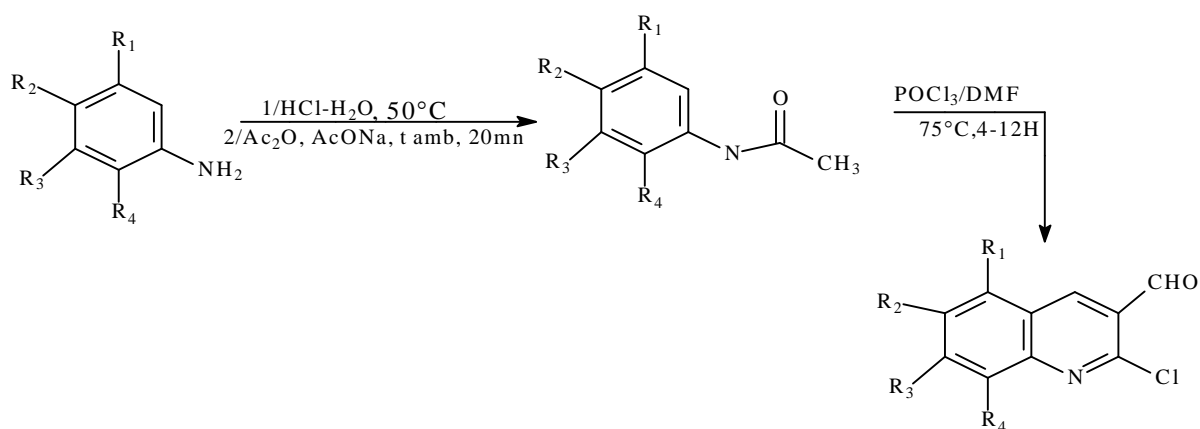


Schéma 14

I-4-RESULTATS ET DISCUSSION

Selon la méthode de METH-COHN⁴⁷, nous avons procédé à la synthèse de quelques dérivés de la 2-chloro3-formylquinoleine, par l'action du réactif de vilsmeier sur les dérivés de l'acétanilide préparés par condensation de l'anhydride acétique sur les dérivés de l'aniline et l'acétate de sodium en milieu acide selon le schéma réactionnel :

**Schéma15****I/SYNTHESE DE L'ACETANILIDE ET SES DERIVES :**

Les acétanilides obtenus sont purifiés par recristallisation dans le système ¼ (Ethanol-Eau) ; les rendements et les propriétés physiques sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 1 : propriétés physiques des dérivés de l'acétanilides.

compose	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rdt	Tf (°C)
1. a	H	H	H	H	90.5	113
1. b	H	H	H	CH ₃	86	112
1. c	H	CH ₃	H	H	74	149
1. d	H	H	OCH ₃	H	59	83
1. e	OCH ₃	H	H	OCH ₃	58	91
1. f	H	H	Cl	H	78	120
1. g	H	H	F	H	85	91

2/SYNTHESE DES DERIVES QUINOLEIQUES :

1/Les caractéristiques physiques des dérivés de la 2-chloro3-formylquinoléine préparés sont réunis dans le tableau suivant :

Tableau 2 : propriétés physiques des dérivés de la quinoléine.

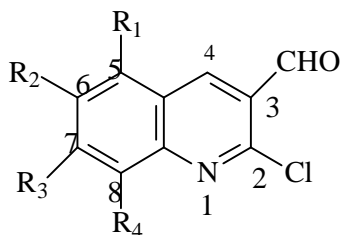
compose	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _f	R _{dt} [*]	T _f (°C)
2. a	H	H	H	H	0.79	65	148
2. b	H	H	H	CH ₃	0.64	58	137
2. c	H	CH ₃	H	H	0.77	62	123
2. d	H	H	OCH ₃	H	0.66	70	193
2. e	OCH ₃	H	H	OCH ₃	0.38	57	218
2. f	H	H	Cl	H	0.80	73	160
2. g	H	H	F	H	0.78	71	194

*rendements calculés après purification et recristallisation (la recristallisation des dérivés de la quinoléine se fait dans l'acétate d'éthyle (AcOEt).

*l'éluant est : éther diéthylique/ éther de pétrole (1/1).

2/l'identification et la confirmation des structures des dérivés de la quinoléine ont été établis par les méthodes spectroscopiques **IR** et **RMN¹H** ;

- **Par spectroscopie IR** ; il existe deux bandes caractéristiques des produits synthétisés, la première de la fonction aldéhyde : $\nu_{\text{C=O}}$ [1680-1691.5] cm^{-1} et la deuxième bande pour la fonction imine de fréquence : $\nu_{\text{C=N}}$ [1611-1631] cm^{-1} .
- **Par spectrométrie RMN¹H** : le tableau ci-dessous regroupe les déplacements chimiques des protons des produits synthétisés :



2. a/ $R_1=R_2=R_3=R_4=H$.
 2. b/ $R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=CH_3$.
 2. c/ $R_1=R_3=R_4=H$, $R_2=CH_3$.
 2. d/ $R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=OCH_3$.
 2. e/ $R_1=R_4=OCH_3$, $R_2=R_3=H$.
 2. f/ $R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=Cl$.
 2. g/ $R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=F$.

Tableau 3 : RMN 1H , δ (ppm), J (Hz)

comp	H4	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	CHO
2.a	8.77,s,1H	8.00,dd, $J=8.6,1.5,$ 1H	7.8,ddd, $J=8.6,7.2,$ 1.5,1H	7.9,ddd, J $=8.6,7.2,$ 1.5,1H	8.08,dd, $J=8.5,$ 1.4, 1H	10.57,s, 1H
2.b	8.76,s,1H	7.85,dd, J $=8.1,1.2,1H$	7.56,dd, J $=8.1,7.2,1$ H	7.76,dd, $J=7.2.2.$ 4, 1H	2.82,s,3 H	10.61
2.c	8.68,s,1H	7.75,s,1H	2.58,s,3H	7.71,dd, $J=8.5,$ 1.5,1H	7.98,d, J $=8.5, 1H$	10.56,s, 1H
2.d	8.88,s,1H	8.13,d, J $=8.10,1H$	7.35,dd, $J=8.10,$ 2.10, 1H	3.99, s, 3H	8.05, d, $J=2.10,$ 1H	10.60,s, 1H
2.e	9.15,s,1H	4.00,s,3H	6.84,d, $J=8.64,1H$	7.15,d, $J=8.64,1$ H	4.06,s,3 H	10.57,s, 1H
2.f	8.76,s,1H	7.96,d, $J=8.77,1H$	7.64,dd, $J=8.77,$ 2.01,1H	-	8.10,d, $J=2.01,$ 1H	10.57, s, 1H
2.g	8.80,s,1H	8.05,dd, $J=9.01,5.94,$ 1H	7.50, td, $J=8.63,$ 2.45, 1H	-	7.75, dd, $J=9.57,$ 2.44, 1H	10.60,s, 1H

Les composés quinoléiques synthétisés présentent deux signaux caractéristiques dans tous les spectres RMN¹H, sous forme de singulet. Le premier signal correspond au proton le plus déblindé, du groupement formyle [CHO] et qui apparaît dans la zone du champ faible entre [10.57-10.61]ppm, le deuxième concernant le proton H₄ qui apparaît entre [8.68-8.88]. Les autres protons sont identifiés pour chaque produit comme suit :

-le composé 2.a : les protons H₅ et H₈ résonnent sous forme de doublet de doublet successivement à 8.00ppm ($J=8.6$ et 1.5Hz) et 8.08ppm ($J=8.5$ et 1.4Hz) et les deux protons H₆, H₇ apparaissent sous forme de doublet de doublets doublé à 7.8 ppm avec des constantes de couplage $J=8.6$, 7.2 et 1.5 Hz et à 7.9ppm avec $J= 8.6$, 7.2 , et 1.5Hz .

-le composé 2.b : le proton H₅ résonne sous forme de doublet dédoublé à 7.85ppm avec des constantes de couplage $J=8.1$, 2.3 , et le proton H₆ apparaît sous forme de doublet dédoublé à 7.56ppm et $J=8.1$, 7.2 , mais le H₇ résonne sous forme de dédoublé à 7.75ppm avec constantes de couplage suivantes $J=7.2$, 2.4Hz . Les protons du groupement méthyle apparaissent sous forme d'un singulet à 2.82ppm.

-le composé 2.c : le H₅ apparaît à 7.75ppm sous forme d'un singulet, et le H₇ sort à 7.71 sous forme de doublet dédoublé avec $J=8.5$, 1.5 , le proton H₈ donne un doublet à 7.98ppm avec $J=8.5$. Les protons du groupement méthyle apparaissent sous forme d'un singulet à 2.58ppm.

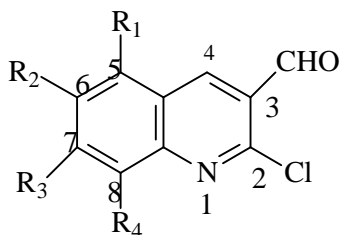
-le composé 2.d : le proton H₅ résonne sous forme de doublet à 8.13ppm avec des constantes de couplage $J=8.1$, et le proton H₆ apparaît sous forme de doublet dédoublé à 7.35ppm et $J=8.1$, 2.1 , mais le H₈ résonne sous forme de doublet à 8.05ppm avec $J=2.1$. Les protons du groupement méthoxyle apparaissent sous forme d'un singulet à 3.99ppm.

-le composé 2.e : les protons H₆ et H₇ résonnent sous forme de doublet successivement à 6.84ppm avec une constante de couplage ($J=8.64\text{Hz}$) et 7.15ppm avec ($J=8.64\text{Hz}$). Les protons des deux groupements méthoxyles apparaissent sous forme d'un singulet à 4.00 et 4.06ppm.

-le composé **2.f** : un doublet à 7.96ppm correspond à H₅ avec un $J=8.77$, un doublet dédoublé pour le proton H₆ à 7.64ppm et un $J=8.77$, 2.01, le H₈ apparaît à 8.10ppm sous forme de doublet avec une constante $J=2.01\text{Hz}$.

-le composé **2.g** : un doublet dédoublé à 8.05ppm correspond à H₅ avec un $J=9.01$, 5.94 et un triplet de doublet pour le proton H₆ à 7.50ppm et $J=8.63$, 2.45, le H₈ apparaît à 7.75ppm sous forme de doublet dédoublé avec des constantes $J=9.57$, et 2.44 Hz.

- **Par spectrométrie RMN¹³C**: le tableau suivant regroupe les déplacements chimiques des carbones des produits synthétisés :



2. a/ $R_1=R_2=R_3=R_4=H$.
2. b/ $R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=CH_3$.
2. c/ $R_1=R_3=R_4=H$, $R_2=CH_3$.
2. d/ $R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=OCH_3$.
2. e/ $R_1=R_4=OCH_3$, $R_2=R_3=H$.
2. f/ $R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=Cl$.
2. g/ $R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=F$.

Tableau 4 :RMN ¹³C, δ (ppm).

comp	C aromatique	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	CHO
2.a	150.06-126.32	-	-	-	-	189.10
2.b	149.23-126.55	-	-	-	21.55	189.30
2.c	148.74-126.04	-	17.79	-	-	189.48
2.d	151.94-106.78	-	-	55.90	-	189.21
2.e	150.11-105.23	56.12	-	-	55.03	189.44
2.f	151.36-124.91	-	-	-	-	188.80
2.g	151.9-112.7	-	-	-	-	188.8

-Les spectres RMN¹³C des dérivés de la quinoléine obtenus, nous permettent de conclure ainsi :

Les carbones de la fonction formyle résonnent dans la zone de champ faible et exactement dans l'intervalle 188.8-189.48 ppm.

Les carbones des noyaux aromatiques apparaissent entre 112.7-151.9 ppm. Alors que les groupements substituants apparaissent dans la zone du champ fort entre 17.79-56.12 ppm.

I-5-CONCLUSION

Dans ce premier chapitre nous avons montré l'importance des dérivés de la quinoléine d'origine naturelle ou synthétique dans le domaine pharmaceutique et thérapeutique.

Nous avons aussi décrit quelques méthodes classiques et récentes de synthèses de ces composés.

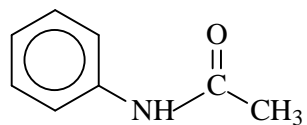
Puis nous avons détaillé la synthèse et l'étude structurale de sept (07) composés, obtenus selon la méthode de METH-COHN et Coll.

I-6-PARTIE EXPERIMENTALE :**A/ PREPARATION DES ACETANILIDES :****Mode opératoire général ⁵² :**

Dans un ballon de 500cm³, on introduit contenant 250 ml d'eau distillée, barreau; on ajoute 9.2 ml (0.109 mol) d'acide chlorhydrique 37% ; 9.83ml (0.108mol, 10.04g) d'aniline. Le mélange est chauffé à 50C° pendant 10 mn sous agitation magnétique vigoureuse.

On laisse revenir à température ambiante ; ensuite on additionne 10.14ml (0.108mol) d'anhydride acétique (Ac₂O) suivi de 16.4g (0.2mol) d'acétate de sodium (AcONa) sous agitation. Après 20 mn on constate la formation du précipité de l'acétanilide ; ce dernier est filtré et lavé a l'eau distillée puis laissé séché à l'air libre.

La recristallisation est faite dans un mélange eau / éthanol (80/20).

1/l'acétanilide simple :**1.a**

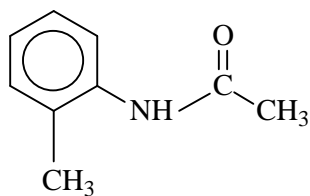
Partant de 10.06g d'aniline (0.108mole), on obtient après recristallisation 13.20g d'acetanilide simple (sous forme de cristaux blancs).

T_f = 113°C.

Rdt = 90.5%.

IR : Deux signaux caractéristiques en IR : ν (CO) = 1664.5cm⁻¹ ; ν (NH) = 3294.2cm⁻¹.

⁵² L. M. Hardwood, C. J. Moody, « *Experimental Organic Chemistry, principales and practice* », Black well scientific publication, Oxford, London, **1989**, 451-452.

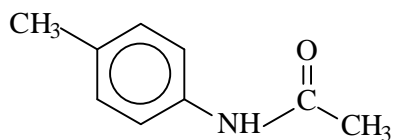
2/2-methylacetanilide :**1.b**

A partir de 11.6g de 2-methylaniline, nous avons obtenu 13.85g de 2-methylacetanilide (cristaux blancs).

$T_f = 112^\circ\text{C}$

$R_d = 86\%$.

Les 2 bandes sont : $\nu(\text{CO}) = 1654.8\text{cm}^{-1}$ et $\nu(\text{NH}) = 3290.5\text{cm}^{-1}$.

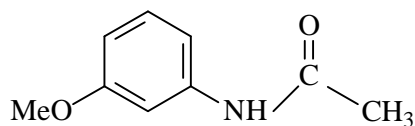
3/4-methyleacetanilide :**1.c**

11.6g de 4-methylaniline donne 12.05g de 4-methylacetanilide (cristaux blancs).

$T_f = 149^\circ\text{C}$.

$Rdt = 74\%$.

Pour IR: $\nu(\text{CO}) = 1662.5\text{cm}^{-1}$ et $\nu(\text{NH}) = 3290.5\text{cm}^{-1}$.

4/3-methoxyacetanilide :**1.d**

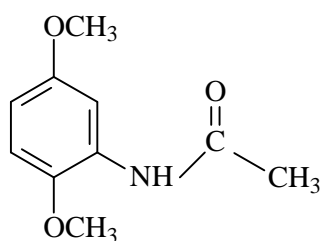
En utilisant 13.3g de 3-methoxyaniline, on obtient 11.63g de 3-methoxyacetanilide, sous forme de cristaux bruns.

$T_f = 83^\circ\text{C}$.

$R_d = 59\%$.

Pour IR: $\nu(\text{CO}) = 1743.5\text{cm}^{-1}$, $\nu(\text{NH}) = 3309.6\text{cm}^{-1}$.

5/ 2,5-dimethoxyacetanilide :



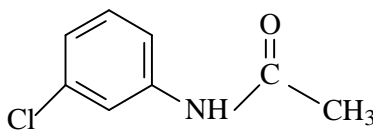
1.e

A partir de 16.52g de 2,5-dimethoxyaniline, nous avons obtenu 14.32g de 2,5-dimethoxyacetanilide (cristaux bruns).

$T_f = 91^\circ\text{C}$.

$R_d = 68\%$.

6/ 3-chloroacetanilide:



1.f

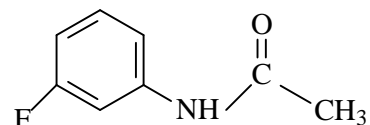
13.78g de 3-chloroaniline conduit à 14.39g de 3-chloroacetanilide (cristaux gris).

$T_f = 120^\circ\text{C}$.

$R_d = 78\%$.

En IR : $\nu(\text{CO}) = 1723.9$, $\nu(\text{NH})=3413.8$.

7/3-fluoroacetanilide :



1.g

Partant de 11.66g de 3-fluoroaniline, le résultat est de 14.21g de 3-fluoroacetanilide sous forme de cristaux blancs.

$T_f = 91^\circ\text{C}$.

$R_d = 85\%$.

En IR : $\nu(\text{CO}) = 1666.4\text{cm}^{-1}$, $\nu(\text{NH}) = 3255.6\text{cm}^{-1}$.

B/ PREPARATION DE 2-CHLORO-3-FORMYLQUINOLEINE

Mode opératoire général ⁵³:

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 10.45ml ($0.135\text{mol} \equiv 2.5\text{eq}$) de DMF. On refroidit le mélange à l'aide d'un bain de glace à 0°C , puis on ajoute progressivement et sous agitation magnétique 34.85ml ($0.374\text{mol} \equiv 7\text{eq}$) de POCl_3 .

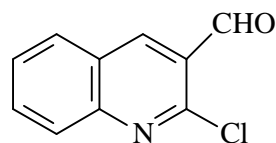
La solution est ensuite agitée à température ambiante pendant 30mn. on y ajoute alors 9.15g ($0.054\text{mol} \equiv 1\text{eq}$) acétanilide

Le mélange est chauffé à 75°C pendant 4-12 heures.

On laisse le mélange réactionnel revenir à T ambiante puis on le verse sur 200ml d'eau glacée avec agitation pendant 30mn à température inférieure de 10°C .

Le précipité formé est filtré puis séché puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle (AcOEt).

⁵³F.Moussauoi, A.Belfaïteh, A.Debache et S.Rhouati, *J. Soc. Alger. Chim.* **2002**, 12, 74.

1-2-chloro-3-formylquinoleine :**2. a**

À partir de 7.29g acétanilide simple, on obtient après recristallisation 6.97g de la 2-chloro-3-formylquinoleine (cristaux jaunes).

$T_f = 148^\circ\text{C}$.

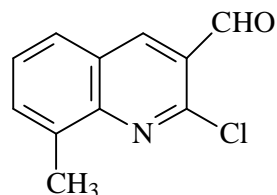
$R_d = 65\%$.

$R_f = 0.79$ (éluant : éther diéthylique/éther de pétrole : 1/1)

IR : $\nu_{\text{CO}} = 1687.6\text{cm}^{-1}$.

RMN¹H (250 MHz CDCl₃, δ ppm, J HZ) : 10.57 (CHO, s, 1H) ; 8.77 (H₄, s, 1H), 8.08 (H₈, dd, $J=8.5, 1.4, 1\text{H}$) ; 8.00 (H₅, dd, $J=8.6, 1.5, 1\text{H}$) ; 7.90 (H₇, ddd, $J=8.6, 7.2, 1.5, 1\text{H}$) ; 7.80 (H₆, ddd, $J=8.6, 7.2, 1.5, 1\text{H}$).

RMN¹³C (CDCl₃, 60MHz, δ ppm) : 189.16 (CHO) ; 150.05-126.32 (C_{Ar}).

2-2-chloro-3-formyl-8-methylquinoleine :**2. b**

Selon le mode opératoire précédent, on utilise 8.045g de 2-méthylacétanilide, on obtient 6.42g quinoléine correspondante (cristaux jaunes).

$T_f = 137^\circ\text{C}$.

$R_d = 58\%$.

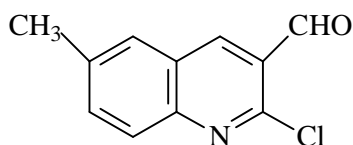
$R_f = 0.64$ (éluant : éther diéthylique/éther de pétrole : 1/1)

IR : $\nu_{\text{CO}} = 1687.6\text{cm}^{-1}$.

RMN¹H (250 MHz CDCl₃, δ ppm, J HZ) : 10.61 (CHO, s, 1H) ; 8.76 (H₄, s, 1H), 7.85 (H₅, dd, J=8.1, 2.3, 1H) ; 7.76 (H₇, dd, J=7.2, 2.4, 1H) ; 7.56 (H₆, dd, 1H, J=8.6, 7.2, 1.5, 1H) ; 7.67 (H₆, dd, J=8.1, 7.2, 1H) ; 2.82 (CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (CDCl₃, 60MHz, δ ppm) : 189.49 (CHO) ; 148.74-126.05 (C Ar) ; 17.79 (CH₃).

3-2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine



2. c

A partir de 8.045g de l'acétanilide simple, on obtient après recristallisation 6.88g de quinoléine correspondante (cristaux jaunes).

$T_f = 123^\circ\text{C}$.

$R_d = 62\%$.

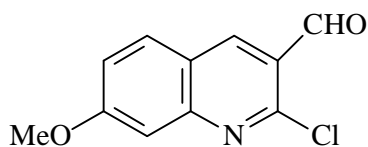
$R_f = 0.77$ (éluant : éther diéthylique/éther de pétrole : 1/1)

IR : $\nu_{\text{CO}} = 1983.7 \text{ cm}^{-1}$.

RMN¹H (250 MHz CDCl₃, δ ppm, J HZ) : 10.56 (CHO, s, 1H) ; 8.68 (H₄, s, 1H), 7.98 (H₈, d, J=8.5, 1H) ; 7.75 (H₅, s, 1H) ; 7.71 (H₇, dd, J=8.5, 1.5, 1H) ; 2.58 (CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (CDCl₃, 60 MHz, δ ppm) : 189.31 (CHO); 149.23-126.26 (C_{Ar}); 21.56 (CH₃).

4-2-chloro-3-formyl-7-methoxyquinoléine :



2. d

Selon le mode opératoire précédent, on utilisant 9.63g de 3-méthoxyacétanilide et on obtient 9.09g quinoléine correspondante sous forme de cristaux jaunes.

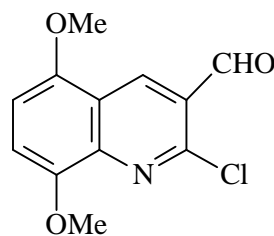
$T_f = 193^\circ\text{C}$.

$R_d = 70\%$.

$R_f = 0.66$ (éluant : éther diéthylique/éther de pétrole : 1/1)

IR : $\nu_{\text{CO}} = 1680 \text{ cm}^{-1}$.

RMN¹H (250 MHz CDCl₃, δ ppm, J HZ) : 10.60 (CHO, s, 1H) ; 8.88 (H₄, s, 1H), 8.13 (H₅, d, J=8.1, 1H) ; 8.05 (H₈, d, 1H, J=2.1) ; 7.35 (H₆, dd, 1H, J=8.1, 2.1) ; 3.99 (OMe, s, 3H) .

5-2-chloro-5,8-dimethoxy-3-formylquinoleine :2. e

A partir de 9.63g de 3-fluoroacétanilide, on obtient après recristallisation 7.6g de la 2-chloro-7-fluoro-3-formylquinoleine (cristaux jaunes).

$T_f = 218^\circ\text{C}$.

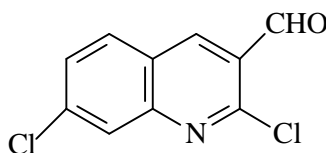
$R_d = 57\%$.

$R_f = 0.38$ (éluant : éther diéthylique/éther de pétrole : 1/1)

IR : $\nu_{\text{CO}} = 1691.5\text{cm}^{-1}$.

RMN¹H (250 MHz CDCl₃, δ ppm, J HZ) : **10.57** (CHO, s, 1H) ; **9.15** (H₄, s, 1H) ; **7.15** (H₇, d, J=8.64) ; **6.84** (H₆, d, J=8.64) ; **4.00** (OMe, s, 3H) ; **4.06** (OMe, s, 3H).

RMN¹³C (CDCl₃, 60MHz, δ ppm) : **189.44** (CHO); **105.23-150.11** (CAr); **55.03**(OMe); **56.12**(OMe).

6-2,7-dichloro-3-formylquinoleine :2. f

A partir de 9.15g (0.054mmol) de 3-fluoroacétanilide, on obtient après recristallisation 7.5g de 2-chloro-7-fluoro-3-formylquinoleine (cristaux jaunes).

$T_f = 160^\circ\text{C}$.

$R_d = 71\%$.

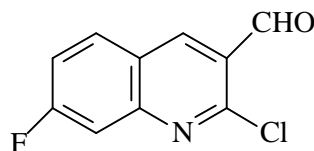
$R_f = 0.8$ (éluant : éther diéthylique/éther de pétrole : 1/1)

IR : $\nu_{\text{CO}} = 1686 \text{ cm}^{-1}$.

RMN¹H (250 MHz CDCl₃, δ ppm, J HZ) : **10.60**(CHO, s, 1H) ; **8.76**(H₄, s, 1H), **7.96**(H₅, d, J=8.77, 1H) ; **8.10**(H₈, d, J=2.01, 1H) ; **7.64**(H₆, dd, J=2.01, 8.77, 1H) .

RMN¹³C (CDCl₃, 60MHz, δ ppm) : **188.8** (CHO) ; **124.91-151.936**(C_{Ar}).

7-2-chloro-7-fluoro-3-formylquinoleine :



2. g

A partir de 9.63g de 3-fluoroacétanilide, on obtient après recristallisation 7.6g de 2-chloro-7-fluoro-3-formylquinoleine (cristaux jaunes).

$T_f = 194^\circ\text{C}$.

$R_d = 75\%$.

$R_f = 0.78$ (éluant : éther diéthylique/éther de pétrole : 1/1)

IR : $\nu_{\text{CO}} = 1685.7 \text{ cm}^{-1}$.

RMN¹H (250 MHz CDCl₃, δ ppm, J HZ) : **10.60**(CHO, s, 1H) ; **8.80**(H₄, s, 1H), **8.05**(H₅, dd, J=9.01, 5.94, 1H) ; **7.75**(H₈, dd, J=9.57, 2.44, 1H) ; **7.50**(H₆, td, J=8.63, 2.45, 1H) .

RMN¹³C (CDCl₃, 60MHz, δ ppm) : **188.8** (CHO) ; **112.7-151.9**(C_{Ar}).

II-1/ INTRODUCTION :

La réaction de cyanation est l'une des méthodes les plus puissantes de synthèse des composés fonctionnalisés contenant le groupe cyano ; elle a un potentiel considérable en synthèse organique.

Les composés α -hydroxynitriles ou cyanohydrines constituent une matière première très utile pour la synthèse des composés biologiquement actifs⁵⁴, pour ces raisons, les méthodes d'hydrocyanation ont de plus en plus attiré l'attention des chimistes en synthèse organique ces deux dernières décennies⁵⁵.

La réaction de cyanation se fait en présence de catalyseurs, elle peut avoir lieu en présence de divers réactifs utilisés soit en quantité stœchiométrique ou catalytique.

Parmi ces réactifs on peut citer : $\text{Yb}(\text{CN})_3$ ⁵⁶; $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ⁵⁷; $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ⁵⁸; ZnI_2 ⁵⁹; $\text{KCN}/18\text{-crown-6}$ ⁶⁰; LiClO_4 ⁶¹; R_2SnCl_2 ⁶² et $\text{Zn}(\text{KPO}_4)_2$ ⁶³.

Néanmoins les possibilités catalytiques de ces procédures restent limitées, en fait seulement le ZnI_2 et le $\text{KCN}/18\text{-crown-6}$ sont connus d'être modérément actifs en tant que catalyseurs dans la réaction de cyanation des cétones substituées.

Les faibles rendements de ces réactions, ainsi que les possibilités d'utilisation avec les molécules à groupes fonctionnels, limitées, ont permis d'envisager d'autres catalyseurs.

Les sels d'indium ont des caractéristiques très intéressantes dans la mesure, où ils ne sont pas sensibles au milieu aqueux. Ils ont une certaine spécificité par rapport aux sels

⁵⁴ a - M. North, *Synlett*, **1993**, 807-820.

b - M. North, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2003**, 14, 807-820

⁵⁵ R.J.H. Gregory, *Chem.Rev.***1999**, 99, 3649-3682.

⁵⁶ S. Matsubara, T. Takai, K. Utimoto, *Chem. Lett* .**1991**, 1447-1450.

⁵⁷ a - Y. Yang, D. Wang, *Synlett*, **1997**, 861-868.

b - Y. Yang, D. Wang, *Synlett*, **1997**, 1379-1380.

⁵⁸ P. Saravanan, R.V. Anand, V.R .Singh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3823-3824.

⁵⁹ P.G. Gassman, J.J. Talley, *Tetrahedron Lett.***1978**, 19, 3773-3776.

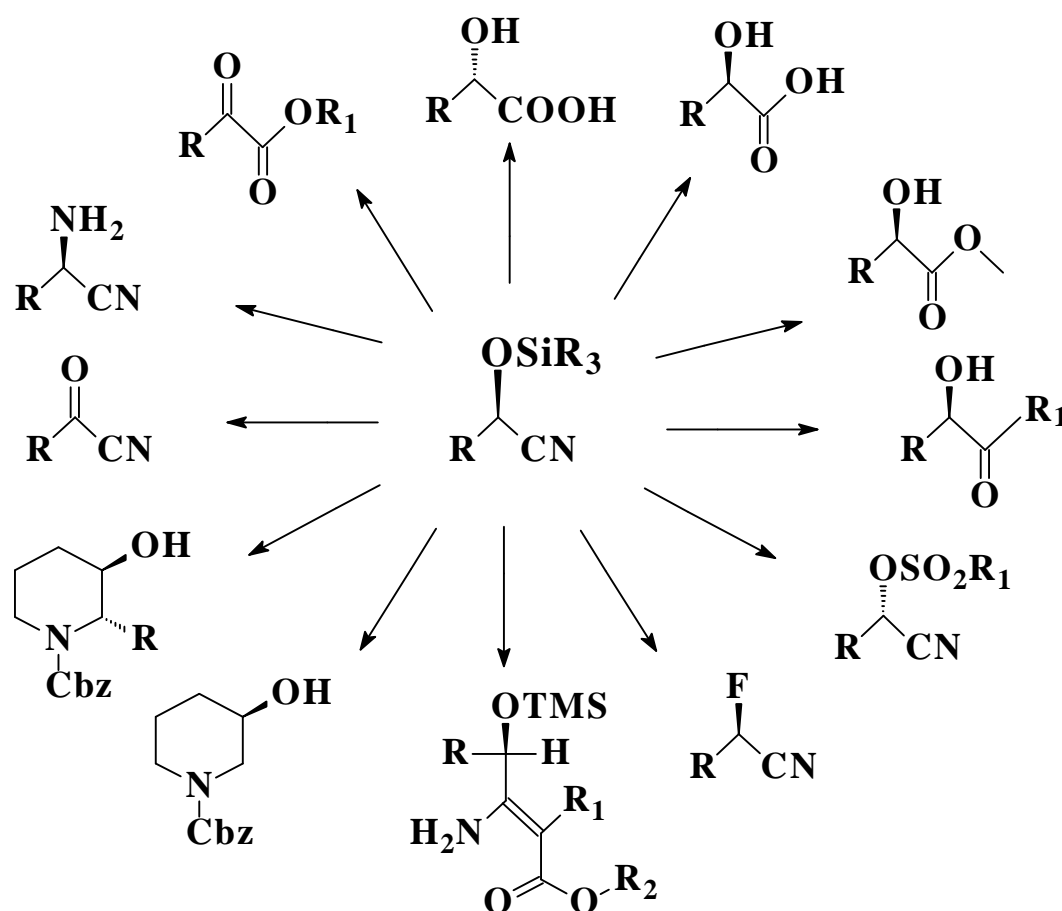
⁶⁰ W.J. Greenlee, D.G. Hanganer, *Tetrahedron Lett.***1983**, 24, 4559-4560.

⁶¹ G. Jenner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 491-494.

⁶² J.K. Whitesell, R. Apodaca, *Tetrahedron Lett.***1996**, 37, 2525-2528.

⁶³ M. Cirini, F. Epifanio, M.C. Marcotulio, O. Rosati, M. Rossi, *Synlett.* **1999**, 315-316.

d'autres éléments du même groupe dans le tableau périodique. Ceci justifie l'utilisation de InCl_3 ⁶⁴ et InBr_3 ⁶⁵ et $\text{In}(\text{OTf})_3$ ⁶⁶, en synthèse organique.



TMS= trimethylsilyl, Cbz =benzyloxycarbonyl.

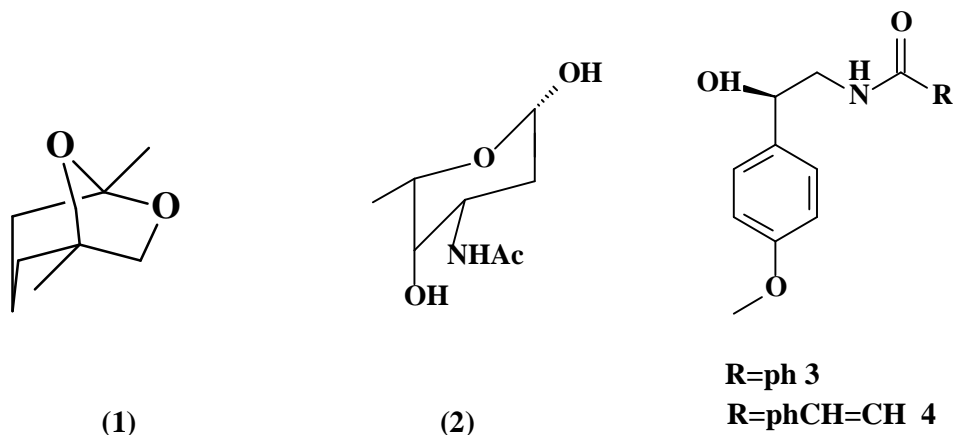
Schéma 1-différentes transformations des cyanohydrines silylées

- ⁶⁴ a - DIELS-ALDER reaction: T.P. Loh, j. Pei, M. Lin, *Chem. Commun.* **1996**, 2315-2316.
 b-ALDOL reaction: T.P. Loh, j. Pei, G.Q. Cao, *Chem. Commun.* **1996**, 1819-1820.
 c - S.Kobayashi, T.Busujima, S. Nagayama, *Tetrahedron Lett.***1998**, 39, 1579-1582;
 d -T.P. Loh, L.L. Wei, *Tetrahedron Lett.***1998**, 39, 323-326.
 e - FRIDEL-CRAFT reaction: J.S. Yadav, S. Abraham, B.V. S.Reddy, G. Sabitha, *Synthesis.* **2001**, 2165-2168.
 f - AZIRIDIATION: S. Sengupta, S. Mondal, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6245-6248.
 g - ALLYLATION reaction: T. Miyai, K. Inave, M. Yasuda, A. Baba, *Synlett.* **1997**, 699-700.
- ⁶⁵ a - DITHIOACETALISATION: M.A. Ceschi, L. de Aranjó Felix, C. Peppe, *Tetrahedron Lett.***2000**, 41, 9695-9699.
 b -TANDEN NULLEOPHILIC ADDITION : M. Bandini, P.G. Cozzi, M.Giacomini, P. Melchiorre, S. Selva, A. Umami-Ronchi, *J.Org.Chem.*, **2002**, 67, 3700-3704.
- ⁶⁶ a - REARRANGEMENT OF HOMOALLYLIC ALCOHOLS: T.P.Loh, K.T.Tan, Q.Y. Hu, *Angew.Chem.Int.Ed.* **2001**, 40, 2921-2922.
 b - CYCLIZATION: .P. Loh, Q.Y. Hu, K.T. Tan, H.S. Cheng, *Org.Lett.***2001**, 3, 2669-2672.

Durant les deux dernières décennies des progrès considérables ont été fait dans le développement de la catalyse asymétrique en synthèse organique et notamment dans la réaction de cyanation.

Les méthodes classiques utilisant des quantités stœchiométriques de réactifs sont remplacées par une nouvelle génération de catalyseurs. Les méthodes ont trouvé une assez large application dans la synthèse de produits biologiquement actifs et de composés thérapeutiques importants.

Les cyanohydrines optiquement actives ont été utilisées comme intermédiaires dans la synthèse d'une grande variété de composés chiraux. Leurs préparations se fait en utilisant des méthodes enzymatiques ou avec des catalyseurs peptidiques, par exemple la (S) (-)-Frontaline **1**⁶⁷ et La N-acétyl-l-daunosamine **2**⁶⁸ ont été préparées en utilisant des procédures enzymatiques, la (-)-Tembanamide **3**, la (-)-Aegeline **4** et la (-)-denopamine **5** ont été préparées par catalyse peptidique⁶⁹.



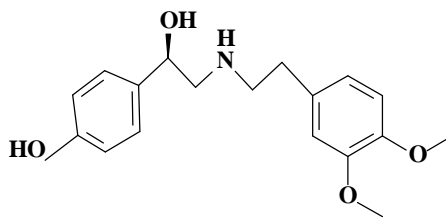
⁶⁷ T. Sugai, H. Kakeya, H. Ohta, *J.Org.Chem.* **1990**, 55, 4643-4647.

⁶⁸ F. Effenberger, J. Roos, *Tetrahedron: Asymmetry.* **2000**, 11, 1085-1095.

⁶⁹ a) R.F.C. Brown, W.R. Jackson, T.D. McCarty, *Tetrahedron: Asymmetry.* **1993**, 4, 205-206.

b) R.F.C. Brown, A. C. Donohue, W.R. Jackson, T.D. McCarty, *Tetrahedron.* **1994**, 50, 13739-13752.

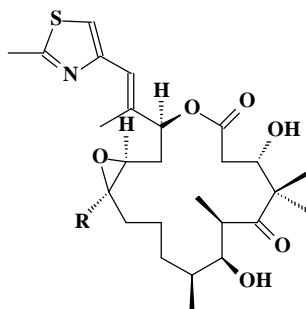
c) R.F.C. Brown, W.R. Jackson, T.D. McCarty, *Tetrahedron: Asymmetry.* **1993**, 4, 2149-2150



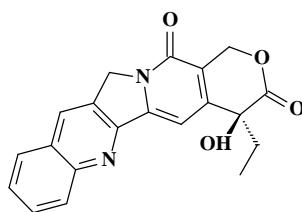
(5)

Les méthodes de cyanation par catalyse chimique offrent beaucoup d'alternatives et commencent à avoir une assez large utilisation dans la synthèse totale des molécules complexes telles que les Epothilones **A** et **B**, **6** et **7**⁷⁰ ainsi que la (20S)-Camptothécine **8**⁷¹.

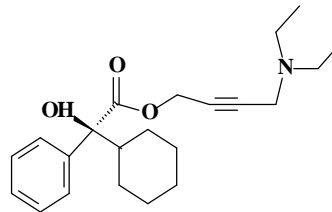
La méthodologie par catalyse asymétrique est ainsi utilisée dans la préparation des composés purement synthétiques telle que le récepteur Muscarine **9**⁷².



R = H (6) ; R= Me (7)



(8)



(9)

La réaction de cyanation consiste à utiliser un réactif comme source d'ion cyanure avec un aldéhyde ou une cétone.

Pratiquement la plupart des procédures décrites dans la littérature utilisent le TMSCN et le TBDMSN comme source de cyanure.

⁷⁰ D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10521-10532.

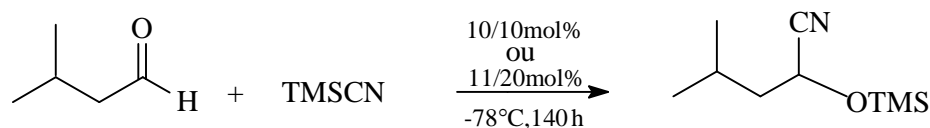
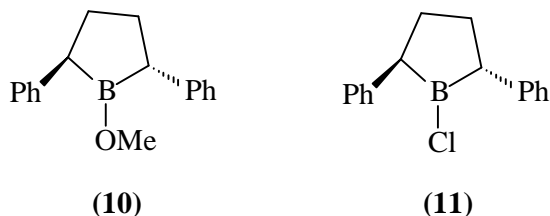
⁷¹ a- K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9908-9909.

b- K. Yabu, S. Masumoto, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki, *Heterocycles* **2003**, 59, 369-385.

⁷² S. Masumoto, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8647-8651.

II-2-/ METHODES DE SYNTHES DES CYANOHYDRINES SILYLEES :**II-2-1-METHODE DE REETZ :**

En 1986, Reetz et coll⁷³. Ont décrit la première réaction d'addition du TMSCN à un aldéhyde catalysée par un acide de Lewis optiquement actif tels que le **10** ou **11**(schéma 2).

**Schéma 2**

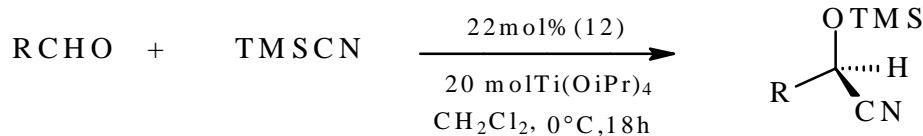
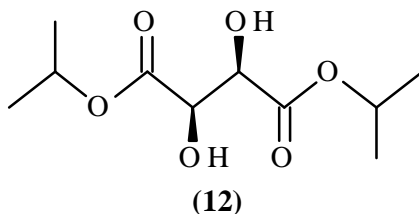
La cyanohydrine est obtenue dans un rendement de 55% avec un excès énantiomérique de 12-16%, malgré la lenteur de la réaction et la basse température, les acides de Lewis ont un potentiel de catalyse asymétrique.

II-2-2/ REACTION DE CYANATION CATALYSEE PAR LE LIGAND ESTER TARTRIQUE :

Oguni et coll⁷⁴. ont utilisé une quantité équimoléculaire et plus tard substochiométrique de complexe du titane IV avec le tartrate diisopropylique, ils ont observé une amélioration de l'énantioselectivité et un bon rendement de la cyanohydrine silylée (schéma 3).

⁷³ - M. T. Reetz, F. Kunisch, P. Heitmann, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 27, 4721-4724.

⁷⁴ - M. Hayashi, T. Matsuda, N. Oguni, *J.chem.Soc.Perkin Trans. I*, **1992**, 3135-3140.

**Schéma 3**

Oguni et coll. ont étudié la réaction de cyanation des aldéhydes avec des quantités équimoléculaires de catalyseurs et puis par la suite ils ont utilisé des quantités inférieures ils ont observé que les résultats sont meilleurs avec les quantités Catalytiques dans le cas de benzaldehyde. Diminution du rendement en fit de la substitution (tableau 1).

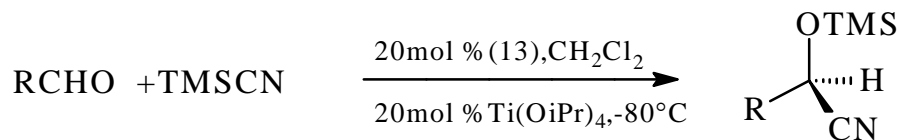
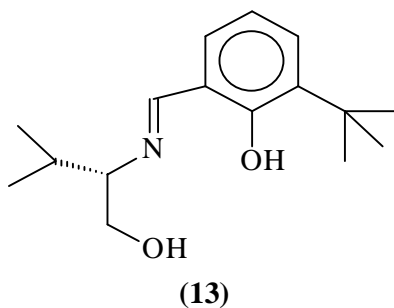
aldéhyde	Réaction équimoléculaire		20% catalyseur	
	Rdt %	ee %	Rdt %	ee %
Benzaldehyde	63	88	84	91 (R)
p-methoxybenzaldehyde	89	77	79	55 (R)
p-anisaldehyde	90	81	88	77 (R)

Tableau 01

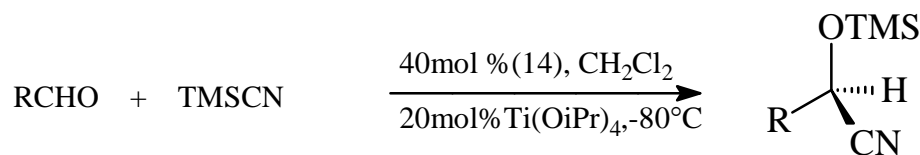
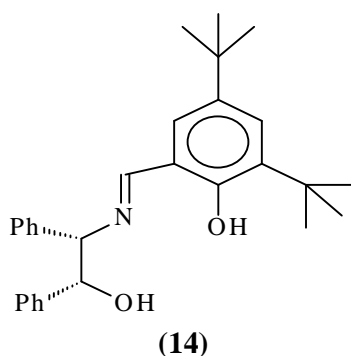
II-2-3/ UTILISATION DES BASES DE SCHIFF C₁-SYMMETRIQUE COMME LIGAND :

Oguni et coll ⁷⁵ ont développé des systèmes de catalyse de la cyanation asymétrique des aldéhydes, en utilisant les complexes : Base de schiff C₁- symétrique de Titane IV, ils ont observé une amélioration dans l'excès énantiomérique. Mais une légère diminution du rendement (schéma 4).

⁷⁵ M. Hayashi, Y. Miyamoto, T. Inoue, N. Oguni, *J.chem.Soc.chem. Commun.* **1991**, 1752-1753.

**Schéma 4**

Yaozhong et coll⁷⁶, utilisent l'aminoalcool **14** comme catalyseur pour effectuer la réaction de la cyanosilylation avec un excès énantiomérique plus que 92% (schéma 5).

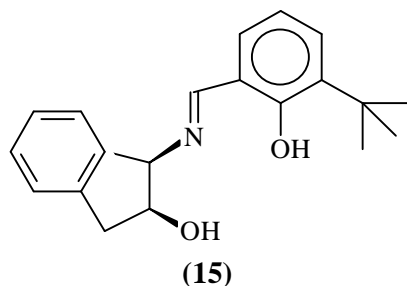
**Schéma 5**

Les auteurs ont varié la substitution de l'aldéhyde salicylique dans la préparation du ligand base de schiff le ligand **15** par exemple⁷⁷.

⁷⁶ J. Yaozhong, Z. Xiangge, H. Wenham, L. Zhi, M. Aiqiao, *Tetrahedron: Asymmetry*.**1995**, 6, 2915-2916.

⁷⁷ a- L. Z. Flores-López, M. Parra-Hake, R. Somanathan, P. J. Walsh, *Organometallics* **2000**, 19, 2153-2160.

b -A. Gama, L. Z. Flores-López, G. Aguirre, M. Parra-Hake, R. Somanathan, P. J. Walsh, *Tetrahedron: Asymmetry*.**2002**, 13, 149-154.



Une autre stratégie a été adoptée par Choi et coll.⁷⁸, elle consiste à utiliser des dérivés sulfonamides à partir de 1,2-aminoalcools chiraux, à -65°C une série d'aldéhydes à permis de donner des bons résultats (schéma 6).

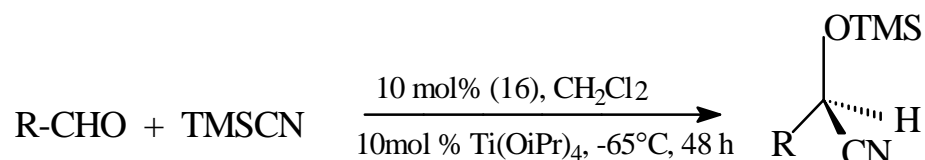
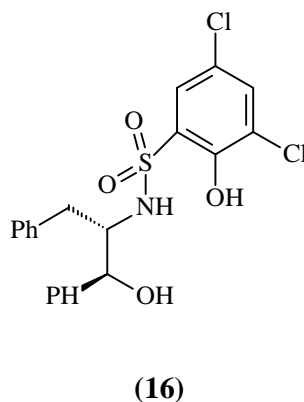


Schéma 6

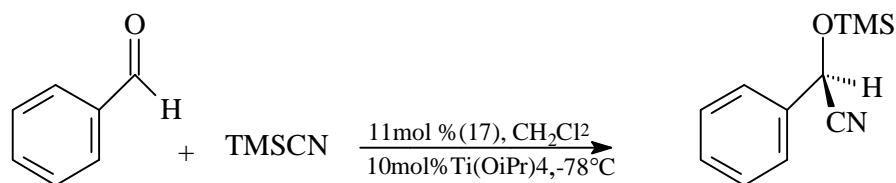


Le système de Choi et coll. a donné d'excellents résultats dans la mesure où l'application est générale dans la série des benzaldéhydes substitués, les rendements et l'ee varie entre 90-100% ; jusqu'à présent, chaque procédure a ses avantages et ses inconvénients.

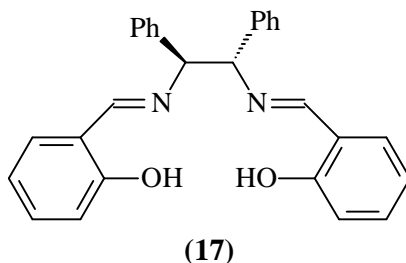
⁷⁸ J.-S. You, H.-M. Gau, M. C. K. Choi, *Chem. Commun.* **2000**, 1963-1964.

II-2-4/ LIGANDS BASES DE SCHIFF C₂- SYMETRIQUE:

En 1996 Jiang et coll^{79,80} ont décrit des exemples de base de schiff c₂- symétrique comme ligands pour la réaction de cyanation d'une série de benzaldéhydes substitués ; les résultats sont satisfaisants avec une meilleure énantioselectivité (schéma 7).

**Schéma 7**

72%, 87%ee

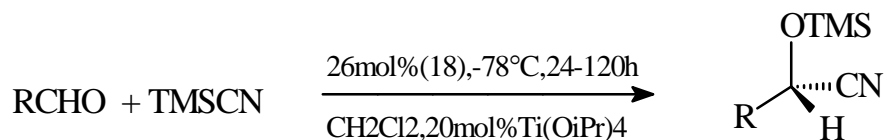
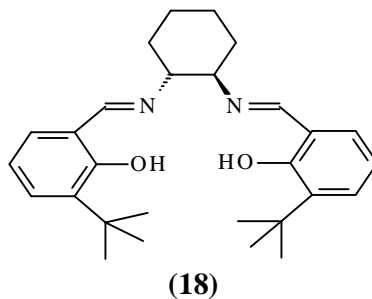


Les aldéhydes aromatiques donnent de meilleurs résultats que les aldéhydes aliphatiques. Belokon, North et coll⁸¹ ont travaillé indépendamment des autres auteurs, ils ont décrit d'autres ligands à partir de bases de schiff C₂-symétrique en utilisant l'aldéhyde salicylique substitué, ils ont constaté que le complexe de Titane IV s'avère plus actif, et tolérant à la température de la réaction (schéma8).

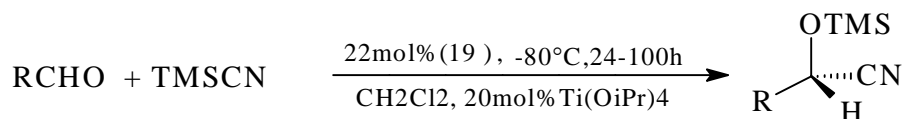
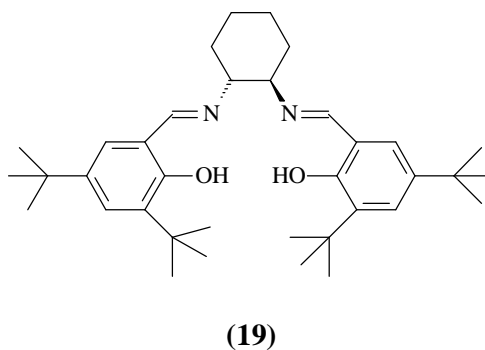
⁷⁹ W. Pan, X. Feng, L. Gong, W. Hu, Z. Li, A. Mi, Y. Jiang, *Synlett* **1996**, 337-338.

⁸⁰ Y. Jiang, L. Gong, X. Feng, W. Hu, W. Pan, Z. Li, A. Mi, *Tetrahedron* **1997**, 53, 14327-14338.

⁸¹ Y. Belokon, N. Ikonnikov, M. Moskalenko, M. North, S. Orlova, V. Tararov, L. Yashkina, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 851-855.

**Schéma 8**

D'autres procédures ont aussi utilisé les complexes de SALEN^{82,83} (schéma 9).

**Schéma 9**

A la lumière des excellents résultats obtenus avec le complexes **19**, le TiCl_4 a été utilisé pour obtenir le complexe **20** qui a été utilisé en quantité catalytique très faible par rapport aux catalyseurs précédents (de l'ordre 0.01%) et la réaction avec le benzaldehyde se

⁸² Y. Belokon, M. Flego, N.S. Ikonnikov, M. Moskalenko, M. North, C. Orizu, V. Tararov, M. Tasinazzo, , *J.chem.Soc.Perkin Trans.1* **1997**, 1293-1295.

⁸³ Y. N. Belokon, L. V. Yashkina, M. A. Moskalenko, A. A. Chesnokov, V. S. Kublitsky, N. S. Ikonnikov, S. A. Orlova, V. I. Tararov, M. North, *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46, 1936-1938.

fait à T ambiante avec un ee de 86% en comparaison avec 90% ee à -80°C (cyanation du benzaldehyde avec **20** (schéma 10).

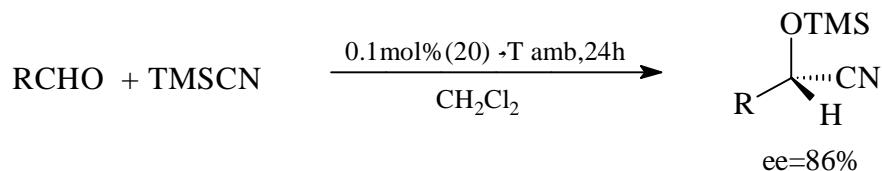
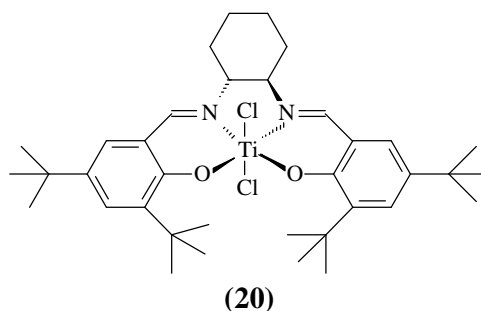


Schéma 10



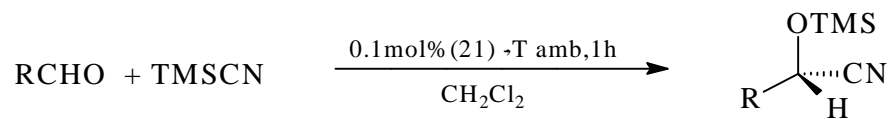
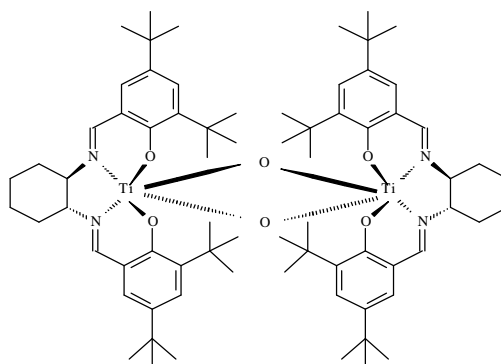
Il a été observé que l'addition des traces d'eau est cruciale pour augmenter les rendements des réactions. La reproductivité des réactions. On a constaté que les effets des catalyseurs **19** et **20** ne sont jamais les mêmes dans les mêmes conditions anhydres.

Ainsi les auteurs ont remarqué que l'addition d'un équivalent d'eau donne le complexe **21** qui a été isolé et caractérisé aux rayons X.

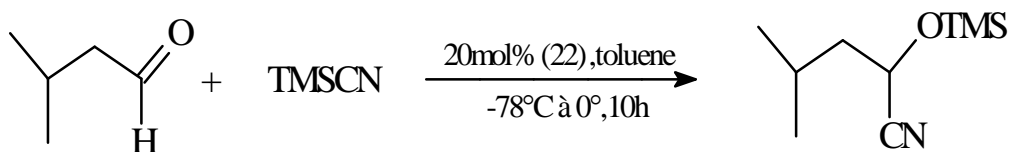
Le complexe **21**⁸⁴ peut être utilisé pour donner les cyanohydrines avec des quantités de l'ordre de 0.1 mol% à température ambiante. Les réactions se font à moins d'une heure de temps, moins de 5min dans le cas du benzaldehyde.

Ces résultats expliquent que la basse température est nécessaire avec les catalyseurs qui ont une faible sélectivité, pour éviter les réactions secondaires. Cependant avec le complexe, une série d'aldéhydes ont été convertis en cyanohydrines silylés à T ambiante et en peu de temps (schéma 11).

⁸⁴ Y. N. Belokon, S. Caveda-Cepas, B. Green, N. S. Ikonnikov, V. N. Khrustalev, V. S. Larichev, M. A. Moscalenko, M. North, C. Orizu, V. I. Tararov, M. Tasinazzo, G. I. Timofeeva, L. V. Yashkina, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3968-3973.

**Schéma 11****(21)****II-2-5/ COMPLEXES DERIVES DE BINOL :**

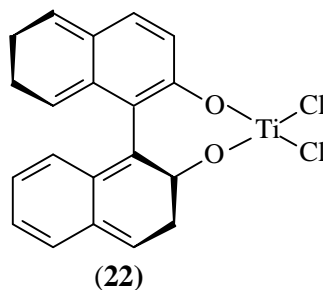
Les complexes dérivant de binols ont été aussi étudiés comme catalyseurs de trimethylsilylcyanation. Les premiers travaux dans ce domaine en utilisant le complexe de Titane ont été entrepris par Reetz et coll⁸⁵, Ils ont montré que l'isobutanal en présence du complexe **22** était converti en cyanohydrine silylée en quantité catalytique correspondante (20mol%) dans un rendement de 85% avec un ee de 82%. La configuration absolue du produit majoritaire n'a pas été déterminée (schéma 12).



85%, 82% ee

Schéma 12

⁸⁵ M. T. Reetz, S. -H. Kyung, C. Bolm, T. Zierke, *Chem. Ind.* **1986**, 824.



Par la suite Nakai et coll⁸⁶ ont décrit la triméthylsilylcyanation d'une série d'aldéhydes catalysés par un autre complexe dérivé de **22**.

Avec le complexe **23** les réactions se déroulent avec une quantité catalytique à 0° C. l'ee est estimé à plus de 75% (schéma 13).

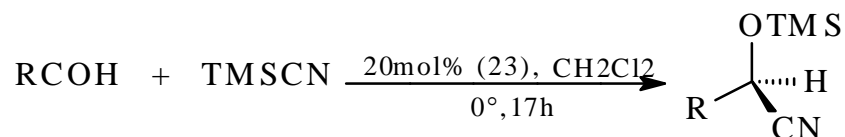
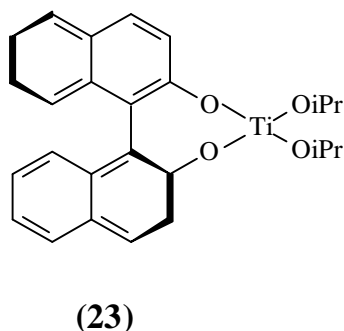


Schéma 13



II-2-6/ LIGAND SULFOXIMINE :

Bolm et coll^{87, 88} ont étudié l'utilisation des sulfonimines chirales comme ligands de catalyseurs à base de Titane pour la réaction de triméthylsilylcyanation. Le ligand **24** et les l'isopropylate de titane sont utilisé pour générer le complexe. les cyanohydrines silylées sont

⁸⁶ M. Mori, H. Imam, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6229-6232.

⁸⁷ Bolm, P. Muller, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1625-1628.

⁸⁸ C. Bolm, P. Muller, K. Harms, *Acta Chem. Scand.* **1996**, 05, 305-315.

obtenues dans un rendement supérieur à 91% d'ee en présence de quantité stoechiométrique de catalyseurs **25**⁸⁹ et **26**⁹⁰ (schéma 14).

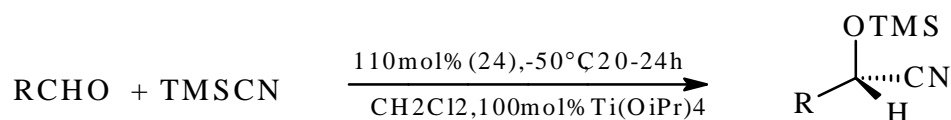
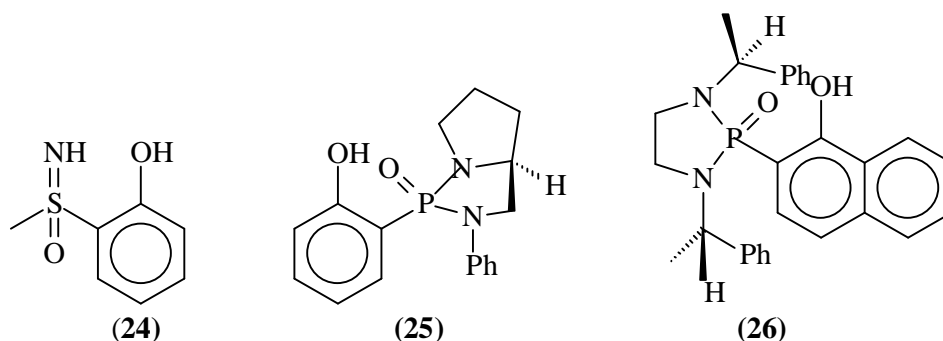
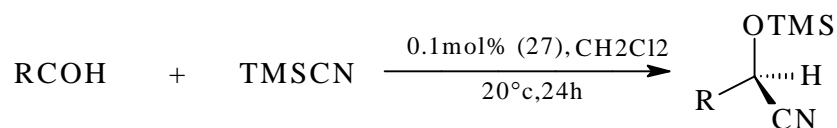


Schéma 14



II-2-7/ CATALYSEURS A BASE DE VANADIUM :

Belokon, North et coll⁹¹. En se basant sur les mécanismes des catalyseurs décrit précédemment, ont développé un catalyseur a base de vanadium (IV) analogue au catalyseur a base de titane. Le système a base de vanadium est plus énantioselectif et utilise en quantité catalytique plus faible de l'ordre de 0.1 mol % de **27**, pour convertir une série d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques en cyanohydrines silylée dans un rendement supérieure à 95 % d'ee a température ambiante .il a été montré aussi que le catalyseur **27** peut être utilisé avec du KCN comme source d'anion cyanure ; d'une façon similaire avec le catalyseur **22**. (Schéma 15).

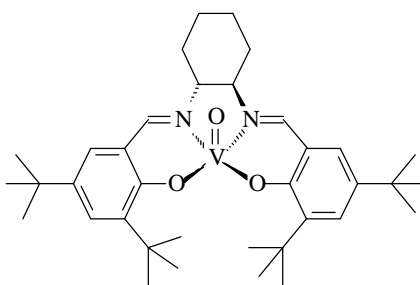


⁸⁹ J.-M. Brunel, O. Legrand, G. Buono, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1979-1984.

⁹⁰ Z.-H. Yang, Z.-H. Zhou, L.-X. Wang, K.-Y. Li, Q.-L. Zhou, C.-C. Tang, *synth. Commun.* **2002**, 32, 2751-2756.

⁹¹ a - Y. N. Belokon, M. North, T. Parsons, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1617-1619.

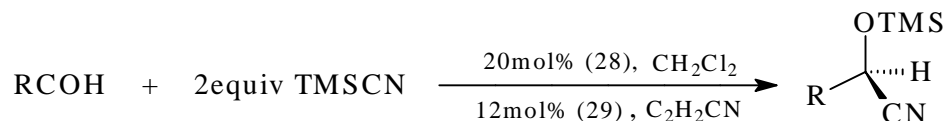
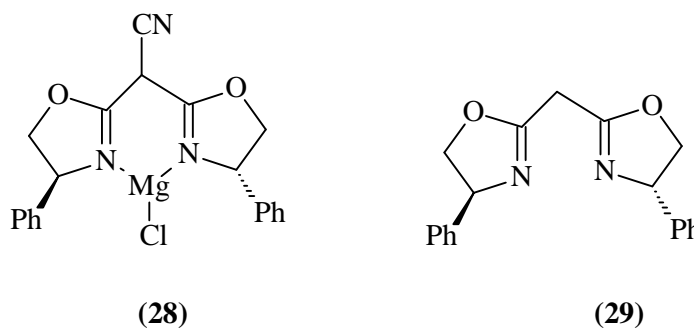
b - Y. N. Belokon, B. Green, N. S. Ikonnikov, M. North, t. parsons, V. I. Tararov, *Tetrahedron* **2001**, 57, 771-779.

Schéma 15

(27)

II-2-8/ CATALYSEUR A BASE DE MAGNESIUM :

En 1993 Corey et Wang⁹² ont décrit une méthode énantioselective pour la préparation du cyanohydrines chirales en présence de catalyseurs a base de magnésium **28** en quantité de 20 mol %, les résultats obtenus varient de 52 à 95% ee. Jusqu'à présent, ils n'arrivent pas à expliquer les résultats si c'est le ligand du catalyseur ou le choix du métal (Schéma 16).

**Schéma 16**

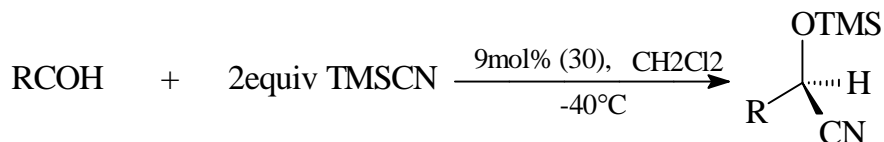
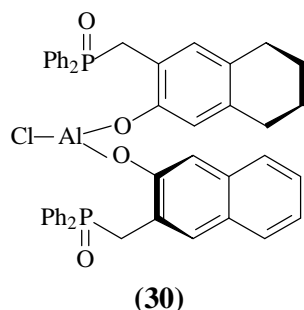
(28)

(29)

⁹² E. J. Corey, Z. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4001-4004.

II-2-9/ CATALYSEUR A BASE D'ALUMINIUM :

Un domaine de catalyse à base d'aluminium a été ouvert par Shibasaki et coll⁹³, il a décrit la réaction de cyanation en utilisant un ligand bifonctionnel dérivés du BINOL **30** en présence d'un acide de Lewis .il a obtenu des résultats satisfaisants avec une série d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques (Schéma 17).

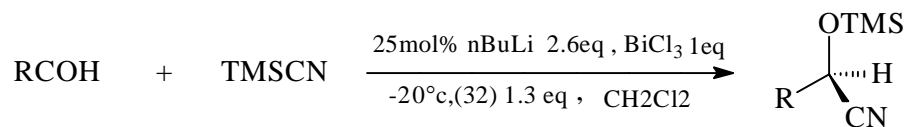
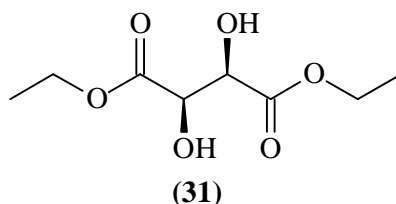
**Schéma 17****II-2-10/ CATALYSEURS A BASE DE BISMUTH :**

La trimethylsilylcyanation d'une variété d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques en présence d'un catalyseur préparé à partir de chlorure de Bismuth (IV) et du L-diethyltartrate **31** a été décrite par Wada, Smith et coll. Un excès de 20-73% a été obtenu en utilisant 25mol % de catalyseur⁹⁴.

Des résultats pannes ont été obtenus pour les aldéhydes aromatiques avec le catalyseur Bismuth tartrate.

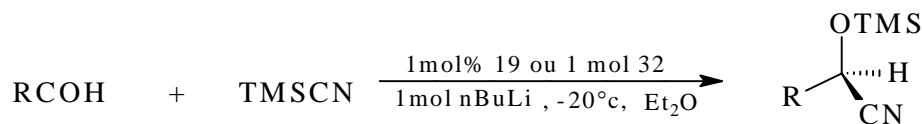
⁹³ Y. Hamashima, D. Sawada, N Hogami, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2001**, 57, 805-814

⁹⁴ M. Wada, T. Takahashi, T. Domae, T. Fukuma, N. Miyoshi, K. Smith, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3939-3946

**Schéma 18****II-2-11/ CATALYSE AVEC UNE BASE CHIRALE :**

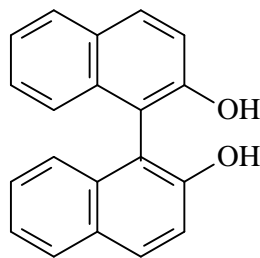
Kagan et Holms ont étudié l'addition du TMSCN aux aldéhydes en catalysant par des sels de lithium de phénols chiraux.

Le (s) –(-) binol **32**⁹⁵ et le (R,R)-(-) salen **20**⁹⁶ ont été identifiés comme précurseurs d'activation de catalyse énantioselective. après optimisation des conditions de réaction, ils ont été utilisés pour convertir une série d'aldéhydes en cyanohydrines correspondantes avec plus de 97% d'ee.

**Schéma 19**

⁹⁵ I. P. Holmes, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7453-7456.

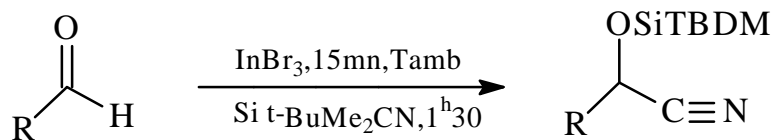
⁹⁶ I. P. Holmes, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7457-7460.



(32)

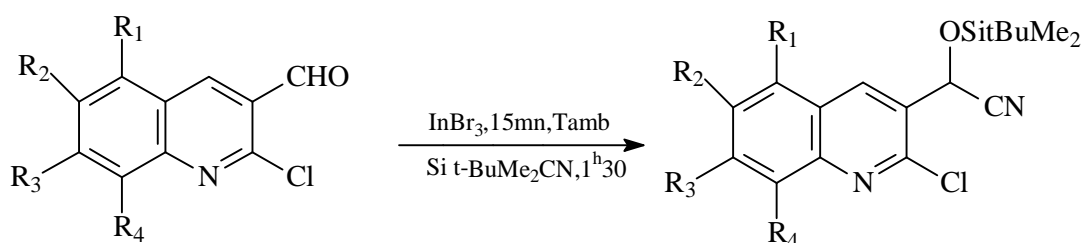
II-2-12/ CATALYSEURS A BASE D'INDIUM :

Une méthode de synthèse des cyanohydrines silylées a été réalisée à partir des composés carbonylés, en utilisant le catalyseur tribromure d'Indium⁶⁵ en présence du TBDMSiCN et à température ambiante (Schéma 20).

**Schéma20**

II-3/RESULTAT ET DISCUSSION :

En tenant compte de l'importance de la réaction de cyanation en synthèse organique d'une part et de l'importance des dérivés de la quinoléine en tant que composés ayant une activité biologique et thérapeutique d'autre part. nous nous sommes proposés de préparer des cyanohydrines silylées dérivés de quinoléines, comme matière première de produit potentiellement actifs. Nous avons préparé une série de cyanohydrines silylées (08 dérivés) à partir de quinoléine différemment substitués, en utilisant comme catalyseur le bromure d'Indium In Br_3 .

**Schéma 19**

-1/ Les caractéristiques physiques et les rendements des dérivés de la cyanohydrine silylée préparés sont réunis dans le tableau suivant :

Tableau :01 caractéristiques physiques

produit	R1	R2	R3	R4	Rdt	Rf	Tf
3.a	H	H	H	H	76	0.82	79
3.b	H	H	H	CH ₃	77	0.875	94
3.c	H	CH ₃	H	H	65	0.83	87
3.d	H	H	O CH ₃	H	70	0.72	89
3.e	H	O CH ₃	O CH ₃	H	50.4	0.51	119.4
3.f	O CH ₃	H	H	O CH ₃	84.7	0.45	87
3.g	H	H	Cl	H	51	0.89	123
3.h	H	H	F	H	72.47	0.87	106

*rendements calculés après purification par chromatographie sur gel de silice.

*l'éluant est : éther diéthylique/ éther de pétrole (1/1).

-2/ l'identification et la confirmation des structures des dérivés de la cyanohydrine silylee ont été effectués par les méthodes spectroscopiques :

- **Par spectroscopie IR :**

il y a des bonds caractéristiques aux fonctions de produits synthétisés, citant :,
 $\nu(\text{C}=\text{C})=1598.5-1624 \text{ cm}^{-1}$. $\nu(\text{C}\equiv\text{N})=2120.4-2447.5 \text{ cm}^{-1}$.

- **Par spectrométrie RMN¹H :**

Les spectres RMN¹H montrent clairement les déplacements chimiques δ des différents protons. Notons que les spectres sont caractérisés par quatre signaux singulets : **8.33- 8.9 ppm** du proton **H₄** et autour de **0.98 ppm** apparaissent **9H** du groupe *t*-Butyle, ainsi qu'à **0.22-0.34 ppm (6H)** on trouve les deux signaux séparés des deux méthyles du groupement protecteur.

Composé : 3.a : le proton H₄ apparaît à 8.5 ppm sous forme d'un triplet avec un $J=1$ Hz, les deux protons H₅ et H₆ résonnent sous forme d'un triplet de doublet dédoublé successivement à 8.66 ppm ($J=8.1, 1.4, 0.6$ Hz) et 7.92 ppm ($J=8.5, 1.1, 0.7$ Hz) et les deux protons H₆ et H₇ apparaissent respectivement à 7.64 ppm ($J=8.1, 7.0, 1.2$ Hz) et 7.81 ppm ($J=8.5, 7.0, 1.4$ Hz). Le H₁₁ résonne à 5.86 ppm sous forme d'un doublet $J=0.8$ Hz.

Composé : 3.b : on distingue sur le spectre du composé 3.2 trois doublets ; à 8.45 ppm du proton H₄ avec un $J=0.6$, à 5.87 ppm apparaît le H₁₁ avec un $J=0.8$ Hz et le H₅ à 7.74 ppm avec une constante de couplage $J=8.0$ Hz. Le H₆ apparaît à 7.51 ppm sous forme d'un doublet dédoublé et $J=8.0, 7.2$ Hz, le H₇ résonne à 7.64 ppm sous forme d'un triplet de doublet dédoublé avec des constantes de couplages suivantes : $J= 7.1, 2.3, 1.0$ Hz, trois (03) H du groupement méthyle donne un triplet à 2.78 ppm avec un $J=0.9$ Hz.

Composé : 3.c : on distingue sur le spectre un singulet large du groupement méthyle à 2.56ppm, le H₅ apparaît à 7.68ppm sous forme d'un multiplet, le H₈ résonne à 7.95ppm sous forme d'un doublet avec un $J=8.6\text{Hz}$, à 8.41ppm le H₄ apparaît avec un $J=0.9\text{Hz}$ sous forme d'un triplet large et dernièrement le H₇ résonne sous forme d'un doublet dédoublé à 7.63ppm avec les constantes de couplages sont $J=8.6, 1.9\text{ Hz}$.

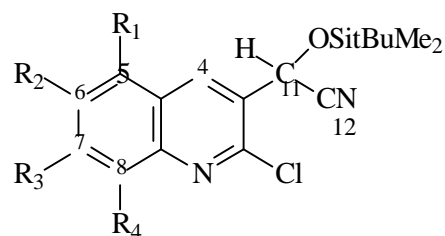
Composé : 3.d : deux doublets larges du H₅ et H₈ apparaissent respectivement à 7.78ppm ($J=9\text{ Hz}$) et 7.37ppm ($J=2.5\text{ Hz}$) et sous forme d'un doublet le H₁₁ apparaît à 5.84ppm avec un $J=0.7\text{ Hz}$, le H₆ résonne à 7.27ppm sous forme de doublet dédoublé et les $J=9.0$ et 2.5 Hz . les trois H du groupement méthoxy apparaissent sous forme d'un singulet à 3.96ppm

Composé : 3.e : le spectre de ce produit présente un singulet pour H₄ à 8.33ppm et deux autres singulets pour H₅ à 7.12ppm et H₈ à 7.37ppm. le H₁₁ apparaît sous forme d'un doublet à 5.85 ppm avec un $J=0.6\text{Hz}$. Les 3H (C7) résonnent à 4.04 ppm et les 3H (C6) résonnent à 4.035ppm sous forme d'un singulet.

Composé : 3.f : les trois H du groupement méthyle (C5) résonnent à 4.03ppm sous forme d'un singulet. Les autres trois H du groupement méthyle (C8) apparaissent à 3.98ppm sous forme d'un singulet. Deux doublet apparaissent respectivement à 6.83ppm pour le H₆ avec un $J=8.6\text{Hz}$ et à 7.04ppm pour le H₇ avec un $J=8.6\text{Hz}$. Le H₄ résonne à 8.9 ppm sous forme d'un doublet avec un $J=0.7\text{Hz}$ et H₁₁ sous forme d'un doublet à 5.87ppm avec une constante de couplage $J=0.8\text{Hz}$.

Composé : 3.g : un large triplet correspond au H₄ avec un $J=1\text{Hz}$, on distingue aussi sur le spectre un triplet dédoublé à 8.06ppm pour le H₈ avec les constantes de couplage $J=2.1\text{Hz}$ et 0.7Hz . un doublet apparaît à 7.86ppm avec $J=8.7$ correspond à H₅. Le H₆ résonne sous forme d'un doublet dédoublé à 7.59ppm avec $J=8.7, 2.1$. Le H₁₁ résonne sous forme d'un doublet avec un $J=0.8\text{Hz}$ apparaît à 5.83 ppm.

Composé : 3.h : un triplet large se distingue à 8.49ppm de H4 et $J=0.9\text{Hz}$ un doublet pour H11 à 5.84ppm et $J=0.9\text{Hz}$, un triplet de doublet dédoublé apparaît à 7.7ppm pour H8 avec constantes de couplages suivantes : $J=9.6 (J_{\text{HF}})$, 2.5, 0.6Hz. et un H5 résonne sous forme d'un doublet dédoublé apparaît à 7.93ppm avec les constantes de couplages $J=9, 5.9 (J_{\text{HF}})$, et le H6 apparaît sous forme d'un doublet de doublet dédoublé à 7.43ppm avec $J=9.0, 8.2(J_{\text{HF}}), 2.5\text{Hz}$.

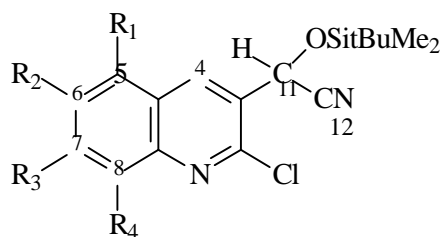


- 1.a/ R1=R2=R3=R4=H.
 2.b/ R1=R2=R3=H, R4=CH3.
 3.c/ R1=R3=R4=H, R2=CH3.
 4.d/ R1=R2=R4=H, R3=OCH3.
 5.e/ R1=R4=H, R2=R3=OCH3.
 6.f/ R1=R4=OCH3, R2=R3=H.
 7.g/ R1=R2=R4=H, R3=Cl.
 8.h/ R1=R2=R4=H, R3=F.

Tableau :02 RMN¹H (δ : ppm, J : Hz)

comp	H4	R1	R2	R3	R4	H11	t-Bu	Me1	Me2
3.a	8.5,d, $J=1.0$ Hz,1H	7.92,ddt, $J=8.1,1.4,0$.6 Hz, 1H	7.64, ddd, $J=8.1, 7.0,$ 1.2 Hz,1H	7.81, ddd, $J=8.5,7.0,1.4$ Hz, 1H	8.06,ddt, $J=8.5, 1.1,$ 0.7 Hz, 1H	5.86, d, $J=0.8$ Hz, 1H	0.98, s, 9H	0.34, s, 3H	0.25, s, 3H
3.b	8.45, d, $J=0.6$ Hz, 1H	7.74, d, $J=8.0$ Hz, 1H	7.51, dd, $J=8.0, 7.2$ Hz, 1H	7.64, ddt, $J=7.2, 2.3,$ 1.0 Hz, 1H	2.78, t, $J=0.9$ Hz, 3H	5.87, d, $J=0.8$ Hz, 1H	0.98, S, 9H	0.33, s, 3H	0.24, s, 3H
3.c	8.41, t, $J=0.9$ Hz, 1H	7.68, m, 1H	2.56, s, 3H	7.63, dd, $J=8.6, 1.9$ Hz, 1H	7.95, d, $J=8.6$ Hz, 1H	5.85, d, $J=0.9$ Hz, 1H	0.98, s, 9H	0.33, s, 3H	0.24, s, 3H
3.d	8.40,t, $J=0.9$ Hz, 1H	7.78, d, $J=9.0$ Hz, 1H	7.27, dd, $J=9.0, 2.5$ Hz, 1H	3.96,s, 3H	7.37,d, $J=2.5$ Hz 1H	5.84, d, $J=0.7$ Hz, 1H	0.97, s, 9H	0.32, s, 3H	0.23, s, 3H
3.e	8.33, s, 1H	7.12, s, 1H	4.044, s, 3H	4.035, s, 3H	7.37, s, 1H	5.85, d, $J=0.6$ Hz, 1H	0.98, s, 9H	0.32, s, 3H	0.24, s, 3H
3.f	8.9, d, $J=0.7$, Hz, 1H	4.03, s, 3H	6.83,d, $J=8.6$ Hz, 1H	7.04, d, $J=8.6$ Hz, 1H	3.98, s, 3H	5.87, d, $J=0.8$ Hz, 1H	0.97, s, 9H	0.31, s, 3H	0.22, s, 3H
3.g	8.47, t, $J=1.0$ Hz,1H	7.86, d, $J=8.7$ Hz, 1H	7.59, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz, 1H	-	8.06,dt, $J=2.1, 0.7$ Hz, 1H	5.83, d, $J=0.8$ Hz, 1H	0.98, s, 1H	0.34, s, 3H	0.25, s, 3H
3.h	8.49, t, $J=0.9$ Hz,1H	7.93,dd, $J=$ 9.0, 5.9(J_{HF})Hz, 1H	7.43,ddd $J=9.0,$ 8.2(J_{HF}), 2.5Hz, 1H	-	7.7, ddt, $J=9.6(J_{HF}),2.5$, 0.6Hz, 1H	5.84, d, $J=0.9$ Hz, 1H	0.98, s, 9H	0.34, s, 3H	0.25, s, 3H

Par spectrométrie RMN ^{13}C :



- 1.a/ $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$.
- 2.b/ $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$, $\text{R}_4=\text{CH}_3$.
- 3.c/ $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{CH}_3$.
- 4.d/ $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{OCH}_3$.
- 5.e/ $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{OCH}_3$.
- 6.f/ $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{OCH}_3$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$.
- 7.g/ $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{Cl}$.
- 8.h/ $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{F}$.

Tableau :03 RMN ^{13}C (δ : ppm)

Comp	Caromatique	R_1	R_2	R_3	R_4	$\underline{\text{C}}-\text{CN}$	$\text{C}-\underline{\text{CN}}$	$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$	$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$	Si- CH_3	Si- CH_3
3.a	126.99- 147.75	-	-	-	-	61.20	117.73	18.24	25.54	- 5.08	- 5.22
3.b	125.94- 147.02	-	-	-	17.81	61.25	117.85	18.24	25.55	- 5.09	- 5.22
3.c	126.91- 146.41	-	21.62	-	-	61.20	117.81	18.23	25.55	- 5.08	- 5.22
3.d	121.01- 162.39	-	-	55.73	-	61.19	117.96	18.22	25.54	- 5.09	- 5.21
3.e	122.77- 154.08	-	56.25	56.35	-	61.25	118.06	18.23	25.57	- 5.09	- 5.17
3.f	105.08- 148.81	55.98	-	-	56.24	61.38	117.79	18.19	25.56	- 5.07	- 5.21
3.g	125.36- 148.59	-	-	-	-	61.10	117.53	18.24	25.54	- 5.07	- 5.23
3.h	112.54- 164.24	-	-	-	-	61.10	117.63	18.23	25.54	- 5.08	- 5.23

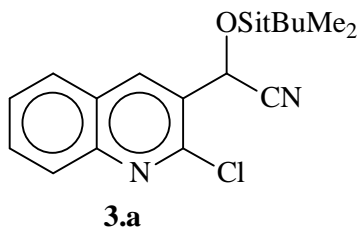
II-4/CONCLUSION :

Dans ce chapitre nous avons donné un rappel bibliographique englobant les différentes méthodes de synthèse les plus significatives, rapportées dans la littérature.

Nous avons préparé huit dérivés de cyanohydrines silylées quinoléiques par réaction des 2-chloro-3-formylquinoléines avec le cyanure de tertio-butyle diméthyle silylé en présence de tribromure d'Indium . Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques connues (RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR).

II-5/PARTIE EXPERIMENTALE :**Mode opératoire générale :**

Dans un ballon de 100 ml séché, muni d'un réfrigérant, flambé sous azote, on introduit 0.98mmol (1eq) du dérivé 2-chloro-3-formylquinoléine dans 1.5ml de CH₂Cl₂ anhydre avec 0.01mmol (0.1eq) de InBr₃, on laisse sous agitation magnétique pendant 15 mn, ensuite on ajoute 1.53 mmol (1.53eq) de cyanure de tertiobutyle diméthyle silyle par petite portion. on laisse La réaction à température ambiante. Après vérification de la réaction par CCM, généralement la réaction après 1h30, on neutralise avec un volume équivalent de solution saturée de NaHCO₃. On extrait à l'éther et sèche sur MgSO₄ et le résidu est passé en chromatographie sur gel de silice pour isoler le produit pur.

II-5-1/ 2-chloro-3-[1-cyano-1-diméthyle tertio-butylesilyle éther] méthyle quinoléine :

A partir de 0.188 g (0.98mmol) de 2-chloro-3-formyl quinoléine, 0.0037g (0.01 mmol) de InBr₃ et 0.211g (1.5 mmol) de cyanure de tertiobutyle diméthyle silyle on obtient après purification 0.143g de la cyanohydrine silylée sous forme de cristaux blancs.

Rdt = 76 %.

Tf = 79°C.

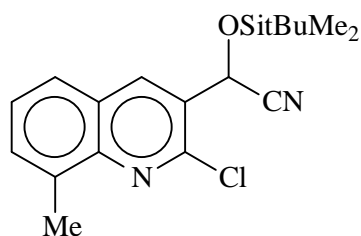
Rf = 0.82.

IR : $\nu_{\text{CN}} = 2225.6 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): 8.5 (H₄, d, *J*=1.0, 1H); 7.92 (H₅, ddt, *J*=8.1, 1.4, 0.6, 1H); 7.64 (H₆, ddd, *J*=8.1, 7.0, 1.2, 1H); 7.81 (H₇, ddd, *J*=8.5, 7.0, 1.4, 1H); 8.06 (H₈, ddt, *J*=8.5, 1.1, 0.7, 1H); 5.86 (H₁₁, d, *J*=0.8, 1H); 0.25 (CH₃, s, 3H); 0.34 (CH₃, s, 3H) ; 0.98 (tBu, s, 9H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 61.20 ($\underline{\text{C}}\text{-CN}$); 117.73 ($\text{C-}\underline{\text{CN}}$); 18.24 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 25.54 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); -5.08, -5.22 (2 Si- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 126.99-147.75 (C aroma).

II-5-2/ 2-chloro-8-méthyle-3-[1-cyano-1-diméthyle tertio-butylesilyle ether] méthyl quinoléine:



3.b

En partant de 0.201 g (0.98mmol) de 2-chloro-3-formyl-8-méthyl quinoléine, 0.0037g (0.01 mmol) de InBr_3 et 0.211g (1.5 mmol) de tertio-butyl diméthyl cyanure de silyle on obtient 0.143g de la cyanohydrine silylée sous forme de cristaux blancs.

Rdt = 77%.

Tf = 94°C.

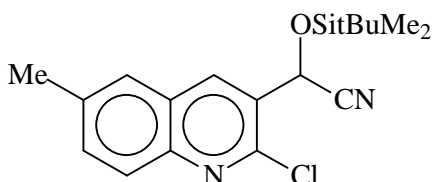
Rf = 0.875.

IR : $\nu_{\text{CN}} = 2135.3\text{cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 8.45 (H_4 , d, $J=0.6$, 1H); 7.74 (H_5 , d, $J=8.0$, 1H); 7.51 (H_6 , dd, $J=8.0, 7.2$, 1H); 7.64 (H_7 , ddt, $J=7.2, 2.3, 1.0$, 1H); 2.78 (CH_3 , t, $J=0.9$, 3H); 5.87 (H_{11} , d, $J=0.8$, 1H); 0.24 (CH_3 , s, 3H); 0.33 (CH_3 , s, 3H); 0.98 (tBu, s, 9H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 61.20 ($\underline{\text{C}}\text{-CN}$); 117.85 ($\text{C-}\underline{\text{CN}}$); 18.24 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 25.55 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); -5.09, -5.22 (2 Si- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 17.81 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 125.94-147.02 (C aroma).

II-5-3/ 2-chloro-6-méthyle-3-[1-cyano-1-diméthyle tertio-butylesilyle éther] méthyle quinoléine



3.c

A partir de 0.201 g (0.98mmol) de 2-chloro-3-formyl-6-méthyl quinoléine additionner à 0.0037g (0.01 mmol) de InBr_3 et 0.211g (1.5 mmol) cyanure de tertio-butyle diméthyle silylé on obtient 0.134g de la cyanohydrine silylée sous forme de cristaux blancs.

Rdt = 65%.

Tf = 87°C.

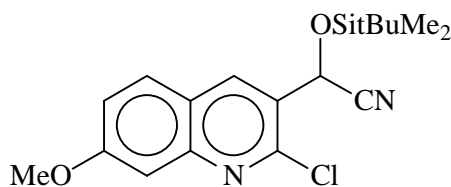
Rf = 0.83.

IR : $\nu_{\text{CN}} = 2120.4 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 8.41 (H_4 , t, $J=0.9$, 1H); 7.68 (H_5 , m, 1H); 2.56 (CH_3 , s, 3H); 7.63 (H_7 , dd, $J=8.6, 1.9, 1.0$, 1H); 7.95 (H_8 , d, $J=8.6$, 1H); 5.85 (H_{11} , d, $J=0.9$, 1H); 0.24 (CH_3 , s, 3H); 0.33 (CH_3 , s, 3H) ; 0.98 (tBu, s, 9H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 61.20 ($\text{C}-\text{CN}$); 117.81 ($\text{C}-\text{CN}$); 18.23 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 25.55 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); -5.08, -5.22 (2 Si- CH_3); 21.62 (CH_3) ; 126.91-146.41 (C aroma).

II-5-4/ 2-chloro-7-méthoxy-3-[1-cyano-1-diméthyle tertio-butylesilylé ether] méthyl quinoléine

**3.d**

En partant de 0.217 g (0.98mmol) de 2-chloro-3-formyl-7-méthoxy quinoléine, 0.0037g (0.01 mmol) de InBr_3 et 0.211g (1.5 mmol) cyanure de tertio-butyle diméthyle silylé on obtient après purification 0.152g de la cyanohydrine silylée sous forme de cristaux blancs.

Rdt = 70 %.

Tf = 89°C.

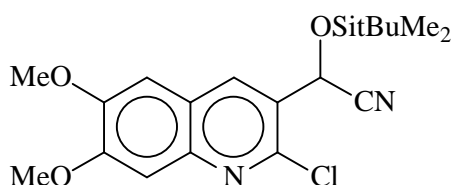
Rf = 0.72.

IR : $\nu_{\text{CN}} = 2447.5 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 8.4 (H_4 , t, $J=0.9$, 1H); 7.78 (H_5 , d, $J=9$, 1H); 7.27 (H_6 , dd, $J=9.0$, 2.5, 1H); 3.96 (OMe, s, 3H); 7.37 (H_8 , d, $J=2.5$, 1H); 5.84 (H_{11} , d, $J=0.7$, 1H); 0.23 (CH_3 , s, 3H); 0.32 (CH_3 , s, 3H) ; 0.97 (tBu, s, 9H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 61.19(C-CN); 117.96 (C-CN); 18.22(C(CH $_3$) $_3$); 25.54(C(CH $_3$) $_3$) ; -5.09, -5.21 (2 Si-CH $_3$); 55.73(OCH $_3$); 121.01-162.39 (C aroma).

II-5-5/ 2-chloro-6, 7-dimethoxy-3-[1-cyano-1-diméthyle tertio-butylesilyle éther] méthyle quinoléine



3.e

A partir de 0.246 g (0.98mmol) de 2-chloro-6,7-diméthyl-3-formyl quinoléine, 0.0037g (0.01 mmol) de InBr_3 et 0.211g (1.5 mmol) cyanure de tertio-butyle diméthyle silyle on obtient après purification 0.124g de la cyanohydrine silylée sous forme de cristaux blancs.

Rdt = 50.4 %.

Tf= 119.4°C.

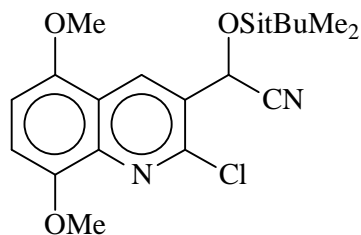
Rf = 0.51.

IR : $\nu_{\text{CN}}=2407.8\text{cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 8.33 (H_4 , s, 1H); 7.12 (H_5 , s, 1H); 4.04 (OCH $_3$, s, 3H); 4.03 (OCH $_3$, s, 3H); 7.37 (H_8 , s, 1H); 5.85 (H_{11} , d, $J=0.6$, 1H); 0.24 (CH_3 , s, 3H); 0.32(CH $_3$, s, 3H) ; 0.98 (tBu, s, 9H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 61.25(C-CN); 118.06 (C-CN); 18.23 (C(CH $_3$) $_3$); 25.57(C(CH $_3$) $_3$) ; -5.09, -5.17 (2 Si-CH $_3$); 122.77-154.08 (C aroma); 56.25 (OCH $_3$); 56.35(OCH $_3$) .

II-5-6/ 2-chloro-5, 8-dimethoxy-3-[1-cyano-1-diméthyle tertio-butylesilyle éther] méthyle quinoléine

**3.f**

En utilisant avec 0.246 g (0.98mmol) de 2-chloro-5,6-diméthyl-3-formyl quinoléine, 0.0037g (0.01 mmol) de InBr_3 et 0.211g (1.5 mmol) cyanure de tertio-butyle diméthyle silyle on obtient après purification 0.209g de la cyanohydrine silylée sous forme de cristaux blancs.

Rdt = 84.7 %.

Tf = 123°C.

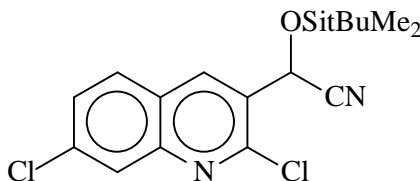
Rf = 0.89.

IR : $\nu_{\text{CN}} = 2411.2 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): **8.9** (H_4 , s, 1H); **4.03** (OCH_3 , s, 3H); **6.83** (H_6 , d, $J=8.6$, 1H); **7.04** (H_7 , d, $J=8.6$, 1H); **3.98** (OCH_3 , s, 3H); **5.87** (H_{11} , d, $J=0.8$, 1H); **0.22** (CH_3 , s, 3H); **0.31** (CH_3 , s, 3H) ; **0.97** (tBu, s, 9H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): **61.25** ($\text{C}-\text{CN}$); **118.06** ($\text{C}-\text{CN}$); **18.23** ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **25.57** ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **-5.09**, **-5.17** (2 Si- CH_3); **122.77-154.08** (C aroma); **56.25** (OCH_3); **56.35** (OCH_3).

II-5-5/ 2, 7-dichloro -3-[1-cyano-1-diméthyle tertio-butylesilyle éther] méthyle quinoléine

**3.g**

0.221 g (0.98mmol) de 2,7-dichloro-3-formyl quinoléine avec 0.0037g (0.01 mmol) de InBr_3 et 0.111g (1.5 mmol) cyanure de tertio-butyle diméthyle silyle donnent 0.113g de cyanohydrine silylée sous forme de cristaux blancs.

Rdt = 51%.

Tf = 123°C.

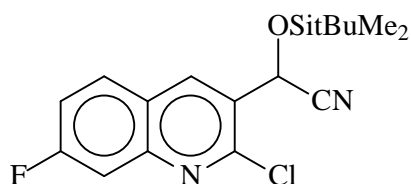
Rf = 0.89.

IR : $\nu_{\text{CN}} = 2301.6 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 8.47 (H_4 , t, $J=1$, 1H); 7.86 (H_5 , d, $J=8.7$, 1H); 7.59 (H_6 , dd, $J=8.7$, 2.1, 1H); 8.06 (H_8 , dt, $J=2.1$, 0.7, 1H); 5.83 (H_{11} , d, $J=0.8$, 1H); 0.25 (CH_3 , s, 3H); 0.34 (CH_3 , s, 3H); 0.98 (tBu, s, 9H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 61.10 ($\underline{\text{C}}-\text{CN}$); 117.53 ($\text{C}-\underline{\text{CN}}$); 18.24 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 25.54 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$); -5.07, -5.23 (2 Si- $\underline{\text{CH}_3}$); 125.36-148.59 (C aroma).

II-5-5/ 2-chloro-7-fluoro-3-[1-cyano-1-diméthyle tertio-butylesilyle éther] méthyle quinoléine



3.h

A partir de 0.205 g (0.98mmol) de 2-chloro-7-fluoro-3-formyl quinoléine, 0.0037g (0.01 mmol) de InBr_3 et 0.211g (1.5 mmol) cyanure de tertio-butyle diméthyle silyle on obtient après purification 0.152g de cyanohydrine silylée sous forme de cristaux blanc.

Rdt = 72.47 %.

Tf = 106°C .

Rf = 0.87.

IR : $\nu_{\text{CN}} = 2309.7 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 8.49 (H_4 , t, $J=0.9$, 1H); 7.12 (H_5 , s, 1H); 7.93 (H_5 , dd, $J=9.0$, 5.9, 1H); 7.43 (H_6 , ddd, $J=9.0$, 8.2, 2.5(J_{HF}), 1H); 7.7 (H_8 , ddt, $J=9.6(J_{\text{HF}})$, 2.5, 0.6, 1H); 5.84 (H_{11} , d, $J=0.9$, 1H); 0.25 (CH_3 , s, 3H); 0.34 (CH_3 , s, 3H); 0.98 (tBu, s, 9H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 61.10 ($\underline{\text{C}}-\text{CN}$); 117.63 ($\text{C}-\underline{\text{CN}}$); 18.23 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 25.54 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$); -5.08, -5.23 (2 Si- $\underline{\text{CH}_3}$); 112.54-164.24 (C aroma).

III-1-INTRODUCTION :

Les β amino alcools constituent une classe très importante de produits grâce à leur groupe fonctionnel, ils sont très utilisés en synthèse organique pour préparer une grande variété de composés ayant une importante activité biologique tels que des produits pharmaceutiques⁹⁷ notamment les médicaments contre l'obésité^{98,99}, l'hypertension¹⁰⁰, et même certains insecticides¹⁰¹.

Les dérivés amino alcools ont une large application et un intérêt considérable dans le développement de la synthèse organique en tant que ligands chiraux^{102,103}. De plus, ils peuvent être convertis à d'autres familles de composés par exemple les oxazolines¹⁰⁴, qui ont montré une importante utilité dans les méthodes de synthèse par catalyse asymétrique.

III-2- LA REACTIVITE DES β AMINOALCOOLS :

Les β amino alcools optiquement actifs jouent un rôle important dans la chimie moderne, que se soit en tant qu'auxiliaire chiral ou ligand.

-III-2-1) Synthèse d'hétérocycles :

a) les composés 1,3-oxazolidines peuvent être synthétisés à partir d'aminoalcools par réaction entre un dérivé carbonyle et un aminoalcool¹⁰⁵.

La condensation d'aldéhydes aromatiques avec la (-)-**éphédrine** ou la (+)-**pseudoéphédrine** est stéréospécifique et conduit à la formation d'oxazolidines optiquement actives¹⁰⁶.

⁹⁷ Auvin-Guette, C.; Rebuffat, S.; Prigent, Y.; Bodo, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2170.

⁹⁸ D.R. Gehlert, D.J. Goldstein, P.A. Hipskind, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, **1999**, 201.

⁹⁹ *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 181-201.

¹⁰⁰ C.W. Johannes, M.S. Visser, G.S. Weatherhead, A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8340.

¹⁰¹ Wu, S.; Takeya, R.; Eto, M.; Tomizawa, C. *J. J. Pestic. Sci.* **1987**, *12*, 221.

¹⁰² Peper, V.; Martens, J. *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 691.

¹⁰³ Ghosh, A. K.; Onishi, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2527.

¹⁰⁴ Ghosh, A.K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1998**, *9*, 1

¹⁰⁵ S.A. Soliman, H. Abdine, S. El-Nenaey, *Austral. J. Chem.*, **1975**, *28*, 49.

¹⁰⁶ L. Neelakantan, *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 2256.



Un résultat surprenant a été publié récemment : l'oxydation par le dichromate de pyridinium du 3-(4-méthoxy-phényl)-1-[(N-méthyl-N-phényl) amino]-2-propanol et d'autres dérivés similaires, ne conduit pas à la cétone attendue mais à un cycle oxazolidine¹⁰⁷ (schéma 1).

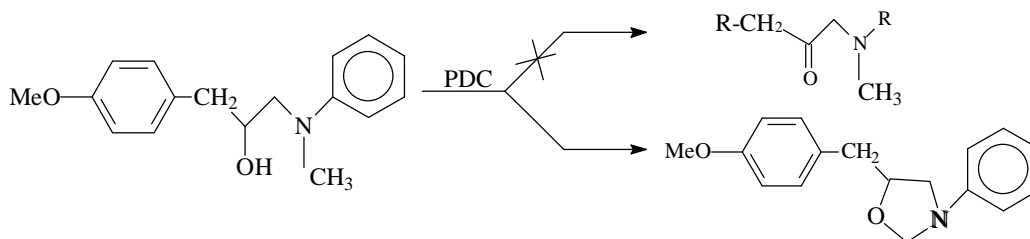


Schéma 1

b) La synthèse d'azétidinone est décrite à partir d'aminoalcools protégés¹⁰⁸ par oxydation de Jones puis couplage à l'aide de DCC et de 4-pyrrolidinopyridine (schéma 2).

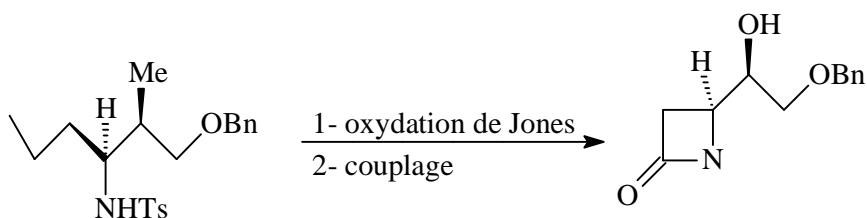


Schéma 2

¹⁰⁷ J.T.Y.Kauhaluoma, C.W.Harwig, P.Wentworth, K.D.Janda, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2269.

¹⁰⁸ a) P.Somfai, H.M.He, D.Tanner, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 283.

b) D.Tanner, H.M.He, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 6079.

Plus intéressante encore, la synthèse de bisoxazolines chirales, composés très importants en tant que ligand dans diverses réactions catalytiques asymétriques¹⁰⁹ est également réalisable. La synthèse la plus rapide se fait par réaction entre un β -aminoalcool et un dérivé diacide¹¹⁰. Elle est également envisageable à partir de dinitrile¹¹¹ (schéma 3).

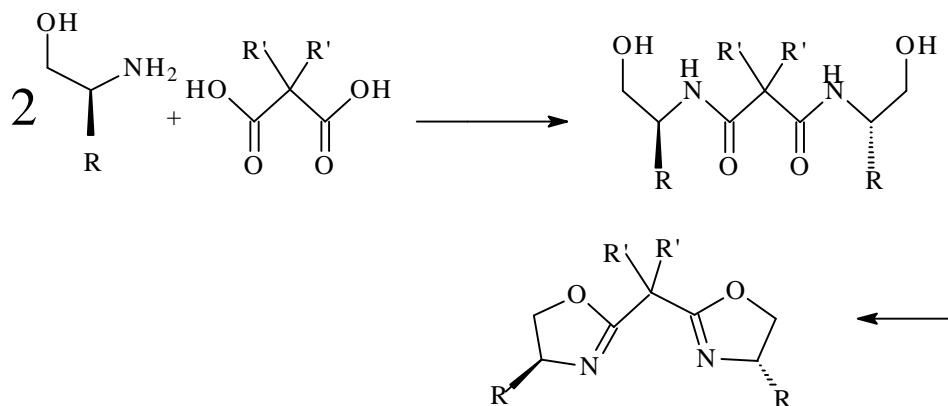


Schéma 3

III-2-2) Utilisation en tant qu'auxiliaire chiral

L'aminoalcool peut réagir sous la forme aminoether¹¹² nous ne présenterons ici que la réactivité en tant qu'aminoalcool.

La condensation d'un chlorure d'acide sur la pseudoéphédrine puis l'alkylation asymétrique du carbone en α du carbonyle est à l'origine de la synthèse de plusieurs composés chiraux énantiomériquement purs¹¹³ (schéma 4).

¹⁰⁹ a) A.Pfaltz, *Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, 339.

b) O.Reiser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 547.

c) D.A.Evans, M.M.Faul, M.T.Bilodeau, B.A.Anderson, D.M.Barnes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 5328.

d) D.A.Evans, S.J.Miller, T.Lectka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 6460.

¹¹⁰ a) M.G.Burnett, V.McKee, S.M.Nelson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1981**, 1492.

b) S.E.Denmark, N.Nakajima, O.J.C.Nicaise, A.M.Faucher, J.P.Edwards, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4884.

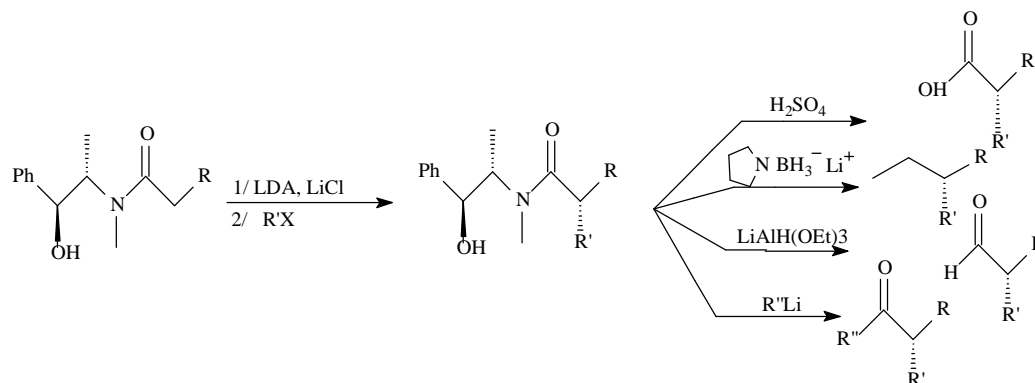
¹¹¹ C.Bolm, K.Weickhardt, M.Zehnder, T.Ranff, *Chem. Ber.*, **1991**, 124, 1173.

¹¹² a) A.I.Meyers, D.R.Williams, M.Druelinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 3032.

b) A.I.Meyers, D.R.Williams, S.White, G.W.Erickson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3088.

¹¹³ a) A.G.Myers, B.H.Yang, H.Chen, J.L.Gleason, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 9361.

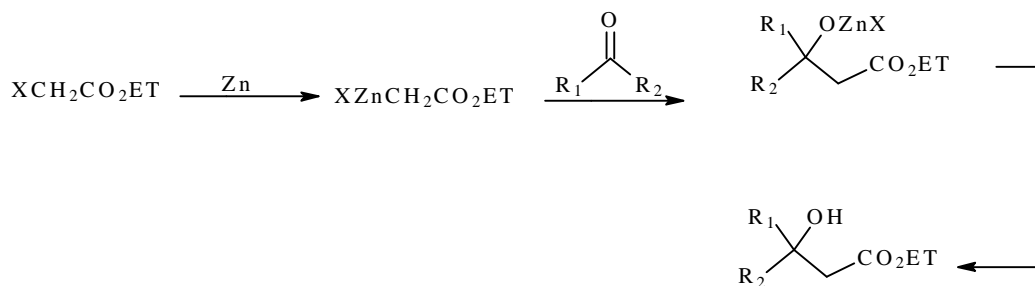
b) K.Ruck, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 433.

**Schéma 4**

Les aminoalcools sont également utilisés comme auxiliaires chiraux chélatant les agents réducteurs tels que le LiAlH_4 . L'éphédrine et l'alcool de Darvon notamment permettent de réduire respectivement des cétones aromatiques¹¹⁴ et aliphatiques¹¹⁵ avec des e.e. > 90%. D'autres réactions sont décrites¹¹⁶ mais nous nous intéresserons essentiellement à la réaction où l'aminoalcool sert de ligand en catalyse asymétrique.

Réaction de Reformatsky :

La réaction de Reformatsky consiste en l'alkylation d'un groupement carbonyle par un composé zincique¹¹⁷ (schéma 5).

**Schéma 5**

¹¹⁴ R.S.Brinkmeyer, V.M.Kapoor, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8341.

¹¹⁵ a) I.Jacquet, J.P.Vigneron, *Tetrahedron Lett*, **1974**, 2065.

b) J.P.Vigneron, I.Jacquet, *Tetrahedron*, **1976**, 32, 939.

¹¹⁶ a) P.A.S.Smith, D.R.Baer, *Org. React.*, **1960**, 11, 157.

b) I.Okada, K.Ichimura, R.Sudo, *Bull. Chem. Chem. Soc. Jpn*, **1970**, 43, 1185.

c) J.March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions Mechanisms and Structure*, 3rd ed New York: Wiley, **1985**.

¹¹⁷ A.Fürstner, *Synthesis*, **1989**, 571.

Les composés obtenus sont des β -hydroxyesters.

L'utilisation d'une cétone où R_1 et R_2 sont des groupements différents entraîne la création d'un nouveau centre chiral ; des recherches ont été menées afin de favoriser la formation d'une seule configuration sur le carbone chiral formé.

Le premier exemple utilisant des aminoalcools chiraux en tant que ligand est reporté par Soai. L'utilisation du (*S*)-(+)-DPMPM diphenyl (1-méthylpyrrolidin-2-yl) méthanol et du (1*R*, 2*S*)-(+)-DBNE dibutylnoréphédrine lui permet d'atteindre des ee de l'ordre de 80%¹¹⁸ (schéma6).

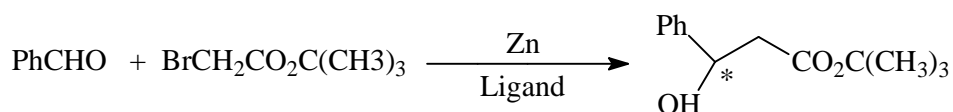
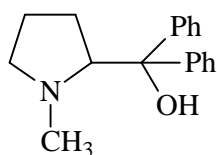
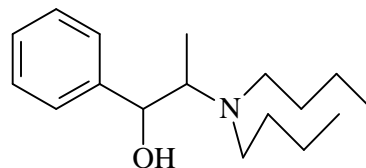


Schéma 6



DPMPM



DBNE

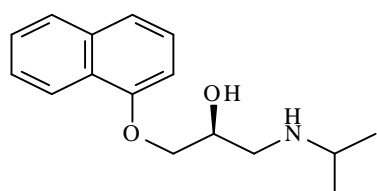
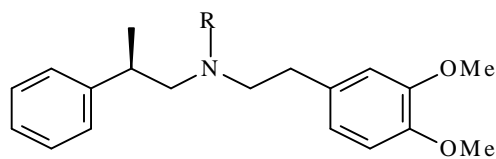
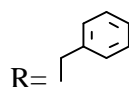

L'énantiosélectivité obtenue sur des cétones est en général plus faible que sur les aldéhydes¹¹⁹, sans doute à cause de la différence stérique existant entre d'une part deux atomes de carbone et d'autre part un atome de carbone et un hydrogène.

¹¹⁸ K. Soai, Y. Kawase, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 781.

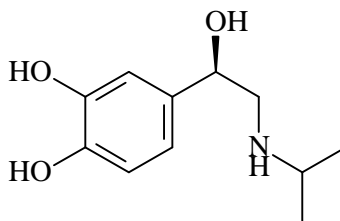
¹¹⁹ K. Soai, A. Oshio, T. Saito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 811.

III-3-INTERET BIOLOGIQUE DES β AMINO-ALCOOLS :

Les β amino alcools ont une application dans le domaine de la chimie thérapeutique. Certains composés sont utilisés dans le traitement de maladie du cœur : le **Propranolol**¹²⁰, le **Denopamine**¹²¹ et le **Bevantol**¹²², ces trois composés appartiennent à la famille des β bloquants, ils freinent l'activité du système nerveux sympathique. En conséquence, ils sont prescrits aussi dans le cas de l'angine de poitrine et d'hypertension artérielle.

**Propranolol**R= H **Denopamine**R=  **Bevantol**

L'**Isoproterenol**¹²³, connu depuis 1940 est utilisé dans le traitement de l'asthme, la synthèse de son énantiomère (R) a été étudiée du fait de son activité 90 fois plus grande à celle du (S).

**Isoprotérénol**

¹²⁰ a) R.J.Lefkowitz, *Ann. Rep. Med. Chem.*, **1980**, 15, 217.

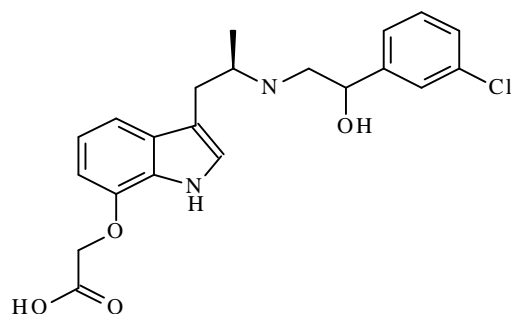
b) W.H.Frushman, *New Engl. J. Med.*, **1981**, 305, 500.

¹²¹ E.J.Corey, J.O.Link, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 442.

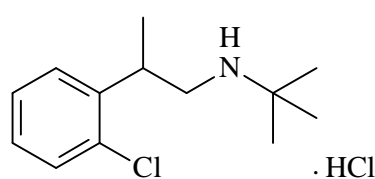
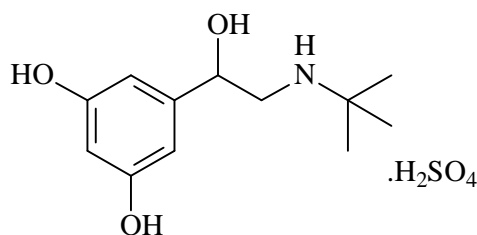
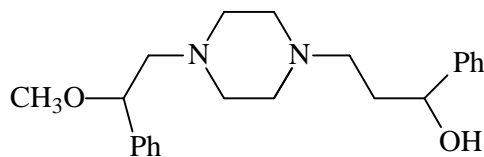
¹²² S. Miyano, L.D.L.Lu, S.M.Viti, K.B.Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3608.

¹²³ H.Konzett, *Arch. Exp. Pathos. Pharmacol.*, **1940**, 197, 27.

Une nouvelle série d'aryles β amino alcools a montré une excellente efficacité thérapeutique, citant le composé **A** comme un agent anti-diabétique et anti-obésité¹²⁴.

**A**

Les deux composés **Tulobuterol**¹²⁵ et **Terbutaline**¹²⁶ ont été décrits comme broncho-dilatateur. Certains dérivés de γ amino alcools sont également décrits. L'**Eprozinol**¹²⁷ est utilisé dans le même cas.

**Tulobuterol****Terbutaline****Eprozinol**

¹²⁴ Dainippon Pharmaceutical Co, US-5817689.

¹²⁵ a) Hokuriku Pharmaceutical, DE-2244737.

b) Drugs Today. **1982**, 18, 238-240.

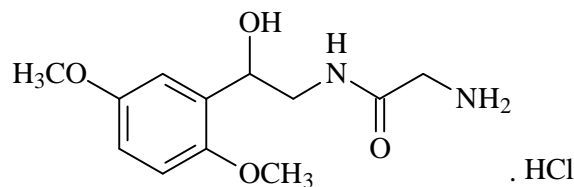
¹²⁶ a) Eur. J. Clin. Pharmacol. **1986**, 29, 619-623.

b) Molec. Pharmacol. **1982**, 22, 109-115.

¹²⁷ a) P.Duchene-Marullaz, G.Rispat, J.P.Perriere, *Thérapie*, **1971**, 26, 155.

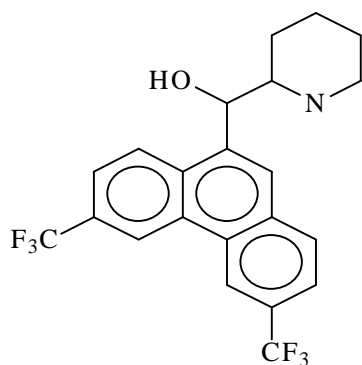
b) S.Sakuraba, N.Nakajima, K.Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 1457.

Le **Midodrine**¹²⁸ est un dérivé aminoalcool qui possède une activité anti hypertensive.

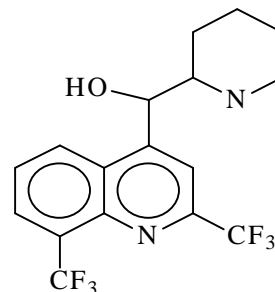


Midodrine

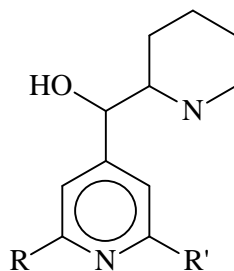
L' α - (2-piperidyl)-3, 6-bis (trifluorométhyl)-9-phenanthrene méthanol et l' α - (2-piperidyl)-2,8-bis(trifluorométhyl)-4-quinoléine méthanol et l' α -(2-piperidyl)-4-pyridine méthanol, sont des molécules présentant une activités antipaludique efficace¹²⁹.



α -(2-piperidyl)-3,6-bis(trifluorométhyl)-9-
Phenanthrenemethanol



α -(2-piperidyl)-2,8-bis(trifluorométhyl)-4-
quinoléine méthanol



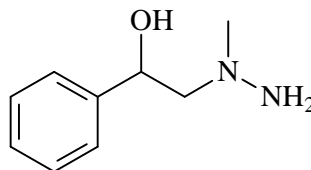
α -(2-piperidyl)-4-pyridine méthanol

¹²⁸ a) *J. Am. Coll. Cardiol.* **1992**, 19, Abst. 912-21.

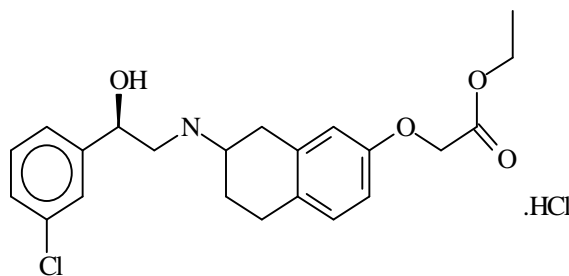
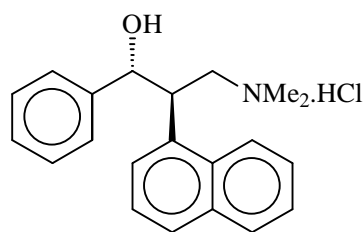
b) *Geneva Pharmaceuticals*, US-6201153.

¹²⁹ P.L.Chien, C.C.Cheng, *journal of medicinal chemistry*, **1976**, 19, 1

Une activité anti-inflammatoire a été prouvée pour le composé **B**¹³⁰.

**B**

Un autre dérivé aryle β aminoalcool **C**¹³¹ est utilisé dans le traitement des dépressions (antidépresseur)., tandis que le dérivé du naphтол **D**¹³² présenter ci après est un anti dépresseur efficace.

**C****D**

Des dérivés β aminoalcools ont prouvé leur activité thérapeutique, en particulier dans le traitement du HIV (human immunodeficiency virus type I et type II). Le **Palinavir**¹³³ est un inhibiteur puissant et un autre agent anti-HIV qui est un dérivé aryle β amino alcool **E**¹³⁴.

¹³⁰ Biotie Therapies Corp., WO-0202090.

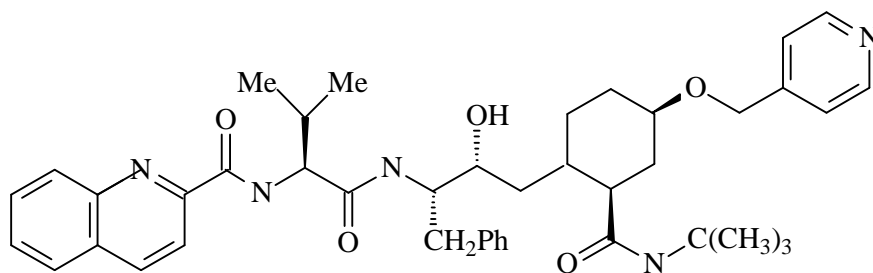
¹³¹ a) *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1849-1855.

b) Sanofi, US-4707497.

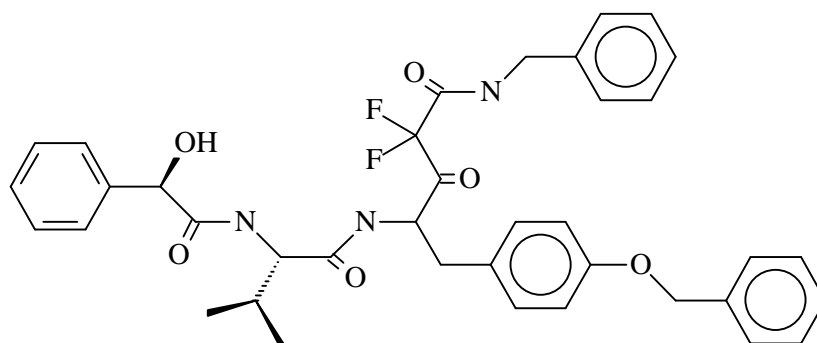
¹³² P.R.Carlier, M.M.C.Lo, P.C.K.Lo, E.Richelton, M.Tatsumi, I.J.Reynolds, T.A.Sharma, *BioMed. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 487.

¹³³ D. Lamarre, G. croteau, E. Wandrop, L. Bourgon, D. Thibeault, C. Clouette, M. Vaillancourt, E. Cohen, C. Pargelis, C. Yoakim, P. Anderson, *Antimicrobiol Agent & Chemotherapy*, **1997**, *41*, 965.

¹³⁴ Merrell Pharmaceuticals, WO-9602499.

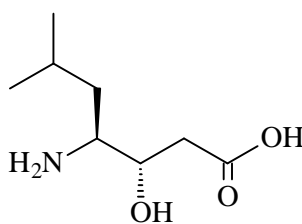


Palinavir



E

Les aminoalcools comportant d'autres fonctions telles que l'acide carboxylique, ester¹³⁵ etc...., ont été aussi étudiés, notons plus particulièrement la **Statine**¹³⁶, β hydroxy γ amino acide, essentiel dans la synthèse de la Pepstatine, dont les propriétés inhibitrices contre certaines enzymes (pepsine, cathepsine D....) sont intéressantes, son incorporation dans des peptides synthétisés a permis de mettre également au point des agents thérapeutiques pour le traitement de l'hypertension¹³⁷.



Statine

¹³⁵ a) T.Shioiri, Y.Hamada, *Heterocycles*, **1988**, 27, 1035 .

b) J.R.Huff, *J. Med. Chem.*, **1991**, 8, 2305.

c) K.Hattori, H.Yamamoto, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 2785.

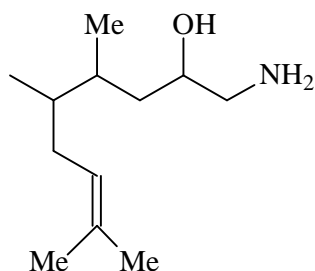
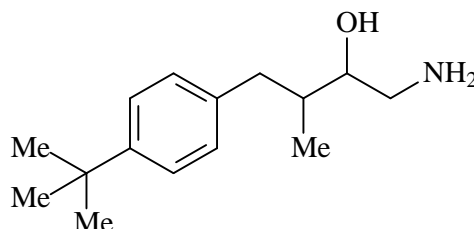
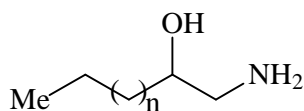
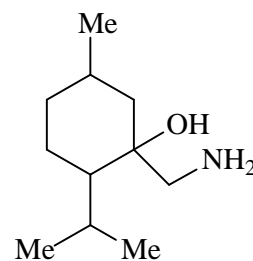
d) H.Shao, M.Goodman, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2582.

¹³⁶ a) R.M.Devant, H.E.Radunz, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2307 .

b) J.Maibaum, D.H.Rich, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 869.

¹³⁷ H.Umezawa, T.Aoyagi, H.Morishima, M.Matsuzaki, M.Hamada, T.Takeuchi, *J. Antibiotics*, **1970**, 23, 259.

Les amino alcools trouvent une grande utilisation dans le domaine de la parfumerie en raison de leur stabilité de stockage pendant un certain temps avant d'être libéré. Plusieurs amino alcools sont utilisés dans ce domaine par exemple on peut citer le **Citronellal** qui est utilisé dans les savons et les détergents, le **Lilial** qui est un composé de base de beaucoup de parfums, le **Lauryl** utilisé dans le parfum Chanel n°5 et enfin le **Monthone**^{138,139}.

**Citronellal****Lilial****Lauryl****Monthone**

¹³⁸ a) P. Kraft, J. A. Bajgrowicz, C. Denis, G. Fraⁿter, *Angew. Chem.* 2000, 112, 3106; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2980.

b) K. Bauer, D. Garbe, H. Surgburg, *Common Fragrance and Flavor Materials*, Wiley-VCH, Weinheim, 1997.

¹³⁹ Y. Yang, D. Wahler, J. L. Reymond, *Helvetica Chimica Acta*, 2003, 86, 2928-2936.

III-4-/QUELQUES METHODES DE SYNTHÈSE DES β AMINO-ALCOOLS :

Plusieurs méthodes de synthèse des β aminoalcools sont décrites, on peut citer quelques unes parmi elles :

III-4-1/A PARTIR DES EPOXYDES :

a) les méthodes classiques de préparation des aminoalcools par chauffage des époxydes dans un solvant protique avec un excès d'amine, souvent difficile dans certains cas et les rendements restent limités.

Récemment, de nouvelles méthodes sont reportées utilisant des acides de Lewis comme : BiCl_3 ¹⁴⁰, $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ - NaI ¹⁴¹, TaCl_5 ¹⁴², SmCl_3 ¹⁴³, diisopropoxyalumini-um trifluoroacetate¹⁴⁴, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ¹⁴⁵.

On constate aussi que le complexe acide benzoïque 2-{2-[2-(2-carboxyphenoxy) ethoxy] ethoxy}¹⁴⁶, (CPEEB) catalyse avec une efficacité l'ouverture de l'époxyde avec l'aniline sous des conditions douces et donne une grande regéoselectivité et un bon rendement (Schéma7)¹⁴⁷.

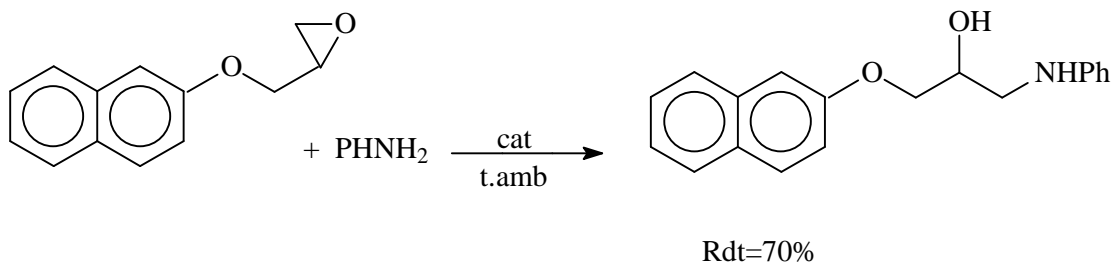


Schéma 7

¹⁴⁰ T. Ollevier, G. Lavie-Compin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7891.

¹⁴¹ L. Rajender Reddy, M. Arjun Reddy, N. Bhanumathi, K. Rama Rao, *Synthesis*, 2001, 831.

¹⁴² S. Chandrasekhar, T. Ramachandar, S. Jaya Prakash, *Synthesis*, 2000, 1817.

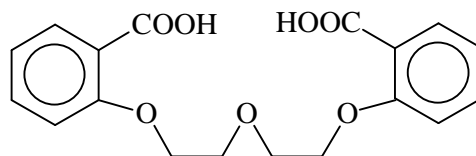
¹⁴³ X.-L. Fu, S.-H. Wu, *Synth. Commun.* 1997, 27, 1677.

¹⁴⁴ S. Rampalli, S.S. Chandhari, K. G. Akamanchi, *Synthesis*, 2000, 78.

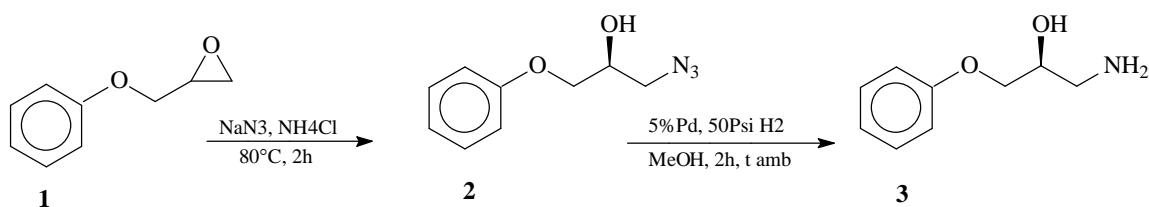
¹⁴⁵ G. Sekar, V.K. Singh, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 287.

¹⁴⁶ H. Sharghi, H. Eshghi, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 913

¹⁴⁷ H. Eshghi et al, *Journal of the Iranian Chemical Society*, **2005**, 2(2), 155-160.

**CPEEB**

b) l'aminolyse des époxydes est une méthode intéressante pour obtenir des β amino alcools. La préparation du 1-amino-3-phénoxypropan-2-ol se fait avec le $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ selon le schéma suivant (schéma 8)¹⁴⁸

**Schéma 8**

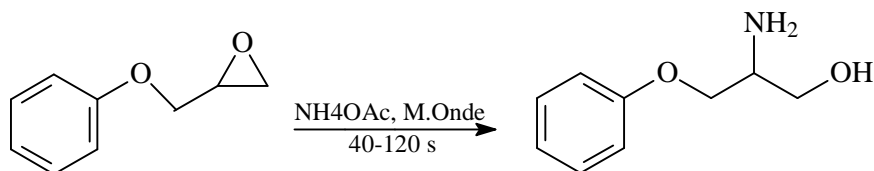
le (S)-1-azido-3-phénoxy-propane-2-ol (**2**) est obtenu par l'ouverture de l'époxyde de départ (S)-2-phénoxy-méthoxyrane (**1**) avec le NaN_3 dans CH_3CN à 80°C , et l'hydrogénation du produit (**2**) en utilisant le (Pd/c) pour aboutir au produit final (**3**) -1-amino-3-phénoxy propane-2-ol.

c) les méthodes de synthèse des β amino alcools par aminolyse des époxydes, utilisant des voies classiques, sont des méthodes lentes et ne sont pas rentables. Alors que l'aminolyse de l'époxyde par irradiation à la micro-onde en présence de l'acétate d'ammonium fournit le β aminoalcool avec un bon rendement et une grande régiosélectivité¹⁴⁹.

La réaction par irradiation du mélange de 10mmol de l'époxyde et 15mmol NH_4OAc dans la micro-onde de 600 watts donne en 40s et avec un rendement de 75% le β amino alcool correspondant.

¹⁴⁸ S. K. Kang, J. D. Ha, H. G. Cheon, J. K. Choi, C. S. Hong, E. K. Yum, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2003**, 24 (9), 1381-1384.

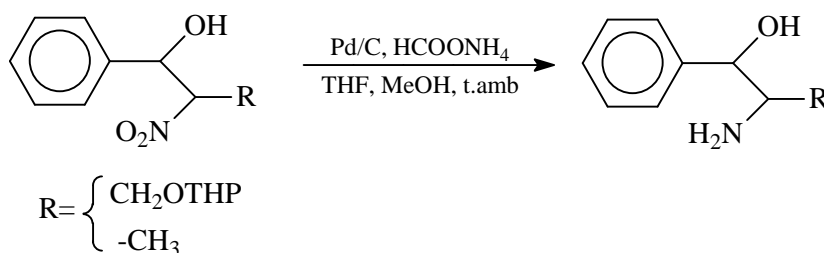
¹⁴⁹ B. V. Subba, S. Abraham, J. S. Yadav, *Green Chemistry*, **1999**, 251-252.

**Schéma 9**

III-4-2/A PARTIR DES β NITROALCOOLS :

Les β aminoalcools peuvent aussi être préparés à partir des β nitroalcools par réduction du groupement nitro.

Dans cette réaction l'hydrogénation catalytique utilisant les formiate d'ammonium comme source d'hydrogène dans un milieu du THF et MeOH en présence du 10% de Pd sur le charbon à T ambiante est efficace pour réduire le produit de départ a un β amino alcool avec un bon rendement (schéma10)¹⁵⁰.

**Schéma 10**

III-4-3/A PARTIR DES COMPOSES CARBONYLES :

a) La synthèse des aminoalcools à partir de composés carbonylés (aldéhydes, cétones) est très utilisée ces derniers temps ; on peut citer la préparation de l' aminoalcool (A) à titre d'exemple:

¹⁵⁰ B. C. Ranu, A. Sakkar, K. G. Sakkar, K. Ghosh, *J. Indian. Chem. Soc.*, **1998**, 75, 690-694.

-A partir du (1S, 2R) 1-ferrocenylpropane-1,2diol qui est obtenu par la dihydroxylation asymétrique de (E)1-prop 1-enyl ferrocene (E) ce dernier qui est préparé par la réaction de witting de l'aldéhyde correspondant.

Le dérivés dihydroxyle est traité par l'azide de sodium dans le MeOH pour aboutir au (1S,2R) azidoacetate et finalement la réduction de l'azide à un amine par LiAlH_4 (schéma 11)¹⁵¹.

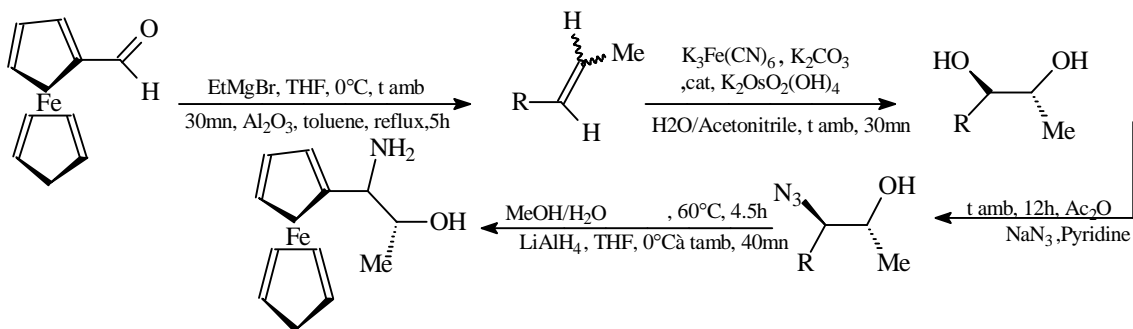


Schéma 11

b) les amino alcools peuvent être préparés selon la méthode de Henry, en utilisant la condensation d'aldol du nitromethane et puis l'hydrogénation de l'intermédiaire nitroalcool par Pd/C avec un rendement moyen (34%)¹⁵²(Schéma 12).

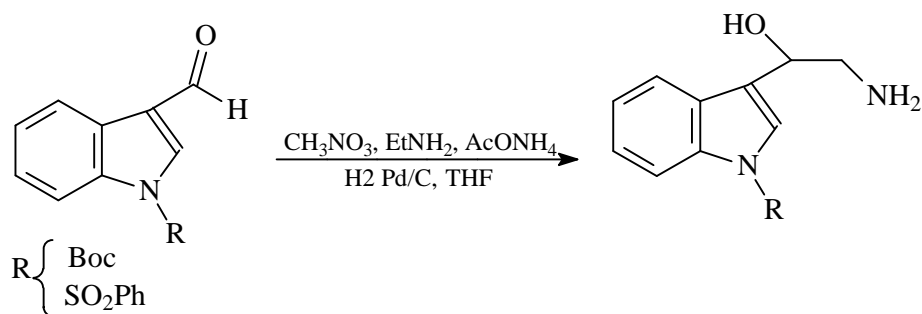


Schéma 12

¹⁵¹ R. M. Moreno, M. Rosol, A. Moyano, *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, 17, 1089-1103.

¹⁵² Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 915-945.

c) une autre méthode consiste à préparer les β aminoalcools à partir du même produit de départ mais en présence de ZnI_2 comme catalyseur, on obtient la cyanohydrine comme intermédiaire avec un bon rendement et ce dernier est alors réduit par $LiAlH_4$ dans le THF, la réaction est rentable¹⁵³ (schéma 13).

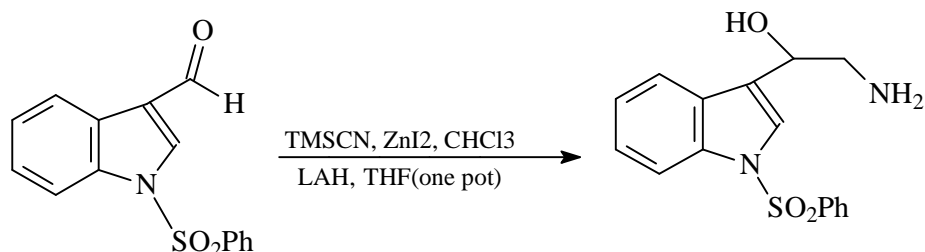


Schéma 13

d) une série des β amino alcools a été préparée à partir des dérivés carbonylés (aldéhyde ou cétone), et les dérivés ont été obtenus avec une excellente pureté et un bon rendement par procédé (one pot), impliquant la réaction de $MeSiCN$ avec catalyse anionique par $KCN/18CROWN-6$. Suivie par la réduction avec le $LiAlH_4$ dans un milieu aqueux et tous les aminoalcools étaient racémiques (schéma 14)¹⁵⁴.

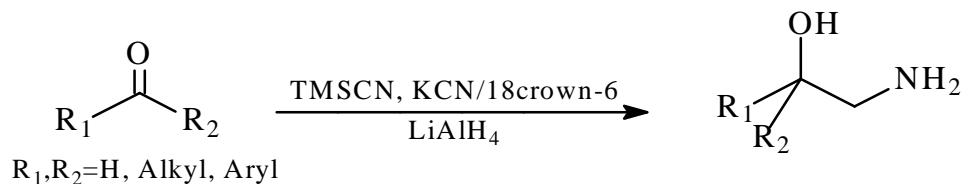


Schéma 14

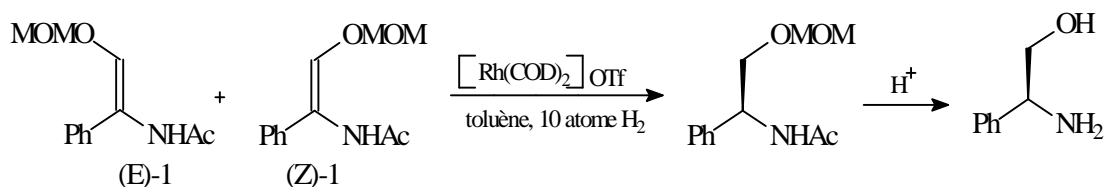
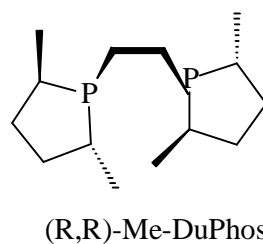
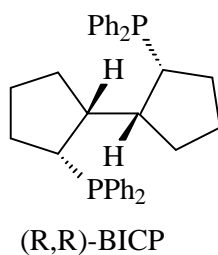
¹⁵³ Evans, D. A.; Carroll, G. L.; Truesdale, L. K. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 914–917.

¹⁵⁴ D. A. Evans, L. K. Truesdale, *Tetrahedron. Lett.* **1973**, 4929.

III-4-4/PAR HYDROGENATION :a/ à partir des β hydroxy enamides protégés :

Plusieurs méthodes de synthèse asymétriques des β aminoalcools, ont été développées, et l'hydrogénation catalytique asymétrique¹⁵⁵ des β hydroxy enamides protégés, est une manière pratique de produire ce genre de molécule, en utilisant des excellents catalyseurs pour cette transformation : **BICP-Rh** « BICP, 2,2'-bis-(diphénylphosphino)-1,1'-dicyclopentane »; **Me-DuPhos-Rh** « DuPhos, 1,2-bis-(2,5-dialkylphospholane) benzène », suivi d'une deprotection des groupements protecteurs.

Et à titre d'exemple l'hydrogénation du mélange racémique **1** catalysée par les complexe **Rh** (1mol) se déroule à une température ambiante dans le toluène et sous pression d'hydrogène de 10atomes, le temps de la réaction varie de 24-36 heures (schéma 15)¹⁵⁶.

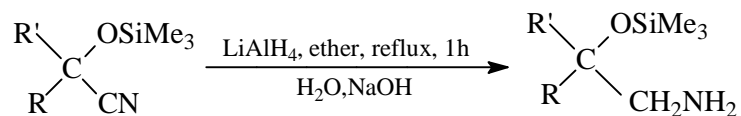
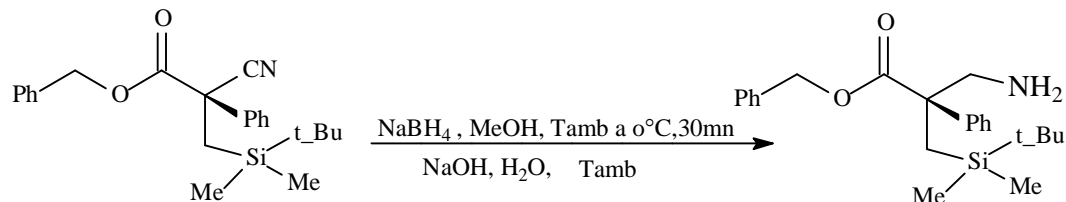
**Schéma 15**

¹⁵⁵ Noyori, R. *Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis*; John Wiley and Sons: New York, **1994**.

¹⁵⁶ G. Zhu, A. L. Casalnuovo, X. Zhang, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8100-81001.

b/ à partir des cyanohydrines silylées :

Les β aminoalcools protégés peuvent être synthétisés à partir des cyanohydrines silylées par la réduction de la fonction CN par les réducteurs classiques LiAlH_4 ¹⁵⁷ (schéma 16) et le NaBH_4 ¹⁵⁸ (schéma 17).

**Schéma 16****Schéma 17**

¹⁵⁷ L. H. Amundsen and L. S. Nelson, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 242.

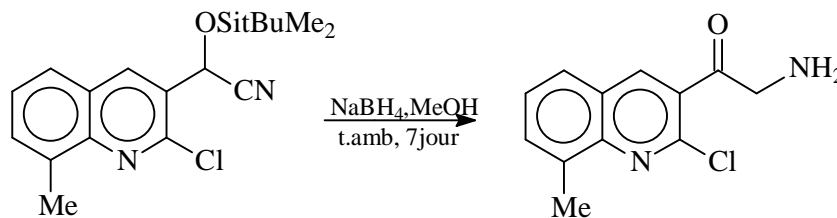
¹⁵⁸ *Journal Of Organic Chemistry*, 69(20), 6548-6555; **2004**

III-5/ RESULTATS ET DISCUSSIONS :

En tenant compte de l'importance des aminoalcools tant sur le plan synthétique que sur le plan activité biologique notamment comme substance anticancéreuse, nous nous sommes intéressés à la préparation d'aminoalcools dérivés de quinoléine. Nous nous sommes proposés de procéder à la réduction des cyanohydrines silylées quinoléiniques obtenues et décrites dans le chapitre précédent. Notre objectif était de réduire les cyanohydrines silylées avec les méthodes classiques (LiAlH_4 , NaBH_4 ou même le DIBAL), afin d'obtenir des aminoalcools pouvant conduire à des composés ayant une activités biologique et même thérapeutique tels que certains anesthésiques.

On a manipulé Plusieurs modes opératoires en utilisant le LiAlH_4 dans des conditions différentes, mais ces dernières n'ont pas donné le résultat voulu.

Le réactif qui a donné le meilleur résultat est bien le NaBH_4 , mais seulement au lieu d'obtenir l'aminoalcool attendu, le spectre de RMN H1 du produit obtenu correspond à l'aminocétone. Voir schéma.

**4. a****Schéma 16**

Les propriétés physiques du produit préparé sont réunies dans le tableau suivant :

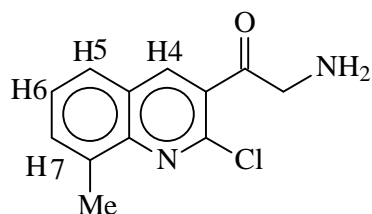
Tableau 1 : propriétés physique et rendement.

composé	Tf (°C)	Rf	Rdt%
4.a	155	0.54	35

*éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole (20/80).

Ce produit a été identifié par :

- **Spectroscopie RMN ^1H** : les valeurs des déplacement chimiques et des constantes de couplage des différents protons sont rassemblés dans le tableau 2 :



4.a

Tableau02 : RMN ^1H

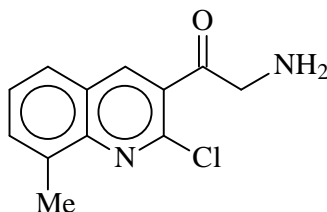
Composé	H4	H5	H6	H7	CH ₂	NH ₂	CH ₃
4.a	8.26,s,1H	7.7 , d, J=8.2, 1H	7.48 , dd, J=8.2, 6.8, 1H	7.59, d, J=6.8, 1H	4.95, S, 2H	1.63, s, 2H	2.8, s, 3H
δ (ppm), J (Hz)							

Le spectre RMN ^1H du produit préparé est très claire et reflète exactement la forme moléculaire de ce composé. En effet, on distingue dans le spectre ; dans la partie du champ moyen faible, les signaux du noyau aromatique. Alors le H₄ apparaît à 8.24 ppm sous forme d'un doublet avec une constante de couplage $J= 10.2$ Hz, le H₅ résonne à 7.7 ppm sous forme d'un doublet ou le $J=8.2$ Hz, le H₇ donne également un doublet à 7.59 ppm avec un couplage $J=6.8$ Hz, le H₆ apparaît à 7.48 ppm avec constantes de couplage $J= 8.2, 6.8$ Hz.

Les protons du groupement méthyle apparaissent à 2.8 ppm sous forme d'un singulet, alors que les deux protons du CH₂ résonnent sous forme d'un singulet à 4.95 ppm et les protons de l'amine apparaissent à 1.63 ppm sous forme d'un singulet.

-Spectroscopie RMN ¹³C/

Les différents déplacements chimiques des différents carbones de l'aminocétone sont rassemblés dans le tableau **03** :

**4. a****Tableau03 : RMN ¹³ C**

Composé	C-arom	CH2	CH3	C=O
<u>4.a</u> , δ (ppm)	125.44 -144.72	30.87	20.75	183.08

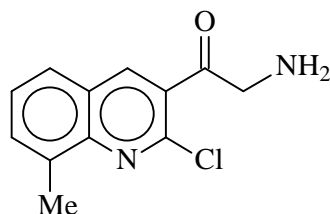
En **RMN ¹³ C**, on trouve à 125.44 -144.72 ppm, les carbones du noyau aromatique et dans la zone 20.75 ppm et 30.87 ppm on trouve respectivement le CH₃ et le CH₂, et en fin le carbone du groupement carbonyle apparaît à 183.08ppm.

III-6/CONCLUSION :

Au cours de ce dernier chapitre, nous avons décrit les différentes méthodes de préparation des composés β -aminoalcools et nous avons montré leurs réactivités chimiques et activités biologiques. Après on a essayé de synthétiser les β -aminoalcools à partir de la réduction de dérivé cyanohydrine silylée par le réducteur LiAlH_4 , la réaction était sans résultat positif et on peut justifier ceci par : le réducteur est non anhydre ou les conditions opératoires ne convient pas à ce type de dérivés. Mais avec le NaBH_4 , on a obtenu la β -aminocétone, les spectres RMN et IR ont confirmé sa structure.

III-7/PARTIE EXPERIMENTALE:**SYNTHESE DES DERIVES β -AMINOCETONE:**

Dans un ballon de 100 ml séché, muni d'un réfrigérant flambé sous azote, on introduit 0.3mmol (1eq) du 2-chloro-8-méthyle-3-[1-cyano-1-diméthyle tertio-butylesilyle éther] méthyle quinoléine dans 5ml de CH₃OH avec 1.8mmol (6eq) de NaBH₄, on laisse sous agitation pendant 7 jours et à température ambiante, en suite et après vérification de la réaction par CCM, on neutralise avec un volume équivalent de H₂O. On extrait à l'éther et sèche sur MgSO₄ et le résidu est passé en chromatographie sur gel de silice.

-2-chloro-8-méthyl-3-(1-oxo-2-amino) éthyle quinoléine :**4.a**

Sur 36 mg de NaBH₄ dans le méthanol, on ajoute 103 mg de dérivé 2-chloro-8-méthyle-3-[1-cyano-1-diméthyle tertio-butylesilyle éther] méthyle quinoléine pour obtenir 2-chloro-8-méthyl-3-(1-oxo-2-amino) éthyle quinoléine sous forme de cristaux blanc.

Rdt = 35%.

Tf = 120°C.

Rf = 0.54.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz): 8.26 (H₄, s, 1H); 7.7 (H₅, d, *J*=8.2, 1H); 7.48 (H₆, dd, *J*=8.2,6.8, 1H); 7.59 (H₇, d, *J*=6,8 1H); 2.8 (CH₃, s, 3H); 4.95 (CH₂, s, 1H); 1.63 (NH₂, s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 20.75 (CH₃); 117.85 (CH₂); 183.08 (CO); 125.44 -144.72 (C aroma).

Bibliographie

- 1 - J. Velker, J. P. Roblin, A. Neels, H. Stoeckli-Evan, F. G. Klaerner, J. S. Gehrke, R. Neier, *Synlett*, **1999**, 925.
- 2 - G. Grethe et T.Mitt, *Chem. Abst.*, **1979**, 90, 22838.
- 3 - W. A. Denny, G. J. Atwell, P. B. Roberts, R.F. Anderson, N. Boyd, C. J. L.Lock et W. R. Wilson, *J. Med.Chem*, **1992**, 35, 4832.
- 4 - L. Korrichi, D. Bendjedou, S. Rhouati, D. Sattam, *J. Egypt. Ger. Soc.Zoll*, **2003**, 40, 95.
- 5 - S. D. Barton et W. D. Ollis, « Comprehensive Organic Chemistry, The synthesis and reaction of organic compound », 1^{ère}éd, **1979**, 20, 22838.
- 6 - N. N. Allinger, M. P. Cave Donc, De Jony, C. R. Johnson, N. A. Lebel and C. L. Steven, In "chimie organique", Ediscence/ MC Graw. Hill, **1975**, 774.
- 7 - F. Dorvault, "l'Officine", ed. Vigot, 21^e ed., **1982**, 1331-1336.
- 8 - H. Breuer, "Atlas de la chimie", ed 1, **2000**, 411-412.
- 9 - D. Bartonj and D. Olis, In«Pharmacologie», **1989**, 2, 636 and 747.
- 10 - J. C. Bergh, A. Lazovios, G.Somogyi, L. Lengyel, J. Fecher, *Canoer Invest*, **1997**, 15(3), 204.
- 11 - J. J. Pcedalo, "Les Nouvelles Quinolones" ed. Arnette, Paris, **1985**.
- 12 - O. Meth Cohn, *Heterocycles*, **1993**, 35, 539.
- 13 - R. A. Katizky, W.C. Rees, E. F.V. Scriven, "Comprehensive heterocyclic chemistry" 1^{er} ed, **1994**, 5, 294.
- 14 - C. R. Worthing, "The pesticide Manual", 8^e ed, British crop protection council, BCPC, UK, **1987**, p.405.
- 150 - A.B.Battersby and B. J. T. Harper, *J. Chem. Soc*, **1962**, 3526.
- 16 - M.Schorderet et Coll, *Pharmacologie*, **1989**, 2, 640.
- 17 - A.B.Surrey and H.F.Hammer, *J.Am.Chem.Soc.* **1950**,72,4397.
- 18 - D.J.Mc Carty and G.F.Carrer, *J.Med.As.Soc.*, **1982**, 248, 1718.
- 19 - R.C.Elederfield; W.J.Geensler; T.A.Williamson; J.M.Griffing; S.M.Kupchan; I.T.Maynard; F.J.Kreysa; J.B.Wringht, *J.Am.Chem.Soc.*, **1946**,68,1584.
- 20 -T. R. Swweeney, *The present status of malaria chemotherapy: Mefloquine, a novel anti malarial; Med. Res. Rev*, **1981**, 281

- 21 - G.Y.Lesher and M.D.Gruett, *Chem. Abstr.*, **1963**,58,7953.
- 22 - D.F.Mc Donald and H.B.Short, *antimicrobAgent Chemother*, **1964**,628.
- 23 - R.Mannhold, *Drugs. Future*, **1986**, 11, 89.
- 23 - R.C.Allrn, *Annu, Rep.Med. Chem*, **1984**, 22,117.
- 25 - Spinorin, C.Annu, *Rev.microbiol.***1989**, 43,601.
- 26 - D.Sriram, P.Yogeeswari, J.S.Basha, d.r.Radha and V.Nagaraja, *Bio. Med.Chem*, **2005**, 13, 5774-5778.
- 27 - F.E.Goda, A.A.M.Abdelaziz and H.A.Ghoneim, *Bio.Med.Chem*, **2005**,_13, 3175-3183.
- 28 - F. Zouhiri, D. Desmaële, J. d'Angelo, M. Ourevitch, J.-F.Mouscadet, H. M. Le Bret. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 8189-8192
- 29 - Bonnenfant, S.; Thomas, M.-C.; Vita, C.; Subra, F.; Deprez, E.; Zouhiri, F.; Desmaële, D.; d'Angelo, J.; Mouscadet, J. F.; Leh, H. *J. Virol*, **2004**, 78, 5728-5736.
- 30 - K. Firley, D. Fraisse, B. Zouhiri, F. Spasojevic-de Bire, A.Desmaele, D. d'Angelo, J. Ghermani, N.E. *Acta Cryst.* **2005**, C61, 154-157.
- 31 - F. Zouhiri, M. Danet, C.Bénard, M. Normand-Bayle, J.F. Mouscadet, H. Leh, C.M. Thomas, G. Mbemba, J. d'Angelo, D.Desmaële. *Tetrahedron Lett*, **2005**, 46, 2201-2205.
- 32 - A.H.Abadi, G.H.Hegazy and A.A.El-zaher, *Bio. Med. Chem*, **2005**,_13, 5759-5765.
- 33 - M.C.Clasby, S.Chackalamannil, M.Czaraniecki, D.Doller, k.Fagen, W.J.Greenlee, Y.Lin, H.Tsai, Y.Xia, *Bio. Med. Chem*, **2006**, 16, 1544-1548.
- 34 - M.Dzieduszyckaa, M.M. Bontemps-Gracza, B.Stefańskaa, S.Martellib, A.Piwkowskaa, M.Arciemiuka and E.Borowskia, *Bio. Med.Chem*, **2006**, 14, 2880-2886.
- 35 - Zd. H. Skraup, *Ber.*, **1880**, 13, 2086.
- 36 - O. Doebner and W. Von miller, *Ber.*, **1881**, 14, 2812.
- 37 - C. Beyer, *J. Prakt. Chem.* **1886**, 33,393.
- 38 - A. Combes, *Bull.Soc.Chem.France*, **1888**, 49, 89
- 39 - M. COURAD and L. Limpach, *Ber*, **1888**, 21,523.
- 40 - L.Knorr, *Annalen.*, **1886**, 236, 69
- 41 - P. Friedlander, *Ber*, **1882**, 15, 2572.
- 42 - R. J. Olsen, *Tetrahedron Lett*, **1993**, 34, 5325.
- 43 - P. J. Campos, C. Q. Tan, J. M. Gonzalez and M. A. Rodriguez, *Tetrahedron Lett*, **1993**, 34, 5351.
- 44 - R.Sescharidi, m.sadessai, S.Betrabet, *Indian J.Chem.***1969**, 7,662.
- 45 - O.Meth-cohn, D.L.Taylor, *Tetrahedron lett.***1995**, 51, 1287.
- 46 - O.Meth-cohn, B.Narine, B.Tarnowski, *Tetrahedron lett.***1979**, 33, 3111.

- 47 - O.Meth-cohn, *Heterocycle*, **1993**, 35,539.
- 48 - O.Meth-cohn, B.Narine, B.Tarnowski, *J.Chem.Soc.perkintransI*.**1981**, 1520
- 49 - P.Stya, M.Gupta, R.Gupta, *Syn.letter*.**2000**, 8, 1115.
- 50 - F.Fadel, A.L.Titouani, M.Soufiaoui, H.Ajamay, A.Mazzeah, *Tetrahedron Lett*, **2004**, 45, 5905-5908.
- 51 - D.Subhas bose, R.Kishore kumar, *Tetrahedron Lett*, **2006**, 47,813.
- 52 - L. M. Hardwood, C. J. Moody, « *Experimental Organic Chemistry, principales and practice* », *Black well scientific publication, Oxford, London*, **1989**, 451-452.
- 53 - F.Moussauoi, A.Belfaiteh, A.Debache etS.Rhouati, *J. Soc.Alger. Chim.*, **2002**, 12, 74.
- 54 - a - M. North, *Synlett*, **1993**, 807-820.
 b- M. North, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2003**, 14, 807-820.
- 55 - R.J.H. Gregory, *Chem.Rev.***1999**, 99, 3649-3682.
- 56 - S. Matsubara, T. Takai, K. Utimoto, *Chem, Lett* .**1991**, 1447-1450.
- 57 - a - Y. Yang, D. Wang, *Synlett*, **1997**, 861-868.
 b - Y. Yang, D. Wang, *Synlett*, **1997**, 1379-1380.
- 58 - P. Saravanan, R.V. Anand, V.R .Singh, *Tetrahedron Lett*. **1998**, 39, 3823-3824.
- 59 - P.G. Gassman, J.J. Talley, *Tetrahedron Lett*.**1978**, 19, 3773-3776.
- 60 - W.J. Greenlee, D.G. Hanganer, *Tetrahedron Lett*.**1983**, 24, 4559-4560.
- 61 - G. Jenner, *Tetrahedron Lett*. **1999**, 40, 491-494.
- 62 - J.K. Whitesell, R. Apodaca, *Tetrahedron Lett*.**1996**, 37, 2525-2528.
- 63 - M. Cirini, F. Epifanio, M.C. Marcotulio, O. Rosati, M. Rossi, *Synlett*. **1999**, 315-316.
- 64 - a - DIELS-ALDER reaction: T.P. Loh, j. Pei, M. Lin, *Chem.Commun*. **1996**, 2315-2316.
 b-ALDOL reaction: T.P. Loh, j. Pei, G.Q. Cao, *Chem.Commun*. **1996**, 1819-1820.
 C - S.Kobayashi, T.Busujima, S. Nagayama, *Tetrahedron Lett*.**1998**, 39, 1579-1582;
 d -T.P. Loh, L.L. Wei, *Tetrahedron Lett*.**1998**, 39, 323-326.
 e - FRIDEL-CRAFT reaction: J.S. Yadav, S. Abraham, B.V. S.Reddy, G. Sabitha, *Synthesis*. **2001**, 2165-2168.
 f - AZIRIDIATION: S. Sengupta, S. Mondal, *Tetrahedron Lett*. **2000**, 41, 6245-6248.
 g - ALLYLATION reaction: T. Miyai, K. Inave, M. Yasuda, A. Baba, *Synlett*. **1997**, 699-700.
- 65 - a - DITHIOACETALISATION: M.A. Ceschi, L: de Aranjó Felix, C. Peppe, *Tetrahedron Lett*.**2000**, 41, 9695-9699.

- b -TANDEN NULLEOPHILIC ADDITION : M. Bandini, P.G. Cozzi, M.Giacomini, P. Melchiorre, S. Selva, A. Umani-Ronchi, *J.Org.Chem.* **2002**, 67, 3700-3704.
- 66** - a - REARRANGEMENT OF HOMOALLYLIC ALCOHOLS: T.P.Loh, K.T.Tan, Q.Y. Hu, *Angew.Chem.Int.Ed.* **2001**, 40, 2921-2922.
- b - CYCLIZATION: .P. Loh, Q.Y. Hu, K.T. Tan, H.S. Cheng, *Org.Lett.***2001**, 3, 2669-2672.
- 67** -T. Sugai, H. Kakeya, H. Ohta, *J.Org.Chem.* **1990**, 55, 4643-4647.
- 68** - F. Effenberger, J. Roos, *Tetrahedron: Asymmetry.* **2000**, 11, 1085-1095.
- 69** - a) R.F.C. Brown, W.R. Jackson, T.D. McCarty, *Tetrahedron: Asymmetry.***1993**, 4, 205-206.
- b) R.F.C. Brown, A. C. Donohue, W.R. Jackson, T.D. McCarty, *Tetrahedron.* **1994**, 50, 13739-13752.
- c) R.F.C. Brown, W.R. Jackson, T.D. McCarty, *Tetrahedron: Asymmetry.***1993**, 4, 2149-2150
- 70** - D. Sawada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.***2000**, 122, 10521-10532.
- 71** - a- K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M.Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9908-9909.
- b- K. Yabu, S. Masumoto, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki, *Heterocycles* **2003**, 59, 369-385.
- 72** - S. Masumoto, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8647-8651.
- 73** - M. T. Reetz, F. Kunisch, P. Heitmann, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 27, 4721-4724.
- 74** - M. Hayashi, T.Matsuda, N. Oguni, *J.chem.Soc.Perkin Trans.1*, **1992**, 3135-3140.
- 75** - M. Hayashi, Y.Miyamoto, T. Inoue, N. Oguni, *J.chem.Soc.chem. Commun.* **1991**, 1752-1753.
- 76** - J. Yaozhong, Z. Xiangge, H. Wenham, L. Zhi, M. Aiqiao, *Tetrahedron: Asymmetry.***1995**, 6, 2915-2916.
- 77** - a- L. Z. Flores-Lopéz, M. Parra-Hake, R. Somanathan, P. J. Walsh, *Organometallics* **2000**, 19, 2153-2160.
- b -A. Gama, L. Z. Flores-Lopéz, G. Aguirre, M. Parra-Hake, R. Somanathan, P. J. Walsh, *Tetrahedron: Asymmetry.***2002**, 13, 149-154.
- 78** - J.-S. You, H.-M. Gau, M. C. K. Choi, *Chem.Commun.***2000**, 1963-1964.
- 79** - W. Pan, X. Feng, L. Gong, W. Hu, Z. Li, A. Mi, Y. Jiang, *Synlett* **1996**, 337-338.

- 80** - Y. Jiang, L. Gong, X. Feng, W. Hu, W. Pan, Z. Li, A. Mi, *Tetrahedron* **1997**, 53, 14327-14338.
- 81** - Y. Belokon, N. Ikonnikov, M. Moskalenko, M. North, S. Orlova, V. Tararov, L. Yashkina, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 851-855.
- 82** - Y. Belokon, M. Flego, N.S. Ikonnikov, M. Moskalenko, M. North, C. Orizu, V. Tararov, M. Tasinazzo, , *J.chem.Soc.Perkin Trans.1* **1997**, 1293-1295.
- 83** - Y. N. Belokon, L. V. Yashkina, M. A. Moskalenko, A. A. Chesnokov, V. S. Kublitsky, N. S. Ikonnikov, S. A. Orlova, V. I. Tararov, M. North, *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46, 1936-1938.
- 84** - Y. N. Belokon, S. Caveda-Cepas, B. Green, N. S. Ikonnikov, V. N. Khrustalev, V. S. Larichev, M. A. Moscalenko, M. North, C. Orizu, V. I. Tararov, M. Tasinazzo, G. I. Timofeeva, L. V. Yashkina, *J.Am.chem.Soc.* **1999**, 121, 3968-3973.
- 85** - M. T. Reetz, S. -H. Kyung, C. Bolm, T. Zierke, *Chem. Ind.* **1986**,824.
- 86** - M. Mori, H. Imam, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6229-6232.
- 87** - C. Bolm, P. Muller, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1625-1628.
- 88** - C. Bolm, P. Muller, K. Harms, *Acta Chem. Scand.* **1996**, 05, 305-315.
- 89** -J.-M. Brunel, O. Legrand, G. Buono, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1979-1984.
- 90** - Z.-H. Yang, Z.-H. Zhou, L.-X. Wang, K.-Y. Li, Q.-L. Zhou, C.-C. Tang, *synth. Commun.* **2002**, 32, 2751-2756.
- 91** - a - Y. N. Belokon, M. North, T. Parsons, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1617-1619.
b - Y. N. Belokon, B. Green, N. S. Ikonnikov, M. North, t. parsons, V. I. Tararov, *Tetrahedron* **2001**, 57, 771-779.
- 92** - E. J. Corey, Z. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4001-4004.
- 93** -Y. Hamashima, D. Sawada, N Hogami, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2001**, 57, 805-814
- 94** - M. Wada, T. Takahashi, T. Domae, T. Fukuma, N. Miyoshi, K. Smith, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3939-3946
- 95** - I. P. Holmes, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7453-7456.
- 96** - I. P. Holmes, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7457-7460.
- 97** - Auvin-Guette,C.; Rebuffat, S.; Prigent, Y.; Bodo, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2170.
- 98** - D.R. Gehlert, D.J. Goldstein, P.A. Hipskind, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, **1999**, 201.
- 99** - *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 181-201.

- 100** - C.W. Johannes, M.S. Visser, G.S. Weatherhead, A.H.Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 8340.
- 101** - Wu, S, Takeya, R.; Eto, M.; Tomizawa, C. *J. J. Pestic. Sci.* **1987**, 12,221.
- 102** - Peper, V. Martens, *J. Chem. Ber.* **1996**,129, 691.
- 103** - Ghosh, A. K.; Onishi, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2527.
- 104** - Ghosh, A.K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1998**, 9, 1
- 105** - S.A.Soliman, H.Abdine, S.El-Nenaey, *Austral. J. Chem.*, **1975**, 28,49.
- 106** - L.Neelakantan, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 2256.
- 107** - J.T.Y.Kauhaluoma, C.W.Harwig, P.Wentworth, K.D.Janda, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2269.
- 108**- a) P.Somfai, H.M.He, D.Tanner, *Tetrahedron Lett*, **1991**, 32, 283.
b) D.Tanner, H.M.He, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 6079.
- 109**- a) A.Pfaltz, *Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, 339.
b) O.Reiser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 547 .
c) D.A.Evans, M.M.Faul, M.T.Bilodeau, B.A.Anderson, D.M.Barnes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 5328 .
d) D.A.Evans, S.J.Miller, T.Lectka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 6460.
- 110**- a) M.G.Burnett, V.Mckee, S.M.Nelson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1981**, 1492 .
b) S.E.Denmark, N.Nakajima, O.J.C.Nicaise, A.M.Faucher, J.P.Edwards, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4884.
- 111**- C.Bolm, K.Weickhardt, M.Zehnder, T.Ranff, *Chem. Ber.*, **1991**, 124, 1173.
- 112**- a) A.I.Meyers, D.R.Williams, M.Druelinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 3032.
b) A.I.Meyers, D.R.Williams, S.White, G.W.Erickson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3088.
- 113**- a) A.G.Myers, B.H.Yang, H.Chen, J.L.Gleason, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 9361.
b) K.Ruck, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 433.
- 114**- R.S.Brinkmeyer, V.M.Kapoor, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8341.
- 115**- a) I.Jacquet, J.P.Vigneron, *Tetrahedron Lett*, **1974**, 2065.
b) J.P.Vigneron, I.Jacquet, *Tetrahedron*, **1976**, 32, 939.
- 116**- a) P.A.S.Smith, D.R.Baer, *Org. React.*, **1960**, 11, 157.
b) I.Okada, K.Ichimura, R.Sudo, *Bull. Chem. Chem. Soc. Jpn*, **1970**, 43, 1185.
c) J.March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions Mechanisms and Structure*, 3rd ed New York: Wiley, **1985**.
- 117**- A.Fürstner, *Synthesis*, **1989**, 571.

- 118- K.Soai, Y.Kawase, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 781.
- 119- K.Soai, A.Oshio, T.Saito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 811.
- 120- a) R.J.Lefkowitz, *Ann. Rep. Med. Chem.*, **1980**, 15, 217.
b) W.H.Frushman, *New Engl. J. Med.*, **1981**, 305. 500.
- 121- E.J.Corey, J.O.Link, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 442.
- 122- S. Miyano, L.D.L.Lu, S.M.Viti, K.B.Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3608.
- 123- H.Konzett, *Arch. Exp. Pathos. Pharmacol.*, **1940**, 197, 27.
- 124- Dainippon Pharmaceutical Co, US-5817689.
- 125- a) Hokuriku Pharmaceutical, DE-2244737.
b) Drugs Today. **1982**, 18, 238-240.
- 126- a) Eur. J. Clin. Pharmacol. **1986**, 29, 619-623.
b) Molec. Pharmacol. **1982**, 22, 109-115.
- 127- a) P.Duchene-Marullaz, G.Rispat, J.P.Perriere, *Therapie*, **1971**, 26, 155.
b) S.Sakuraba, N.Nakajima, K.Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 1457.
- 128- a) *J. Am. Coll. Cardiol.* **1992**, 19, Abst. 912-21.
b) *Geneva Pharmaceuticals*, US-6201153.
- 129- P.L.Chien, C.C.Cheng, *journal of medicinal chemistry*, **1976**, 19, 1
- 130- Biotie Therapies Corp., WO-0202090.
- 131- a) *Tetrahedron*. **2001**, 57, 1849-1855.
b) Sanofi, US-4707497.
- 132- P.R.Carlier, M.M.C.Lo, P.C.K.Lo, E.Richelton, M.Tatsumi, I.J.Reynolds, T.A.Sharma, *BioMed. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 487.
- 133- D. Lamarre, G. croteau, E. Wandrop, L. Bourgon, D. Thibeault, C. Clouette, M. Vaillancourt, E. Cohen, C. Pargelis, C. Yoakim, P. Anderson, *Antimicrobiol Agent & Chemotherapy*, **1997**, 41, 965.
- 134- Merrell Pharmaceuticals, WO-9602499.
- 135- a) T.Shioiri, Y.Hamada, *Heterocycles*, **1988**, 27, 1035 .
b) J.R.Huff, *J. Med. Chem.*, **1991**, 8, 2305.
c) K.Hattori, H.Yamamoto, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 2785.
d) H.Shao, M.Goodman, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2582.
- 136- a) R.M.Devant, H.E.Radunz, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2307 .
b) J.Maibaum, D.H.Rich, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 869.
- 137- H.Umezawa, T.Aoyagi, H.Morishima, M.Matsuzaki, M.Hamada, T.Takeuchi, *J. Antibiotics*, **1970**, 23, 259.

- 138- a) P. Kraft, J. A. Bajgrowicz, C. Denis, G. Fraⁿter, *Angew. Chem.* 2000, 112, 3106;
Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 2980.
- b) K. Bauer, D. Garbe, H. Surgburg, –Common Fragrance and Flavor Materials^x ,
Wiley-VCH, Weinheim, 1997.
- 139- Y. Yang, D. Wahler, J. L. Reymond, *Helvetica Chimica Acta*, **2003**, 86, 2928-2936
- 140- T. Ollevier, G. Lavie-Compin, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7891.
- 141- L. Rajender Reddy, M. Arjun Reddy, N. Bhanumathi, K. Rama Rao, *Synthesis*, 2001,
831.
- 142- S. Chandrasekhar, T. Ramachandar, S. Jaya Prakash, *Synthesis* , 2000, 1817.
- 143- X.-L. Fu, S.-H. Wu, *Synth. Commun.* 1997, 27, 1677.
- 144- S. Rampalli, S.S. Chandhari, K. G. Akamanchi, *Synthesis*, 2000, 78.
- 145- G. Sekar, V.K. Singh, *J. Org. Chem.* 1999, 64 , 287.
- 146- H. Sharghi, H. Eshghi, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 913
- 147- H. Eshghi et al, *Journal of the Iranian Chemical Society*, **2005**, 2(2), 155-160.
- 148- S. K. Kang, J. D. Ha , H. G. Cheon, J. K. Choi, C. S. Hong, E. K. Yum, *Bull. Korean
Chem. Soc.*, **2003**, 24 (9), 1381-1384.
- 149- B. V. Subba, S. Abraham, J. S. Yadav, *Green Chrmistry*, **1999**, 251-252.
- 150- B. C. Ranu, A. Sakkar, K. G. Sakkar, K. Ghosh, *J. Indian. Chem. Soc.*, **1998**, 75, 690-
694.
- 151- R. M. Moreno, M. Rosol, A. Moyano, *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, 17, 1089-1103.
- 152- Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 915–945.
- 153- Evans, D. A.; Carroll, G. L.; Truesdale, L. K. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 914–917.
- 154- D. A. Evans, L. K. Truesdale, *Tetrahedron. Lett.* **1973**, 4929.
- 155- Noyori, R. *Asumetric Catalysis In Organic Synthésis*; John Wiley and Sons: New
York, **1994**.
- 156- G. Zhu, A. L. Casalnuovo, X. Zhang, *J. Org. Chem*, **1998**, 63, 8100-81001
- 157- L. H. Amundsen and L. S. Nelson, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 242.
- 158- *Journal of Organic Chemistry*, 69(20), 6548-6555; **2004**.



*Conclusion
Générale*

Conclusion générale

Dans ce présent travail, nous avons montré l'importance des produits naturels et particulièrement ceux ayant comme motif structural le noyau quinoléique.

Nous avons montré leurs activités biologiques dans le domaine médical et leurs utilisations dans l'industrie des agro-alimentaires et dans le domaine des cosmétiques. Et puis nous avons présenté leurs méthodes principales de synthèse.

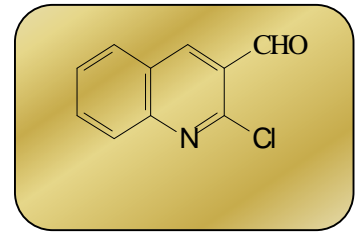
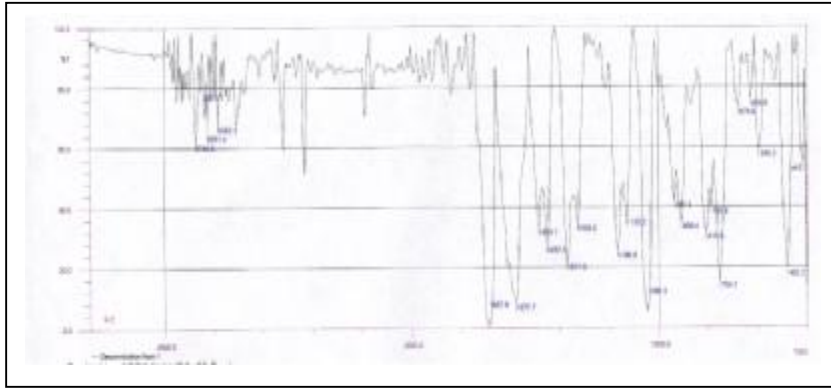
L'objectif de notre travail établi par le laboratoire consiste à synthétiser des substances ayant une éventuelle activité biologique ; les β -aminoalcools a noyau quinoléique.

Premièrement, nous avons préparé sept (07) dérivés 2-chloro-3-formylquinoléine, par action du réactif de Vils Meier sur les dérivés acétanilides.

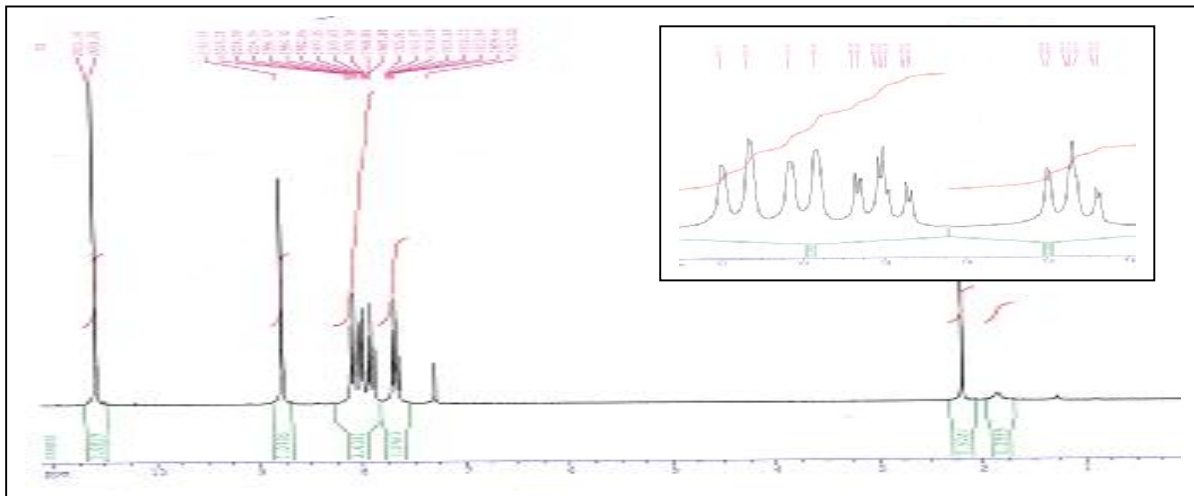
Dans un deuxième lieu, nous avons préparé huit (08) composés cyanohydrines silylées quinoléiques par réaction du cyanure de tertio-butyle diméthyle silyle en présence de tribromure d'Indium avec les dérivés de la quinoléine.

En dernier lieu, nous avons essayé d'obtenir le β -aminoalcool par réduction de la cyanohydrine silylée correspondante au moyen de NaBH_4 dans le Méthanol. Après analyse en RMN ^1H on constate que le spectre correspond au β -aminocétone.

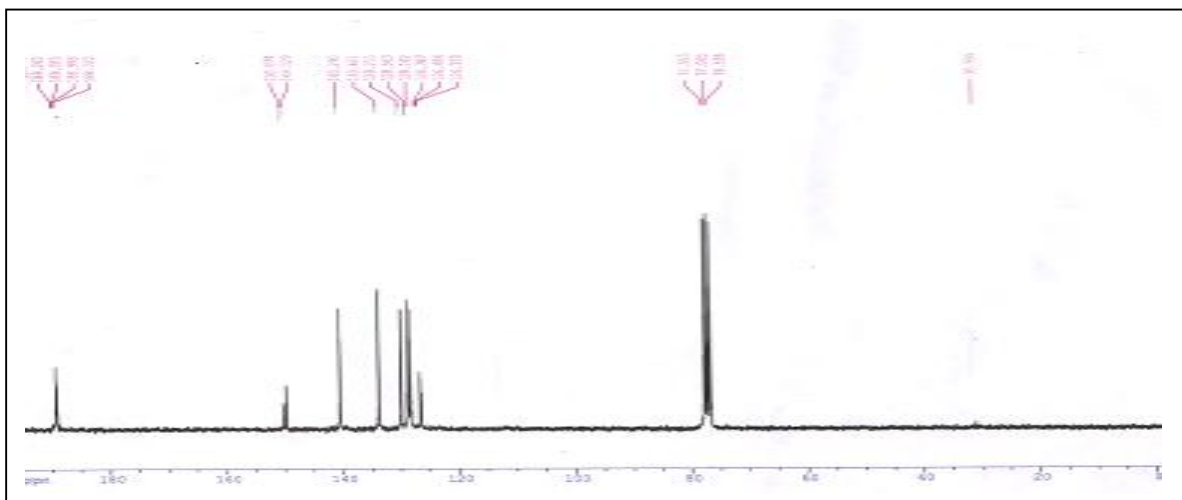
Les résultats de nos travaux ouvrent d'intéressantes perspectives dans le domaine de la synthèse de molécules actives et en particulier les dérivés cyanohydrines silylées ayant un squelette quinoléique qui constituent une classe de composés intermédiaires pour préparer des molécules à activité biologique potentielle.



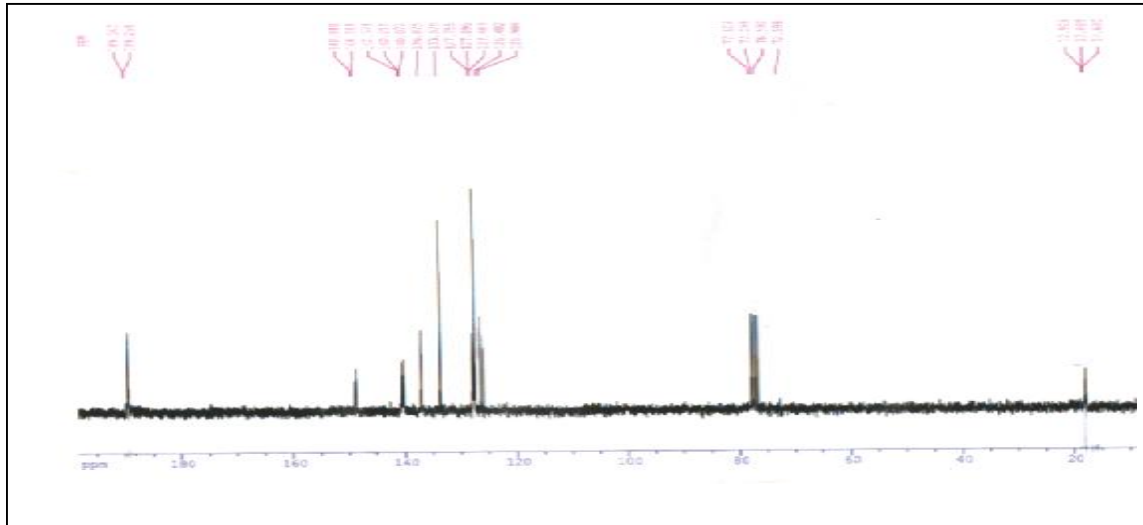
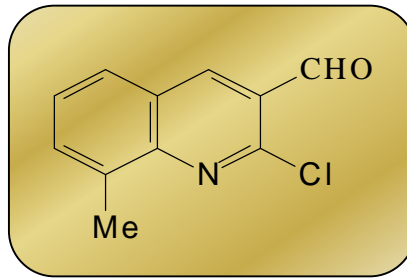
Spectre IR du composé



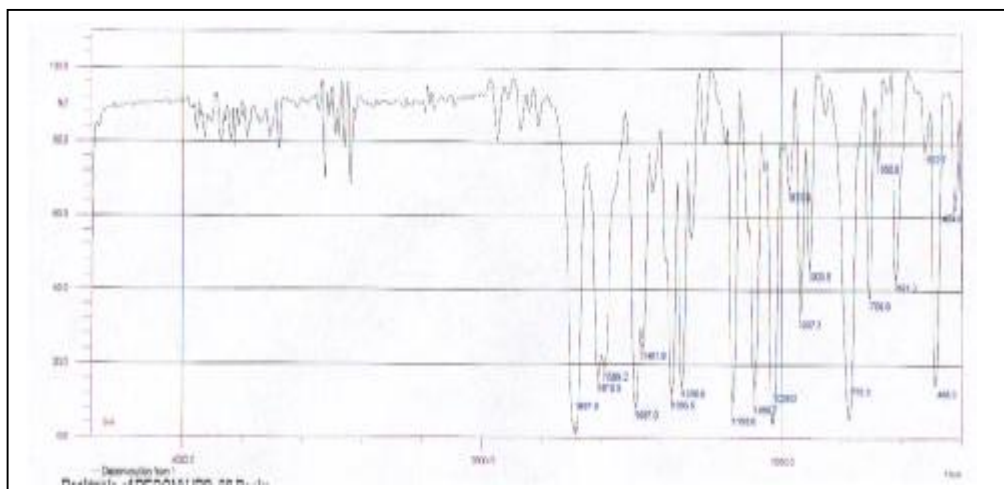
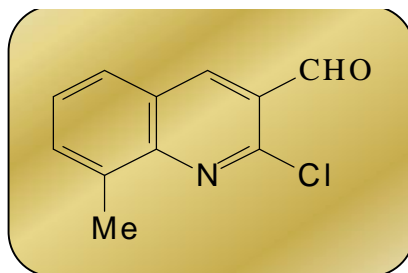
Spectre RMN¹H du composé



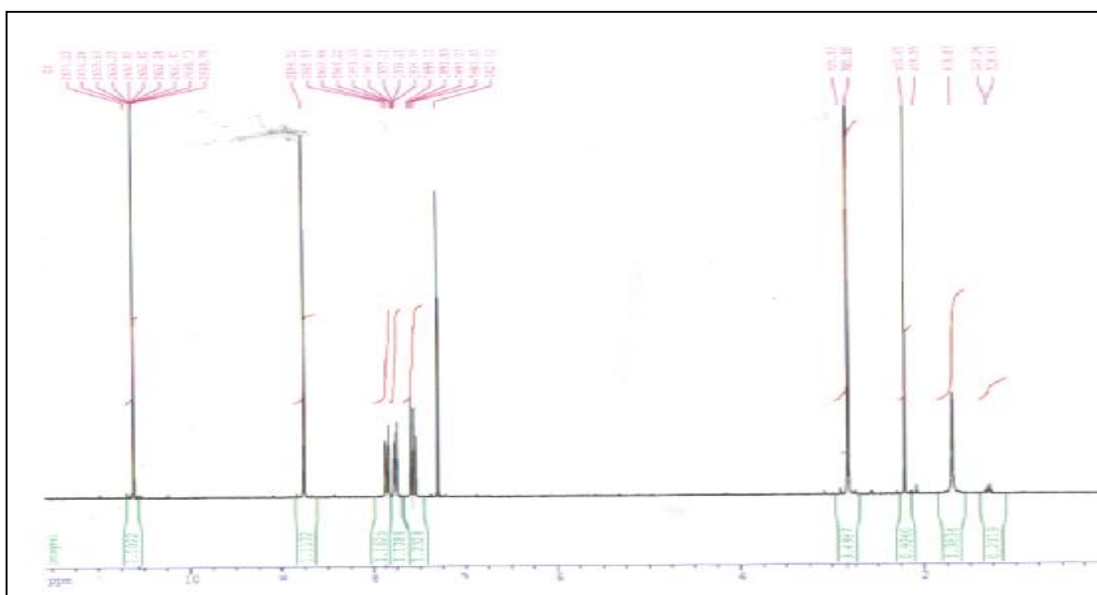
Spectre RMN¹³C du composé



Spectre RMN¹³C du composé

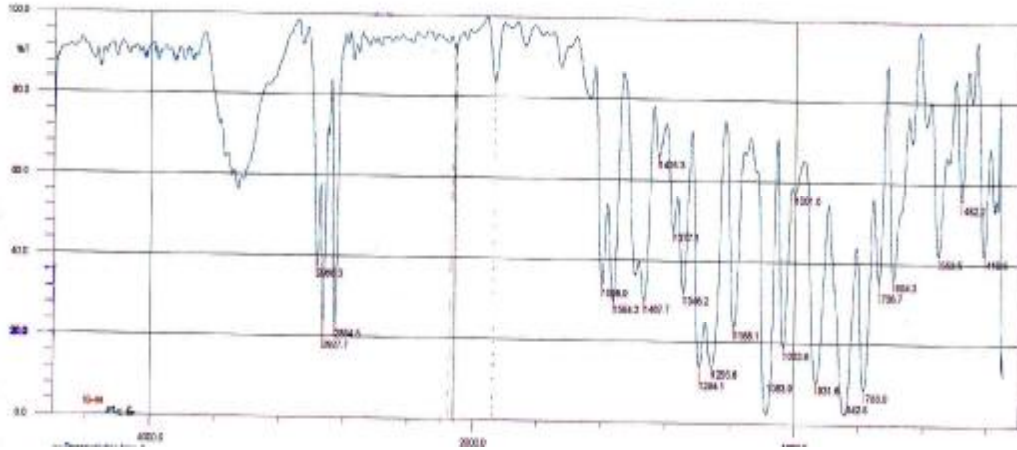
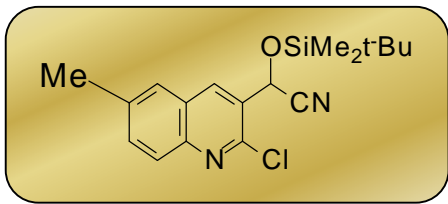


Spectre IR du composé

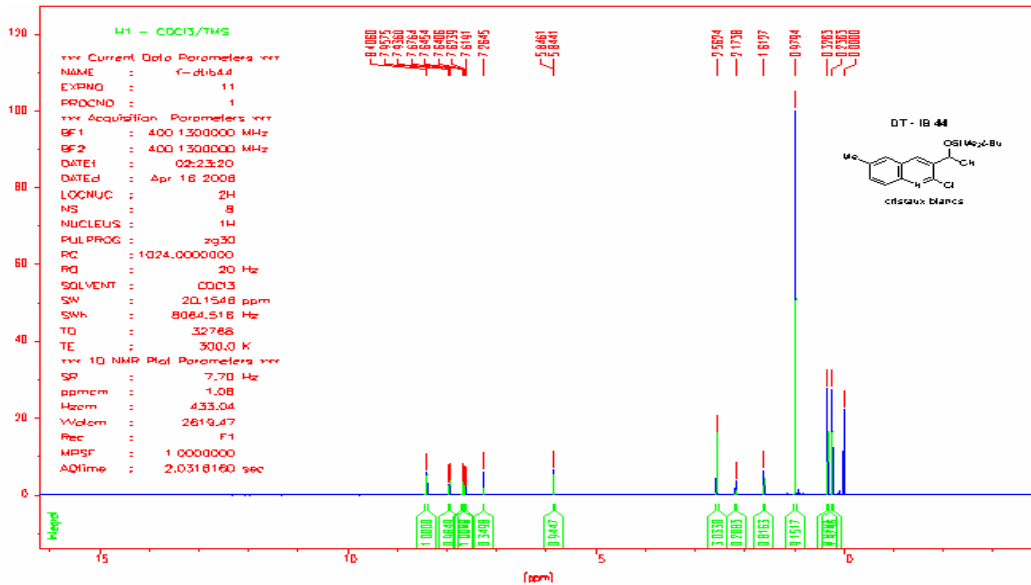


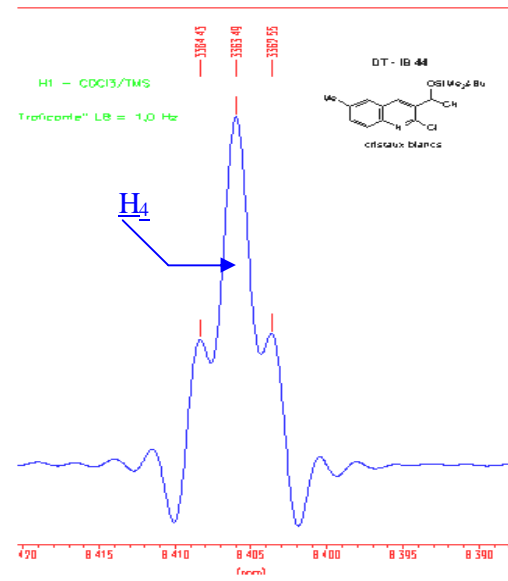
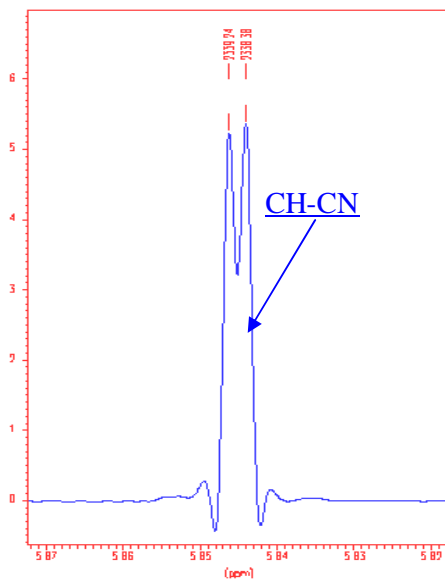
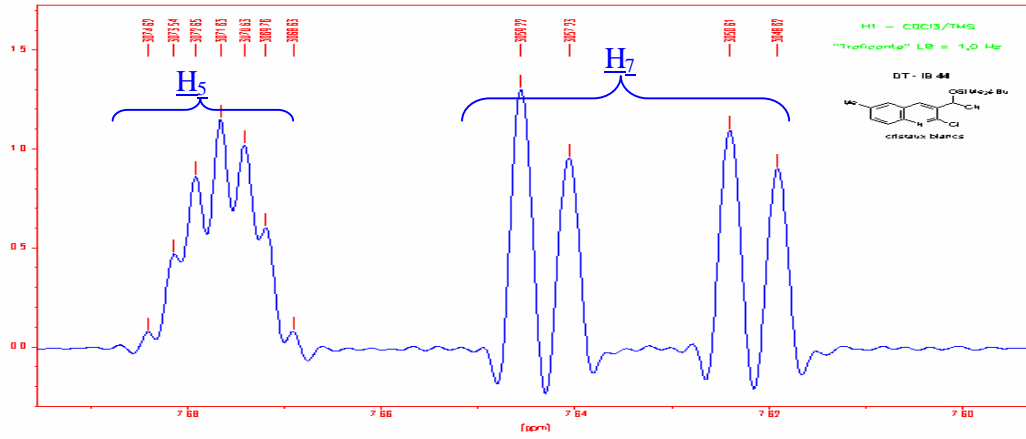
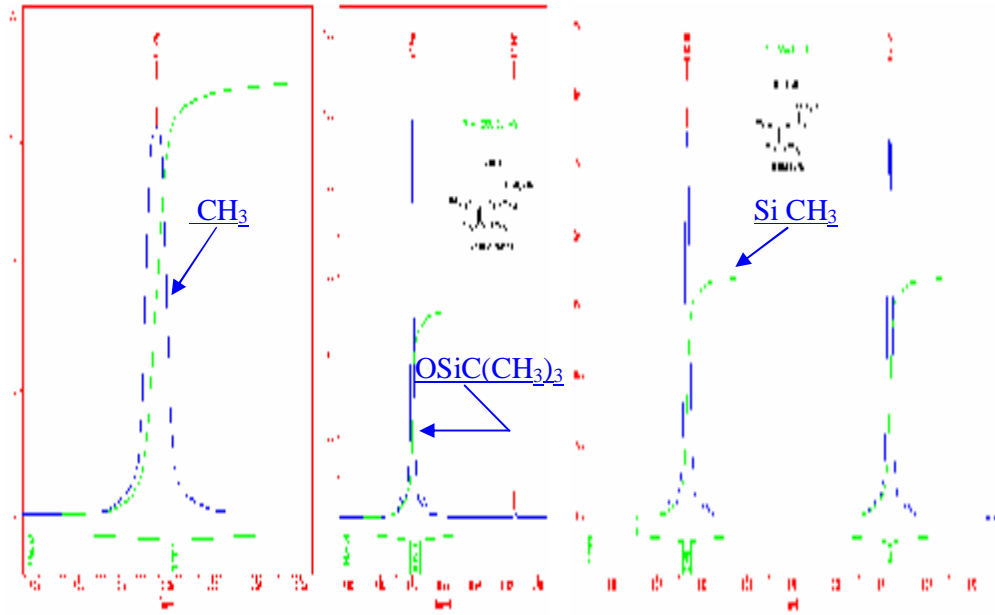
Spectre RMN¹H du composé

Spectre IR du composé

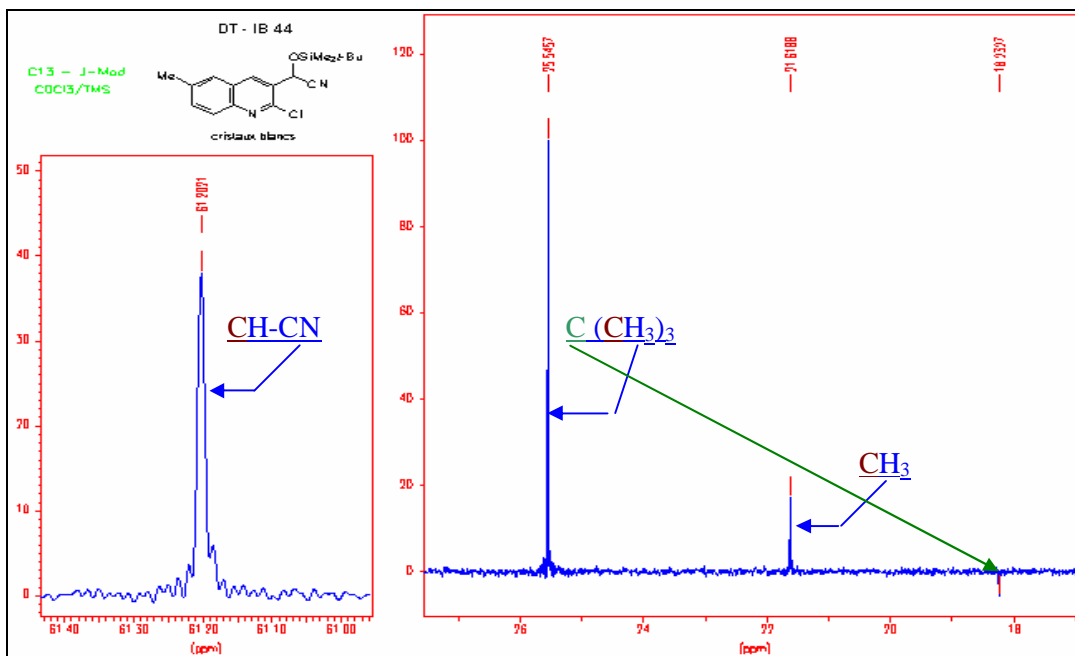
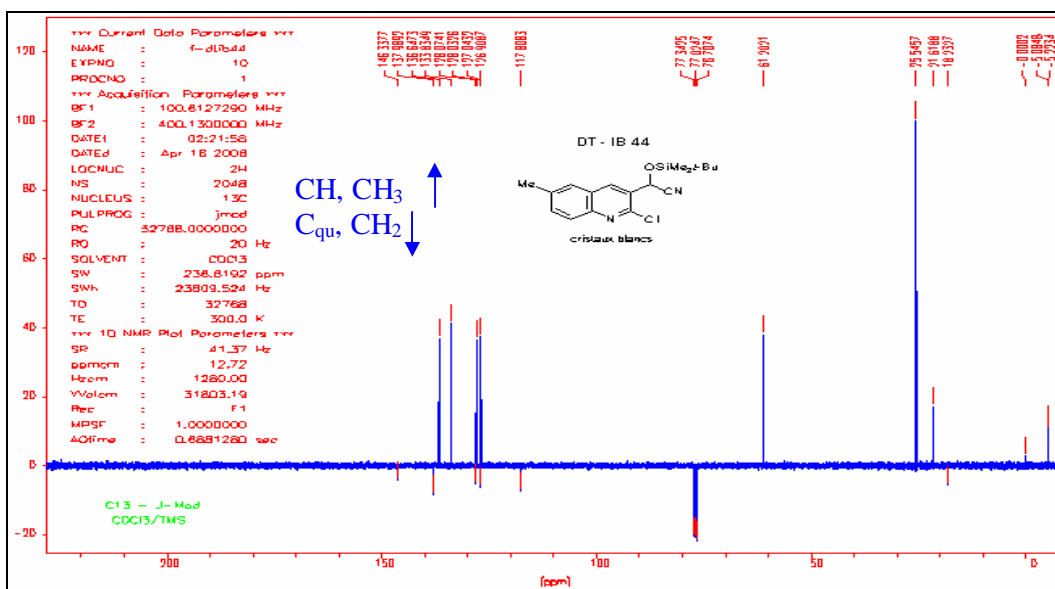


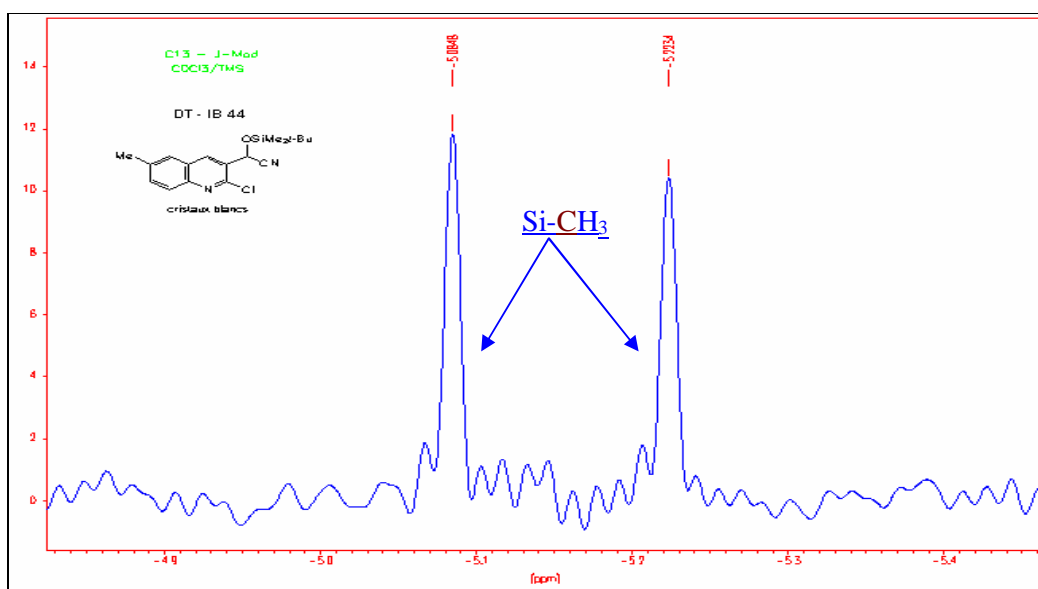
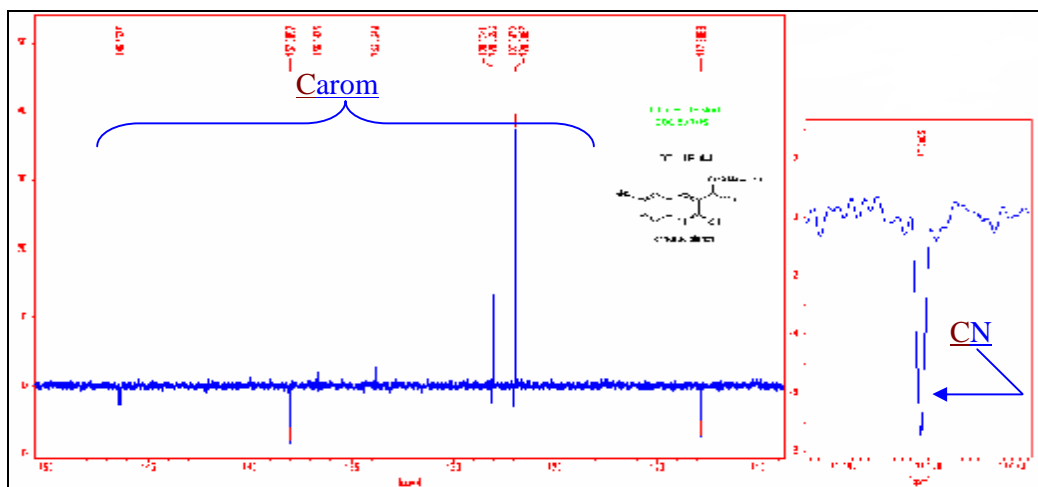
Spectre RMN¹H du composé



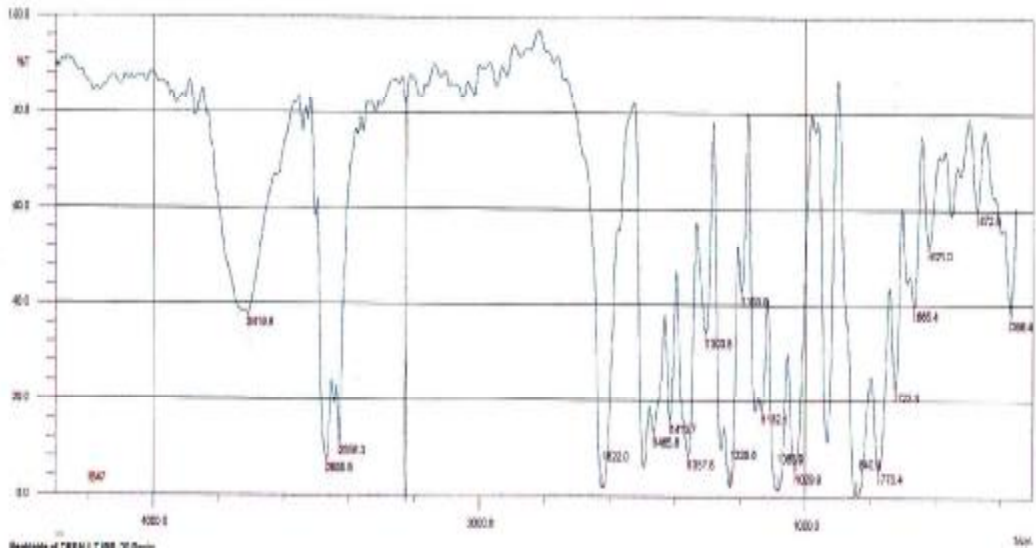
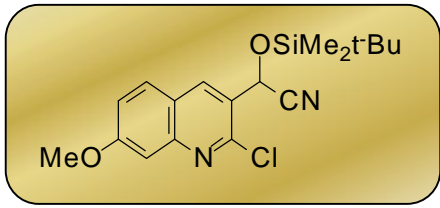


Spectre RMN¹³C du composé

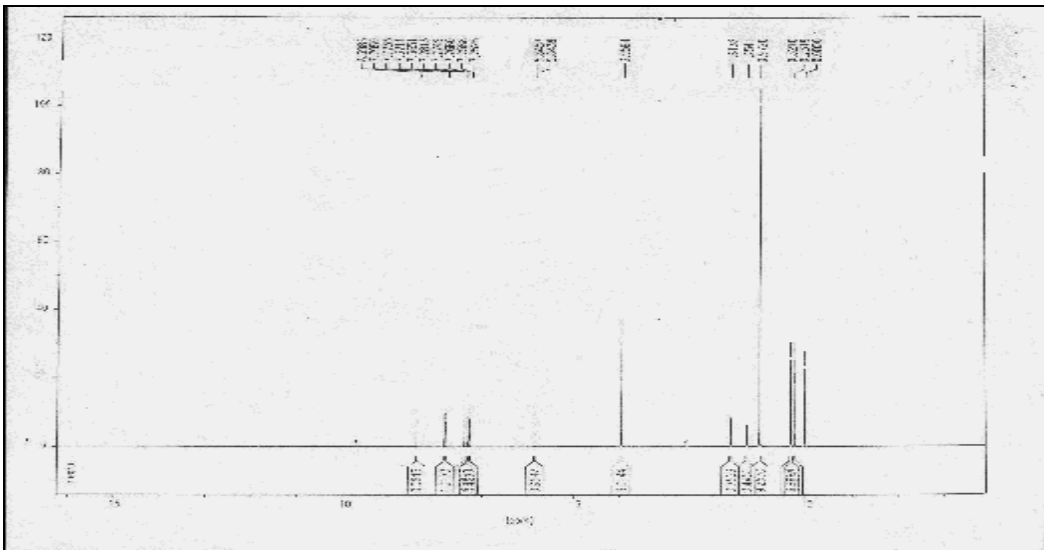


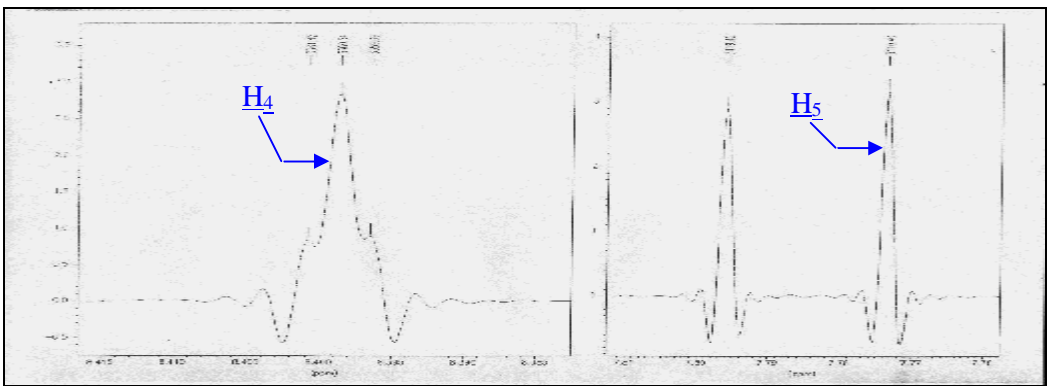
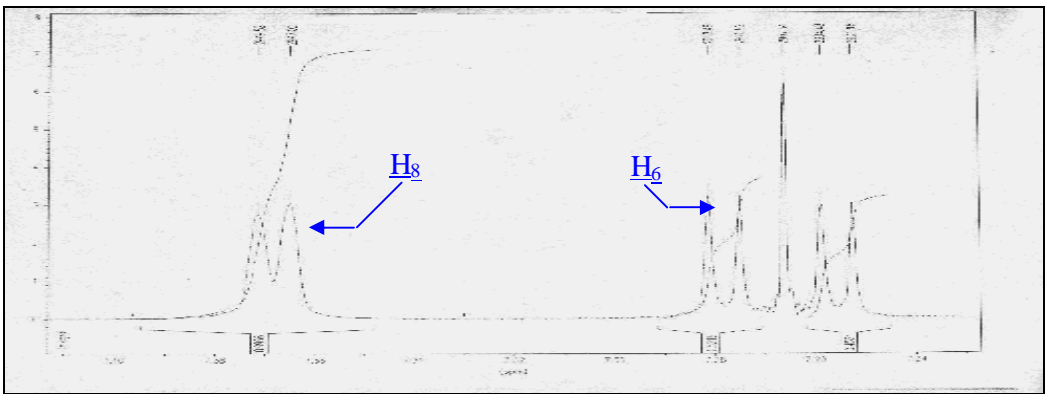
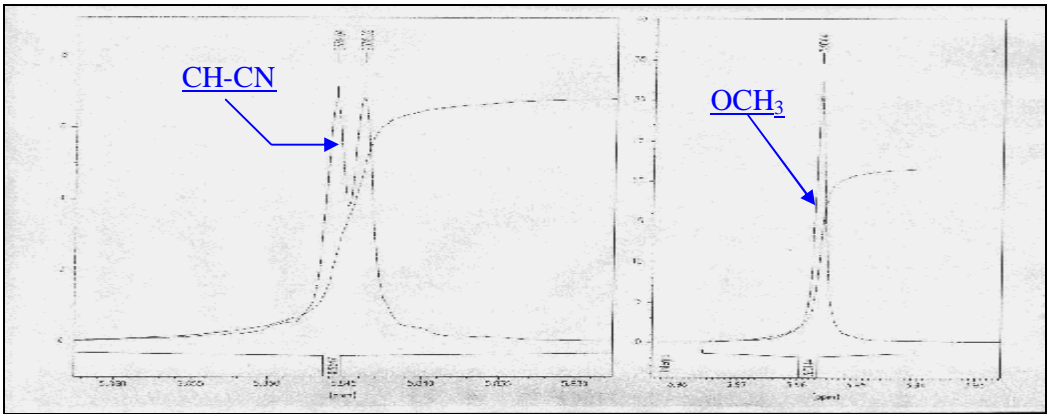
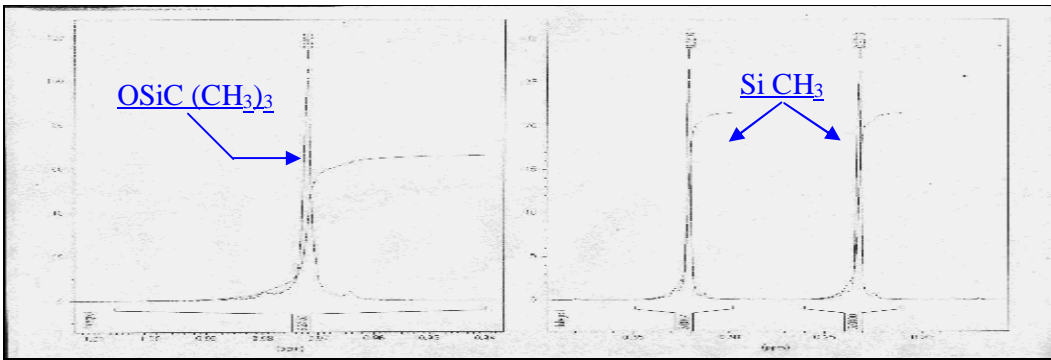


Spectre IR du composé

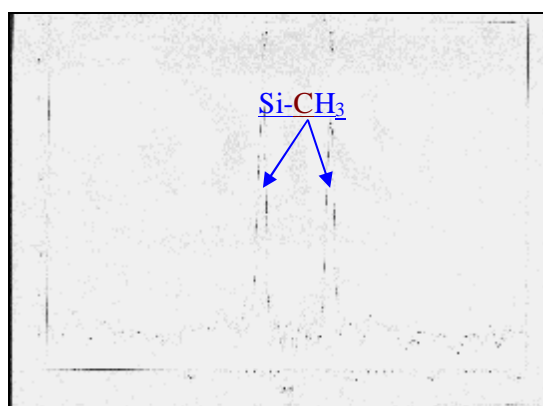
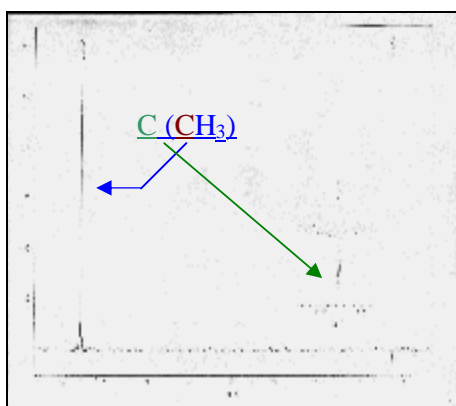
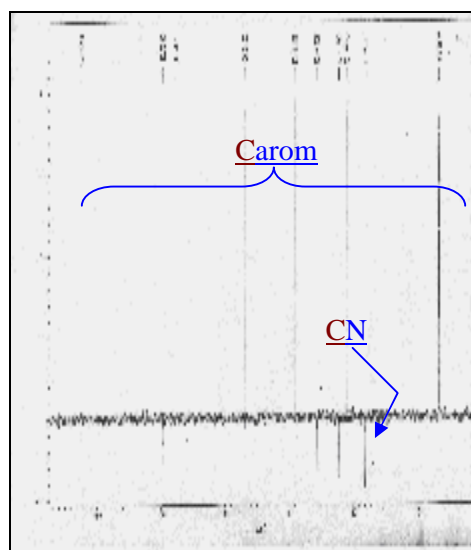
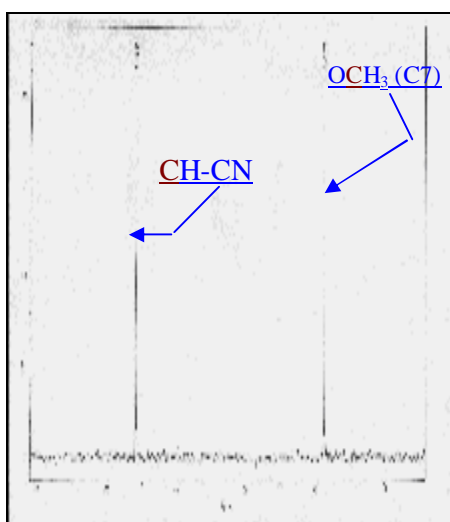
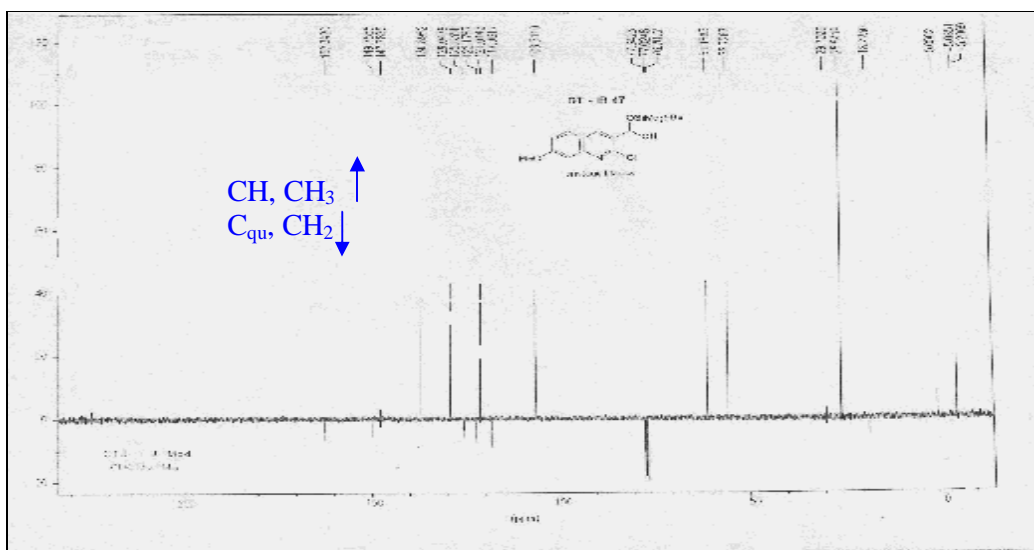


Spectre RMN¹H du composé

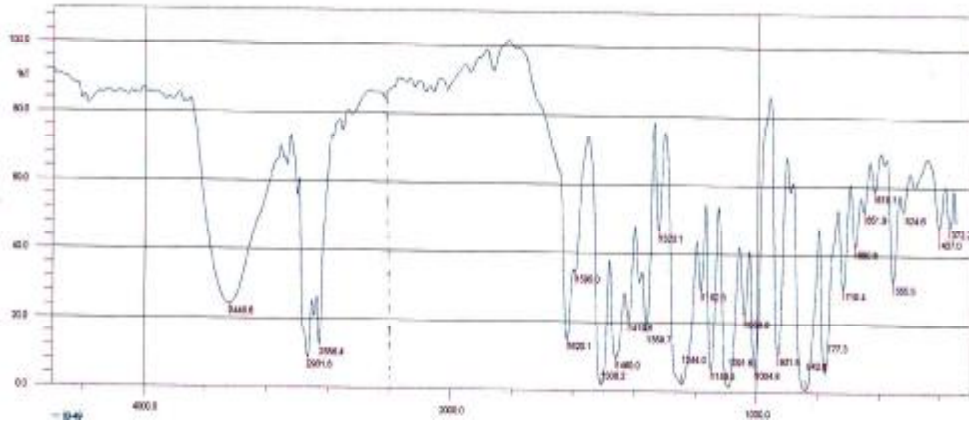
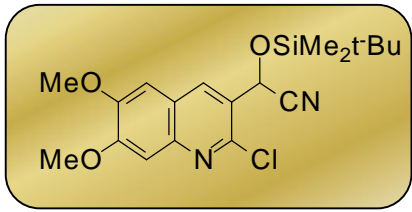




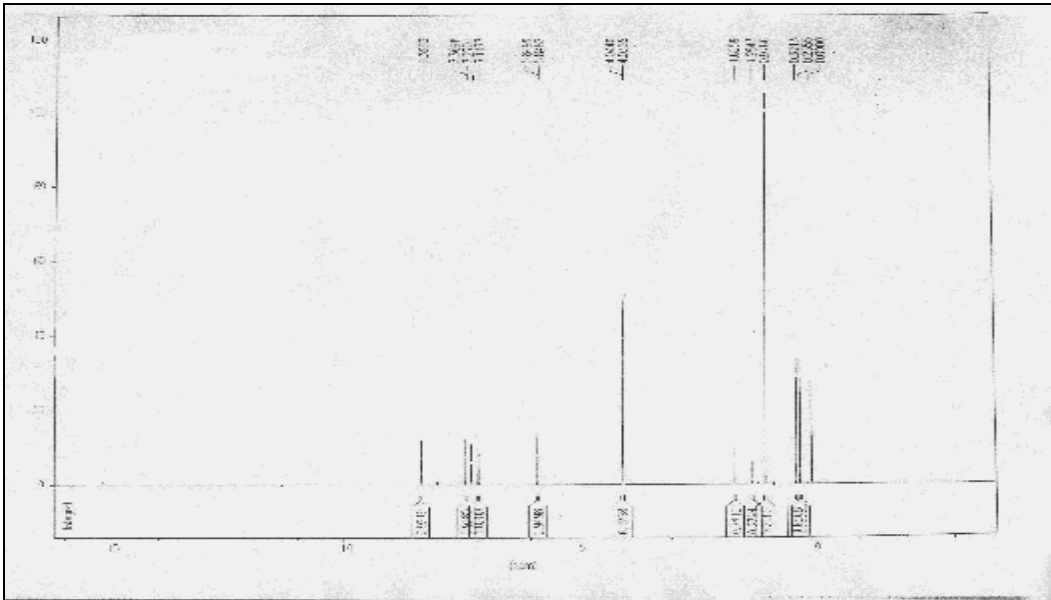
Spectre RMN¹³C du composé

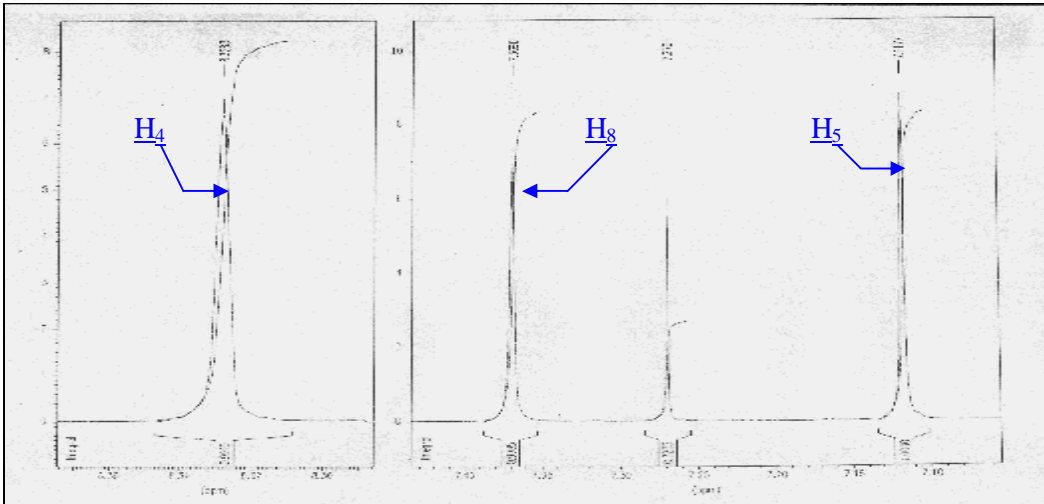
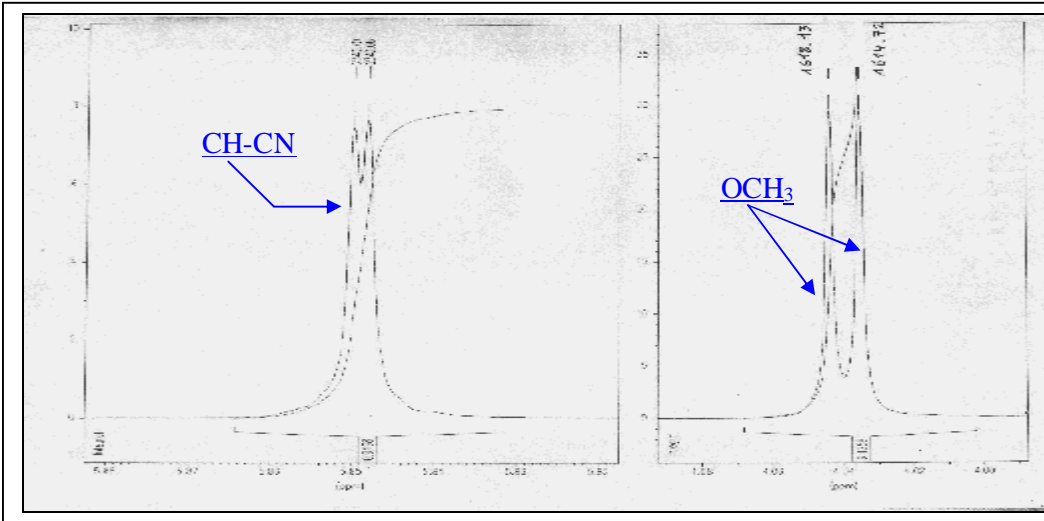
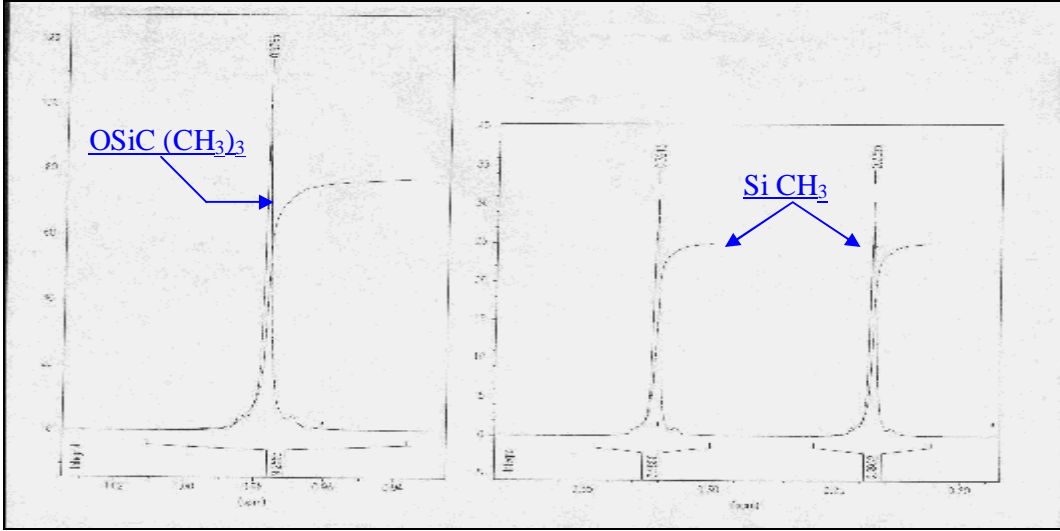


Spectre IR du composé

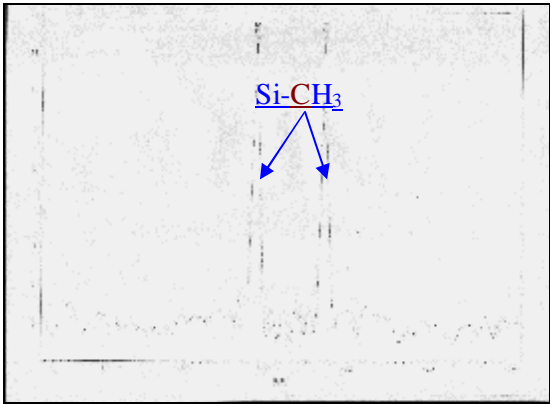
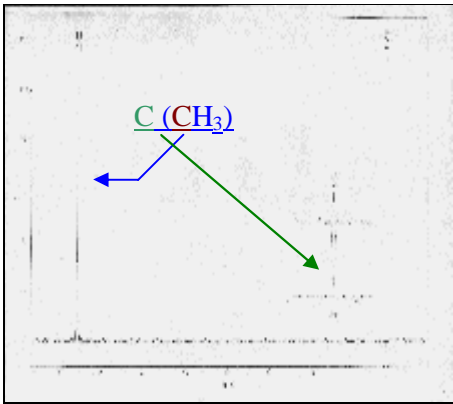
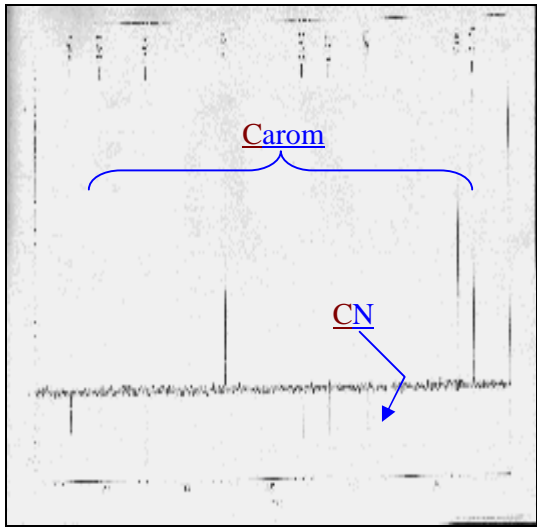
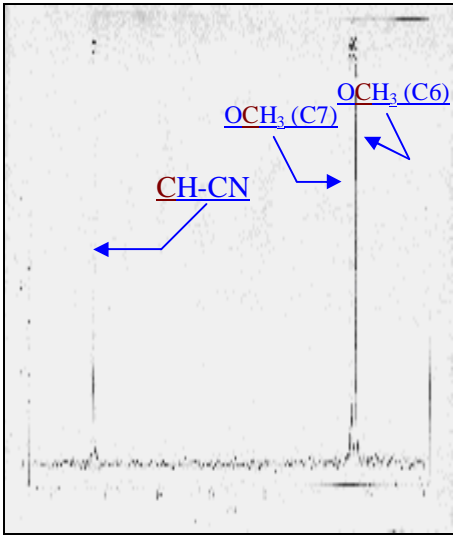
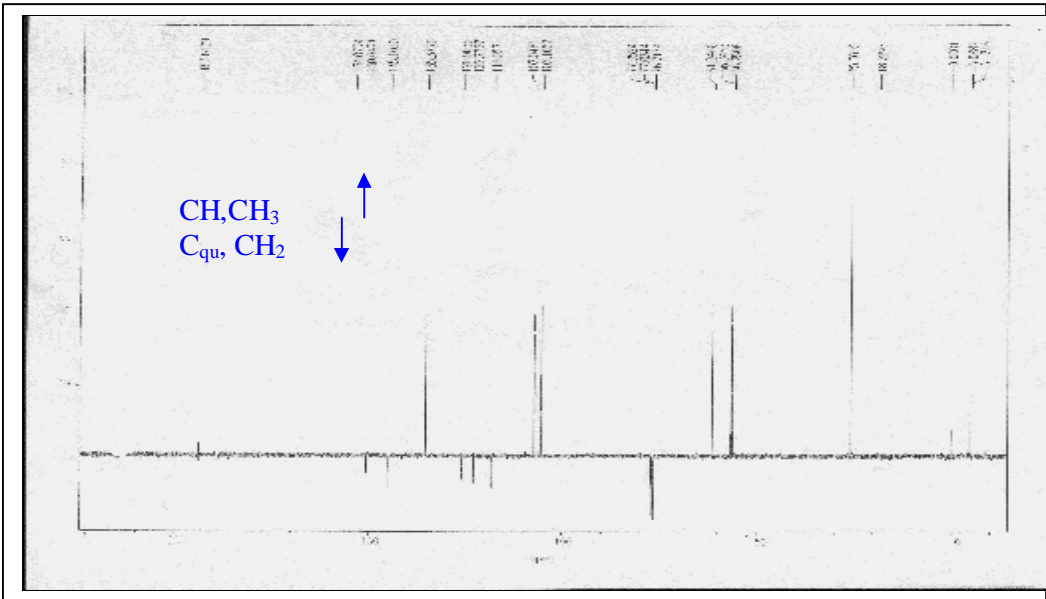


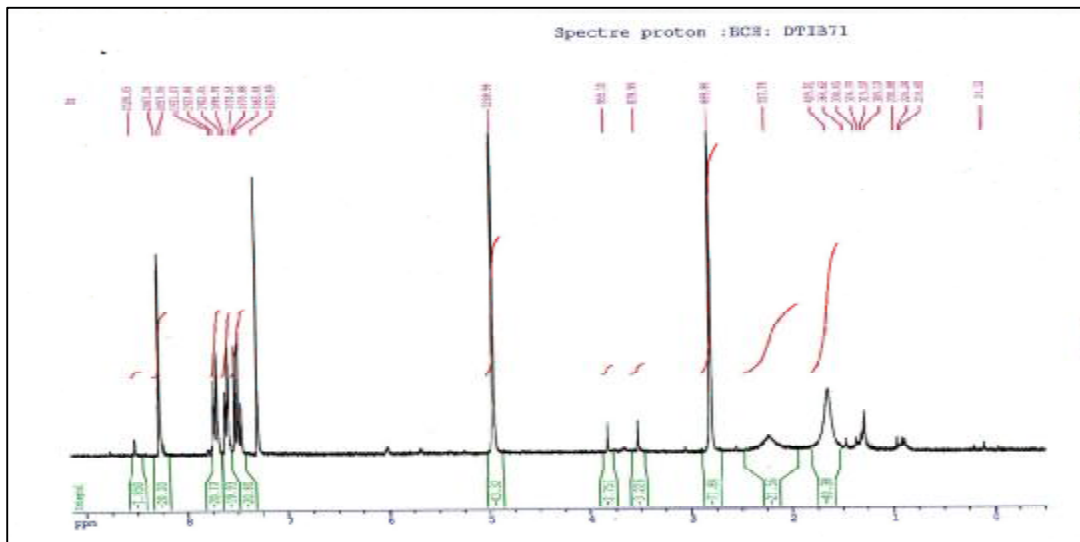
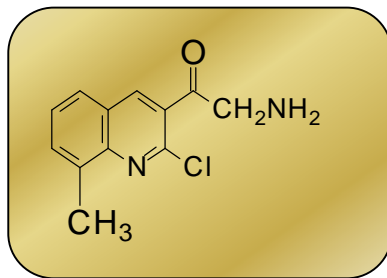
Spectre RMN¹H du composé



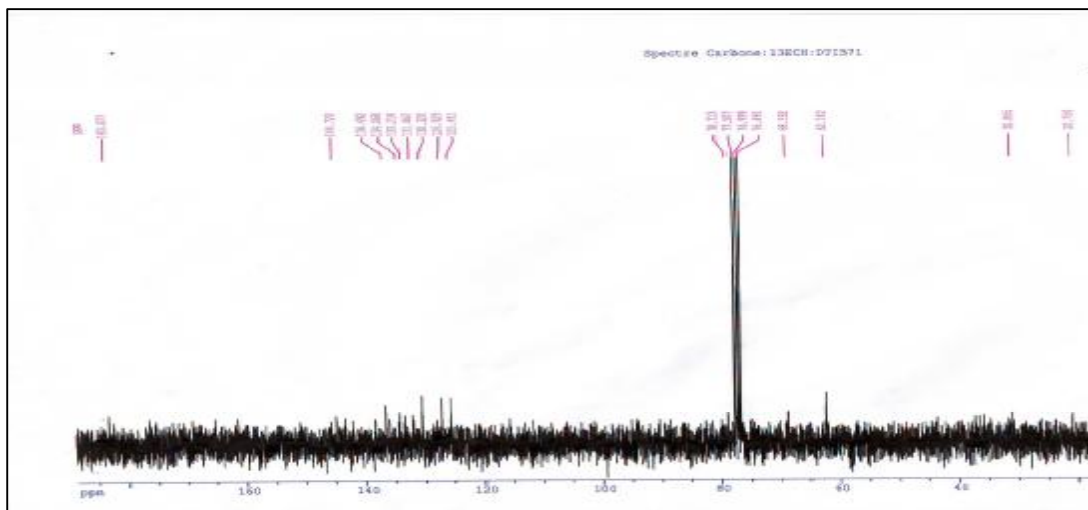


Spectre RMN¹³C du composé





Spectre RMN¹H du composé



Spectre RMN¹³C du composé