

Synthèse et réactivité des dérivés de la quinoléine : préparation des isoxazoles et isoxazolines quinoléiques par des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires

Nacera Belloula,* Ali Belfaitah, Abdelmadjid Debache & Salah Rhouati

Laboratoire des produits naturels d'origine végétale et de synthèse organique. Faculté des Sciences Exactes, campus de Châab Erssas, université Mentouri de Constantine, 25000, Algérie.

Received: December 19, 2014; Accepted: March 9, 2015

Corresponding author Email n_belloula@yahoo.fr

Copyright © 2015-POSL

DOI:10.163.pcbsj/2015.9.1.21

Abstract The main objectif of this work is the synthesis of new five-membred heterocycles containing the quinoline moiety via a 1,3-dipolar cycloaddition reaction of nitrile oxide with dipolariphiles in goal of discover a new compounds potentially actives in different domains notably in pharmacy and biology.

Résumé L'objectif de ce travail est de synthétiser de nouveaux hétérocycles à cinq chaînon contenant le motif quinoléique via la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de l'oxyde de nitrile avec divers dipolarophiles (oléfines ou alcynes), afin de découvrir de nouveaux composés potentiellement actifs dans différents domaines, notamment en pharmacie et en biologie

Key Words: Quinoline, Vilsmeier, oxime, oléfine, isoxazole, isoxazoline, dipolarophile, 1,3-dipolaire cycloaddition.

I. Introduction:

La famille des quinoléines se présente comme candidat extrêmement prometteur pour le développement de médicaments contre de nombreuses infections bactériennes et parasitaires qui posent un problème récurrent de santé publique. Certains dérivés naturels de la quinoléine ont montré un profil pharmacologique intéressant et un pouvoir bactéricide confirmé sur certaines souches sensibles [1] tandis que d'autres ont trouvé plusieurs applications dans divers domaines comme herbicides, colorants et anti-malariques. [2-4]

De même, l'isoxazole est un hétérocycle insaturé à cinq chaînons dont l'atome d'azote et l'atome d'oxygène sont adjacents. À partir de cette structure se dérive l'isoxazoline et l'isoxazolidine deux hétérocycles partiellement ou totalement saturés respectivement [5-7]. L'importance pharmacologique, médicinale et industrielle des dérivés de l'isoxazole et l'isoxazoline a suscité l'intérêt des chimistes et orienté leurs recherches vers la synthèse de nouveaux composés dans le but d'améliorer leur efficacité biologique. [8] Le potentiel

biologique des dérivés de l'isoxazole a été largement développé dans diverses applications notamment dans le traitement de l'hypercholestérolémie, l'hyperlipidémie, l'artériosclérose [9] et également comme des hallucinogènes agissant sur les maladies du système nerveux central. Ils sont préconisés également pour leurs effets de relaxation musculaire [10]. Les dérivés de l'isoxazole représentent également des édifices structuraux universels [11] et sont des partenaires-clés dans la synthèse organique, puisqu'ils peuvent être convertis en β -hydroxy-cétones, γ -aminoalcool, oximes α , β insaturés, β -hydroxycétones,...etc.

Le type de composés réunissant un noyau quinoléique et un hétérocycle contenant deux hétéroatomes différents pourraient s'avérer d'un intérêt appréciable et ouvrir la voie à d'autres applications. En effet c'est dans cette optique que nous avons opté pour la synthèse des isoxazoles et isoxazolines quinoléiques substitués. La synthèse des isoxazoles peut être effectuée selon trois grandes voies [12-17]. Nous avons procédé ici à la cycloaddition 1,3-dipolaire suivant le mode opératoire développé par E. Coutouli-Argyropoulou et Coll. [18], qui paraît la méthode la plus efficace pour préparer les dérivés de l'isoxazole avec de très bons rendements. Cette procédure consiste en l'addition régiosélective d'un dipolarophile sur un oxyde de nitrile.

II. Résultats et Discussion

II.1. Préparation des oximes quinoléiques 2a-e:

La stratégie envisagée pour la préparation des dérivés d'isoxazole et isoxazoline quinoléiques consiste à préparer d'abord des dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine **1a-d** par l'addition du réactif de Vilsmeier sur les acétanilides correspondants. Les produits obtenus seront transformés en oximes **2a-e**, par une réaction simple et efficace avec de l'hydroxyle amine. Les oximes quinoléiques obtenus sont soumis ensuite à une réaction de cycloaddition de type 1,3-dipolaire. En effet, la méthode introduite en 1960 par R. Huisgen [19-20], a ouvert la voie à de nombreuses études consacrées à ce type de réactions.

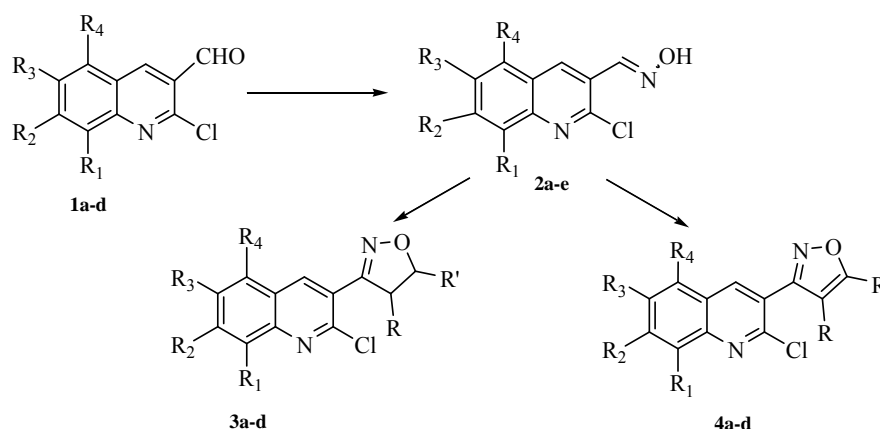
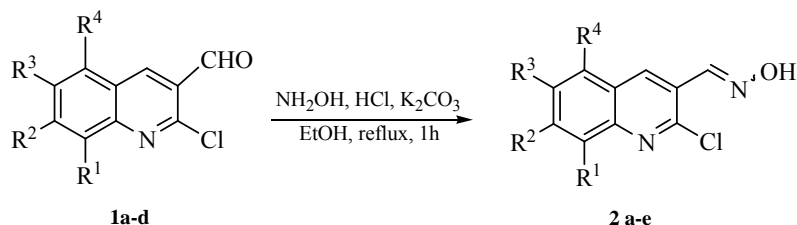


Schéma 1

La procédure utilisée pour la préparation des aldéhydes quinoléiques **1a-d** a été réalisée suivant une méthode décrite par O. Meth-Cohn [21]. Les dérivés de (2-chloroquinoléin-3-yl)oxime sont obtenus suivant la méthode décrite par E. C. Argyropoulou et Coll [18]. La procédure consiste à faire réagir les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines (1éq.) dissout dans l'éthanol absolu avec (2.5éq) de l'hydroxylamine chlorhydrate en présence de carbonate

de potassium K_2CO_3 (1.5 $\dot{e}q$), le mélange est porté à reflux pendant une heure pour fournir les oximes correspondants avec d excellents rendements. La réaction est résumée sur le schéma 2 ci-dessous et les résultats obtenus sont réunies dans le tableau 1.



Schéma 2

Tableau 1 : les dérivés de (2-chloroquinoléin-3-yl)oxime.

Oxime	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	T _{fus.} (�C)	Rdt*(%)
2a	H	H	H	H	143	60
2b	CH ₃	H	H	H	138	84
2c	H	OCH ₃	H	H	193	90
2d	H	H	CH ₃	H	126	65
2e	OCH ₃	H	H	OCH ₃	178	80

Les spectres RMN ¹H des (2-chloroquinoléin-3-yl)oximes présentent tous un signal singulet qui apparaît dans la partie du champ faible entre 10.68 et 12.00ppm correspondant au groupement hydroxyle de l'oxime (Litt. 9-12 ppm) [22]. Deux autres singulets sont attendus dont l'un correspondant au proton H⁴ du motif quinoléique tandis que l'autre est attribué au proton éthylénique du groupement oxime dans l'intervalle [8.53-8.88] ppm, le déplacement chimique de ce dernier est facilement localisé par simple comparaison avec les spectres RMN du proton des substrats permettant alors de le distinguer de H⁴, celui-ci est nettement moins déblindé vers [8.41-8.64] ppm. Les protons aromatiques résonnent entre [6.83-8.05] ppm sous les mêmes allures décrites antérieurement pour les produits de départ (aldéhydes quinoléiques) . Les groupements méthoxyles et méthyles liés au noyau quinoléique apparaissent sous forme de singulets aux environs de 2.50 à 4.08 ppm.

L'analyse des spectres RMN ¹³C des composés préparés montre l'apparition d'un nouveau signal dans la zone des carbones aromatique [105.2-164.2] ppm correspondant au groupement imine de la fonction oxime[23]. Les signaux des carbones primaires hybridés sp³ sortent entre 17.8 et 55.7 ppm

II.2. Préparation des dérivés de l'isoxazole 3a-d:

La méthode d'obtention des isoxazoles est l'une des plus douces, sélectives et efficaces. De plus, elle est relativement rapide et utilise des réactifs peu couteux et facilement accessibles. L'oxyde de nitrile est généré *in situ*   partir des oximes quinoléiques préparés précédemment et en présence d'un système bi-phasique : dichlorométhane/ eau de Javel (Schéma 3). La

cycloaddition des alcynes monosubstitués (asymétriques) avec l'oxyde de nitrile montre une régiosélectivité bien déterminée et donne exclusivement le régioisomère substitué en position 5'.

Les produits obtenus ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant une combinaison appropriée de l'hexane et de l'acétate d'éthyle comme éluant.

Les rendements obtenus et les données physiques des cycloadduits sont résumés dans le tableau 2.

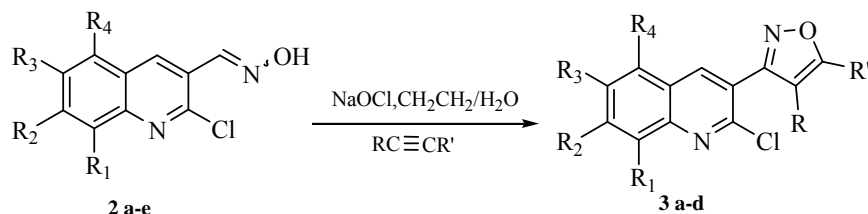


Schéma 3

Tableau2 : les dérivés de (2-chloroquinoléin-3-yl)isoxazole.

Isoxazole	R ¹ -R ⁴	R	R'	Rdt (%)	T _{fus.} (°C)	Rf
3a	H	H	Ph-	88	134	0.87
3b	5,8-diOMe	H	Ph-	60	132	0.70
3c	7-OMe	-CO ₂ Me	-CO ₂ Me	90	146	0.65
3d	H	-CO ₂ Me	-CO ₂ Me	92	149	0.60

Les spectres IR des produits purs permettent de constater les bandes caractéristiques du cycle isoxazole. En effet, la présence d'une forte absorption dans la zone [1618-1646] cm⁻¹ correspondant à la liaison double C=C tandis que les liaisons C=N, C-O et C-N présentent des bandes d'absorption vers 1557, 1212 cm⁻¹ et [841-936] cm⁻¹ respectivement.

La disparition des signaux indiquant la fonction oxime des substrats est évidente à l'examen des spectres RMN du proton. Ainsi, la formation du noyau isoxazole pour les produits **3a** et **3b** est caractérisée par l'apparition d'un singulet vers [7.13-7.20] ppm correspondant au proton H^{4'}, qui d'après la littérature sort à champ fort entre 6.28 et 6.31ppm. [24] On distingue également la présence d'un multiplet entre 7.26 et 7.54 ppm correspondant aux protons du groupement phényl. Pour les composés **3c** et **3d**, les spectres RMN ¹H présentent deux singulets d'intégration 3H correspondant aux signaux des groupements méthoxyles dans l'intervalle [3.77-4.05] ppm.

L'analyse des spectres du carbone 13 des composés **3a** et **3b**, a été établie sur la base de données bibliographique et par la comparaison avec les données spectrales des produits de départ. On relève que le signal le plus déblindé est celui qui correspond au carbone C^{5'}, qui apparaît similairement à la littérature, (169.6 ppm), dans l'intervalle [166.7-170.3] ppm. Le signal du carbone C^{4'} sort vers 100 ppm (Litt. 100.1 ppm) [25].

Les composés **3c** et **3d** se caractérisent par deux carbones quaternaires, le premier est limité par les valeurs 104.9 et 116.0 ppm correspondant à C^{4'} (Litt. 109.0-113.6ppm) et l'autre, apparaît dans l'intervalle [168.8 -178.0] ppm est attribué à C^{5'} (Litt. 164.2 ppm) [26].

Le carbone C^{3'} résonne dans l'intervalle des carbones aromatiques d'après ce que nous renseigne la littérature (159.2-160.3ppm) [26].

Les carbones primaires hybridés sp³ (OCH₃) apparaissent à champ intermédiaire entre 51.0 et 55.8 ppm. Les carbones tertiaires et quaternaires hybridés sp² et sp résonnent à champ plus faible entre 105.2 et 160.2 ppm, tandis que les carbones porteurs de la fonction CO (carbonyle), apparaissent à champ encore plus faible vers 163.0 ppm.

II.3. Préparation des dérivés de l'isoxazoline 4a-d:

Comme nous l'avons vu dans le cas des isoxazoles la réaction de la cycloaddition 1,3-dipolaire résultent formellement de l'addition régiosélective des dipolarophiles sur les oxydes de nitrile. les isoxazolines **4a-d** produits de la réaction des oximes quinoléiques avec les oléfines monosubstitués conduisent aux isoxazolines substitués en C-5' ce n'est pas en effet uniquement le seul produit qui se forme lors de la cycloaddition, car un autre cycloadduit facilement détectable par CCM et aisément séparable n'est autre que le régioisomère substitué en position 4'.

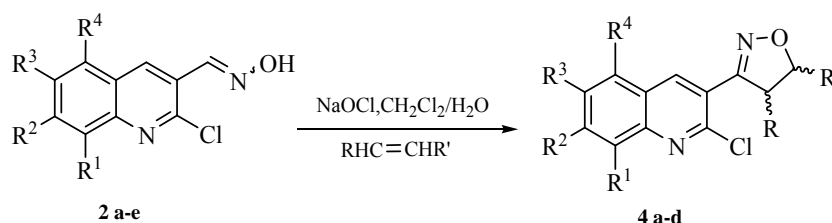


Schéma 4

Tableau3 : les dérivés de (2-chloroquinoléin-3-yl)isoxazoline.

Isoxazoline	R ¹ -R ⁴	R	R'	Rdt (%)	T _{fus.} (°C)	Rf
4a	H	H	CH ₂ OCOMe	72	102	0.76
4a*	H	CH ₂ OCOMe	H	28	107	0.26
4b	7-OMe	H	CH ₂ OCOMe	51	150	0.70
4b*	7-OMe	CH ₂ OCOMe	H	49	152	0.42
4c	7-OMe	-CO ₂ Me	-CO ₂ Me	96	170	0.69
4d	5,8-diOMe	-CO ₂ Me	-CO ₂ Me	87	146	0.56

La présence en spectroscopie IR des absorptions caractéristiques de l'isoxazolines ne laisse aucun doute sur sa formation. En effet, on trouve sur les spectres IR des produits une bande fine et intense vers 1557 cm⁻¹ (νC=N) caractéristique de la fonction imine. On trouve également des absorptions importantes à : 3161 cm⁻¹, 3131 cm⁻¹, 1479 cm⁻¹ et à 841-936. relatives à la liaison N – O.

Les spectres RMN¹H des produits purs exhibent pour les 4 premiers composés un multiplet et deux doublets/doublets caractérisant le motif isoxazoline. Les multiplets situés entre 4.90 et 5.11ppm sont attribués aux protons H-5' ou H-4' pour les composés **4a**, **4b** ou **4a***, **4b*** respectivement. De même, les doublets/doublets s'étendent de 3.40 à 3.73 ppm et sont attribués aux autres protons en C-4' ou C-5' selon les cycloadduits **4a**, **4b** et **4a***, **4b*** respectivement. La comparaison entre les spectres de chaque couple de régioisomères est très instructive : on observe certaines similitudes, quant à la chimie des protons en C-5' qui se trouvent plus déblindés par rapport à ceux liés aux carbones C-4', présence de même type de signaux avec les mêmes allures, et des différences, quant aux déplacements pour les

régioisomères substitués en C-5' (**4a** et **4b**). Inversement, on remarque que les protons en C-4' sont plus déblindés dans les spectres des composés **4a*** et **4b***. Pour les composés **5c** et **5d**, on distingue deux doublets dans la zone 5.35 et 5.60 ppm attribué aux protons H4' et H5' couplés entre eux avec une constante de couplage $J = 5.9$ Hz (de stéréochimie trans) ce qui est compatible avec la règle de la conservation de la stéréochimie de dipolarophile de départ.

Les spectres RMN¹³C : sont également compatibles avec les structures des isoxazoline obtenus, et on peut distinguer, par comparaison avec les données spectrales (RMN 13C) certaines similitudes avec les produits de départ et de ce qu'on a fourni les données bibliographiques, on constate l'apparition de nouveaux signaux de carbones secondaires et tertiaires hybridés sp² résultant de la formation du cycloadduit 2-isoxazoline dans l'intervalle (31.9 et 89.0) ppm, bien que les signaux des carbones du régioisomère substitué en C-5' sortent plus déblindés que ceux du régioisomère substitué en C-4'. Les carbones aromatiques apparaissent entre [106.4-162.6]. Les carbones hybridés sp³ donnent des signaux à (20.8 - 55.8) ppm relatif aux groupement méthyles et méthoxyles.

Conclusion :

En conclusion, nous avons préparé cinq nouveaux dérivés de la (2-chloroquinoléine-3-yl)oxime obtenus suivant la méthode décrite par E.C. Argyropoulou et Coll[18].

La procédure suivie consiste à faire réagir les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines avec l'hydroxylamine chlorhydratée en présence de carbonate de potassium pour fournir les oximes correspondant avec d'excellents rendements.

Ensuite, nous avons pu préparer deux séries de composés dérivant de l'isoxazole quinoléique en faisant réagir les oximes quinoléiques déjà préparé avec quelques dipolarophiles selon la réaction de cycloaddition 1,3-dipolarophile[18]. Les réactions se déroulent dans des conditions douces et produisent les dérivés de l'isoxazole et l'isoxazoline avec de très bons rendements, bien que la séparation des isoxazolines régioisomères (non observés dans le cas des isoxazoles) à influencer grandement sur les rendements d'obtention de chaque régioisomère seul.

III. Partie expérimentale

III.1. Notes techniques:

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

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

L'appareil utilisé est :

Spectromètre à transformée de Fourier DP 250 (250 MHz pour le ¹H, 62.9 MHz pour le ¹³C) 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.

Les spectres sont enregistrés dans le DMSO deutéré ou le chloroforme deutéré CDCl₃.

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 Shimadzu F IR-8201 PC de l'université Mentouri-Constantine. Les composés

solides sont greffés sur des pastilles en KBr. Les fréquences d'absorption 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 et «Electrothermal Digital Melting Points Apparatus IA 9200» et n'ont pas été corrigés.

Chromatographie :

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice 60 Merck (230-400 Mesh).

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

III.2. Préparation des dérivés de la (2-chloroquinoléin-yl)oxime:

Procédure générale :

Dans un ballon de 100 ml, on dissout 1mmol (1éq.) de 2-chloro-3-formylequinoléine ou l'un de ses dérivés dans 10 ml de l'éthanol absolu, on ajoute une solution aqueuse de 2,25 mmol (2.25éq.) du hydroxyle amine chlorhydrateé et 1,5 mmol (1.5éq.) de carbonate de sodium. On porte le mélange réactionnel à reflux pendant 2h. Lorsque on juge que la réaction est totalement terminée (suivie par CCM), on évapore l'éthanol, ajoute 10 ml d'eau distillée, et on procède à l'extraction par 3 x 15 ml de CH_2Cl_2 . Les phases organiques réunies seront séchées sur MgSO_4 anhydre, le solvant est ensuite éliminé à température ambiante. L'oxime est obtenu pratiquement pur sous forme de solide blanc.

(2-chloroquinoléin-3-yl)oxime: 2a

T. fus. = 143°C, Rdt = 60%.

RMN ^1H (δ ppm, J Hz): 11.59 (OH, s, 1H), 8.67 (CH=N, s, 1H), 8.59 (H_4 , s, 1H), 7.93 (H^6 et H^7 , td, 2H, $J = 7.7, 0.7$), 7.67 (H^5 , ddd, $J = 8.0, 7.9, 1.5$, 1H), 7.60 (H^8 , ddd, $J = 7.0, 7.4, 1.5$, 1H),

RMN ^{13}C (δ ppm): 150.4(C), 148.0 (C), 144.2 (CH), 145.6 (CH), 131.9 (CH), 128.9 (CH), 127.6 (2C), 128.3 (CH), 125.2 (CH).

(2-Chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)oxime : 2b

T. fus. = 138°C, Rdt = 84%

RMN ^1H (δ ppm, J Hz) : 10.68 (OH, s, 1H) 8.68 (CH=N, s, 1H), 8.57 (H^4 , s, 1H), 7.82 (H^5 , dd, $J = 8.1, 2.3$, 1H), 7.74 (H^7 , dd, $J = 8.1, 2.4$, 1H), 7.55 (H^6 , dd, $J = 8.1, 7.2$, 1H), 2.84 (CH_3 , s, 3H).

RMN ^{13}C (δ ppm):148.8 (C), 148.4 (C), 148.2 (2CH), 140.4 (CH), 136.9 (C), 133.5 (CH), 127.7 (C), 127.6 (CH), 126.0 (C), 17.8 (CH_3).

(2-Chloro-7-méthoxyquinoléin-3-yl)oxime: 2c

T. fus. =193°C, Rdt = 90%

RMN ^1H (δ ppm, J Hz): 11.33 (OH, s, 1H), 8.60 (CH=N, s, 1H), 8.48 (H^4 , s, 1H), 8.05 (H^8 , d, $J = 2.1$, 1H), 7.75 (H^5 , d, $J = 8.8$, 1H), 7.21 (H^6 , dd, $J = 8.1$, 2.1, 1H), 4.00 (OCH_3 , s, 3H).
 RMN ^{13}C (δ ppm): 164.2 (C), 151.9 (C), 148.6 (CH), 139.5 (C), 130.8 (CH), 124.3 (CH), 121.7 (C), 121.5 (C), 121.0 (CH), 106.7 (CH), 55.8 (OCH_3).

(2-Chloro-6-méthylquinoléin-3-yl)oxime : 2d

$T_{\text{fus.}} = 126^\circ\text{C}$, Rdt = 65%

RMN ^1H (δ ppm, J Hz): 12.00 (OH, s, 1H), 8.64 (CH=N, s, 1H), 8.53 (H^4 , s, 1H), 7.79 (H^8 , d, $J = 7.7$, 1H), 7.75 (H^5 , d, $J = 2.3$, 1H), 7.74 (H^7 , dd, $J = 7.7$, 2.4, 1H), 2.50 (CH_3 , s, 3H)
 RMN ^{13}C (δ ppm): 149.2 (C), 148.8 (C), 148.1 (CH), 139.5 (CH), 138.4 (C), 135.9 (CH), 128.3 (C), 128.1 (CH), 126.5 (C), 126.2 (CH), 21.5 (CH_3).

(2-Chloro-5,8-diméthoxyquinoléin-3-yl)oxime : 2e

$T_{\text{fus.}} = 178^\circ\text{C}$, Rdt = 80%

RMN ^1H (δ ppm, J Hz): 11.17 (OH, s, 1H), 8.88 (CH=N, s, 1H), 8.41 (H^4 , s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.6$, 1H), 6.83 (d, $J = 8.6$, 1H), 4.08 (OCH_3 , s, 3H), 3.88 (OCH_3 , s, 3H).
 RMN ^{13}C (δ ppm): 150.1 (C), 149.4 (C), 148.2 (CH), 141.0 (C), 136.0 (CH), 135.9 (CH), 125.7 (C), 120.0 (CH), 112.1 (C), 105.2 (C), 55.7 (OCH_3), 55.0 (OCH_3).

III.3. Préparation des dérivés de l'isoxazole et de l'isoxazole :

Procédure générale:

Dans un ballon de 100 ml, on dissout (1 éq. 1 mmol) de l'oxime dans un volume adéquat de CH_2Cl_2 distillé, on ajoute goutte à goutte NaOCl (1.5-2 mL) à 0°C , puis on additionne 2 éq. de dipolarophile dissout dans CH_2Cl_2 . On laisse le mélange réactionnel sous agitation à température ambiante. A la fin de la réaction, on extrait la phase organique par 3*10 ml de CH_2Cl_2 , évapore le solvant. Le solide obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

3-(2-chloroquinol-3-yl)-5-phényl-2-isoxazole : 3a

$R_f = 0.87$ (dans l'acétate d'éthyle/ heptane 1/1)

$T_{\text{fus.}} = 134^\circ\text{C}$.

Rdt = 88%.

IR (KBr): ν (cm^{-1}): 1557, 1429, 3131, 938, 841.

RMN ^1H (δ ppm, J Hz): 8.78 (H^4 , s, 1H), 8.09 (H^5 , dd, $J = 8.1$, 1.2, 1H), 8.01 (H^8 , d, $J = 8.5$, 1.0, 1H), 7.91 (H^7 , ddd, $J = 8.6$, 6.9, 1.5, 1H), 7.69 (H^6 , ddd, $J = 8.1$, 6.9, 1.1, 1H), 7.26-7.54 ($\text{H}_{\text{arom.}}$, m, 5H), 7.20 (H^4 , s, 1H).

RMN ^{13}C (δ ppm): 170.3 (C), 160.4 (C), 151.8 (C), 147.9 (C), 139.8 (CH), 131.6 (C), 130.4 (CH), 129.0 (2CH), 128.3 (CH), 128.1 (C), 127.7 (C), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 125.8 (2CH), 123.0 (CH), 100.0 (CH).

3-(2-chloro-5, 8-diméthoxyquinol-3-yl)-5-phényl-2-isoxazole: 3b

$R_f = 0.70$ (dans le dichlorométhane)

$T_{\text{fus.}} = 132^\circ\text{C}$.

Rdt = 60%.

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 1524, 1452, 3187, 936, 842.

RMN ¹H (δ ppm, J Hz): 9.03 (H⁴, s, 1H), 6.85 (H⁶, d, J = 8.6, 1H), 7.54-7.89 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 3H), 7.13 (H^{4'}, s, 1H), 7.11 (H⁷, d, J = 8.1, 1H), 4.07 (OMe, s, 3H), 3.99 (OMe, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 166.7 (C), 150.1 (C), 148.2 (C), 141.00 (C), 139.81 (CH), 131.66 (C), 130.49 (CH), 129.09 (CH), 128.37 (2CH), 128.1 (C), 127.75 (C), 126.70 (CH), 112.1 (2CH), 129.9 (C), 105.2 (C), 101.1 (CH), 55.0 (OCH₃), 55.7 (OCH₃).

3-(2-chloro-7-méthoxyquinol-3-yl)-4,5-dicarbométhoxy-2-isoxazole: 3c

R_f = 0.65 (dans le dichlorométhane).

T_{fus.} = 146°C.

Rdt = 90%.

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 1627, 1501, 3410, 840.

RMN ¹H (δ ppm, J Hz): 8.75 (H⁴, s, 1H), 8.13 (H⁵, d, J = 8.9, 1H), 7.20 (H⁶, dd, J = 8.4 et 2.1, 1H), 7.04 (H⁸, d, J = 2.3, 1H), 3.99 (OCH₃, s, 3H), 4.04 (OCH₃, s, 3H), 3.77 (OCH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 178.0 (C), 164.2 (C), 163.0 (C), 160.2 (C), 151.8 (C), 131.1 (C), 130.8 (CH), 126.7 (CH), 126.2 (C), 124.3 (CH), 121.7 (C), 121.5 (C), 121.0 (CH), 104.9 (C), 55.8 (OMe), 51.0 (2 OMe).

3-(2-chloroquinol-3-yl)-4, 5-dicarbométhoxy-2-isoxazole: 3d

R_f = 0.60 (dans le dichlorométhane).

T_{fus.} = 149°C.

Rdt = 92%.

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 1544, 1494, 3210, 841.

RMN ¹H (δ ppm, J Hz): 8.35 (H⁴, s, 1H), 8.06 (H⁵, d, J = 8.4, 1H), 7.80-7.91 (H⁶, H⁷, m, 2H), 7.64 (H⁸, d, J = 8.1, 1H), 3.70 (OMe, s, 3H), 4.05 (OMe, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 168.8 (C), 166.0 (C), 164.1 (C), 160.8 (C), 147.5 (C), 132.01 (2CH), 131.87 (C), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 121.0 (2C), 116.0 (C), 53.7 (OMe), 52.9 (OMe).

III.4. Préparation des dérivés de 2- isoxazoline :

3-(2-chloroquinolein-3-yl)-5-carbométhoxy-2-isoxazoline: 4a

R_f = 0.76 (THF/ Heptane1/2).

T_{fus.} = 102°C.

Rdt = 72%.

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 3161, 3131, 1557, 1429, 841.

RMN ¹H (δ ppm, J Hz): 8.47 (H⁴, s, 1H), 7.95 (H⁵, dd, J = 7.7 et 2.5, 1H), 7.63 (H⁶, td, J = 7.5, 2.3, 1H), 7.76-7.87 (H⁸ et H⁷, m, 2H), 5.07-5.11 (H^{5'}, m, 1H), 3.71 (dd, J = 17.2, 10.8, 1H), 3.46 (dd, J = 17.2, 7.1, 1H), 4.32- 4.40 (CH₂O, m, 2H), 2.25 (CH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 172.5 (C), 162.6 (C), 155.1 (C), 150.0 (C), 149.7 (CH), 147.9 (C), 139.8 (CH), 129.0 (CH), 125.1 (C), 124.5 (CH), 122.2 (CH), 84.3 (CH), 64.7 (CH₂), 41.4 (CH₂), 21.2 (CH₃).

3-(2-chloroquinolein-3-yl)-4-carbométhoxy-2-isoxazoline: 4a*

$R_f = 0.26$ (THF/ Heptane: 1/2).

T.fus. = 107°C.

Rdt = 28 %.

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 3116, 3221, 1508, 1429, 841.

RMN ¹H (δ ppm, J Hz): 8.42 (H₄, s, 1H), 7.70-7.87 (H₈ et H₇, m, 2H), 7.86 (H₅, dd, $J = 7.7$ et 2.5, 1H), 7.63 (H⁶, td, $J = 7.5$ et 2.2, 1H), 4.90- 4.94 (H^{4'}, m, 1H), 3.90-3.94 (CH₂O, m, 2H), 3.71 (dd, $J = 17.2$, 10.8, 1H), 3.40 (dd, $J = 17.2$, 7.1, 1H), 2.84 (CH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 170.5 (C), 160.1 (C), 150.0 (C), 148.1 (C), 147.9 (C), 147.0 (CH), 139.8 (C), 129.0 (CH), 125.1 (CH), 124.5 (CH), 123.9 (CH), 54.1 (CH₂), 72.5 (CH₂), 40.4 (CH), 20.1 (CH₃).

3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-5-carbométhoxy-2-isoxazoline : 4b

$R_f = 0.70$ (dichlorométhane)

T.fus. = 150°C

Rdt = 51%.

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 3201, 3367, 1588, 1492, 841.

RMN ¹H (δ ppm, J Hz): 8.38 (H⁴, s, 1H), 7.75 (H⁵, d, $J = 9.0$, 1H), 7.35 (H⁸, d, $J = 2.4$, 1H), 7.25 (H⁶, dd, $J = 8.8$, 2.4, 1H), 5.06-5.11 (m, 1H), 4.28-4.32 (CH₂O, m, 2H), 3.70 (dd, $J = 17.2$, 10.7, 1H), 3.70 (OCH₃, s, 3H), 3.44 (dd, $J = 17.2$, 7.1, 1H), 2.84 (CH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 170.8 (C), 162.6 (C), 155.7 (C), 155.1 (C), 149.7 (C), 142.9 (C), 139.8 (CH), 129.0 (CH), 121.8 (C), 121.6 (CH), 120.5 (CH), 64.0 (CH₂), 79.2 (CH), 55.7 (CH₃), 39.5 (CH₂), 20.8 (CH₃).

3-(2-chloro-8-méthylquinoléin-3-yl)-4-carbométhoxy-2-isoxazoline: 4b*

$R_f = 0.42$ (dichlorométhane).

T.fus. = 152°C.

Rdt = 49%.

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 3111, 2791, 1602, 1470, 841.

RMN ¹H (δ ppm, J Hz): 8.36 (H⁴, s, 1H), 7.74 (H⁵, d, $J = 9.1$, 1H), 7.35 (H⁸, d, $J = 2.3$, 1H), 7.23 (H⁶, dd, $J = 8.9$, 2.4, 1H), 4.90-4.97 (H₄ ou H_{4'}, m, 1H), 4.03 (OCH₃, s, 3H), 3.97-4.00 (CH₂O, m, 2H), 3.73 (H_{5'} ou H₅, dd, $J = 17.0$ et 10.6, 1H), 3.52 (H_{5'} ou H₅, dd, $J = 17.2$ et 7.1, 1H), 2.84 (CH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 166.4 (C), 155.9 (C), 151.2 (C), 147.0 (C), 139.0 (C), 138.7 (CH), 130.0 (C), 121.6 (CH), 121.3 (CH), 121.1 (CH), 106.4 (C), 82.3 (CH₂), 64.9 (CH₂), 51.3 (CH₃), 31.9 (CH), 22.6 (CH₃).

3-(2-chloro-7-méthoxyquinol-3-yl)-4,5-dicarbométhoxy-2-isoxazoline : 4c

$R_f = 0.69$ (dans l'éluant: Acétate d'éthyle/ hexane 1/1).

T.fus. = 170°C.

Rdt = 96%.

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 3161, 3591, 1597, 1478, 841.

RMN ¹H (δ ppm, J Hz): 8.29 (H⁴, s, 1H), 7.71 (H⁵, d, $J = 9.0$, 1H), 7.28 (H⁸, d, $J = 1.5$, 1H), 7.18 (H⁶, dd, $J = 8.9$ et 2.4, 1H), 5.35 (H^{4'}, d, $J = 4.9$, 1H), 5.60 (H^{5'}, d, $J = 5.6$, 1H), 3.99 (OCH₃, s, 3H), 3.84 (CO₂Me, s, 3H), 3.79 (CO₂Me, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 164.2 (C), 161.9 (2C), 151.9 (C), 148.6 (CH), 142.2 (C), 151.9 (C), 139.5

(C), 130.8 (2CH), 124.3 (CH), 121.7 (C), 89.0 (CH), 64.0 (CH), 55.8 (OCH₃), 51.0 (2OCH₃).

3-(2-chloro-5,8-diméthoxylquinol-3-yl)-4,5-dicarbométhoxy-2-isoxazoline : 4d

R_f = 0.56 (dans le dichlorométhane).

T_{fus.} = 146°C.

Rdt = 87%.

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 3161, 3591, 1597, 1478, 841.

RMN ¹H (δ ppm, *J* Hz): 8.77 (H⁴, s, 1H) 7.07 (H⁷, d, *J* = 8.7, 1H), 6.84 (H⁶, d, *J* = 8.5, 1H), 5.60 (H⁵, d, *J* = 5.9, 1H), 5.40 (H^{4'}, d, *J* = 5.9, 1H) 3.91 (OCH₃, s, 3H), 3.61 (OCH₃, s, 3H), 4.04 (CO₂Me, s, 3H), 3.97 (CO₂Me, s, 3H).

RMN ¹³C (δ ppm): 162.3 (C), 161.2 (2C), 150.0 (C), 148.6 (CH), 142.2 (C), 151.9 (C), 139.5 (C), 130.8 (CH), 124.3 (CH), 121.7 (C), 112.3 (CH), 86.3 (CH), 63.5 (CH), 54.1 (2OCH₃), 52.9 (2OCH₃).

Bibliographie

- 1 C. Spinorin, *Ann. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.
- 2 J. C. Bergh, A. Lazovios, G. Somogyi, L. Lengyl, J. Feher, *Canoer invest*, **1997**, 15(3), 204.
- 3 S. Shimizu, N. Watanabe, T. Kataoka, T. Shoji, N. Abe. S. Morishita, H. Ichimura, "Ullmann's *Encyclopedia of Industrial Chemistry*", VCH Weinheim, **1993**, 22A, 247, 267, 269, 276, 285, 289.
- 4 S. Al-Khalil, A. Atkofahi, D. El-Eisawi, A. Al-Shibib, *J. Nat. Prod. Feb.* **1998**, 61(2), 262.
- 5 S. Baup, *Justus Liebigs Ann.* **1852**, 81, 96.
- 6 L. Claison et O. Lowman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, 21, 1149.
- 7 A. Hantsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1888**, 249, 1.
- 8 S. Chimichi. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 90-96.
- 9 Mitsui Toatsu Chemicals Inc, Japan, *Eur. Pat.* **1992**. 501713.
- 10 Mitsui Toatsu Chemicals, Mitsui Seiyakukogyo K K, Toyama Chemical Co. L td, *Jpn. Kokai.* **1994**, 06116146.
- 11 D. T. Davies, «*Chimie des hétérocycles Aromatique*», De Boeck- Université, Belgique, **1997**, p. 28.
- 12 P. Bravo, D. Diliddo, G. Resnati, *Heterocycles*, **1992**, 35, 591.
- 13 M. Yamaguchi, S. Akiama, T. Watanabe, K. Okamura, T. Data, *J. Chem. Commun.* **1993**, 17.
- 14 K. M. Short, C. B. Ziegel, Jr. *Tetrahedron Letters*, **1993**, 34, 75.
- 15 Y. He. N. H. Hi, *Synthesis*, **1994**, 989.
- 16 H. Tomio, Y. Hayashi, H. Shibafuchi, K. Teramura, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1987**, 60, 1948.
- 17 R. Jimenz, L. Perez, J. Tamariz, J. Tamariz, J. Salgado, *Heterocycles*, **1993**, 35, 591.

- 18 E. C. Argyropoulou, P. Lianis, M. Mitakou, A. Giannoulis, J. Nowak, *Tetrahedron*, **2005**, 62, 1494-1501.
- 19R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604.
- 20R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565 et 633.
- 21O.Meth-Cohn, D. L. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 51, 1287.
- 22 R. M. Silverstein, T. C. Morill, G. C. Bassler, “*Spectrometric Identification of Organic Compounds*”, 4th ed. John Wiley & sons, Inc. New York- Toronto, **1981**, p. 234.
- 23Ibid. P. 288.
- 24 R. A. Katritzky, W. C. Ress, E. F. V. Scriven, “*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*”, 1 st éd. Ed. Elsevier Sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 3, P. 22
- 25 a- A. Pawada, “*Comprehensive Organic Synthesis*”, B. Trost, Ed. Pergamon, New York, **1992**, P. 1069.
b- Ibid. P. 1111.
d- J. P. Adamas, J. R. Paterson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **2000**, 3695.