

50376
1984
153

50376.
1984.
153.

N° d'ordre : 619

THÈSE

présentée à

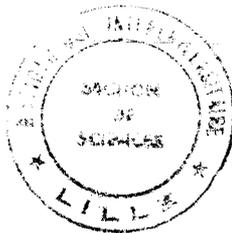
L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Martine DEMEUNYNCK



**« CONTRIBUTION A L'ETUDE DU MODE D'ACTION
DE SUBSTANCES CANCEROGENES : REACTIVITE D'ESTERS
D'OXIMES ET D'HYDROXYLAMINES EN SERIE QUINOLEINE »**

Soutenue le 7 juin 1984 devant la Commission d'Examen

J.	SEYDEN	Président
J.	LHOMME	Rapporteur
J.	MELLOR	Rapporteur
H.	SLIWA	Rapporteur
H.	HUBERT-HABART	Examineur
M.F.	LHOMME	Examineur
M.H.	LOUCHEUX	Examineur

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de Chimie Organique Biologique (LA 351) de l'Université des Sciences et Techniques de Lille, sous la direction de Monsieur le Professeur J. LHOMME.

Je tiens à lui exprimer toute ma gratitude pour la confiance qu'il m'a accordée, pour ses conseils et l'intérêt constant qu'il a porté à ce travail.

Je remercie tout particulièrement Madame M.F. LHOMME pour l'aide et la sympathie qu'elle m'a témoignées depuis mes débuts dans la recherche.

Je suis très reconnaissante à Mme J. SEYDEN de m'avoir fait l'honneur de présider le jury chargé d'examiner ce travail.

Je remercie Madame M.H. LOUCHEUX-LEFEBVRE, et Messieurs H. SLIWA et M. HUBERT-HABART d'avoir accepté de siéger à ce jury.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur J. MELLOR pour les nombreuses et fructueuses discussions que nous avons eues. Je lui suis très reconnaissante d'avoir accepté de venir juger ce travail.

Je remercie également tous mes camarades de laboratoire pour leur aide et leur sympathie. Qu'ils soient assurés de toute mon amitié.

Mes remerciements s'adressent aussi à tous ceux qui ont permis la réalisation de ce travail.

Messieur B. MOUCHEL et P. WATKIN du service de RMN.

Monsieur G. RICART responsable du spectromètre de masse.

Madame J. RICART qui a réalisé la dactylographie de ce manuscrit,

Madame L. SAINLEGER et Madame E. PARENT qui en ont réalisé l'impression.

Madame R. DRUON et Monsieur F. DUPLATEAU pour l'aide qu'ils m'ont apportée depuis mon entrée dans le laboratoire.

Ce travail a été rendu possible grâce à une aide de la Ligue Nationale Française contre le Cancer, à qui j'exprime toute ma reconnaissance.

DOYENS HONORAIRES DE L'ANCIENNE FACULTE DES SCIENCES

MM. R. DEFRETIN, H. LEFEBVRE, M. PARREAU.

PROFESSEURS HONORAIRES DES ANCIENNES FACULTES DE DROIT
ET SCIENCES ECONOMIQUES, DES SCIENCES ET DES LETTRES

MM. ARNOULT, Mme BEAUJEU, BONTE, BROCHARD, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER,
CORSIN, DECUYPER, DEHEUVELS, DEHORS, DION, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, GLACE,
GONTIER, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET, KOURGANOFF, LAMOTTE,
LASSERRE, LELONG, Mme LELONG, LHOMME, LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET,
MICHEL, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUELLE, SAVARD, SCHILTZ, WATERLOT, WIEMAN,
ZAMANSKI.

PROFESSEUR EMERITE

M. A. LEBRUN.

ANCIENS PRESIDENTS DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET
TECHNIQUES DE LILLE

MM. R. DEFRETIN, M. PARREAU, J. LOMBARD, M. MIGEON.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
DE LILLE

M. J. CORTOIS.

PROFESSEURS - CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. CONSTANT Eugène	Electronique
M. FOURET René	Physique du Solide
M. GABILLARD Robert	Electronique
M. MONTREUIL Jean	Biochimie
M. PARREAU Michel	Analyse
M. TRIDOT Gabriel	Chimie appliquée
M. VIVIER Emile	Biologie cellulaire
M. WERTHEIMER Raymond	Physique atomique et moléculaire

PROFESSEURS - 1ère CLASSE

M. BACCHUS Pierre	Astronomie
M. BEAUFILS Jean Pierre	Chimie physique
M. BIAYS Pierre	Géographie
M. BILLARD Jean	Physique du solide
M. BOILLY Bénoni	Biologie

M. BOUCHON Pierre	Algèbre
M. BOURIQUET Robert	Biologie végétale
M. BREZINSKI Claude	Analyse numérique
M. CELET Paul	Géologie générale
M. CHAMLEY Hervé	Géotechnique
M. COEURE Gérard	Analyse
M. CORDONNIER Vincent	Informatique
M. DEBOURSE Jean-Pierre	Gestion des entreprises
M. DYMENT Arthur	Mécanique
M. ESCAIG Bertrand	Physique du solide
M. FAURE Robert	Mécanique
M. FOCT Jacques	Métallurgie
M. GRANELLE Jean-Jacques	Sciences économiques
M. GRUSON Laurent	Algèbre
M. GUILLAUME Jean	Microbiologie
M. HECTOR Joseph	Géométrie
M. LABLACHE COMBIER Alain	Chimie organique
M. LACOSTE Louis	Biologie végétale
M. LAVEINE Jean-Pierre	Paléontologie
M. LEHMANN Daniel	Géométrie
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique atomique et moléculaire
M. LHOMME Jean	Chimie organique biologique
M. LOMBARD Jacques	Sociologie
M. LOUCHEUX Claude	Chimie physique
M. LUCQUIN Michel	Chimie physique
M. MAILLET Pierre	Sciences économiques
M. PAQUET Jacques	Géologie générale
M. POUZET Pierre	Analyse numérique
M. PROUVOST Jean	Minéralogie
M. ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie animale
M. SALMER Georges	Electronique
M. SEGUIER Guy	Electrotechnique
M. STANKIEWICZ François	Sciences économiques
M. TILLIEU Jacques	Physique théorique
M. VIDAL Pierre	Automatique
M. ZEYTOUNIAN Radyadour	Mécanique

PROFESSEURS - 2ème classe

M. AL FAKIR Sabah	Algèbre
M. ALLAMANDO Etienne	Electronique et électrotechnique
M. ANCIAN Bernard	Spectrochimie
M. ANTOINE Philippe	Analyse
M. BART André	Biologie animale
Mme BATTIAU Yvonne	Géographie
M. BEGUIN Paul	Mécanique
M. BELLET Jean	Physique atomique et moléculaire
M. BERZIN Robert	Analyse
M. BKOUCHE Rudolphe	Algèbre
M. BODARD Marcel	Biologie végétale
M. BOIVIN Jean-Claude	Chimie minérale
M. BONNELLE Jean-Pierre	Catalyse
M. BOSCOQ Denis	Probabilités
M. BOUQUELET Stéphane	Biochimie structurale
M. BRASSELET Jean-Paul	Géométrie et topologie

M. BRIDOUX Michel	Chimie physique
M. BRUYELLE Pierre	Géographie
M. CAPURON Alfred	Biologie animale
M. CARREZ Christian	Informatique
M. CHAPOTON Alain	Electronique
M. COQUERY Jean-Marie	Psychophysiologie
Mme CORSIN Paule	Paléontologie
M. CORTOIS Jean	Physique nucléaire et corpusculaire
M. COUTURIER Daniel	Chimie organique
M. CRAMPON Norbert	Hydrogéologie et environnement
M. CROSNIER Yves	Electronique
Mlle DACHARRY Monique	Géographie
M. DAUCHET Max	Informatique
M. DEBRABANT Pierre	Géologie appliquée
M. DEGAUQUE Pierre	Electronique
M. DELORME Pierre	Physiologie animale
M. DE MASSON D'AUTUME Antoine	Sciences économiques
M. DEMUNTER Paul	Sociologie
M. DENEL JACQUES	Informatique
M. DE PARIS Jean-Claude	Analyse
M. DEPREZ Gilbert	Physique du solide et cristallographie
M. DERIEUX Jean-Claude	Microbiologie
Mlle DESSAUX Odile	Spectroscopie de la réactivité chimique
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie minérale
M. DHAINAUT André	Biologie animale
Mme DHAINAUT Nicole	Biologie animale
M. DORMARD Serge	Sciences économiques
M. DOUKHAN Jean-Claude	Physique du solide
M. DUBOIS Henri	Spectroscopie hertzienne
M. DUBRULLE Alain	Spectroscopie hertzienne
M. DUBUS Jean-Paul	Spectrométrie des solides
M. DUPONT Christophe	Vie de la firme (I.P.A.)
Mme EVRARD Micheline	Chimie appliquée
M. FONTAINE Hubert	Dynamique des cristaux
M. FOUQUART Yves	Optique atmosphérique
M. FOURNET Bernard	Biochimie structurale
M. FRONTIER Serge	Ecologie numérique
M. GAMBLIN André	Géographie urbaine, industrielle et démographie
M. GLORIEUX Pierre	Physique moléculaire et rayonnements atmosphériques
M. GOBLOT Rémi	Algèbre
M. GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GREMY Jean-Paul	Sociologie
M. GREVET Patrick	Sciences économiques
M. GUILBAULT Pierre	Physiologie animale
M. HENRY Jean-Pierre	Génie mécanique
M. HERMAN Maurice	Physique spatiale
M. HOUDART René	Physique atomique et moléculaire
M. JACOB Gérard	Informatique
M. JACOB Pierre	Probabilités et statistiques
M. JACQUILLAT Bertrand	Gestion
M. JEAN Raymond	Biologie des populations végétales
M. JOFFRE Patrick	Vie de la firme (I.P.A.)
M. JOURNEL Gérard	Spectroscopie hertzienne
M. KREMBEL Jean	Biochimie
M. LANGRAND Claude	Probabilités et statistiques

Mme LECLERCQ Ginette	Catalyse
M. LEFEVRE Christian	Pétrologie
Mlle LEGRAND Denise	Algèbre
Mlle LEGRAND Solange	Algèbre
Mme LEHMANN Josiane	Analyse
M. LEMAIRE Jean	Spectroscopie hertzienne
M. LE MAROIS Henri	Vie de la firme (I.P.A.)
M. LEROY Jean Marie	Chimie appliquée
M. LEROY Yves	Electronique, électrotechnique, automatique
M. LESENNE Jacques	Electrotechnique
M. LHENAFF René	Géographie
M. LOCQUENEUX Robert	Physique théorique
M. LOSFELD Joseph	Informatique
M. LOUAGE Francis	Electronique
M. MACKE Bruno	Physique moléculaire et rayonnements atmosphériques
M. MAHIEU Jean-Marie	Physique atomique et moléculaire
M. MAIZIERES Christian	Automatique
M. MESMACQUE Gérard	Génie mécanique
M. MESSELYN Jean	Physique atomique et moléculaire
M. MESSERLIN Patrick	Sciences économiques
M. MIGNOT Fulbert	Analyse numérique
M. MONTEL Marc	Physique du solide
M. MONTUELLE Bernard	Biologie et biochimie appliquées
Mme MOUNIER Yvonne	Physiologie des structures contractiles
Mme N'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie
M. NICOLE Jacques	Chimie analytique
M. NOTELET Francis	Electronique, électrotechnique, automatique
M. PARSY Fernand	Mécanique
M. PASZKOWSKI Stéphan	Analyse numérique
Mlle PAUPARDIN Colette	Biologie physiologie végétales
M. PECQUE Marcel	Chimie organique
M. PERROT Pierre	Chimie appliquée
M. PERTUZON Emile	Physiologie animale
M. PETIT Francis	Chimie organique, minérale et analytique
M. PONSOLLE Louis	Chimie physique
M. PORCHET Maurice	Biologie animale
M. POVY Lucien	Automatique
M. RACZY Ladislas	Electronique
M. RAOULT Jean-François	Géologie structurale
M. RICHARD Alain	Biologie animale
M. RIETSCH François	Physique des polymères
M. ROGALSKI Marc	Analyse
M. ROY Jean-Claude	Psychophysiologie
M. SCHAMPS Joël	Spectroscopie moléculaire
Mme SCHWARZBACH Yvette	Géométrie
M. SIMON Michel	Sociologie
M. SLIWA Henri	Chimie organique
M. SOMME Jean	Géographie
Mlle SPIK Geneviève	Biochimie
M. STERBOUL François	Informatique
M. TAILLIEZ Roger	Génie alimentaire
M. THERY Pierre	Electronique, électrotechnique, automatique
M. TOULOTTE Jean-Marc	Automatique
M. TURREL Georges	Spectrochimie infrarouge et Raman
M. VANDORPE Bernard	Chimie minérale
M. VAST Pierre	Chimie Inorganique
M. VERBERT André	Biochimie
M. VERNET Philippe	Génétique
M. VILETTE Michel	Résistance des matériaux

M. WALLART Francis	Spectrochimie Infrarouge et Raman
M. WARTEL Michel	Chimie inorganique
M. WATERLOT Michel	Géologie générale
M. WERNER Georges	Informatique fondamentale appliquée
M. WOSNIAK Michel	Hydrométallurgie
Mme ZINN Justin Nicole	Algèbre

S O M M A I R E

<i>INTRODUCTION</i>	1
<i>CHAPITRE I : Synthèses</i>	23
A. DERIVE DIACETYLE <u>3</u>	25
B. SYNTHESES DES DERIVES MONOACETYLES <u>4</u> et <u>5</u>	28
C. STRUCTURE DES MONOESTERS	30
<i>CHAPITRE II : Dérivé monoacétylé <u>4</u></i>	39
<i>CHAPITRE III: Dérivé monoacétylé <u>5</u></i>	55
I. HYDROLYSES : INFLUENCE DU pH	59
II. INFLUENCE DE LA NATURE DU SOLVANT	72
III. ROLE DE LA FONCTION N-OXYDE	89
<i>CHAPITRE IV : Dérivé diacétylé <u>3</u></i>	103
I. HYDROLYSE DES FONCTIONS ESTERS	107
A. MILIEU ACIDE.....	107
B. MILIEU BASIQUE	122
C. REACTION AVEC LES NUCLEOPHILES.....	124
EN SOLVANTS APROTIQUES	
II. COUPURE DES LIAISONS N-OAc :	
REACTIVITE EN MILIEU NEUTRE	125

CONCLUSION	141
ANNEXE : Chimie des nitrosoquinoléines	155
PARTIE EXPERIMENTALE.....	163
Synthèses	166
Etudes de réactivité	181
BIBLIOGRAPHIE	200

CHAPITRE III: Dérivé monosacétylé 2	22
---	----

I. HYDROLYSES : INFLUENCE DU pH	29
---------------------------------------	----

II. INFLUENCE DE LA NATURE DU SOLVANT	35
---	----

III. ROLE DE LA FONCTION N-OXYDE	89
--	----

CHAPITRE IV : Dérivé diacétylé 3	103
--	-----

I. HYDROLYSE DES FONCTIONS ESTERS	104
---	-----

A. MILIEU ACIDE	104
-----------------------	-----

B. MILIEU BASIQUE	155
-------------------------	-----

C. REACTION AVEC LES NUCLEOPHILES.....	154
--	-----

 EN SOLVANTS APROTIDIQUES

II. COURSE DES PLATISONS N-OVS :	
----------------------------------	--

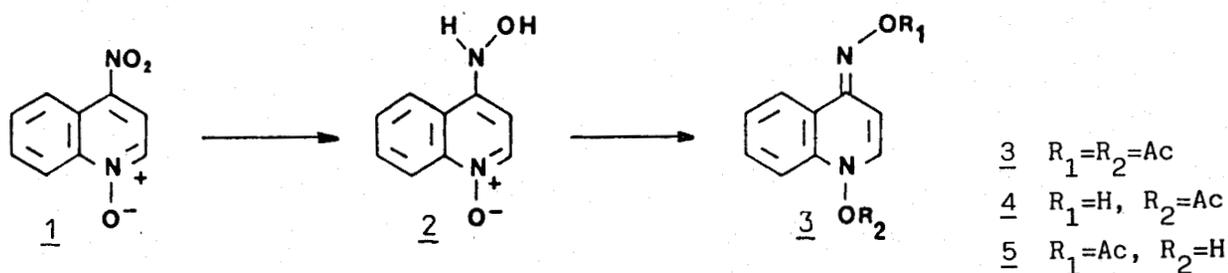
REACTIVITE EN MILIEU NEUTRE	159
-----------------------------------	-----

Le N-oxyde de nitro-4 quinoléine 1 est un composé bifonctionnel dont les propriétés cancérogènes sont étudiées depuis 1957.

C'est un cancérogène "type" qui est souvent utilisé comme référence pour les études biologiques, mais son interaction avec l'ADN est encore mal connue au niveau moléculaire.

In vivo, il est transformé par les systèmes enzymatiques en esters d'hydroxylamines ou d'oximes qui sont les espèces réagissant effectivement avec les acides nucléiques.

Les di et monoacétates 3, 4 et 5 peuvent être considérés comme des modèles de ces formes activées.



Avant de discuter en détail les problèmes posés par l'étude de la cancérogénèse par le N-oxyde de nitro-4 quinoléine 1 et ses dérivés, nous allons rappeler brièvement quelques aspects de la cancérogénèse chimique, en insistant plus particulièrement sur le mécanisme d'action des amines ou amides aromatiques dont la réactivité est proche de celle du composé 1.

La première relation entre cancer et environnement date de la fin du XVIII^e siècle, elle est due au chirurgien anglais PERCIVAL POTT. Des études ultérieures ont montré que 60 à 90 % des cancers humains seraient liés à des facteurs de l'environnement (substances chimiques, radiations ionisantes et rayons ultra-violet).

La plupart des cancérigènes chimiques se fixent de façon covalente sur les macromolécules cellulaires et en particulier sur les acides nucléiques (ADN et ARN). La formation d'une liaison cancérigène-ADN semble être une étape essentielle dans l'initiation du cancer mais d'autres facteurs interviennent ensuite de façon déterminante dans l'induction définitive de ce cancer.

Excepté pour certains agents alkylants, une activation préalable des cancérigènes est nécessaire. Les systèmes enzymatiques cellulaires transforment le précancérigène, inactif, en espèces très réactives ou "cancérigènes ultimes", susceptibles de réagir avec les macromolécules cellulaires (schéma 1).

Cette activation peut se faire en une ou plusieurs étapes, toutes ne sont pas forcément enzymatiques.

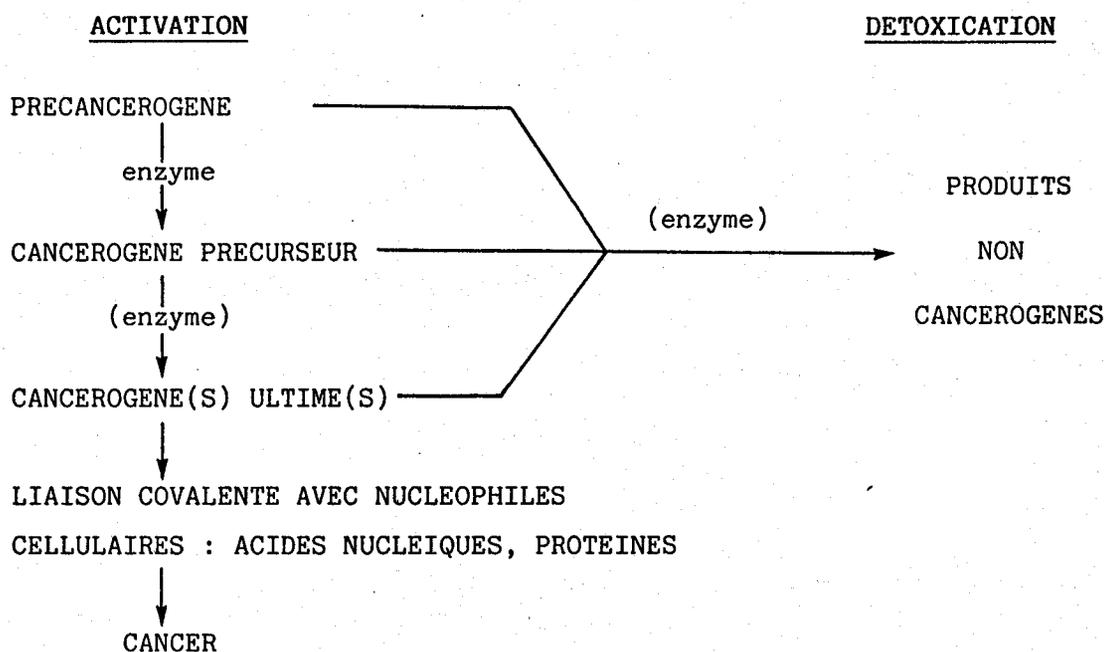
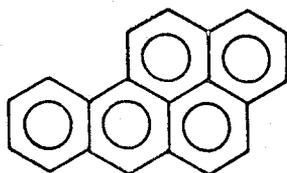
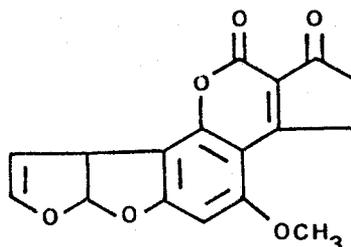


Schéma 1 : Métabolisme des substances cancérigènes.

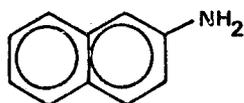
Les substances cancérigènes possèdent des structures extrêmement variées (schéma 2) ce qui rend impossible toute relation structure-activité. Ce n'est qu'en 1970 que MILLER (1) trouvait le trait commun à tous les cancérigènes : la nature électrophiles des formes réactives.



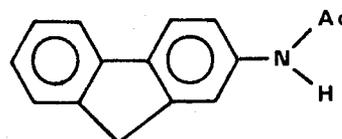
Benzo(a)pyrène



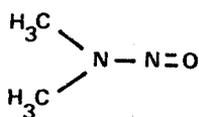
Aflatoxine B₁



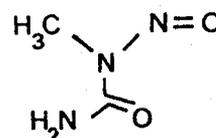
Amino-2 naphthalène



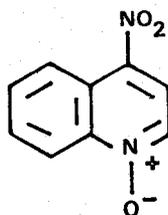
Acétylamino-2 fluorène



Diméthylnitrosamine



N-méthyl N-nitrosourée



N-oxyde de nitro-4 quinoléine

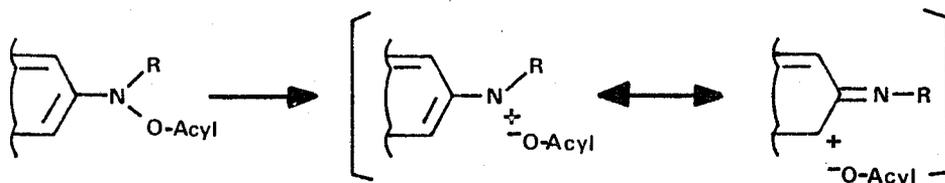
Schéma 2 : Grandes familles de cancérigènes chimiques.

L'activation métabolique modifie le précancérogène en composés électrophiles qui seront capables de former des liaisons covalentes avec les sites nucléophiles des macromolécules.

Les voies d'activation sont très diverses, nous en avons représenté quelques exemples dans le schéma 3. Dans de nombreux cas, la première étape est une oxydation du précancérogène, réalisée par une monooxygénase - cytochrome P₄₅₀ dépendante -, la seconde étape peut être une estérification (amines et amides aromatiques), un nouveau cycle d'oxydation (hydrocarbures polycycliques) ou une simple élimination (nitrosamines).

Quelques réactions, telle que la réduction de dérivés nitrés, font intervenir d'autres systèmes enzymatiques.

Les cancérogènes ultimes possèdent souvent plusieurs sites électrophiles, par exemple dans le cas des amides aromatiques l'espèce réactive postulée est un ion acylnitrénium dont la charge est délocalisée sur le carbone en α (1).



L'attaque du nucléophile peut se faire sur les deux positions.

De même les macromolécules cellulaires présentent de nombreux sites nucléophiles. Ainsi les bases nucléiques (purines ou pyrimidines) sont susceptibles de réagir par les atomes d'azote cycliques ou les groupements aminés ou hydroxylés exocycliques.

Malgré cette multiplicité de sites réactionnels une certaine sélectivité est observée. Les différentes classes de cancérogènes réagissent différemment sur l'ADN (schéma 4). A titre d'exemple, la guanine est attaquée essentiellement au niveau des atomes d'azote N₃ et N₇ et sur la fonction carbonyle en position 6 par les agents alkylants, alors que les amines aromatiques se fixent sur le C₈ et sur la fonction amine en position 2.

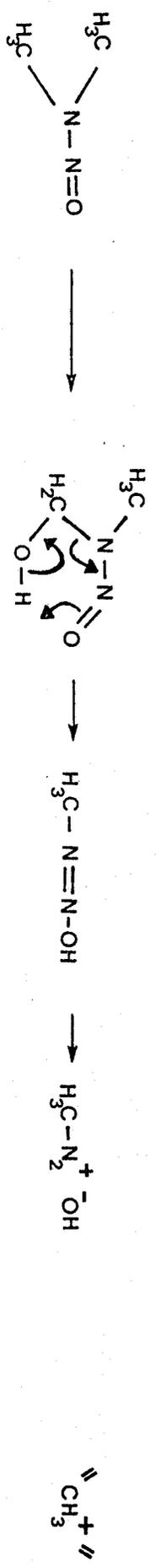
PRECANCEROGENES

CANCEROGENES
PRECURSEURS

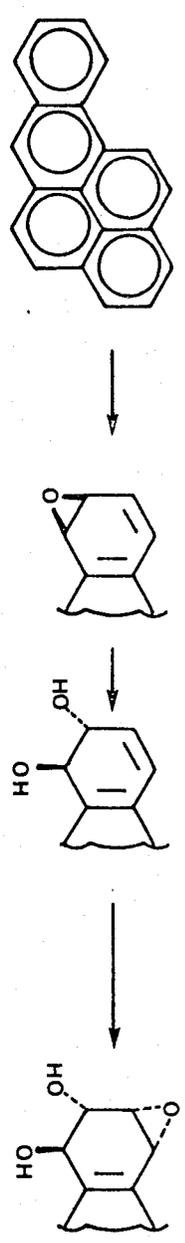
CANCEROGENES
ULTIMES

ESPECES REACTIVES
POSTULEES

AGENTS ALKYLANTS



HYDROCARBURES AROMATIQUES



REACTION
S_N2

AMIDES AROMATIQUES

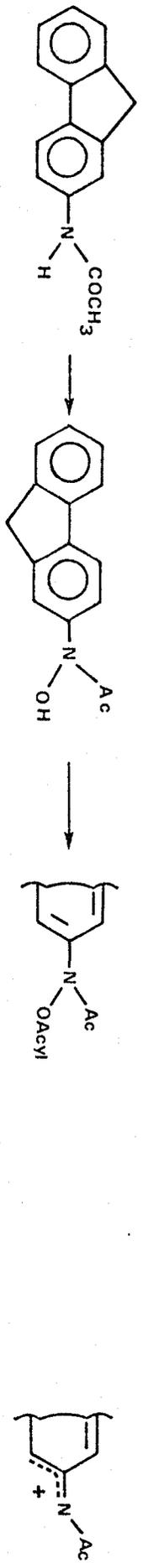
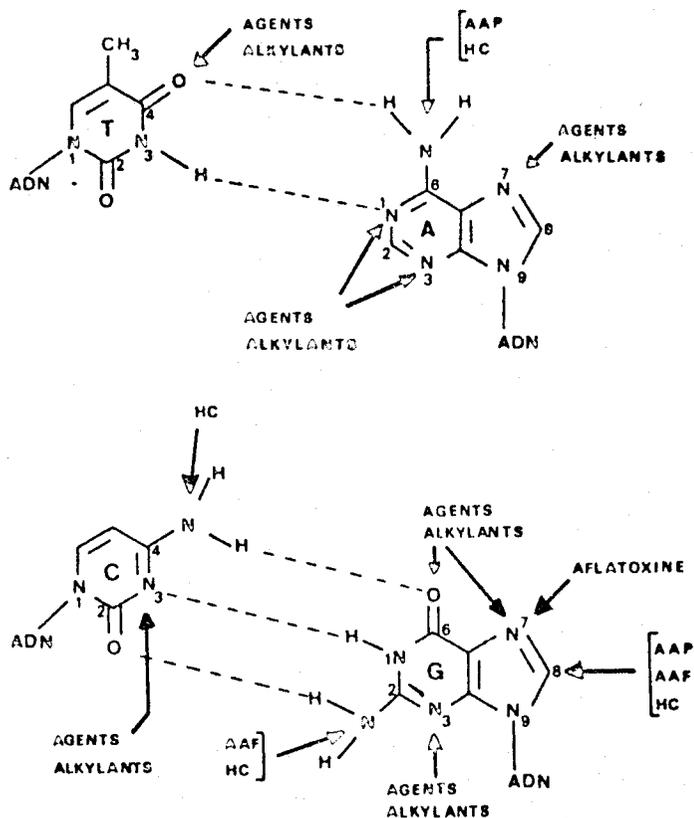


Schéma 3 : Activations métaboliques proposées pour trois familles de cancérogènes.



AAP : N-acétylamino-9 phénanthrène, AAF : N-acétylamino-2 fluorène
HC : Hydrocarbures polycycliques.

Schéma 4 : Principaux sites de réaction des cancérogènes sur les bases nucléiques.

Il est nécessaire d'identifier avec précision les sites de réaction d'un cancérogène sur les bases de l'ADN. En effet des études ont montré l'importance relative des différents sites d'alkylation sur l'initiation du cancer. Plusieurs phénomènes entrent en jeu et en particulier les processus de réparation jouent un rôle déterminant.

Les cellules possèdent des systèmes enzymatiques capables d'éliminer certaines lésions induites dans l'ADN. L'induction du cancer serait due, en fait, à une défaillance de ces systèmes enzymatiques. Schématiquement deux cas peuvent se présenter : la lésion est reconnue par les enzymes mais réparée de façon erronée ou la lésion n'est pas reconnue et persiste sur l'ADN.

La nature de la lésion ou en d'autres termes la nature de la modification chimique de l'ADN (type de base modifiée, site de fixation sur la base...) constitue un facteur déterminant dans les processus de réparation.

Une approche chimique du problème de la cancérogénèse consiste d'une part à identifier les sites de fixation d'un cancérogène donné sur les bases nucléiques et d'autre part à étudier les facteurs déterminant l'orientation de la réaction.

De nombreux travaux ont porté sur l'étude de la réactivité in vitro de divers cancérogènes ultimes avec nucléosides, nucléotides ou polynucléotides. Pour certains auteurs (2-12) le contrôle de l'interaction du cancérogène ultime avec la cellule réside dans ses propriétés chimiques. Ils ont donc recherché des corrélations entre la réactivité ou la stabilité des intermédiaires réactifs et leurs propriétés biologiques.

Les études faites dans la série des agents alkylants montrent que la nature des produits de réaction des cancérogènes sur les différents sites des polynucléotides varie avec de nombreux facteurs* : le solvant (5a, 6, 7), le pH (8), la structure des groupes alkyles ou aryles (8, 9) et même la nature du groupe partant (5a, 4, 10).

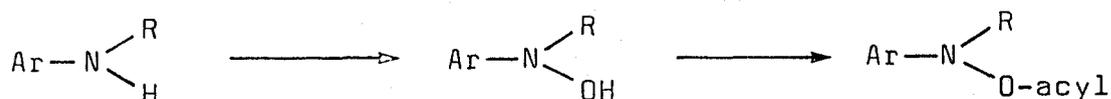
Il semble qu'il n'y ait pas de relation claire entre le pourcentage de liaisons avec l'ADN et le caractère cancérogène in vivo. Cependant, pour LOVELESS (3), le pouvoir cancérogène des agents alkylants est lié à leur fixation sur les atomes d'oxygène et d'azote exocycliques. L'alkylation de ces atomes, impliqués dans les liaisons - hydrogène provoque des erreurs d'appariement (11).

HATHWAY et KOLAR (12) ont utilisé la notion d'acides et bases durs et mous de PEARSON pour expliquer la sélectivité des N- et O-alkylations, les bases nucléiques étant considérées comme des nucléophiles ambidants avec des sites mous (atomes d'azote cycliques) et durs (atomes d'oxygène exocycliques). Mais cette approche ne rend pas compte des différences de réactivité observées pour une même série de cancérogènes.

* Article revue sur la réactivité des agents alkylants (2).

AMINES OU AMIDES AROMATIQUES :

L'activation métabolique transforme ces composés en esters d'hydroxylamines ou d'acides hydroxamiques.



R=H : Hydroxylamine

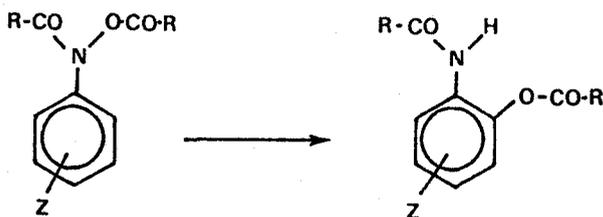
R=Ac: Acide hydroxamique

Les cancérogènes ultimes réagissent in vitro avec des nucléosides ou des polynucléotides pour donner des produits de réaction comparable à ceux observés in vivo.

Par exemple dans le cas de l'acétylaminofluorène, les deux produits principaux correspondent l'un à la fixation sur l'atome de carbone C₈ de la guanine, l'autre à la réaction sur le groupement amino en position 2 de la guanine (schéma 5). Afin de rendre compte de l'obtention de ces deux types de dérivés, et pour être en accord avec la nature électrophile du métabolite ultime, MILLER (1) propose le passage par un intermédiaire de type acylnitrénium dont la charge est délocalisée sur le cycle aromatique (13, 14).

On trouve dans la littérature peu de données sur la réactivité de tels esters d'acides hydroxamiques.

Des études de photolyse (15) et de thermolyse (16) montrent qu'ils se réarrangent facilement, avec migration du groupement ester en ortho ou para.



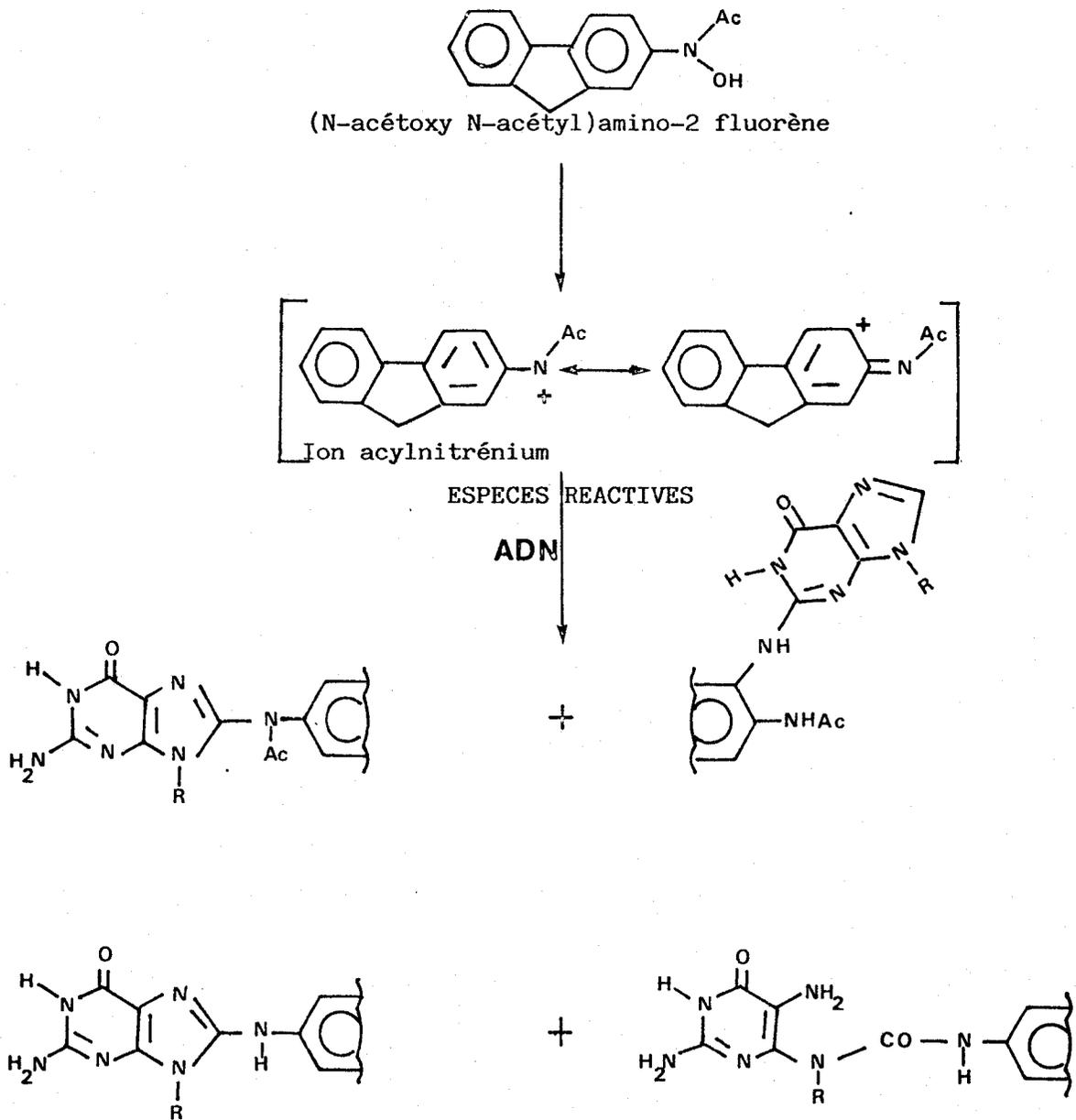
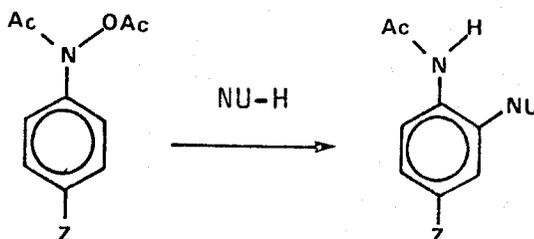


Schéma 5 : Mode d'action postulé du N-acétylamino-2 fluorène.

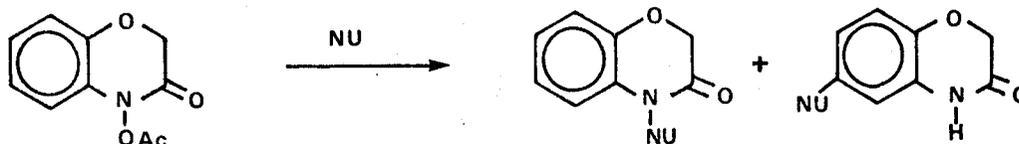
En présence de nucléophiles, ils réagissent pour donner des produits de substitution, essentiellement sur le carbone en ortho de l'amide (17).



Dans la majorité des cas, les auteurs postulent l'existence d'un intermédiaire acylnitrénium. Mais en fait aucune étude mécanistique approfondie n'a démontré le passage par un ion acylnitrénium. Or un tel intermédiaire est surprenant car la présence d'un groupement électroattracteur sur l'atome d'azote déstabilise considérablement le cation (18).

C'est dans la série des acides hydroxamiques cycliques que l'on trouve le plus de données bibliographiques.

- Les acétoxy-4 benzoxazine-1,4 one-3 réagissent avec les nucléophiles (phénol, thiol, indole). Le principal site de réaction est l'atome d'azote cyclique (19).



- L'acétoxy-3 xanthine est le siège de plusieurs réactions selon les conditions utilisées (schéma 6) (20, 21) :

- . hydrolyse
- . réduction en xanthine
- . substitution avec fixation du nucléophile sur l'atome de carbone C₈.

Les deux dernières réactions - réduction et substitution - peuvent s'expliquer par le passage par un intermédiaire cationique dont les formes limites sont un ion nitrénium et un ion carbénium. L'addition du nucléophile peut se faire sur l'atome d'azote cyclique ou sur l'atome de carbone C₈ (21,22).

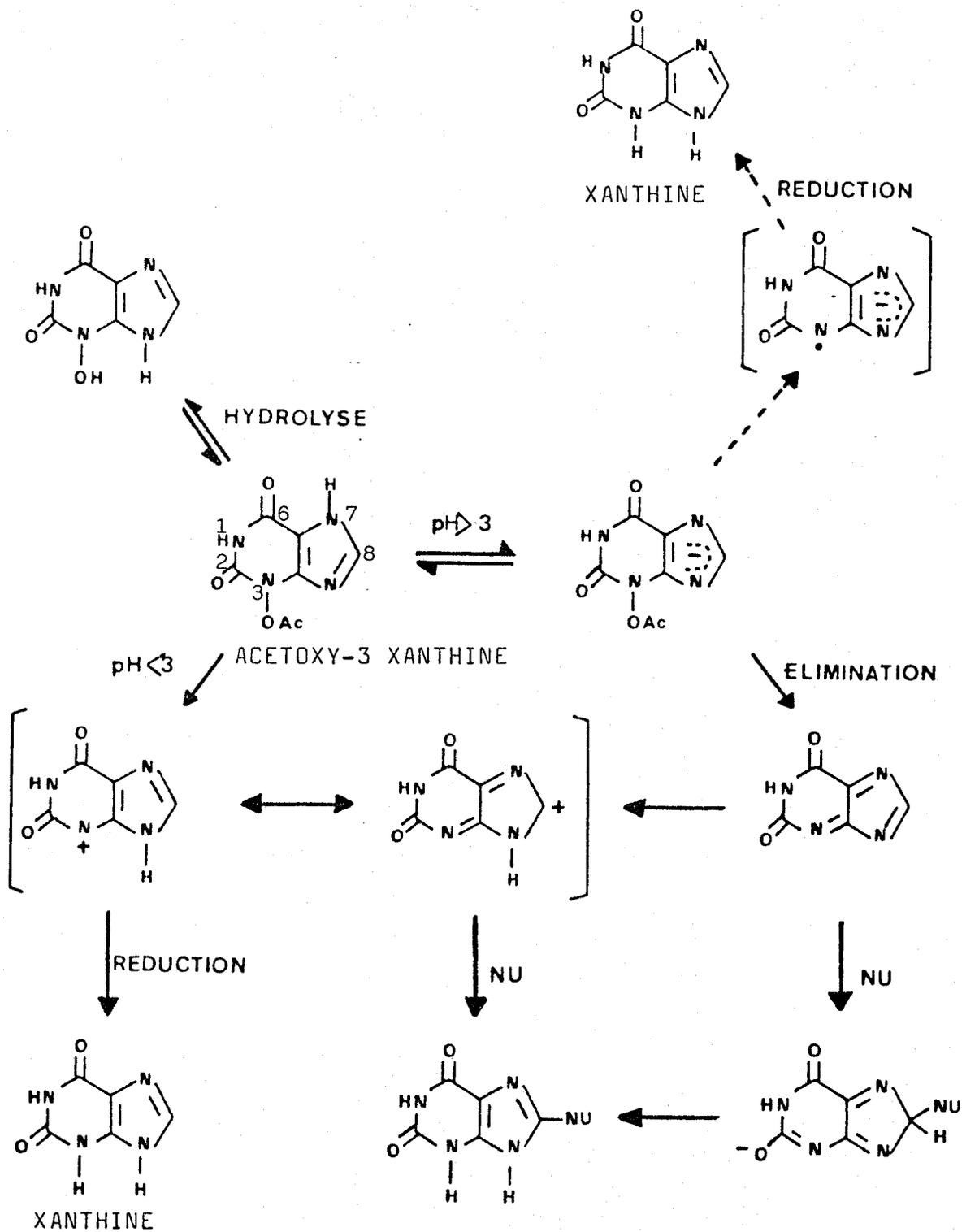


Schéma 6 : Mécanismes de réaction des acyloxy-3 purines.

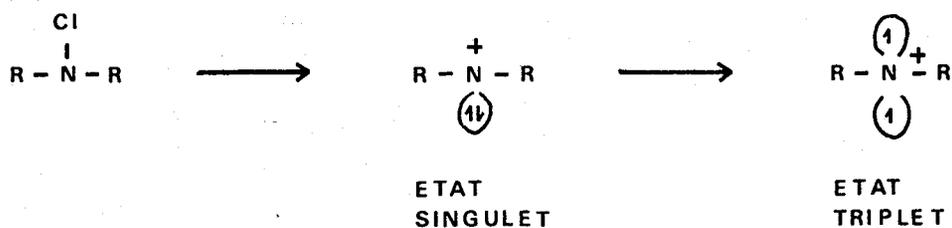
Plusieurs hypothèses (ioniques (21, 23, 24) ou radicalaires (25, 26)) ont été avancées pour interpréter la réduction en xanthine. L'une d'elles fait intervenir un ion nitrénium réagissant à l'état triplet.

L'intervention d'ions nitrénium à l'état singulet ou à l'état triplet étant souvent proposée pour expliquer la réactivité des esters d'hydroxylamines ou d'acides hydroxamiques, il nous semble intéressant de rappeler brièvement ce que l'on connaît sur la chimie des ions nitrénium.

Ions nitrénium à l'état singulet et à l'état triplet :

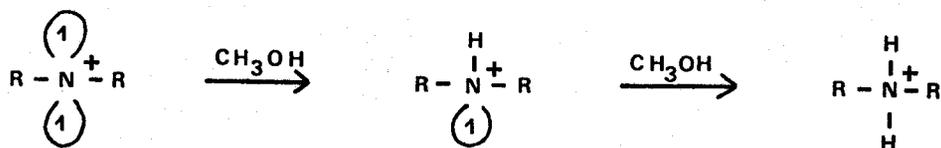
La contribution essentielle à la connaissance de ces espèces est due à GASSMAN (27). Celui-ci propose en effet un ion nitrénium comme intermédiaire dans les réactions de solvolyse et de réarrangement des N-chloroamines (27) et des esters d'hydroxylamines (28).

Placée dans des conditions solvolytiques, la N-chloroamine s'ionise en ion nitrénium à l'état singulet. Si la durée de vie du singulet est suffisante et sous l'influence de divers facteurs (effet d'atome lourd...), le singulet peut s'interconvertir en triplet.



Les propriétés de l'ion nitrénium à l'état singulet sont semblables à celles des ions carbénium, c'est à dire, essentiellement, des réactions de réarrangements et d'additions.

A l'état triplet, l'ion nitrénium a des propriétés de biradical cation. Il est en particulier capable d'arracher les hydrogènes du solvant et de régénérer l'amine correspondante.



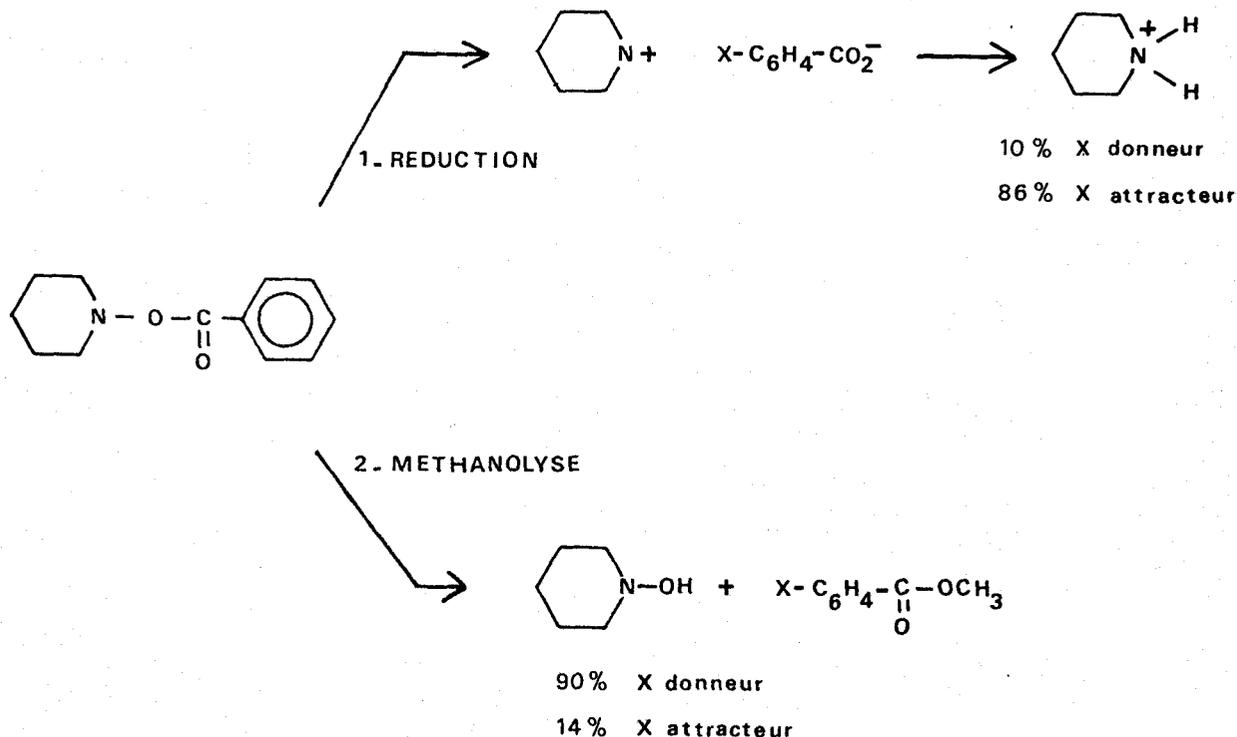
Pour tenter de mettre en évidence, l'interconversion singulet-triplet, GASSMAN a étudié l'influence des solvants à atomes lourds sur les pourcentages des différents produits de réaction (27).

En présence de solvants halogénés (chloroforme, bromoforme) le pourcentage des produits de réduction augmente considérablement au détriment des produits de réarrangement, ce qui est bien en accord avec l'hypothèse d'une transformation singulet-triplet de l'ion nitrenium.

En série esters d'hydroxylamines, la même équipe a étudié la méthanolyse de la benzoyloxy-1 pipéridine (28).

Elle a mis en évidence deux réactions compétitives :

1. Réduction en pipéridine par le "nitrenium triplet".
2. Obtention d'hydroxy-1 pipéridine par une réaction de méthanolyse.



(Notons que l'on n'observe pas de produits de réactions du nitrenium à l'état singulet dans ce cas précis).

D'après ces résultats, on peut supposer que la réactivité d'un ester d'hydroxylamine ou d'acide hydroxamique dépend de la stabilité relative des états singulet et triplet de l'ion nitrenium intermédiaire. Quelques auteurs (29, 30) ont cherché à prédire la réactivité et donc le

pouvoir cancérigène, par des calculs d'orbitales moléculaires. FORD et SCRIBNER ont ainsi montré que les ions acylnitrénium aromatiques étaient stables à l'état singulet (29).

N-OXYDE DE NITRO-4 QUINOLEINE 1 :

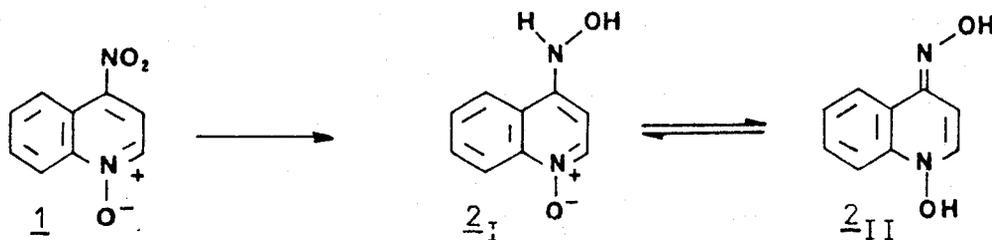
Le N-oxyde de nitro-4 quinoléine 1 est un composé mutagène et cancérigène. Il se fixe de façon covalente sur les acides nucléiques.

Ses propriétés biologiques ont fait l'objet de très nombreux travaux et sont maintenant bien connues. Ce composé est souvent utilisé comme référence pour des études de mutagénèse et de cancérigénèse. KAWAZOE a d'ailleurs publié en 1981 une revue sur les propriétés biologiques et physicochimiques de ce dérivé et de ses métabolites (31).

Comme la plupart des cancérigènes il doit être transformé par les systèmes enzymatiques cellulaires en espèces électrophiles.

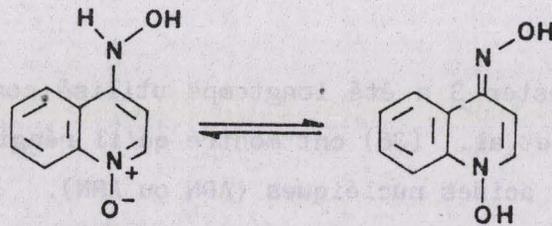
La première étape d'activation est une réduction enzymatique du groupe nitro en hydroxylamine (32), l'enzyme responsable de cette réduction a été isolée et identifiée (33).

Le dérivé hydroxylé intermédiaire 2 peut exister sous deux formes tautomères : hydroxylamine et oxime.

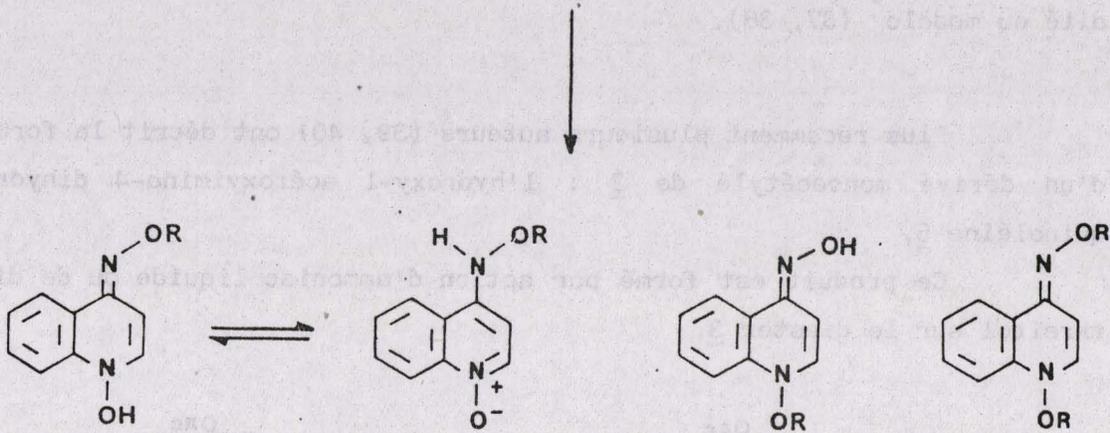


Ce composé ne réagissant pas avec les nucléophiles *in vitro* il paraît évident qu'une seconde étape d'activation est nécessaire. Par analogie avec le métabolisme des amines aromatiques, on propose généralement une activation par estérification des fonctions hydroxylées.

De par la nature bifonctionnelle du cancérigène précurseur 2 plusieurs mono ou diesters peuvent être envisagés : sulfates, aminoacyles, ou acétates.



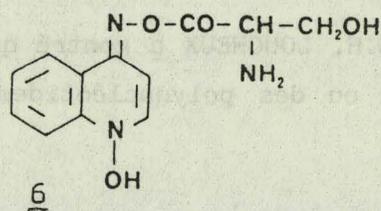
CANCEROGENE PRECURSEUR



MODELES DE CANCEROGENES ULTIMES

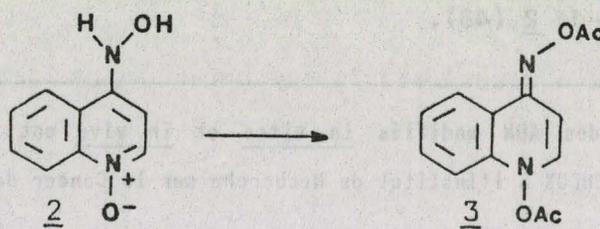
En 1975, TADA et TADA (34) ont isolé une enzyme capable d'activer in vitro le dérivé hydroxylé 2, c'est une séryl-t-RNA synthétase qui transfère un groupement séryl sur une des fonctions hydroxylées de 2.

Le produit de réaction n'a jamais été isolé à cause de sa trop grande réactivité mais TADA et TADA (34) et plus tard KAWAZOE (31) retiennent la structure suivante comme étant la plus vraisemblable :



Cet ester d'acide aminé est présenté actuellement comme étant le métabolite ultime le plus probable.

En fait, seul le dérivé diacétylé 3 est obtenu par voie chimique. Sa synthèse a été décrite en 1967 par KAWAZOE et ARAKI (35).

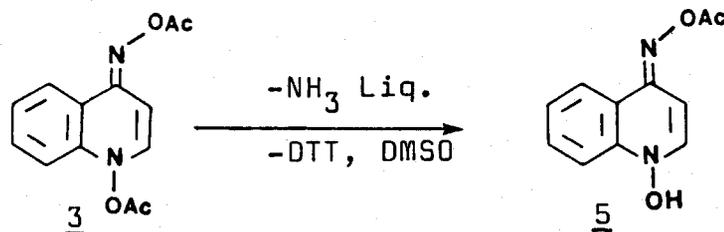


Le diester 3 a été longtemps utilisé comme modèle de métabolite ultime. ENOMOTO et al. (36) ont montré qu'il réagissait de façon non enzymatique avec les acides nucléiques (ADN ou ARN).

Des comparaisons entre acides nucléiques modifiés in vitro par le diester 3 et in vivo par le cancérogène précurseur 2 ont confirmé la validité du modèle* (37, 38).

Plus récemment plusieurs auteurs (39, 40) ont décrit la formation d'un dérivé monoacétylé de 2 : l'hydroxy-1 acétoxyimino-4 dihydro-1,4 quinoléine 5.

Ce produit est formé par action d'ammoniac liquide ou de dithiothreitol sur le diester 3.



Ce monoester n'a jamais été isolé et la structure n'a été proposée qu'à partir de l'analyse du spectre de RMN du milieu réactionnel dans lequel il se forme.

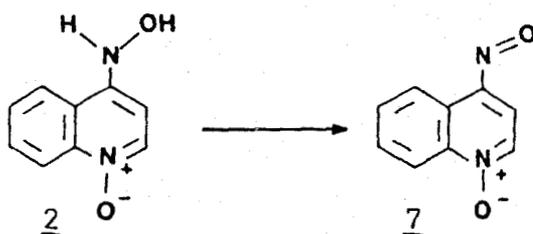
Ce dérivé monoacétylé 5 a lui aussi été avancé comme métabolite ultime (39).

L'équipe de M.H. LOUCHEUX a montré que ce composé est plus réactif vis-à-vis de l'ADN ou des polynucléotides que le dérivé diacétylé 3 (41).

Des études récentes (42) ont révélé le pouvoir cancérogène d'un autre métabolite possible de 2 : le N-oxyde de nitroso-4 quinoléine 7.

Le composé peut être obtenu biologiquement soit par oxydation enzymatique du dérivé hydroxylé 2 soit comme intermédiaire dans la réduction du N-oxyde de nitro-4 quinoléine 1; chimiquement, il est préparé par oxydation douce de 2 (43).

* Les études des ADN modifiés in vitro et in vivo ont été faites par l'équipe du Dr. M.H. LOUCHEUX à l'Institut de Recherche sur le Cancer de Lille.



Malheureusement, si la réaction de 7 *in vivo*, avec l'ADN conduit aux mêmes produits que ceux observés avec le précancérogène 1, il n'en est pas de même *in vitro* (42). L'intervention de 7 dans l'activation métabolique reste donc à prouver.

La modification des acides nucléiques par les différents métabolites ultimes a fait l'objet de plusieurs travaux.

Nous avons vu que la comparaison entre les ADN modifiés *in vivo* par le précancérogène 1 et *in vitro* par un modèle de cancérogène ultime permet entre autre de tester la validité du modèle choisi.

In vivo, le pourcentage de fixation est très faible, environ 1 molécule de cancérogène pour 10 000 nucléotides (44), il est donc extrêmement difficile d'isoler et d'identifier les produits de réactions.

L'utilisation de systèmes modèles permet d'étudier *in vitro* l'interaction avec les acides nucléiques.

TADA et TADA (45) ont fait réagir le cancérogène précurseur 2 avec des homopolynucléotides en présence de systèmes enzymatiques activateurs. Ils ont montré que ce cancérogène réagissait exclusivement avec les bases puriques : adénine ou guanine.

L'hydrolyse acide des polynucléotides modifiés suivie de l'analyse des produits de réactions par chromatographie sur papier a révélé l'existence de quatre dérivés :

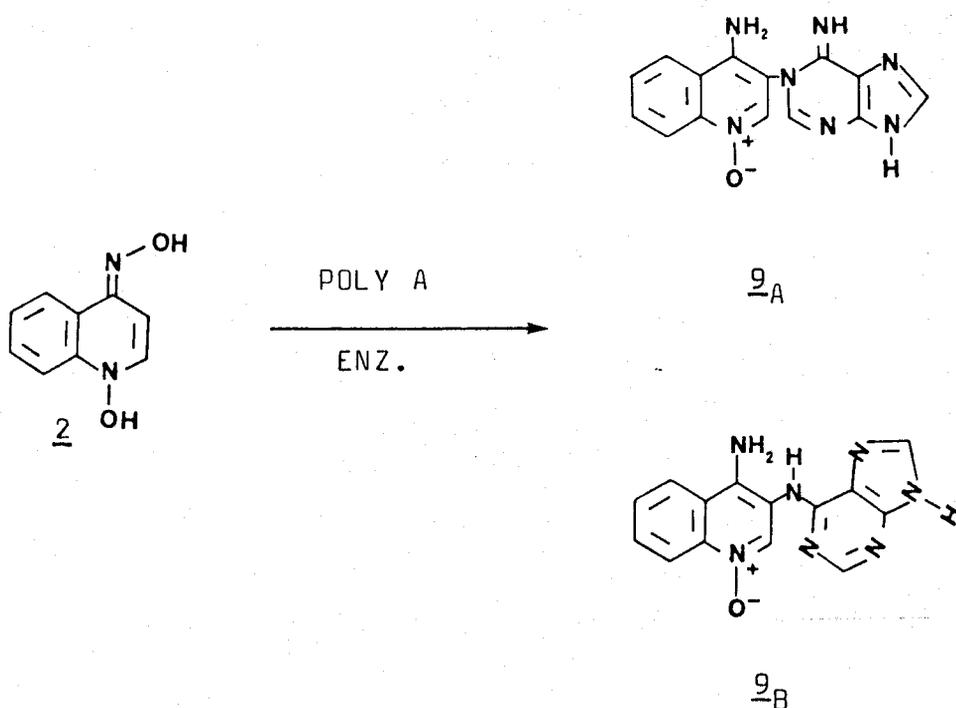
- . deux produits de fixation de la quinoléine sur la guanine.
- . un produit sur l'adénine.
- . un produit instable qui se décompose en N-oxyde d' amino-4 quinoléine 8.

Les trois produits de fixation de la quinoléine sur les purines ont des propriétés chromatographiques comparables à celles des produits obtenus après réaction de 1 sur l'ADN *in vivo*.

En 1975, KAWAZOE et al. (46) ont isolé le produit de réaction avec l'adénine en faisant réagir le cancérigène précurseur 2 avec l'acide polyadénylique, en présence d'un système enzymatique activateur.

Le produit a été extrait en très faible quantité par chromatographie sur papier, après hydrolyse du polynucléotide.

D'après les données spectroscopiques (RMN et spectrométrie de masse) et la détermination de pK, ces deux structures A et B ont été proposées :



La structure B semble être la plus probable (β plus stable que A vis-à-vis de l'hydrolyse acide) mais depuis 1975 aucune étude spectroscopique n'a confirmé la structure.

En 1981, BAILLEUL (47) a décrit l'obtention et la caractérisation d'un produit de réaction du dérivé monoacétylé 5 avec la desoxyguanosine.

Le monoester 5 est obtenu par action du dithiothréitol sur le diester 3. Ce mélange est ensuite additionné à une solution aqueuse de desoxyguanosine. Le produit majeur de réaction est purifié par chromatographie sur colonne.

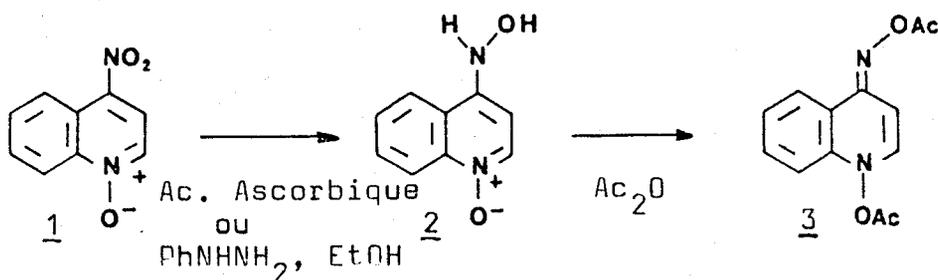
CHAPITRE I

SYNTHESE

A.

DERIVE DIACETYLE 3

La synthèse du dérivé diacétylé 3 s'effectue en deux étapes à partir du N-oxyde de nitro-4 quinoléine 1.



La première étape consiste en une réduction du groupement nitro en hydroxylamine avec conservation de la fonction N-oxyde. La seconde étape est l'acétylation de 2 par l'anhydride acétique.

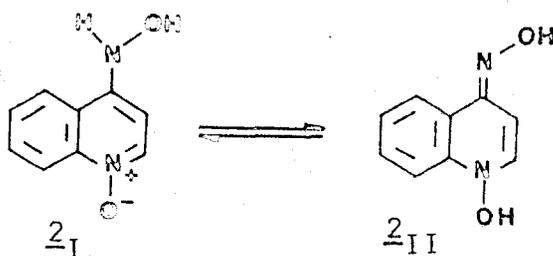
REDUCTION :

La réduction est une étape délicate, car il faut conserver la fonction N-oxyde et arrêter la réaction au stade de l'hydroxylamine; or la plupart des réactifs usuels conduisent à la désoxygénation de la fonction N-oxyde et à l'obtention de mélanges d'amino, hydroxylamino et azo-quinoléines.

Deux méthodes sont décrites pour la synthèse sélective et quantitative du N-oxyde de l'hydroxyamino-4 quinoléine 2 : en 1963, OCHIAI (48) a employé la phénylhydrazine dans l'éthanol et en 1968, ENOMOTO (36) a utilisé l'acide ascorbique.

C'est ce dernier réactif que nous avons choisi. La réaction a été effectuée dans l'éthanol. 2 précipite après addition d'une solution diluée d'ammoniaque, le rendement est supérieur à 85 %.

2 peut exister sous deux formes tautomères : hydroxylamine-oxime :



Le spectre de RMN de ce dérivé ne peut pas être obtenu directement dans le diméthylsulfoxyde. On n'enregistre que des signaux très larges sans aucune résolution, ce phénomène est probablement dû au transfert d'hydrogène intermoléculaire.

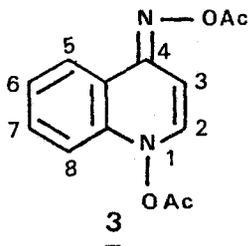
KAWAZOE (39) a analysé le produit en présence d'une trace d'acide ascorbique, le spectre devient interprétable et montre des pics fins et une excellente résolution. D'après les déplacements chimiques des protons C₂-H, C₃-H et C₈-H, KAWAZOE (39) a montré que le tautomère 2_{II} (oxime) prédomine dans le diméthylsulfoxyde. Il faut noter que l'auteur n'explique pas cet effet de l'acide ascorbique. Nous pouvons supposer qu'une trace d'acide modifie la vitesse de transfert d'hydrogène.

ACÉTYLATION :

Pour l'acétylation de 2, nous nous sommes inspirés de la méthode décrite par KAWAZOE et ARAKI (35).

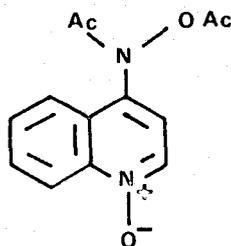
Nous avons utilisé un mélange d'anhydride acétique et d'acide acétique, le produit final précipite dans l'eau.

D'après les spectres de RMN et d'IR, KAWAZOE et ARAKI proposent la structure suivante :



Cette réaction est sélective, on n'observe pas de N-acétylation de l'hydroxylamine présente dans le tautomère 2_I. Or d'après les données

de la littérature sur l'acétylation des hydroxylamines, nous aurions dû obtenir le produit suivant :



Par contre l'acétylation du tautomère 2_{II} conduit directement au diester 3.

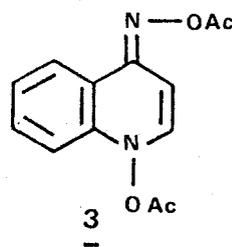
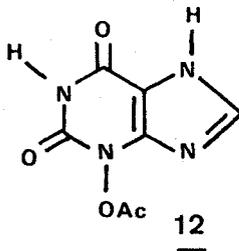
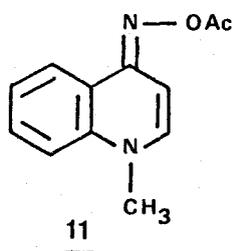
Les données spectroscopiques que nous avons obtenues sont tout à fait conformes à la structure 3 :

Dans le spectre de masse nous trouvons à côté du pic de masse $M^+ = 260$, des pics résultant des départs successifs des groupements acétyles ($m/e = 218$ et 176).

En IR, les groupements acétyles sont caractérisés par deux bandes intenses à 1750 et 1805 cm^{-1} .

Enfin la RMN nous donne de précieuses indications sur la structure du composé (cf. figure 1, spectre I, p. 31) : à côté des deux singulets à $2,2$ et $2,4$ ppm correspondant aux groupements acétyles, nous trouvons deux doublets de type AB à $7,6$ et $6,2$ ppm, attribués respectivement aux protons en position 2 et 3. La constante de couplage $J_{AB} = 8,4 \text{ Hz}$ est élevée ($J_{AB} = 4,5 \text{ Hz}$ pour la quinoléine). En raison de la forme dihydro-1,4 quinoléine, le caractère de double liaison de la liaison 2-3 est plus important que dans la quinoléine elle-même, ceci pourrait être à l'origine de la valeur élevée de la constante de couplage (cf. p.35).

L'attribution des signaux correspondant aux deux fonctions acétates en RMN et IR n'a pas été décrite avec précision. Pour différencier les deux fonctions nous avons comparé leurs données spectroscopiques à celles de deux composés modèles : l'acétoxyimino-4 méthyl-1 dihydro-1,4 quinoléine 11 et l'acétoxy-3 xanthine 12 (49).



Le tableau suivant compare les valeurs des signaux observés en RMN et IR pour les trois composés.

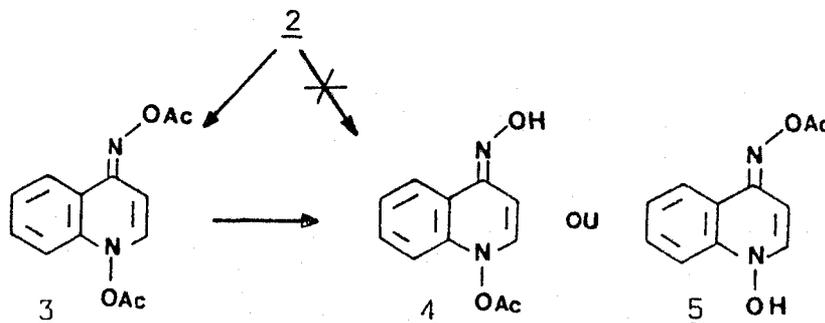
	IR		RMN	
	CO (cm ⁻¹)		COCH ₃ (ppm)	
<u>3</u>	1750	1805	2,2	2,4
<u>11</u>	1730		2,2	
<u>12</u>		1820		2,4

Tableau 1 : Identification des fonctions acétates du diester 3.

Dans le spectre de RMN, on peut attribuer la valeur la plus faible (2,2 ppm) à la fonction acétate d'oxime (position 4 de la quinoléine) et la valeur la plus élevée (2,4 ppm) au groupement acétate fixé sur l'azote hétérocyclique (position 1 de la quinoléine ou 3 des purines). On retrouve une corrélation identique pour les valeurs des fréquences de vibration dans l'IR.

B. SYNTHESE DES DERIVES MONOACETYLES 4 ET 5

Toutes les tentatives de monoacétylation sélective du dérivé dihydroxylé 2 ayant échoué, nous avons étudié les réactions de désacétylation partielle du dérivé diacétylé 3.



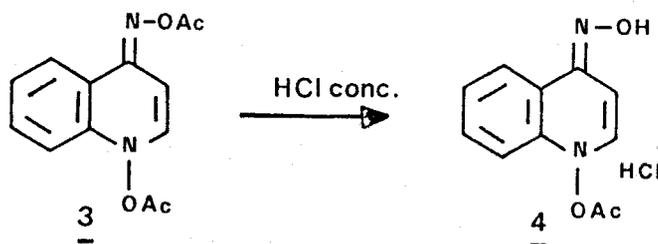
Nous discuterons en détail ces réactions de désacétylation sélective de 3 dans le chapitre IV qui lui est consacré. Nous nous limiterons ici à la description des différentes méthodes de préparation des deux monoesters.

* Préparation du monoester 4 : hydrolyse de 3 dans l'acide chlorhydrique concentré.

Le dérivé monoacétylé en position 1 est obtenu avec un bon rendement lors de l'hydrolyse de 3 dans l'acide chlorhydrique concentré.

Il est préparé par barbotage d'acide chlorhydrique gazeux ou addition d'acide chlorhydrique concentré dans une solution chloroformique de 3. 4 précipite dans le milieu et peut être isolé sous forme de chlorhydrate.

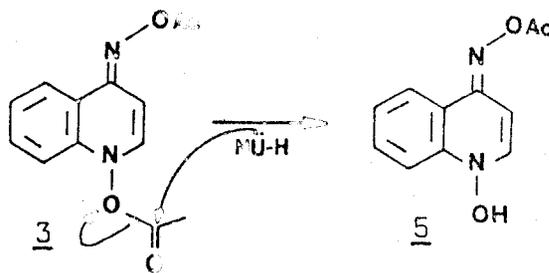
Ce monoester doit être conservé à basse température (-20°C) dans un dessiccateur, car il se décompose spontanément à température ambiante. Pour cette raison, nous avons toujours utilisé du produit fraîchement préparé pour les études de réactivité (cf. Chapitre II).



* Préparation du monoester 5.

En milieu acides dilués (par ex : acide chlorhydrique 1N) ou en milieu basique (pH 10) l'hydrolyse de 3 conduit sélectivement au monoester 5. Cette réaction n'est pas applicable d'un point de vue préparatif car le monoester 5 n'est pas stable dans ces conditions.

5 peut aussi être obtenu quantitativement par action de nucléophile (thiols ou amines) sur le diester 3 dans un solvant polaire non nucléophile (diméthylsulfoxyde).



Cette réaction de transfert d'un groupe acétyle a été mise en évidence par RMN*. Sur la figure 1 nous avons représenté le spectre enregistré après réaction du propane-thiol sur le diester 3. On note l'apparition d'un signal correspondant au thioacétate, l'intégration de ce pic confirme le caractère quantitatif de la réaction.

Toutes les tentatives d'extraction de 5 du milieu réactionnel ont échoué (concentration du solvant, précipitation dans l'eau ou dans un solvant organique).

Le dérivé monoacétylé possédant une certaine stabilité dans le diméthylsulfoxyde (temps de demi-durée de vie supérieur à 12 h), la réaction de transacétylation constitue une excellente voie de préparation de 5.

C. STRUCTURE DES DEUX MONOESTERS

Nous avons déterminé la structure des deux monoesters (4 et 5) sur la base de réactions chimiques et de données spectroscopiques : il faut rappeler que l'acétate d'hydroxylamine cyclique 4 n'avait jamais été décrit auparavant et que la structure de l'acétate d'oxime 5 a été déterminée uniquement d'après le spectre de RMN (39).

1. Ces composés possèdent un squelette identique à celui de 2 ou 3 :

- En présence d'anhydride acétique, ils donnent quantitativement le diester 3 (identification de 3 par CLHP et CCM).

* Nous avons isolé et caractérisé des amides après réaction de l' amino-norbornane ou d' amino-acridine avec 3 dans le chloroforme (cf. partie expérimentale).

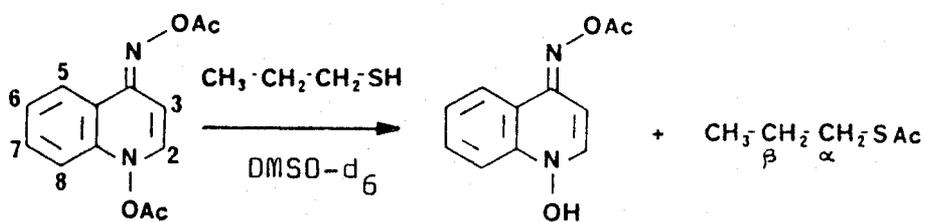
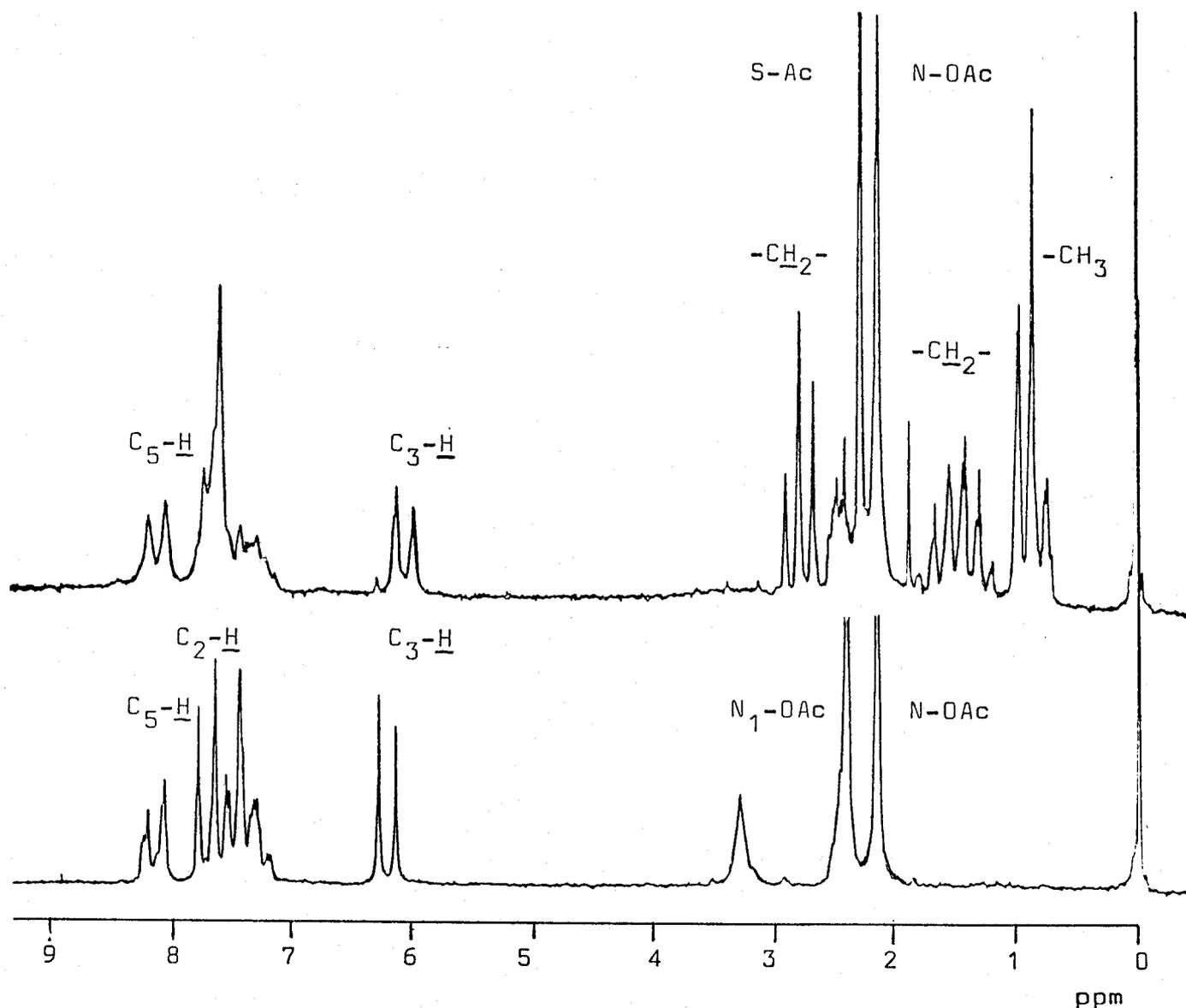
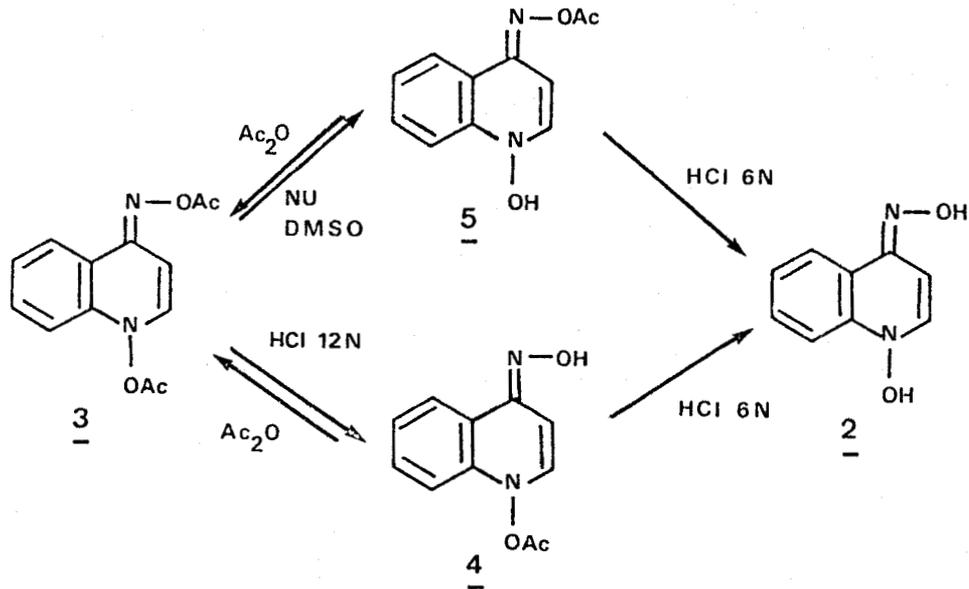


Figure 1 : Spectres de RMN¹H des composés 3 et 5 (enregistrés dans le DMSO d₆).

- En milieu acide (acide chlorhydrique 6N) ils s'hydrolysent en dérivé dihydroxylé 2.

Ils correspondent donc à deux dérivés monoacétylés de 2, ce qui a été confirmé dans le cas de 4 par le spectre de masse ($M^+ = 219$).



2. Les données spectroscopiques confirment la présence d'une fonction ester sur chaque composé et l'étude comparative des spectres de RMN permet d'attribuer une structure aux deux monoesters.

Le spectre de RMN du dérivé 4 n'a pu être enregistré qu'en milieu acide à cause de son instabilité en milieu neutre (figure 2).

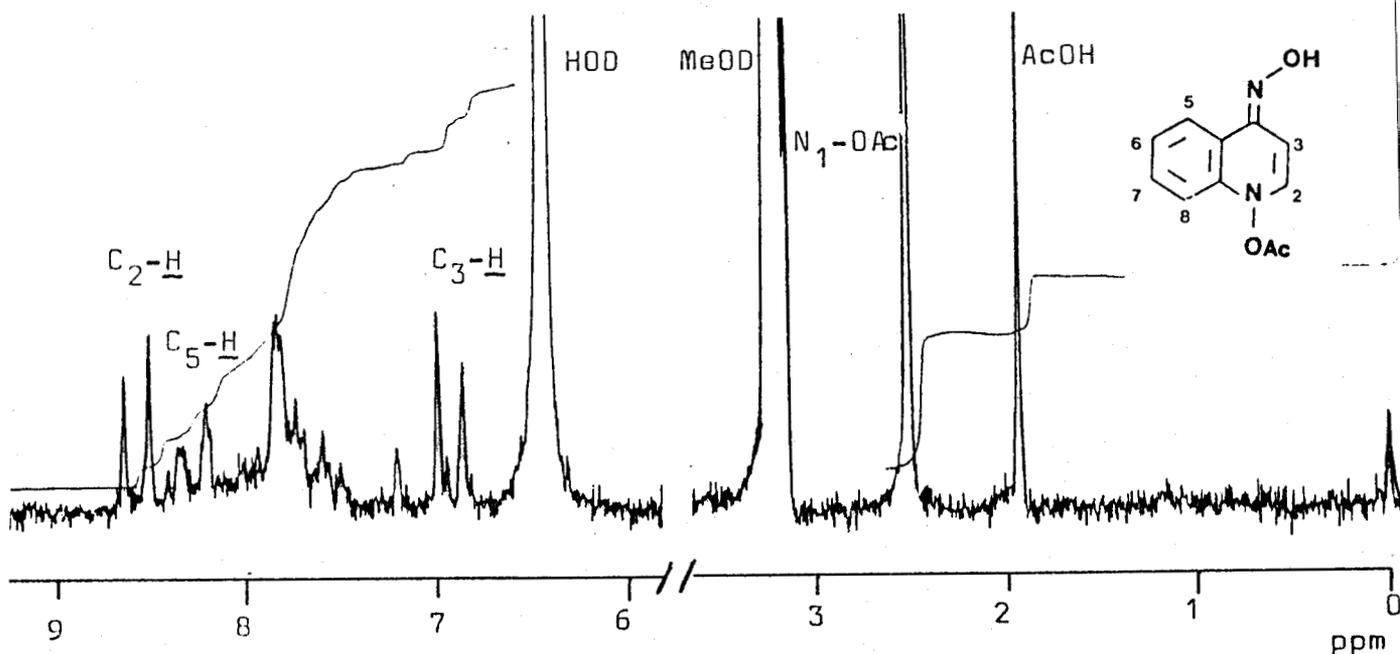


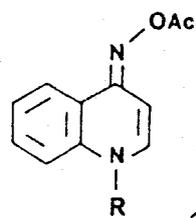
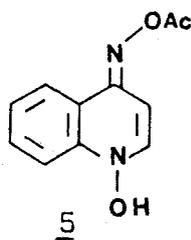
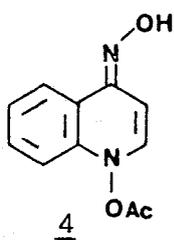
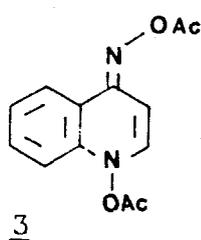
Figure 2 : Spectre de RMN¹H du dérivé monoacétylé 4, (enregistré dans CD₃OD en présence de DCl 7N).

	C_2-H	C_3-H	OAc position 1	OAc position 4	Solvant
<u>3</u> ^a	7,40 (9,0)	6,26 (7,15)	2,36 (2,55)	2,17 (2,35)	CD ₃ OD CD ₃ OD, DCl
<u>4</u> ^b	(8,70)	(7,10)	(2,50)	-	CD ₃ OD, DCl
<u>5</u> ^a	7,59 (8,9)	6,01 (7,0)	-	2,11 (2,36)	DMSO DMSO, DCl
<u>11</u>	6,88	6,23	-	2,19	CDCl ₃
<u>13</u>	7,30	6,10	-	2,15	DMSO

Tableau 2 : Etude comparative des déplacements chimiques des protons les plus caractéristiques.

Les valeurs indiquées entre parenthèses correspondent aux spectres enregistrés en milieu acide. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm.

a : cf. figure 1 p. 31 ; b : cf. figure 2 p. 32 .



11 R = CH₃

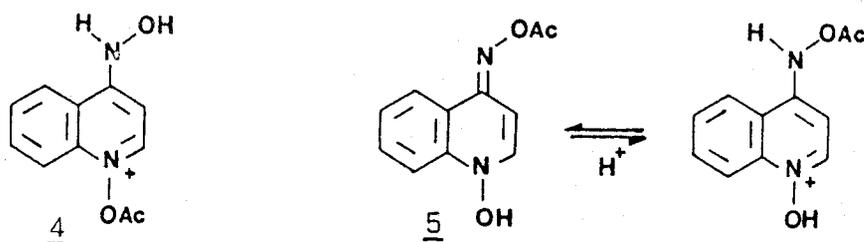
13 R = H

On peut constater que 4 et 5 possèdent une seule fonction ester et qu'il existe une bonne corrélation entre la valeur des déplacements chimiques des groupes acétates dans les monoesters 4 et 5 et dans le diester 3. En milieu acide ceux-ci apparaissent sous forme de deux singulets à 2,35 et 2,55 ppm dans le diester 3 et on trouve pour chaque monoester un singulet à 2,36 ppm pour 5 et 2,50 ppm pour 4. De même en milieu neutre, le groupe acétate en position 4 du diester 3 est caractérisé par un pic à 2,17 ppm et on observe pour le monoester 5 un singulet à 2,11 ppm.

Nous avons synthétisé des composés modèles comportant une fonction acétate d'oxime en position 4 et différemment substitués en position 1 (méthylé 11, hydrogéné 13, cf. : synthèse p.91).

Pour les trois molécules 5, 11 et 13, le déplacement chimique des protons $-CH_3$ est de l'ordre de 2,1-2,2 ppm. Cette valeur correspond aussi à celle de la fonction acétate d'oxime de 3 ($\delta = 2,20$ ppm). Elle est plus élevée dans le cas des acétates d'hydroxylamines cycliques ($\delta = 2,40$ ppm pour l'ester en position 1 du dérivé diacétylé ou en position 3 de la xanthine 12).

Nous pouvons donc proposer les structures suivantes pour les deux monoesters 4 et 5 :

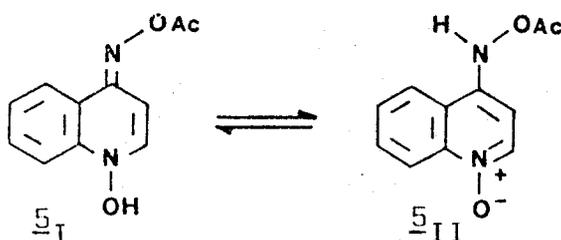


Lorsque ce travail était en cours la structure 5 a été décrite par KAWAZOE (39) qui a publié la préparation de 5 par action du dithiothréitol sur 3 et proposé une structure d'après l'étude du spectre de RMN.

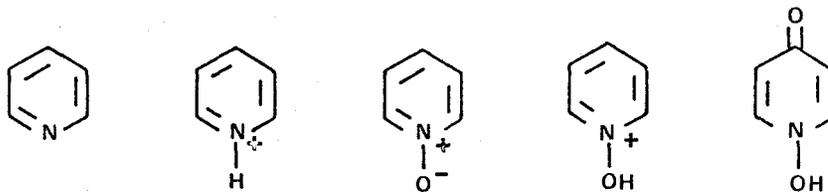
L'obtention de 4 sous forme de chlorhydrate nous a permis d'enregistrer son spectre IR. Le spectre est caractérisé par une bande large à 1825 cm^{-1} . Cette absorption du groupement carbonyle est plus élevée que celles du dérivé diacétylé 3 (1805 et 1750 cm^{-1}), cette différence est probablement due à l'existence du produit sous forme de sel.

FORMES TAUTOMERES DU MONOESTER 5 :

Nous pouvons apporter une précision supplémentaire sur la tautométrie de 5. Ce monoester est en effet le seul dérivé acétylé de 2 qui peut exister sous deux formes tautomères.



Dans le diméthylsulfoxyde, la valeur de la constante de couplage J_{2-3} est d'environ 8 Hz. Cette valeur élevée peut rendre compte d'une structure de dihydro-1,4 quinoléine (tautomère 5_I). La constante de couplage est plus faible dans le cas de N-oxyde aromatique ($J_{2-3} = 6$ à 7 Hz) (50,51).



J_{2-3} (Hz) : 4,8 6 6,5 6,6 8

Nous avons aussi constaté qu'en série quinoléine tous les composés possédant une structure dihydro-1,4 ont une constante de couplage J_{2-3} importante (tableau 3).

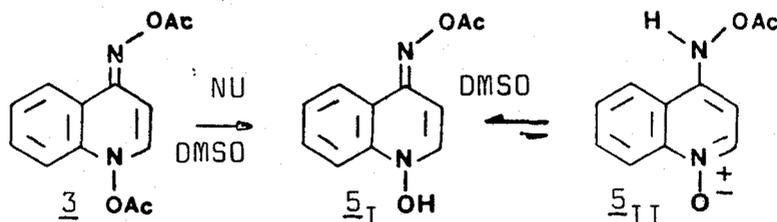
	Composés	R ₁	R ₂	C ₈ -H	J ₂₋₃
	<u>3</u>	OAc	Ac	7,34	8,5 Hz
	<u>5</u>	OH	Ac	7,60	8 Hz
	<u>11</u>	CH ₃	Ac	6,9-7,6	7,9 Hz
	<u>13</u>	H	Ac	7,1-7,6	7,5 Hz
	Composé		R		
	<u>8</u>		NH ₂	8,43	7 Hz
	<u>20</u>		Cl	8,6	6,5 Hz
	<u>14</u>		Cl	7,5-8	4,7 Hz

Tableau 3 : Influence de la tautomérie sur la constante de couplage J_{2-3} et sur le déplacement chimique du proton en position 8.

Le déplacement chimique du proton C₈-H, en position péri confirme cette hypothèse. Nous avons observé que le déplacement chimique de ce proton est peu sensible à la nature du substituant fixé sur l'azote hétérocyclique lorsque le composé se trouve sous forme dihydro-1,4 quinoléine (δ compris entre 7 et 7,6 ppm). Par contre les N-oxydes de quinoléine sont caractérisés par un déblindage important de ce proton (δ=8,45 ppm pour le N-oxyde d'amino-4 quinoléine 8). Cet effet peut s'expliquer par l'anisotropie magnétique du N-oxyde (39).

Le déplacement chimique du proton C₈-H du dérivé monoacétylé 5 a une valeur proche de celle observée dans le diester 3 (δ = 7,34 ppm) ou dans le composé modèle 11 (δ compris entre 6,9 et 7,6 ppm) ; or tous deux existent uniquement sous la forme tautomère de dihydro-1,4 quinoléine.

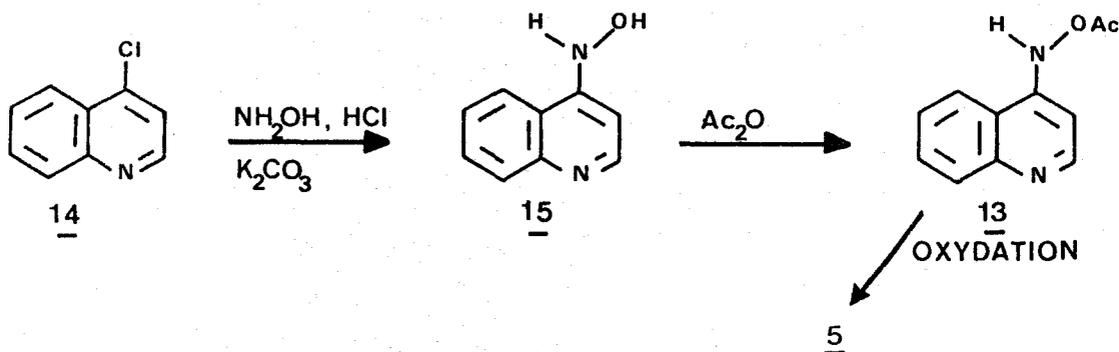
Ces résultats montrent que, dans le diméthylsulfoxyde, 5 préparé à partir du diester 3 existe sous la forme d'hydroxy-1 acétoxyimino-4 dihydro-1,4 quinoléine, 5_I.



REMARQUE : PREPARATION DE 5 PAR OXYDATION :

Nous avons tenté de synthétiser le monoester 5 par une voie univoque ne faisant pas intervenir le N-oxyde de nitro-4 quinoléine 1, composé coûteux et fortement cancérigène.

La voie de synthèse choisie a été la N-oxydation de l'acétoxy-amino-4 quinoléine 13 :



13 est préparé en deux étapes, à partir de la chloroquinoléine (cf. : synthèse p. 91). Il faut remarquer que l'estérification de l'hydroxyamino-4 quinoléine 15 conduit sélectivement à une O-acétylation.

Nous n'avons jamais observé de N-acétylation ou de N,O-diacétylation, réactions généralement observées lors de l'estérification des hydroxylamines (52, 53).

L'oxydation de 13 a été réalisée par l'acide métachloropero-benzoïque dans le chlorure de méthylène. Nous avons suivi la réaction par CLHP. En présence d'un large excès de peracide, la réaction est totale en 2 heures. On observe un pic majeur sur le chromatogramme.

Le produit a été isolé et identifié. Les données spectroscopiques (RMN, spectrométrie de masse) et chromatographiques (CLHP, CCM) correspondent à celles de la nitroso-4 quinoléine 16 (cf. : annexe:chimie des nitrosoquinoléines).

Cette réaction anormale d'oxydation sur l'azote en position 4* peut s'expliquer de deux façons (schéma 7).

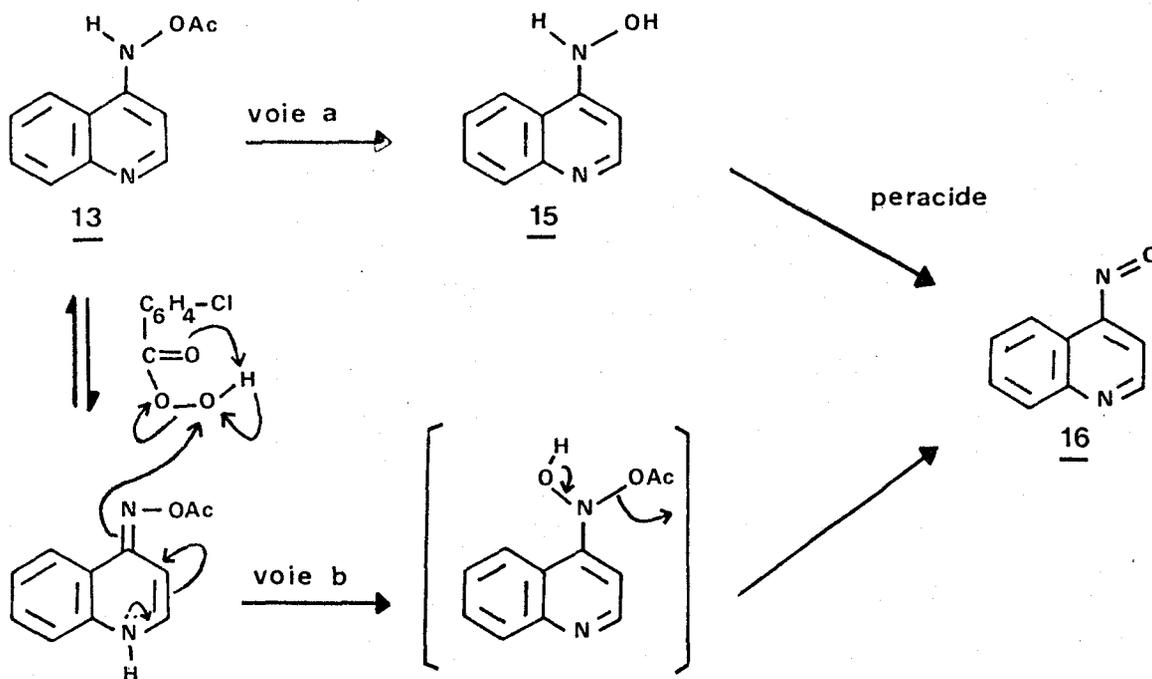


Schéma 7 : Mécanismes d'oxydation du dérivé acétylé 13.

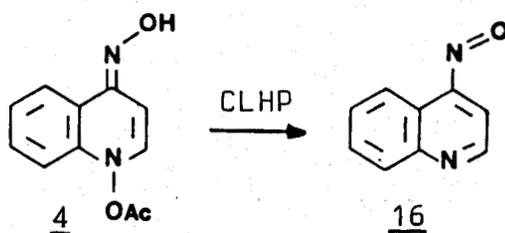
* Les amino-2 ou -4 pyridines sont oxydées avec un excellent rendement sur l'azote hétérocyclique dans les conditions que nous avons utilisées (54).

CHAPITRE II

DERIVE MONOACETYLE 4

Le dérivé monoacétylé 4 est un composé très instable qui n'a pu être obtenu et conservé que sous forme de chlorhydrate.

Les problèmes posés lors de son analyse par CLHP reflètent la forte réactivité de ce monoester. En effet, injecté immédiatement après dissolution dans le méthanol, 4 se présente sous la forme d'un pic unique et fin ; nous avons montré que ce pic ne correspond pas à l'élution du monoester 4 mais à celle de la nitroso-4 quinoléine 16, formée instantanément et quantitativement sur la colonne. Aussi, lorsque nous mentionnons les produits 4 et 16 nous les avons différenciés et identifiés de façon certaine par des manipulations complémentaires (cf. : partie expérimentale).



Nous avons commencé notre étude en examinant l'influence du pH sur la réactivité de 4.

Pour cela nous avons utilisé des solutions d'acide chlorhydrique (0,01N à 12N) pour les pH inférieurs à 2, un tampon pour les pH compris entre 3 et 7 et une solution de soude pour les milieux basiques.

Afin d'analyser directement la composition du mélange réactionnel par CLHP* nous avons employé des solutions 4×10^{-3} M de monoester 4 et nous

* L'identification d'un composé par CLHP est faite selon un double critère : valeur du temps de rétention t_R , calcul du rapport des absorptions aux deux longueurs d'onde du détecteur, $R = \frac{DO_{254}}{DO_{365}}$. L'utilisation de solutions-étalons de concentrations connues permet une analyse quantitative des produits de réaction par comparaison des hauteurs de pics.

avons effectué les réactions à température ambiante (18-20°C).

Nous avons déterminé les constantes de vitesse en suivant la disparition du monoester 4 au cours du temps par CLHP jusqu'à un taux de conversion supérieur à 90 %. Pour les réactions effectuées en milieux acides (pH < 1), nous avons observé une réaction de pseudo-premier-ordre, les constantes de vitesse ont été calculées à partir de l'équation suivante :

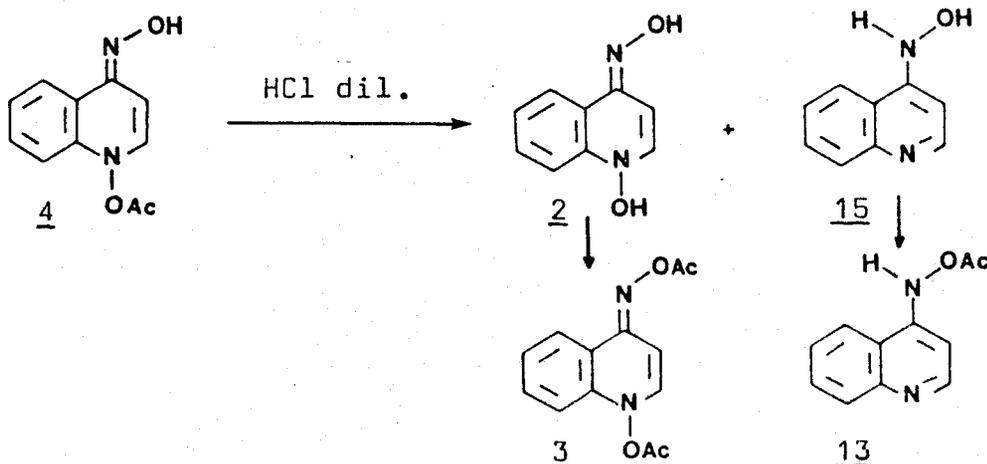
$$\text{Ln}([4]) = -kt.$$

RESULTATS

. Dans l'acide chlorhydrique concentré (12N) l'hydrolyse de la fonction ester est quantitative, on n'observe que le dérivé dihydroxylé 2 en fin de réaction. Afin d'identifier 2 nous l'avons acétylé en diester 3, le caractère quantitatif de l'acétylation a été montré par CLHP.

. Lorsque la concentration en acide du milieu réactionnel diminue, le rendement en produit d'hydrolyse 2 décroît pour atteindre 0 entre pH 1 et 2.

Ainsi, dans l'acide chlorhydrique 6N on voit apparaître à côté du composé d'hydrolyse 2 un nouveau produit, l'hydroxyamino-4 quinoléine 15, formé avec un rendement d'environ 6 %. Ce pourcentage va croître rapidement pour atteindre 50 % dans l'acide chlorhydrique 1N. L'hydroxylamine 15 a été caractérisée par acétylation "in situ" en acétoxyamino-4 quino-
léine 13 (elle même identifiée par CLHP dans le milieu réactionnel).



A titre d'exemple nous avons représenté sur la figure 3, les courbes de disparition de 4 et de formation des deux dérivés 2 et 15 dans des solutions d'acide chlorhydrique dilué (1N et 2N).

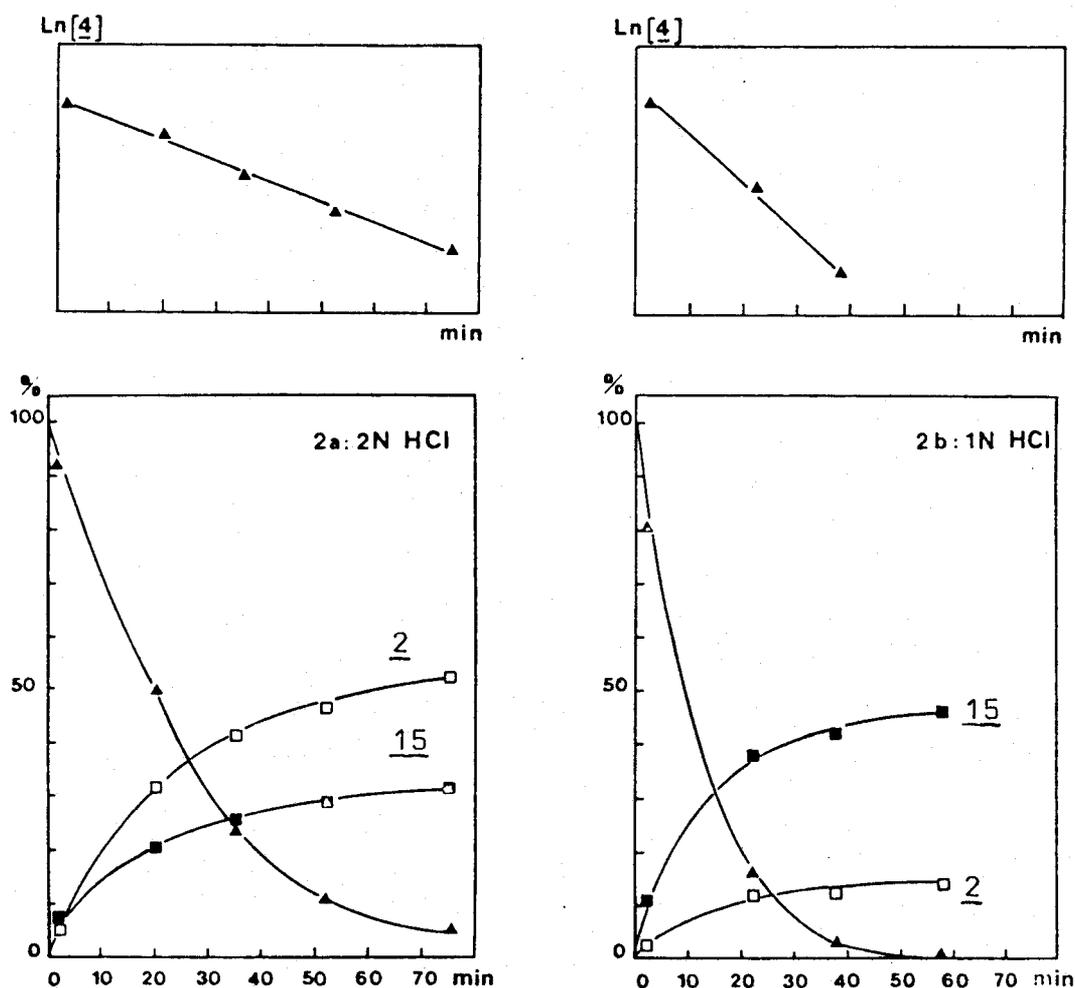
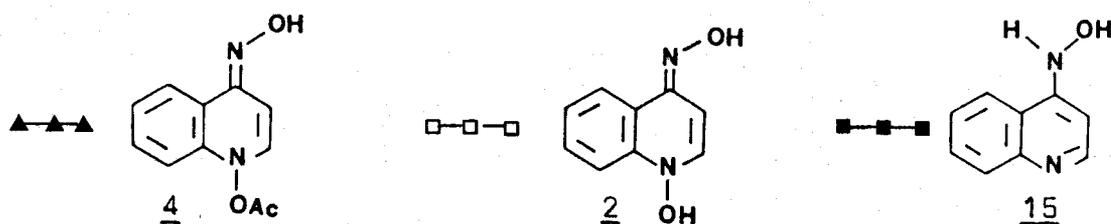


Figure 3 : Hydrolyse en milieu acide : composition du mélange réactionnel en fonction du temps.



On note une diminution surprenante de la vitesse de la réaction lorsque la concentration en acide augmente, le temps de demi-durée de vie passe de 7 mn dans l'acide 1N à 78 mn dans l'acide chlorhydrique 6N (tableau 4).

HCl	12N	6N	3N	2N	N
$k(\text{mn}^{-1})$	0,012	0,009	0,020	0,039	0,087
$t_{\frac{1}{2}}(\text{mn})$	55	78	34	17	7

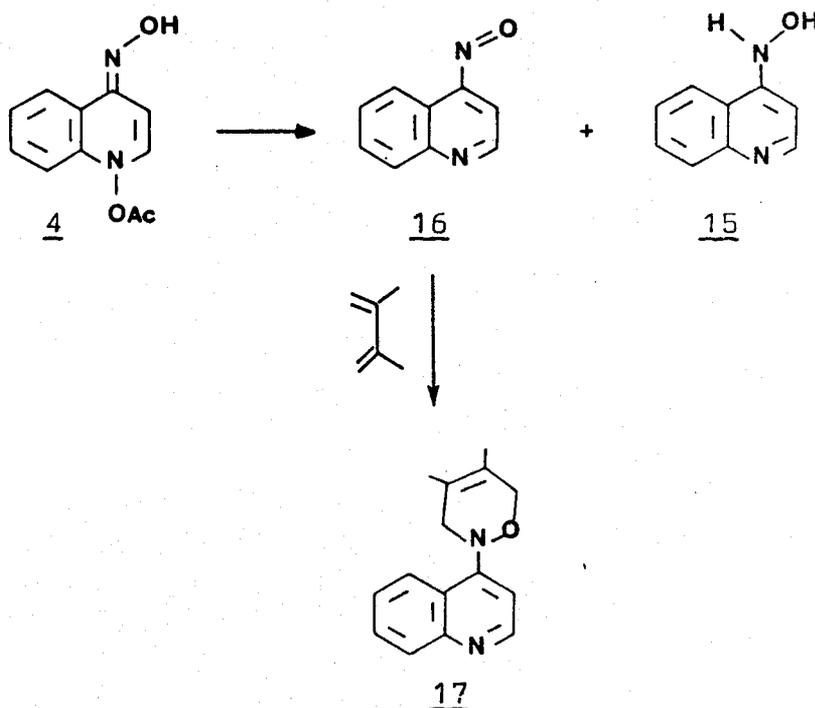
Tableau 4 : Influence de la concentration en acide sur la vitesse de réaction.

Aux pH supérieurs à 1, il se forme deux produits majeurs de réaction :

- L'hydroxyamino-4 quinoléine 15.
- La nitroso-4 quinoléine 16.

Nous avons caractérisé la nitrosoquinoléine 16 par piégeage avec un diène (diméthylbutadiène). Le diène est ajouté (en excès) dans le solvant avant l'addition du monoester 4.

Nous avons montré (cf. annexe:chimie des nitrosoquinoléines) que la réaction entre le dérivé nitrosé 16 et le diène est très rapide, 16 est piégé au fur et à mesure de sa formation. Le produit de condensation est une dihydro-3,6 oxazine-1,2, 17, (identifié par comparaison par CCM, CLHP et RMN avec un échantillon authentique, (55)).

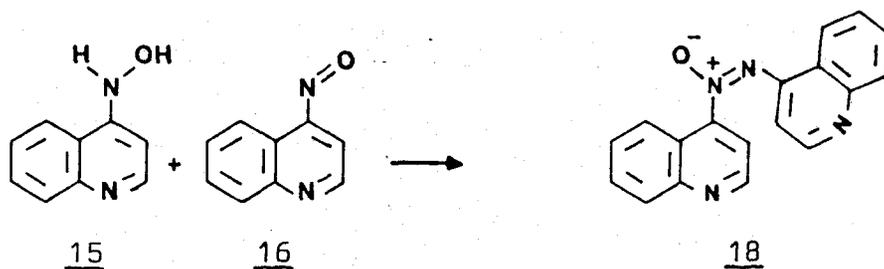


Les pourcentages relatifs de 15 et 16 varient avec le pH. Une augmentation du pH provoque une diminution du pourcentage en hydroxylamine 15, par contre la formation de nitrosoquinoléine 16, faible à pH 1 (10 %) croît rapidement pour représenter 85 % à pH 5.

pH	1	2	3,1	5,3	7
% <u>15</u>	58	31	25	22	15
% <u>16</u>	9	66	76	83	67

Tableau 5 : Influence du pH sur la formation de 15 et 16.

Dans ces conditions de pH ($\text{pH} > 1$), la décomposition de 4 est très rapide, nous estimons que le temps de demi-durée de vie est inférieur à une minute*. Nous avons analysé les produits de réaction 15 et 16 quelques minutes après l'addition du monoester 4 au solvant. Le mélange réactionnel évolue ensuite au cours du temps, il se forme un précipité vert dont la composition a été examinée par spectrométrie de masse. Il s'agit essentiellement de nitroso-4 quinoléine 16 contenant quelques traces d'un produit de masse moléculaire plus importante ($m/e = 300$). Par comparaison avec des spectres de dimères de quinoléine précédemment décrits (56-58) nous avons attribué à ce produit une structure d'azoxyquinoléine 18. La formation de ce composé peut aisément s'expliquer par la condensation du dérivé nitrosé 16 sur l'hydroxylamine 15.

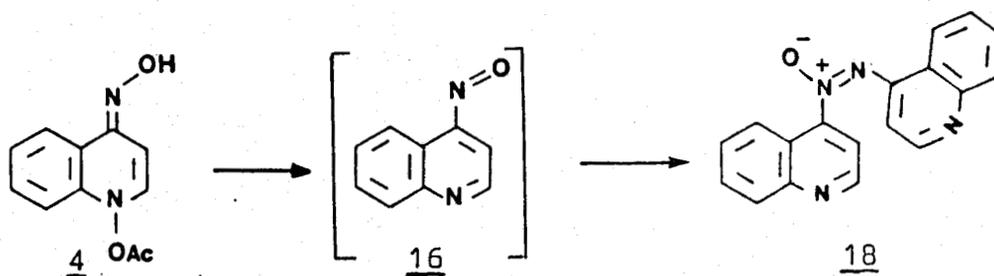


Nous n'avons pas de données complémentaires sur la structure de ce dimère de quinoléine car il est peu soluble, ce qui rend sa purification difficile. (Le problème d'identification des dimères de quinoléine s'est posé pendant tout notre travail, cf. p. 65).

* En UV, il apparaît une bande d'absorption à 745 nm, caractéristique des nitrosoquinoléines, dès l'addition d'eau au monoester 4.

En milieu basique la décomposition de 4 est extrêmement rapide. L'addition de soude 1N au monoester 4 provoque la formation immédiate d'un précipité rouge. La spectrométrie de masse révèle que le produit majeur de réaction est l'azoxyquinoléine 18.

Nous pensons que la nitroso-4 quinoléine 16 est l'intermédiaire réactionnel et nous avons vérifié que 16 placé dans les mêmes conditions donnait le même dérivé (étude en CCM).



En conclusion ; l'hydrolyse de 4 donne selon les pH, trois produits primaires de réaction : 2, 15 et 16 (figure 4).

Dans une zone de pH comprise entre 0,1 et 1, nous sommes en présence des trois produits, mais 2 se forme uniquement à pH inférieur à 1 et 16 n'est observé qu'à pH supérieur à 0,1.

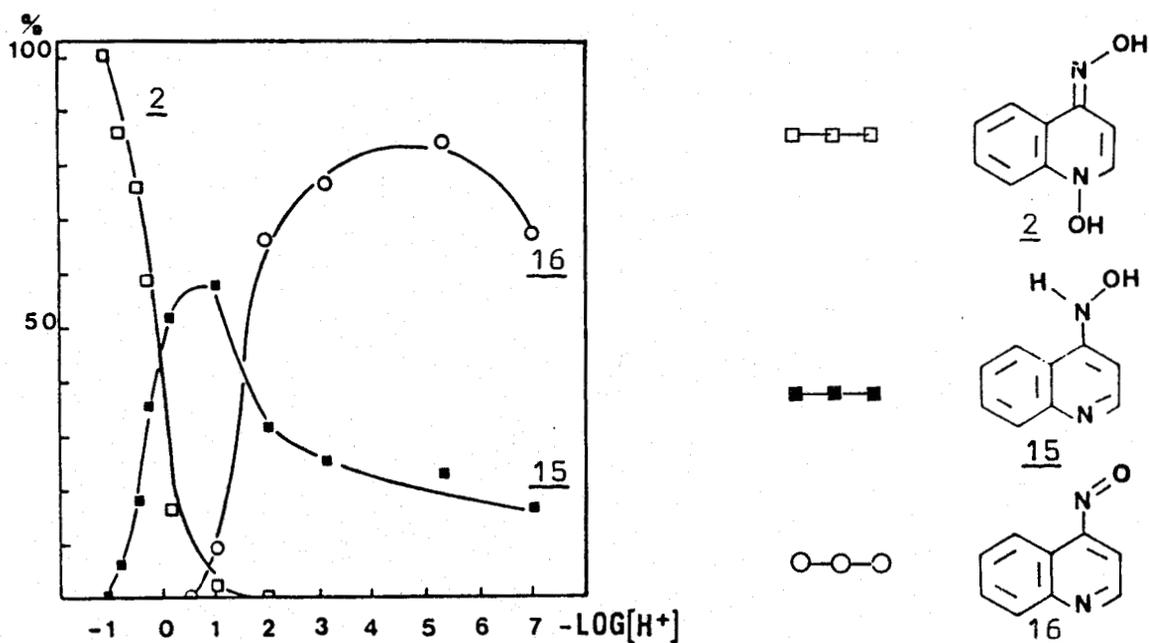


Figure 4 : Hydrolyse de 4 : Influence du pH sur les rendements en produits identifiés.

Nous avons tenté de relier ce changement important de réactivité à un phénomène de protonation-déprotonation de 4.

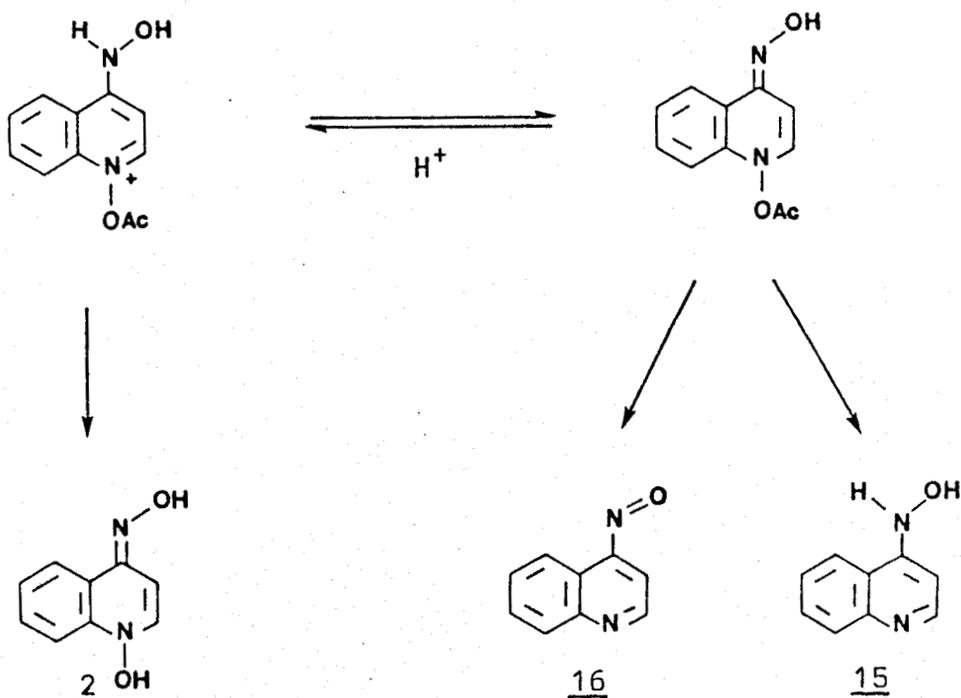
Pour déterminer la valeur approximative du pK nous avons regardé l'évolution du spectre d'absorption UV de 4 en fonction du pH (figure 5 p. 48).

Le spectre enregistré à pH 0,2 est superposable à celui obtenu dans l'acide chlorhydrique 12N (λ_{\max} à 230 et 342 nm).

Quand le pH croît de 0,2 à 1 on remarque surtout le déplacement de la bande d'absorption de 230 à 242 nm. Ces deux bandes sont nettement visibles à pH 0,7. Les modifications de l'absorption dans la région 340-350nm sont plus complexes et peu caractéristiques.

La décomposition rapide de 4 ne permet pas d'enregistrer les spectres à pH supérieur à 1.

L'ensemble des résultats obtenus (réactivité, étude UV) est en accord avec le passage vers pH 0,5-1 de la forme protonée ($\lambda_{\max} = 230$ nm) de 4 à la forme libre ($\lambda_{\max} = 242$ nm).



Le site de protonation est vraisemblablement l'atome d'azote de la fonction oxime en position 4, mais la charge est délocalisée sur le cycle (à titre de comparaison le pK de l'acide conjugué de la diméthyl-oxime est de 1,7 (59)).

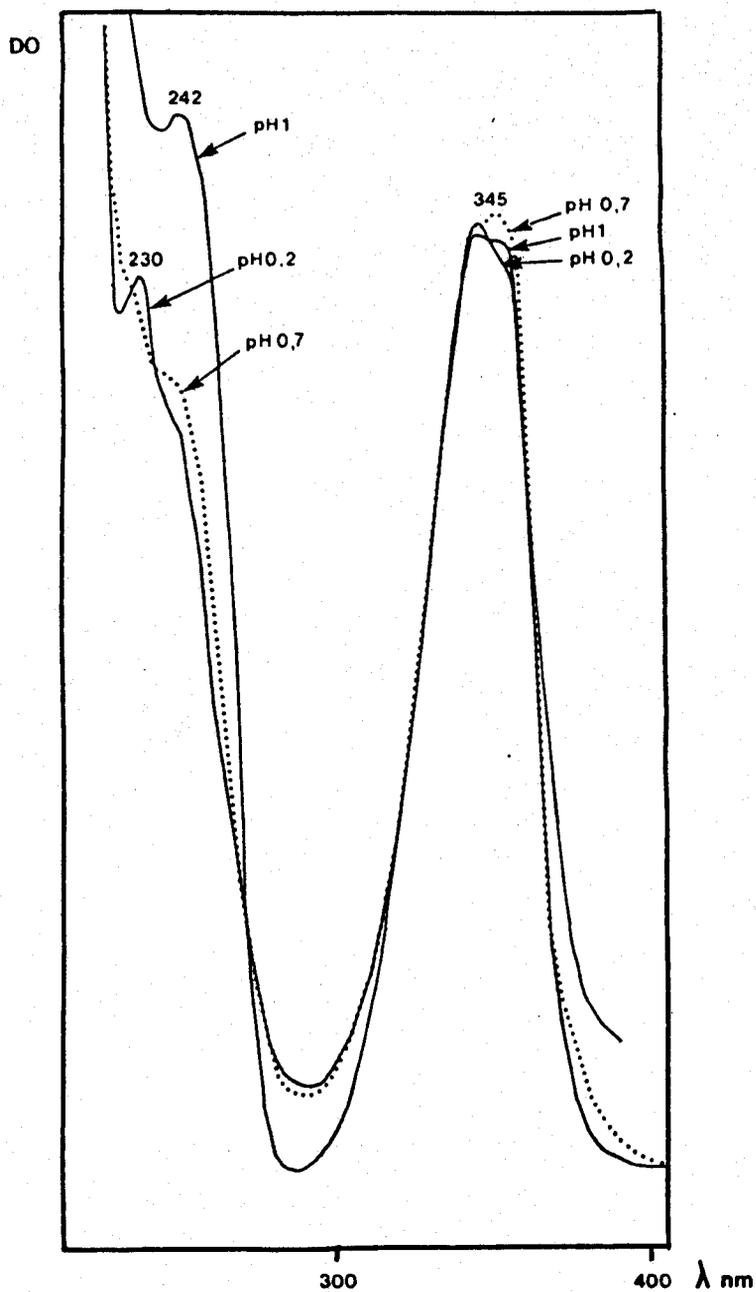


Figure 5 : Influence du pH sur le spectre d'absorption de 4.

(En raison de la réactivité importante de 4, les spectres ont été enregistrés immédiatement après dissolution de 4 dans le solvant, ce qui implique la pesée d'un nouvel échantillon (10 mg) pour chaque pH. Les différences de concentrations observées empêchent d'obtenir une mesure précise de pK.)

L'espèce la plus réactive est la forme neutre (temps de demi-durée de vie inférieur à 1 mn).

INTERPRETATION

a. Hydrolyse :

L'hydrolyse est caractéristique de la réactivité de la forme protonée de 4.

Cependant lorsqu'on étudie l'influence de la concentration en acide sur la vitesse de réaction (figure 6), on remarque que la vitesse ne varie pas linéairement sur toute la gamme de concentration.

La vitesse de réaction diminue entre 1N et 6N puis augmente pour les concentrations supérieures à 6N.

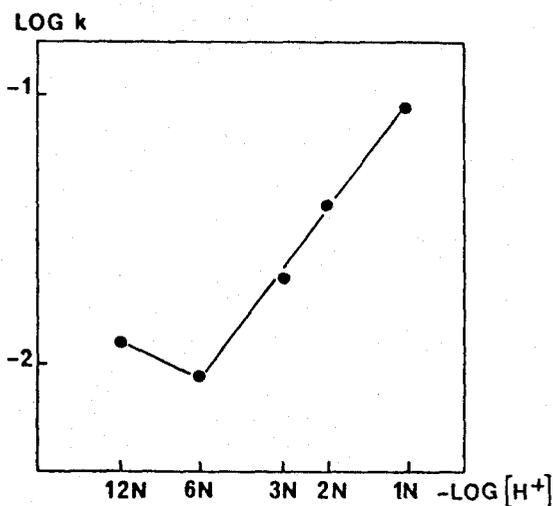
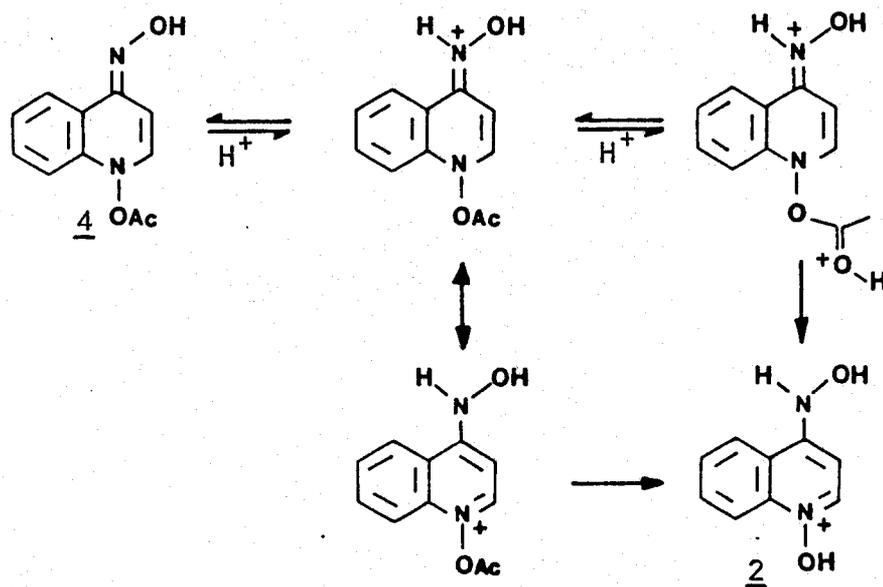


Figure 6 : Influence de la concentration en acide sur la vitesse de réaction.

L'accélération de la vitesse de réaction pour des concentrations en acide supérieures à 6N indique un changement dans le mécanisme d'hydrolyse. Ce phénomène pourrait être dû à la protonation de la fonction ester en milieu très acide.



L'hydrolyse de la forme monoprotionée fait intervenir une attaque nucléophile de l'eau, sans activation de la fonction ester.

La véritable catalyse acide ne s'observe qu'en milieu très acides, 4 réagit alors sous forme diprotonée.

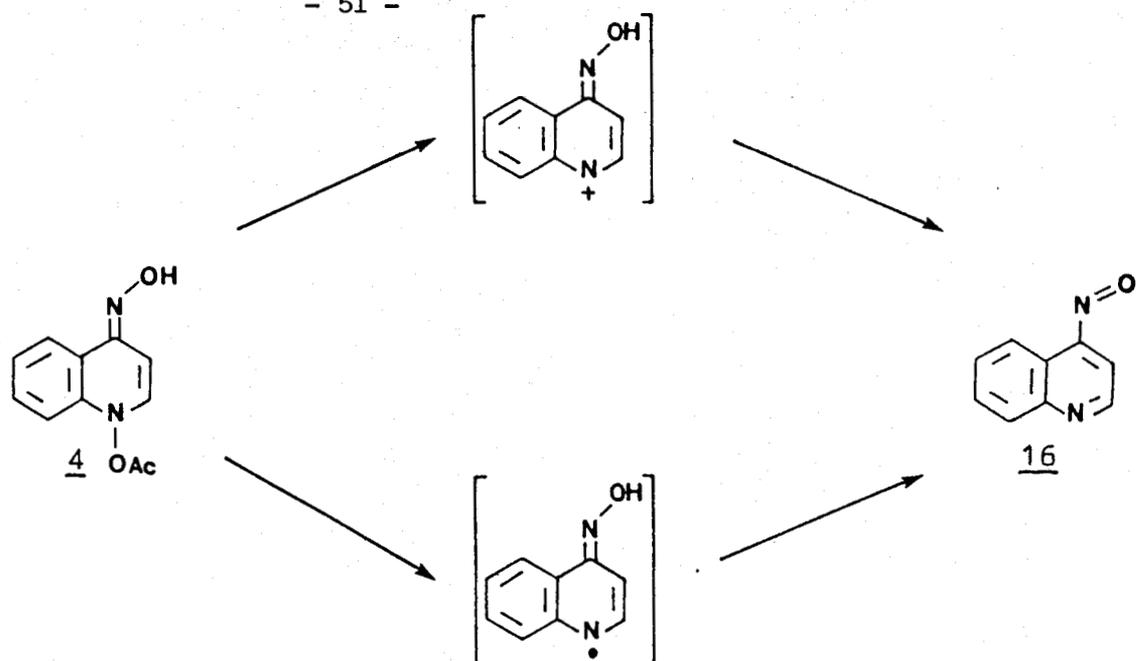
Dans les deux cas, le seul produit de réaction est le dérivé dihydroxylé 2.

b. Elimination de l'acétate : Obtention de nitroso-4 quinoléine 16 :

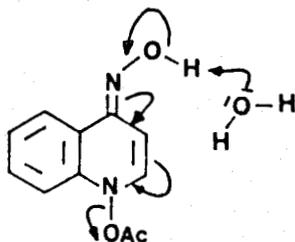
Cette réaction ne s'observe qu'à pH supérieur à 1. Le dérivé nitrosé représente 80 % des produits de décomposition de 4 à pH 7.

La réaction est très rapide, puisque le temps de demi-durée de vie est estimé inférieur à une minute.

Le dérivé nitrosé ne peut provenir que d'une coupure de la liaison N_1-OAc . La réaction peut être homo ou hétérolytique.

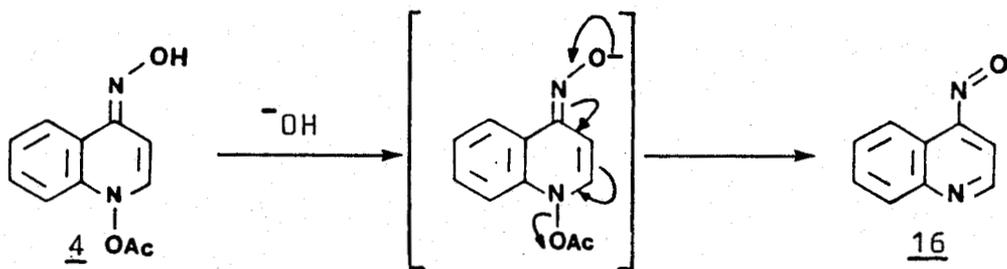


Il faut remarquer que le groupe hydroxyle porté par l'azote exocyclique peut favoriser l'élimination de l'acétate.



L'élimination peut être plus ou moins concertée, avec passage possible par un intermédiaire cationique de type nitrénium.

En milieu basique (pH 12), la formation de la base conjuguée précède et accélère l'élimination de l'acétate et conduit directement à la nitrosoquinoléine 16.



c. Réduction : Obtention de l'hydroxyamino-4 quinoléine 15 :

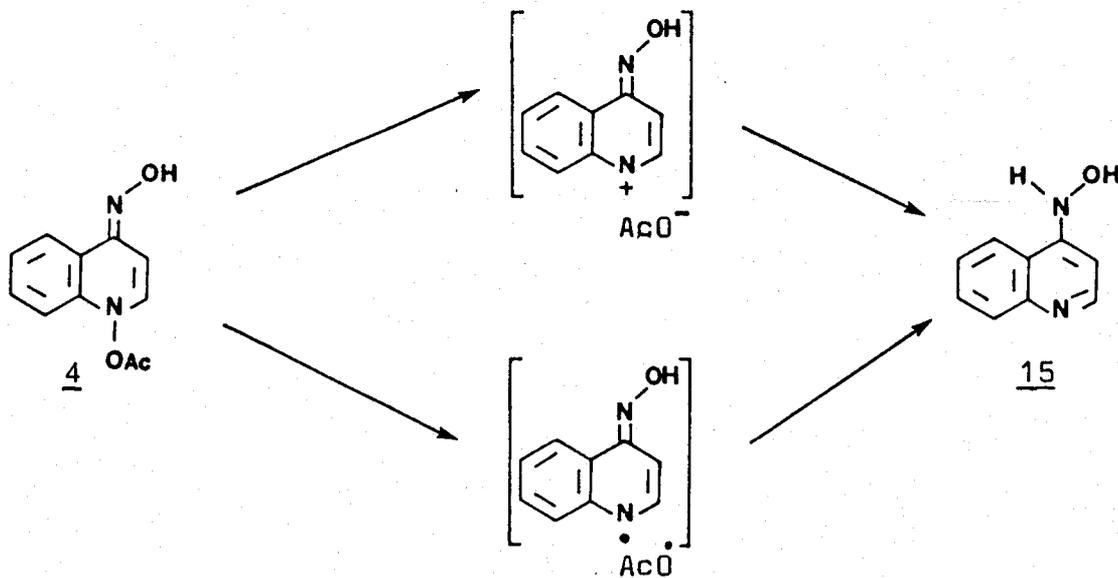
L'obtention de ce composé est beaucoup plus surprenante. Ce produit de réduction est formé surtout en milieu acide, le rendement atteint 58 % à pH 1. En milieu neutre (pH 7) il représente encore 20 % de la réaction.

Plusieurs hypothèses mécanistiques peuvent être avancées pour expliquer cette réaction.

L'une d'elles fait intervenir un état triplet de l'ion nitrénium, formé par coupure hétérolytique de la liaison N-OAc.

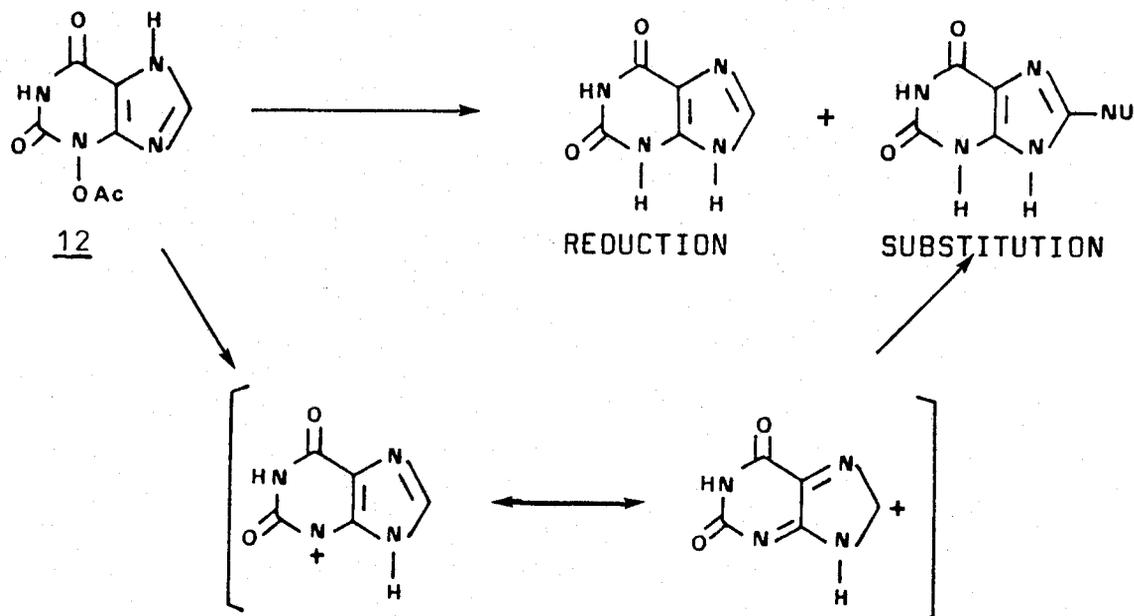
Cette hypothèse implique une inversion de spin de l'état singulet à l'état triplet. GASSMAN (27) a montré que les ions nitrénium réagissant à l'état triplet étaient susceptibles d'arracher des hydrogènes au solvant.

Une rupture homolytique de la liaison N-OAc n'est pas à éliminer. Le radical intermédiaire peut donner le produit de réduction par arrachement d'hydrogène au solvant.



Une rupture homolytique similaire a été proposée par ARAKI (60) pour la thermolyse du diester 3. Les conditions réactionnelles étaient telles, qu'un mécanisme radicalaire était nettement favorisé (chauffage de 3 dans le dioxane à 80°C).

Une réaction de réduction d'ester d'hydroxylamine a aussi été observée par PARHAM et Coll. (21-26) au cours de la décomposition de l'acétoxy-3 xanthine 12.

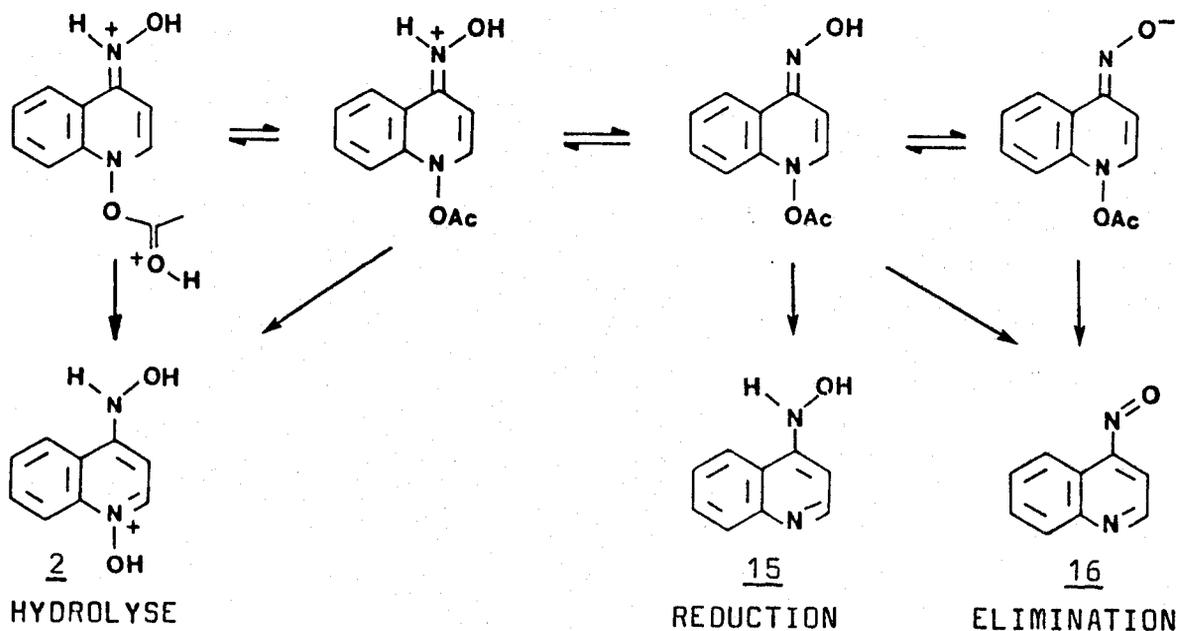


Les auteurs ont successivement envisagé plusieurs mécanismes pour expliquer cette réduction : passage par un ion nitrénium réagissant à l'état triplet ou coupure homolytique de la liaison N-OAc.

Les données dont nous disposons ne permettent pas de choisir entre un mécanisme ionique ou radicalaire. Ces deux mécanismes peuvent aussi être plus ou moins compétitifs selon les milieux.

CONCLUSION

L'ensemble des résultats (produits et vitesse de réaction) nous indique que 4 réagit sous des formes différentes selon les pH.



Les formes protonées (mono ou diprotonées) donnent exclusivement le produit d'hydrolyse 2.

La forme anionique favorise l'élimination. Enfin la forme neutre donne un mélange de produits de réduction et d'élimination.

Les réactions sont très rapides pour les formes neutre, anionique ou diprotonée. La forme monoprotinée est la moins réactive, c'est d'ailleurs sous cette forme que le monoester 4 est isolé et conservé.

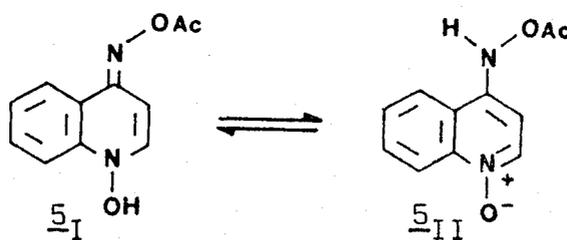
Il est important de noter les points suivants :

- * Nous n'avons pas isolé jusqu'à présent de produits de fixation d'un nucléophile sur la quinoléine.
- * Excepté le produit d'hydrolyse 2, on obtient surtout des produits ne possédant plus la fonction N-oxyde.

CHAPITRE III

DERIVE MONOACETYLE 5

Le dérivé monoacétylé, 5, est un composé bifonctionnel qui peut exister sous deux formes tautomères :



Préparé par desacétylation partielle du diester 3, 5 est obtenu sous la forme de dihydro-1,4 quinoléine 5_I. Selon les solvants l'équilibre sera déplacé vers l'une ou l'autre des deux formes tautomères. On peut prévoir que ces deux formes n'auront pas la même réactivité. Dans un cas, 5_I, la fonction réactive est un acétate d'oxime, dans l'autre, 5_{II}, c'est un acétate d'hydroxylamine.

Avant d'étudier la réactivité de ce composé avec les nucléophiles il est nécessaire d'examiner l'influence du pH et du solvant sur la réactivité de 5 afin de déterminer quelles sont les espèces mises en jeu.

Nous avons effectué cette étude en utilisant principalement la CLHP comme méthode d'analyse.

Dans les conditions d'élution que nous utilisons, 5 se décompose instantanément et de façon répétitive en trois produits 5_A, 5_B et 5_C.

La figure 8 représente un chromatogramme caractéristique du mono-ester 5.

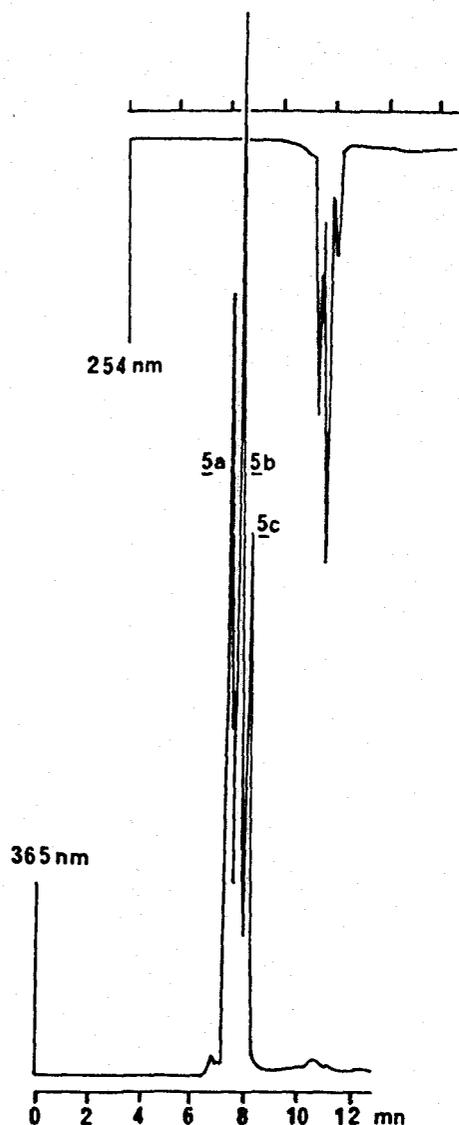


Figure 8 : Analyse de 5 par CLHP.

sens. : 2 à 254 nm
0,2 à 365 nm.

Nous n'avons pas pu séparer et caractériser ces trois produits mais lors des études de réactivité de 5 nous avons identifié deux dérivés qui possèdent les caractéristiques CLHP de 5_A et 5_B :

- Le N-oxyde d'acétoxy-3 amino-4 quinoléine pour 5_A (cf. p. 73)
- Le N-oxyde de méthoxy-3 amino-4 quinoléine pour 5_B (cf. p. 77)

Nous avons utilisé la diminution de ces trois pics comme mesure de la disparition de 5 au cours du temps.

Pour les réactions en milieux acides et en solvants organiques, nous avons déterminé les constantes de vitesse à partir de l'équation $\text{Ln} [\underline{5}] = -kt$, car dans ces conditions nous avons observé une réaction de pseudo-premier ordre.

I. HYDROLYSES : INFLUENCE DU pH :

1. RESULTATS :

Nous avons regardé l'influence du pH sur la nature des produits d'hydrolyse et sur la vitesse de réaction. Cette étude a été faite sur une gamme de pH s'étendant de solutions d'acide chlorhydrique 6N à la soude diluée 0,1N.

. En milieu fortement acide (6N), l'hydrolyse de la fonction ester en hydroxylamine 2 est quantitative.

Le dérivé dihydroxylé 2 a été identifié par CLHP et par UV. Nous avons enregistré le spectre UV de la solution en fin de réaction et nous l'avons comparé à celui décrit dans la littérature pour 2 (tableau 6).

	λ_{\max} (ϵ) ^a	
<u>2</u> litt. ^b	232 (18000),	345 (16500)
Réaction	232 (18600),	342 (17000)

Tableau 6 : Identification de 2 par UV.

a : Spectres enregistrés après dilution dans HCl 1N

b : ref. 50.

Lorsqu'on passe à des solutions acides plus diluées, le pourcentage en produit d'hydrolyse 2 diminue. Il devient négligeable dans l'acide chlorhydrique 0,1N (< 5 %).

Parallèlement à la diminution de 2 on observe l'apparition d'un nouveau produit de réaction le N-oxyde de chloro-3 amino-4 quinoléine 19. Ce produit est formé presque quantitativement dans l'acide chlorhydrique 0,1N (un pic majeur en CLHP).

Nous avons isolé ce composé et nous avons déterminé sa structure par spectrométrie de masse et de RMN.

En spectrométrie de masse, les pics de plus haute masse moléculaire sont $m/e = 194$ et 196 . On observe ensuite une coupure $M-16$ ($m/e = 178$ et 180) qui indique la présence d'un N-oxyde, la coupure suivante à $m/e = 143$ provient du départ d'un atome de chlore.

La masse moléculaire observée à $m/e = 194-196$ correspond à un N-oxyde d'amino-4 quinoléine substitué par un atome de chlore.

Dans le spectre de RMN on retrouve les signaux correspondant aux quatre protons benzéniques, mais les deux doublets caractéristiques des protons C_2-H et C_3-H des quinoléines substitués en position 4 ont disparu. Ils sont remplacés par un singulet (intégrant pour un proton), qui indique que le chlore est fixé en position 2 ou 3. Le déplacement chimique élevé ($\delta = 8,4$ ppm) de ce singulet permet de l'attribuer au proton en position 2 (position α par rapport à l'atome d'azote cyclique ; pour un proton situé en β , le déplacement chimique serait d'environ 6,5-7 ppm) : le chlore se trouve donc fixé en position 3 de la quinoléine.

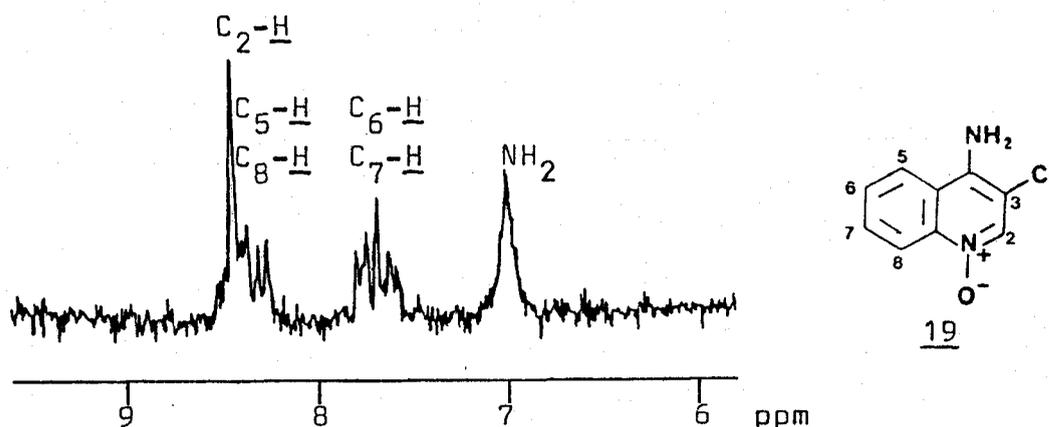
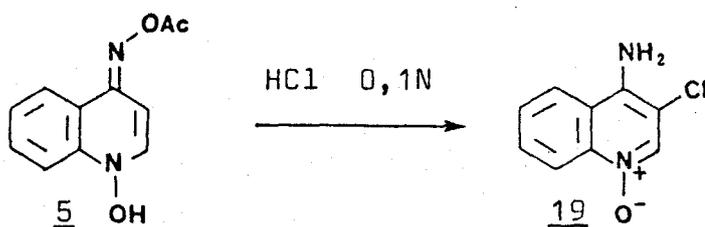


Figure 9 : Spectre de RMN^1H du N-oxyde de chloro-3 amino-4 quinoléine 19 (enregistré dans le $DMSO-d_6$).

En outre, la présence d'un singulet échangeable, intégrant pour deux protons ($\delta = 7$ ppm) confirme l'existence d'un groupe amino sur la molécule.



Ce produit a déjà été obtenu par SAWANISHI et al. (61), par thermolyse du dérivé dihydroxylé 2 dans l'acide chlorhydrique 1N. Mais les auteurs se sont limités à décrire le spectre UV. Aussi pour confirmer la structure, nous avons enregistré le spectre UV de la solution obtenue en fin d'hydrolyse de 5 dans l'acide 0,1N. Ce spectre est tout à fait superposable à celui décrit dans la littérature pour 19 (λ_{max} (MeOH) = 223 ($\epsilon = 27600$), 260 ($\epsilon = 12300$), 372 ($\epsilon = 8750$) (61)).

En milieu acide il se forme donc deux produits 2 et 19. Sur la figure 10 nous avons représenté les variations des pourcentages de ces deux composés en fonction de la concentration en acide.

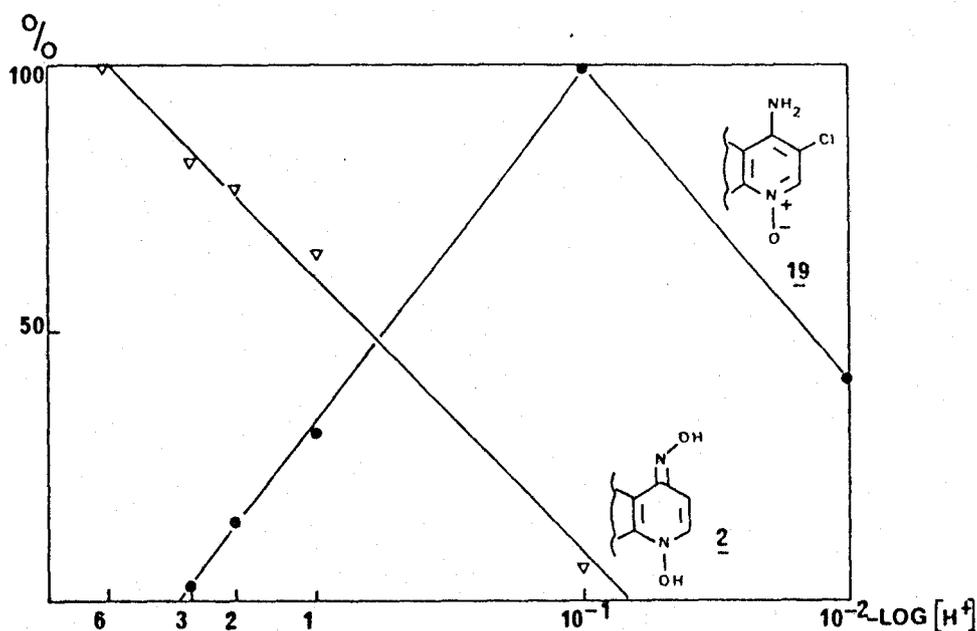
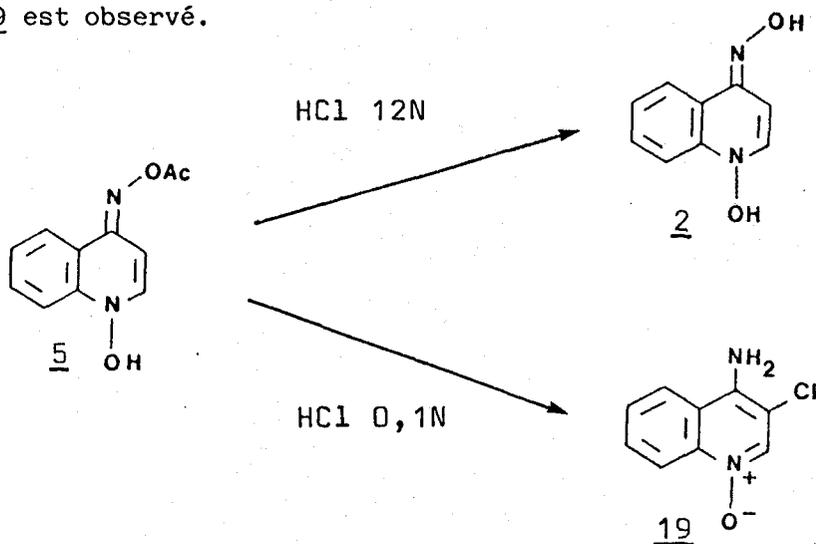


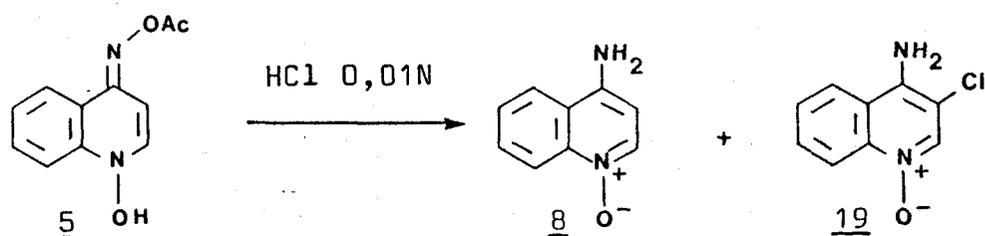
Figure 10 : Influence de la concentration en acide sur la formation de 2 et 19.

Les pourcentages sont calculés par rapport aux pics observés en CLHP, dans HCl 6N pour 2 (100 % de 2) et dans HCl 0,1N pour 19 (100 % de 19).

L'augmentation de l'acidité du milieu favorise l'hydrolyse en 2 alors que dans les solutions les plus diluées seul le produit de substitution 19 est observé.

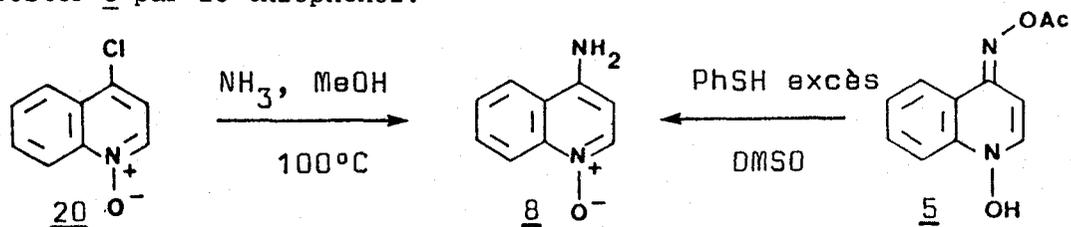


Dans l'acide chlorhydrique 0,01N, le rendement en produit de substitution 19 diminue (le pic en CLHP ne représente plus que 40 % du pic observé dans l'acide 0,1N). Il se forme plusieurs produits mineurs parmi lesquels nous avons isolé le N-oxyde d'amino-4 quinoléine 8.



8 a été identifié par comparaison de ses propriétés chromatographiques (CCM, CLHP) avec celles d'un échantillon de synthèse.

Le produit de référence 8 a été préparé soit par substitution du N-oxyde de chloro-4 quinoléine 20 par l'ammoniac soit par réduction du monoester 5 par le thiophénol.



Le spectre de masse comportant le pic moléculaire à $m/e = 160$ confirme la structure.

Nous avons ensuite étudié le comportement de 5 à des pH proches de la neutralité.

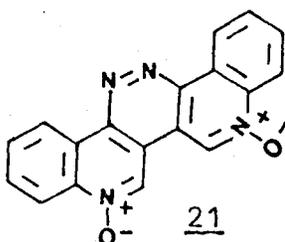
Les solutions à pH 4, 6 et 7 ont été préparées en neutralisant une solution d'acide acétique 1N par la soude 1N. Dès l'addition du mono-ester 5 dans ces milieux il apparaît un précipité quel que soit le pH.

La fraction soluble dans l'eau est analysée par CLHP. Elle est composée de plusieurs produits (5 pics sur le chromatogramme) que nous n'avons pas pu séparer.

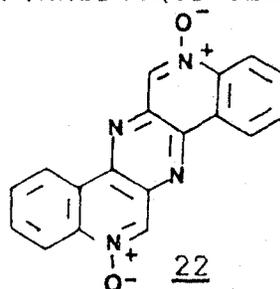
Le précipité a été analysé par spectrométrie de masse. Le pic de plus haute masse moléculaire ($m/e = 314$) correspond à un dimère de quinoléine dioxogéné.

D'après cette masse deux structures sont possibles :

PYRIDAZINOQUINOLEINE



PYRAZINOQUINOLEINE



Nous proposons la structure 21 après comparaison des données obtenues en spectrométrie de masse avec celles décrites par KOSUGE et al. (56-58) (cf. p. 65). La structure 22 n'est pas à exclure car des composés similaires ont été préparés par dimérisation d'azidoquinoléine (62).

L'insolubilité de ces dimères rend impossible toute purification. Nous n'avons donc aucune autre donnée spectroscopique nous permettant d'assurer la structure.

Nous avons rencontré le même problème d'identification des dimères de quinoléine tout au long de ce travail, les structures ne sont proposées que d'après l'analyse des spectres de masse.

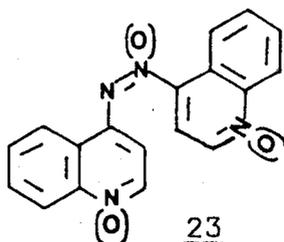
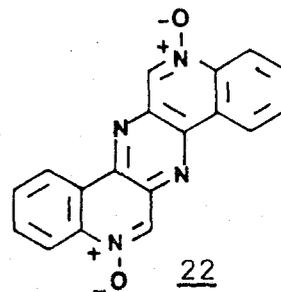
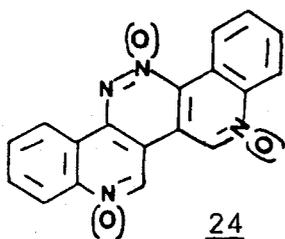
En milieu basique, nous avons également observé la formation d'un précipité.

A pH 10, nous avons analysé par CLHP la fraction soluble dans l'eau.

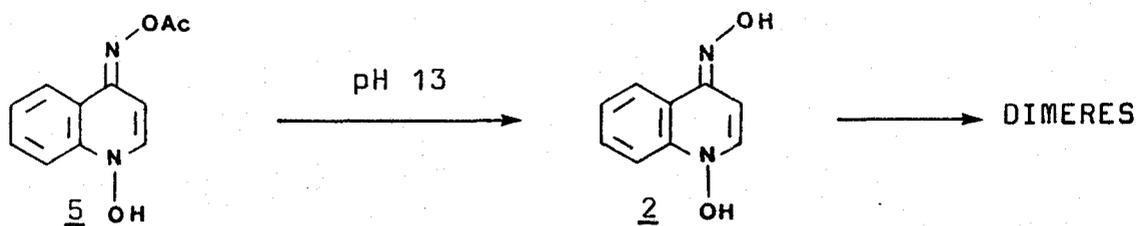
On observe sur le chromatogramme un produit majoritaire (temps de rétention 6mn50, R=3,3) qui ne se forme pas à pH 10. Nous n'avons

pas réussi à extraire ce produit du mélange réactionnel à cause de sa forte polarité et de son instabilité.

La partie insoluble, analysée par spectrométrie de masse, peut correspondre à un mélange d'azo- ou azoxyquinoléines 23 (m/e = 332, 316, 300, 284) et de pyridazino ou pyrazinoquinoléines 24 et 22 (m/e = 330, 314, 298, 282). Les pics de plus hautes masses moléculaires (m/e = 330 et 332) correspondent aux dérivés trioxygénés mais il peut s'agir d'un mélange de produits mono-, di- et trioxygénés.



A pH 13, on n'obtient que des dimères de quinoléines (22, 23 ou 24) en fin de réaction. Néanmoins on voit apparaître en CLHP le pic caractéristique du dérivé dihydroxylé 2 en début d'hydrolyse, ce pic diminue ensuite rapidement au cours du temps.

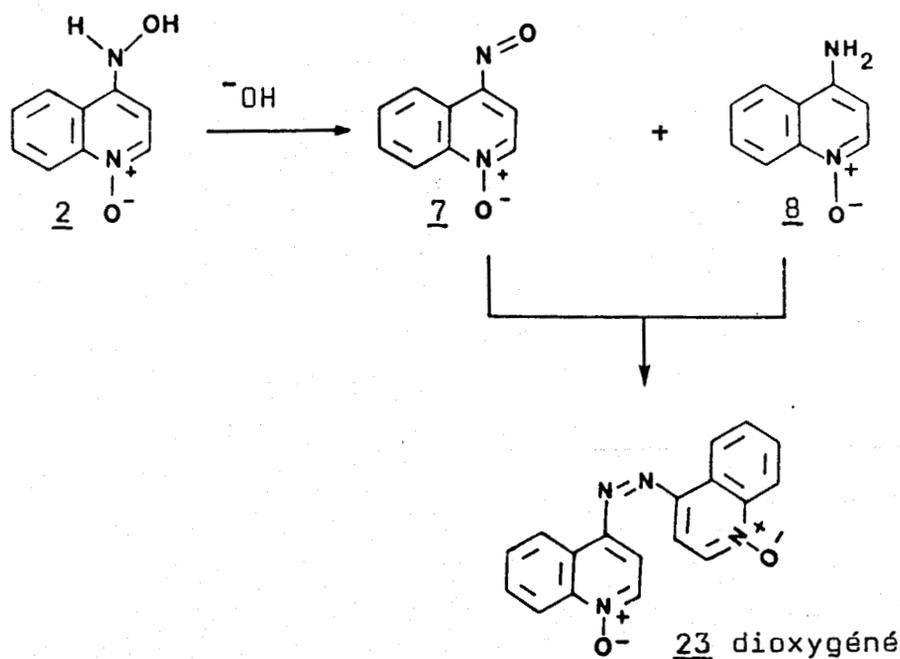


Les structures 23 et 24 sont proposées uniquement après comparaison des pics observés en spectrométrie de masse avec ceux de la littérature (56-58).

En effet, la formation de ces dimères ouverts (azo ou azoxy-quinoléines 23) et fermés (pyridazinoquinoléines 24) à partir de dérivé hydroxylé 2 a fait l'objet de nombreuses publications, souvent confuses ou contradictoires.

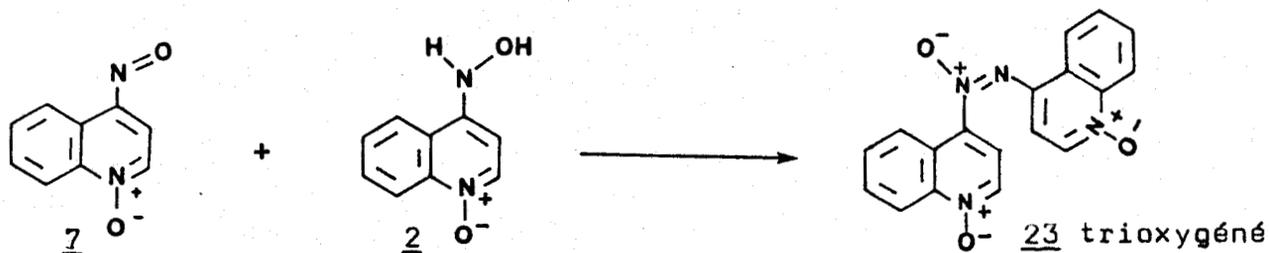
KOSUGE (56-58) a décrit une réaction de décomposition du dérivé dihydroxylé 2 en milieu basique. Il a obtenu un mélange complexe de dimères avec des rendements qui varient de 2 à 7 %. Il a déterminé la structure des différents dérivés essentiellement par spectrométrie de masse.

Pour la formation des azoquinoléines 23, il suggère l'existence d'un intermédiaire nitrosé, le N-oxyde de nitroso-4 quinoléine 7 et propose le mécanisme suivant :



Cependant KOSUGE ne démontre pas la présence du N-oxyde d'amino-4 quinoléine 8 dans le milieu.

On peut remarquer que le dérivé trioxygéné pourrait être formé de la même façon par condensation du dérivé dihydroxylé 2 sur le dérivé nitrosé 7.



Notons que cette azoxyquinoléine 23 n'a pas été mise en évidence lors de l'hydrolyse de 5 en milieu neutre. Elle semble être très caractéristique de la réactivité du monoester 5 en milieu basique.

Pour les pyridazinoquinoléines 24, KOSUGE avance un mécanisme radicalaire (57, 58).

L'isolement et la caractérisation des différents dimères de quinoléine étant extrêmement difficiles à réaliser nous n'avons pas poussé plus loin nos études dans ce domaine.

En conclusion, il apparait que le monoacétate 5 conduit à des types de produits totalement différents selon le pH du milieu dans lequel il est traité.

* En milieu fortement basique la réaction implique le passage par le dérivé dihydroxylé 2, qui se décompose ensuite en dimères 23 et 24. Ceci a été confirmé à pH 13 par CLHP. On voit apparaître le pic caractéristique de 2 en début d'hydrolyse, celui-ci diminue ensuite au cours du temps au fur et à mesure que se dépose le précipité des dimères.

* L'hydrolyse de 5 en dérivé dihydroxylé 2 est aussi majoritaire en milieu fortement acide.

* En milieux faiblement acide, neutre ou faiblement basique (pH compris entre 2 et 9) on n'observe pas d'hydrolyse.

Pour ces pH d'autres réactions ont lieu :

- Addition du nucléophile sur le carbone 3 de la quinoléine: obtention de 19 dans les solutions d'acide chlorhydrique diluées (pH 1 à 2).
- Dimérisation : formation de pyridazino ou pyrazinoquinoléine 21 ou 22.
- Réduction : formation du N-oxyde d'amino-4 quinoléine 8.

Parallèlement à ces modifications dans la nature des produits de réaction nous avons remarqué deux changements importants dans les vitesses de réaction, l'un en milieu acide entre pH 0 et 1, l'autre en milieu basique à pH 10.

Nous avons rassemblé toutes les données cinétiques dans le tableau 7 :

	HCl					
milieu	6N	3N	2N	1N	0,1N	10 ⁻² N
k* (mn ⁻¹)	0,03	0,013	0,0097	0,006	0,016	0,1
t ½* (mn)	22	51	72	117	40	7
	Tampon					
pH	4, 6, 7, 9			10	13	
k* (mn ⁻¹)	n.d			n.d	n.d	
t ½ (mn)	1			40-50	10	

Tableau 7 : Influence du milieu sur la vitesse de disparition de 5.

* Les valeurs de constante de vitesse et de temps de demi-durée de vie correspondent aux moyennes obtenues sur deux expériences.

La vitesse de disparition du monoester 5 diminue quand on passe de l'acide 6N à l'acide 1N (vitesses relatives de 5 à 1). Elle augmente ensuite très vite lorsque la réaction est faite en milieu acide dilué (facteur de 1 à 15 entre HCl 1N et 10⁻²N).

Entre pH 4 et 9, la réaction est trop rapide puisqu'on peut mesurer la vitesse. A pH 10, la vitesse d'hydrolyse diminue, mais l'augmentation de pH l'accélère de nouveau.

Les réactions les plus lentes sont observées dans l'acide chlorhydrique 1N et dans un tampon pH 10.

Nous avons tenté de relier les changements de réactivité observés à la fois au niveau des produits de réaction et des cinétiques, à des modifications de l'espèce réactive mise en jeu aux divers pH.

Pour évaluer le pK du monoester 5, nous avons enregistré son spectre UV à différents pH (tableau 8 et figure 11).

	λ_{\max} (ϵ) (nm)
pH 10	400 (16000) , 262 (14000)
pH 0,1	332 (16000) , 232 (24000)
EtOH*	365 (16000) , 260 (14000) , 236 (12500)
CHCl ₃ *	370 (14000) , 258 (15000) , 244 (15000)

Tableau 8 : Caractéristiques UV du monoester 5 en différents milieux.

* Nous n'avons pas réussi à enregistrer le spectre en milieu neutre. Nous avons utilisé comme référence pour la forme neutre les spectres enregistrés en solvants organiques.

En milieu acide, le spectre est caractérisé par deux maxima à 232 et 332 nm. Le spectre reste le même pour les concentrations en acide supérieures à 0,1 N (pH 1).

Par contre lorsqu'on passe à pH 2 on note un déplacement de l'ensemble du spectre vers les longueurs d'onde plus élevées.

Le même phénomène est observé quand on passe du milieu neutre (λ_{\max} = 236, 260 et 365) au milieu basique. A pH 10, les deux maxima d'absorption sont situés à 262 et 400 nm. Ce spectre ne change plus entre pH 10 et 13.

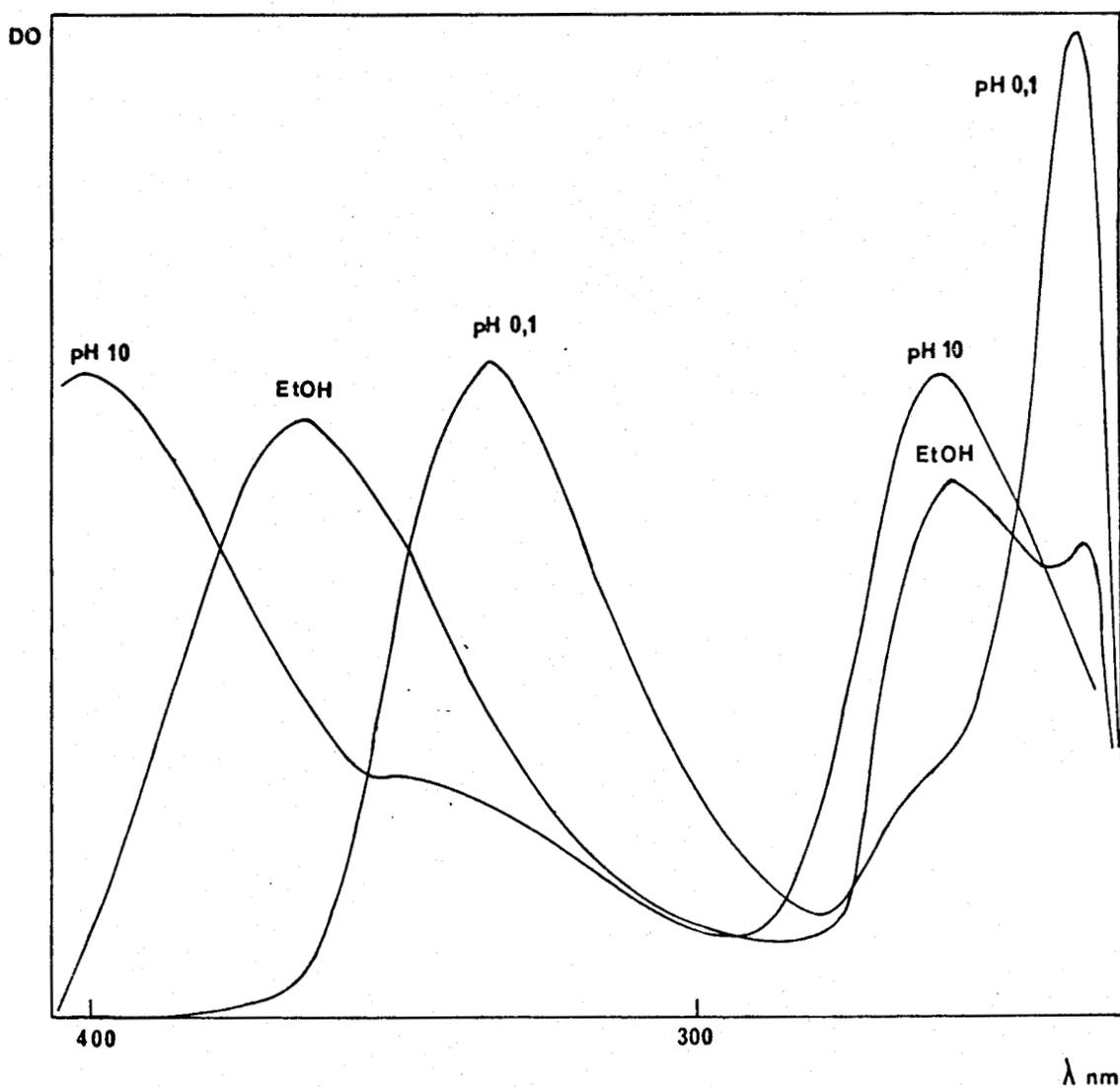


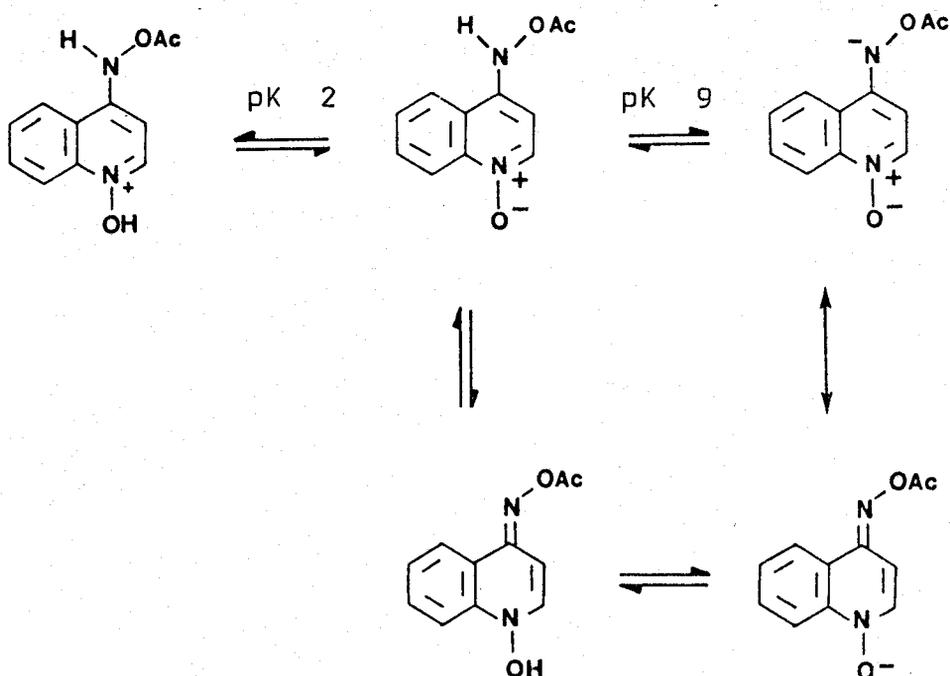
Figure 11 : Variation du spectre UV de 3 en fonction du pH.

Ces résultats indiquent que selon les pH, 5 existe sous trois formes différentes. On peut considérer que les variations du spectre UV sont dues à des phénomènes de protonation-déprotonation du monoester, et qu'elles permettent d'évaluer les pK_a à 2* et 9.

A pH inférieur à 2, le monoester existe sous forme protonée et, à pH supérieur à 9, sous forme anionique.

*

A titre d'exemple, le pK de l'acide conjugué du N-oxyde de l'acétylamino-4 pyridine est de 1,6 (63a).



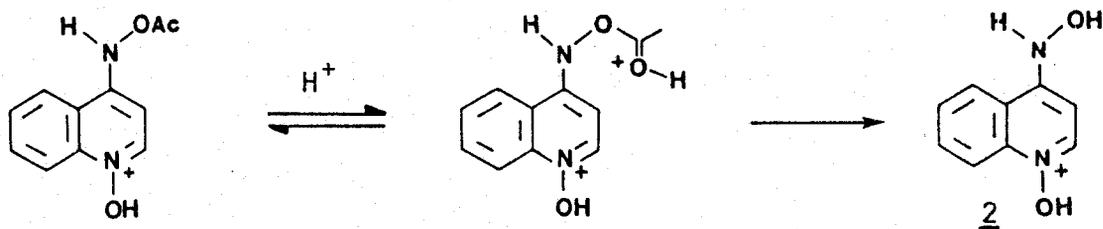
En milieu acide la protonation a lieu sur le N-oxyde, nous pensons que la charge est localisée surtout sur l'atome d'azote cyclique.

A partir de ces données on peut tenter de donner une interprétation des résultats (cinétique et bilan réactionnel) observés.

2. INTERPRETATION :

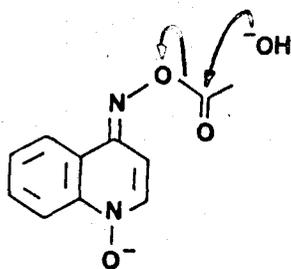
* En milieu fortement acide (acide chlorhydrique 1N à 6N), l'ester 5 existe sous forme protonée. Il est le siège d'une réaction d'hydrolyse qui fournit le dérivé dihydroxylé 2.

Cette réaction subit une catalyse acide : la cinétique croît de l'acide 1N à l'acide 6N.



* En milieu fortement basique (pH 10 à 13), la molécule existe sous forme anionique. Elle subit une hydrolyse de la fonction acétate d'oxime, qui donne à nouveau 2. Celui-ci se décompose ensuite en une série de dimères.

Quand la basicité augmente, la vitesse de réaction croît sous l'influence d'une catalyse basique.



Cette catalyse n'est efficace qu'à pH très élevé en raison de la présence d'une charge négative sur la molécule.

* Dans la gamme de pH 2 à 9, le produit existe essentiellement sous forme neutre. sa réactivité est beaucoup plus élevée. Des réactions autres que l'hydrolyse deviennent compétitives. On note en particulier des réactions qui impliquent une rupture de la liaison N₄-O telles que la substitution qui conduit au dérivé chloré 19 ou la réduction qui fournit l'amine 8 (outre des molécules décrites qui ne peuvent être des produits primaires de la réaction). Quels que soient les mécanismes de rupture de la liaison N-O (radicalaire ou ionique), on conçoit bien que de telles réactions soient plus difficiles sur les espèces chargées que l'on trouve en milieux acide et basique.

La réaction la plus intéressante d'un point de vue biologique est celle qui se passe en milieu neutre ou sous l'action d'une faible catalyse acide ou basique.

Malheureusement cette réaction est très complexe dans l'eau, on observe de nombreux produits secondaires.

Afin de préciser le mécanisme nous avons élargi l'étude de la solvolysse de 5 à d'autres solvants.

II.

INFLUENCE DE LA NATURE DU SOLVANT

SUR LA REACTIVITE DE 5 :

Nous avons étudié l'influence du solvant sur la nature des produits de réaction et sur la cinétique.

Ces données doivent nous permettre de choisir entre un mécanisme ionique ou radicalaire de rupture de la liaison N_4-OAc et de déterminer quelle est l'espèce réactive (forme tautomère).

Nous avons examiné deux séries de solvants de pouvoir ionisant et de nucléophilie variables :

- Solvants hydroxylés : *tert*-butanol, éthanol, méthanol, éthanol aqueux (20 % d'eau), et trifluoroéthanol.

Le trifluoroéthanol est un solvant très ionisant mais très peu nucléophile. Les autres solvants (excepté le *tert*-butanol) possèdent des pouvoirs nucléophiles voisins, et des pouvoirs ionisants croissants.

- Mélange acétone-eau, pour lequel le pouvoir ionisant croît avec le pourcentage d'eau.

Nous avons suivi une démarche expérimentale analogue à celle utilisée pour les milieux aqueux, en étudiant par CLHP la vitesse de disparition de l'acétate 5 dans les solvants indiqués, à des concentrations de $3 \times 10^{-3} M$ à 25°C.

1. RESULTATS :

a. Etude cinétique :

Nous avons observé des réactions de pseudo-premier-ordre, excepté dans le cas du *tert*-butanol où la cinétique est plus complexe.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant :

Solvant	Y_{Cl} ^a	Y_{OTs} ^b	$k^{c,d}$ (mn^{-1})	log k	$t_{1/2}^d$ (mn)
EtOH	-2,50	-1,75	0,013	-1,88	53
MeOH	-1,20	-0,92	0,021	-1,66	32
EtOH aq. (20% H ₂ O)	0	0	0,043	-1,36	16
TFE ^e	+2,38	+1,80	0,26	-0,57	3
Me ₂ CO-H ₂ O					
90 10	-	-	0,016	-1,78	42
80 20	-0,80	-	0,034	-1,47	20
70 30	+0,17	-	0,052	-1,28	13
60 40	+1,00	+0,66	0,074	-1,13	9

Tableau 9 : Influence du solvant sur la vitesse de solvolysse de 5.

a : ref. 64 ; b : ref.65 ; c : constante de vitesse k, calculée à partir de l'équation $\ln ([5]_t) = -kt$; d : les valeurs de k et $t_{1/2}$ correspondent aux valeurs moyennes obtenues sur deux expériences ; e : dans le TFE, k est estimé à partir de 3 points seulement.

Nous avons étudié la variation de la constante de vitesse en fonction du pouvoir ionisant du solvant Y.

Ce paramètre Y a été introduit par GRUNWALD et WINSTEIN en 1948* (66), il est défini par l'équation suivante :

$$\text{Log } (k/k_0) = mY$$

* Pour une revue récente, cf. ref. : 57a.

k_0 représente la constante de vitesse observée dans l'éthanol contenant 20 % d'eau, ce milieu sert de référence avec une valeur de Y nulle.

k est la constante de vitesse obtenue dans le solvant donné, et m caractérise la sensibilité de la réaction au pouvoir ionisant.

A l'origine (66), cette équation a été déterminée en examinant la solvolysse du chlorure de *tert*-butyle et en postulant que la réaction suivait un mécanisme purement S_N1 , sans assistance nucléophile du solvant.

GRUNWALD et WINSTEIN ont choisi arbitrairement une valeur de $m=1$ pour le chlorure de *tert*-butyle et ont ainsi défini une échelle de pouvoir ionisant Y_{Cl} .

Pour les solvolyses obéissant à un processus S_N2 , l'équation généralisée fait intervenir le pouvoir nucléophile du solvant N :

$$\text{Log } (k/k_0) = mY + lN$$

l représente la sensibilité de la réaction au pouvoir nucléophile du solvant.

Par la suite, plusieurs auteurs ont repris ces équations pour calculer d'autres échelles de pouvoir ionisant Y ou de pouvoir nucléophile N .

Le chloro-1 adamantane (64) et le tosyloxy-2 adamantane (65) ont permis d'établir de nouvelles valeurs de Y (respectivement Y_{Cl} et Y_{OTs}) car ces composés ne peuvent pas subir d'attaque nucléophile par le solvant ($l=0$, $m=1$).

Par contre, pour évaluer N , SCHADT, BENTLEY et SCHLEYER (65) ont utilisé le tosylate de méthyle, connu pour réagir selon un mécanisme S_N2 ($l=1$, $m=0,3$).

L'utilisation des équations de GRUNWALD-WINSTEIN permet de déterminer l'importance de l'assistance nucléophile du solvant dans une réaction. A titre d'exemple nous avons représenté dans la figure 12, les diagrammes obtenus pour le tosylate de propyle et pour le tosylate de bicyclo 2,2,2 octane. Dans le premier cas, on n'observe pas une bonne corrélation entre les constantes de vitesse et Y_{OTs} , la relation devient linéaire si on fait intervenir N . On notera que la vitesse de solvolysse est plus faible dans le trifluoroéthanol (peu nucléophile, fortement ionisant) que dans l'éthanol aqueux.

Dans le second cas par contre, il existe une relation linéaire entre les constantes de vitesse et le pouvoir ionisant Y_{OTs} , la réaction est beaucoup plus rapide dans le trifluoroéthanol que dans l'éthanol aqueux. Ce composé réagit sans assistance nucléophile du solvant.

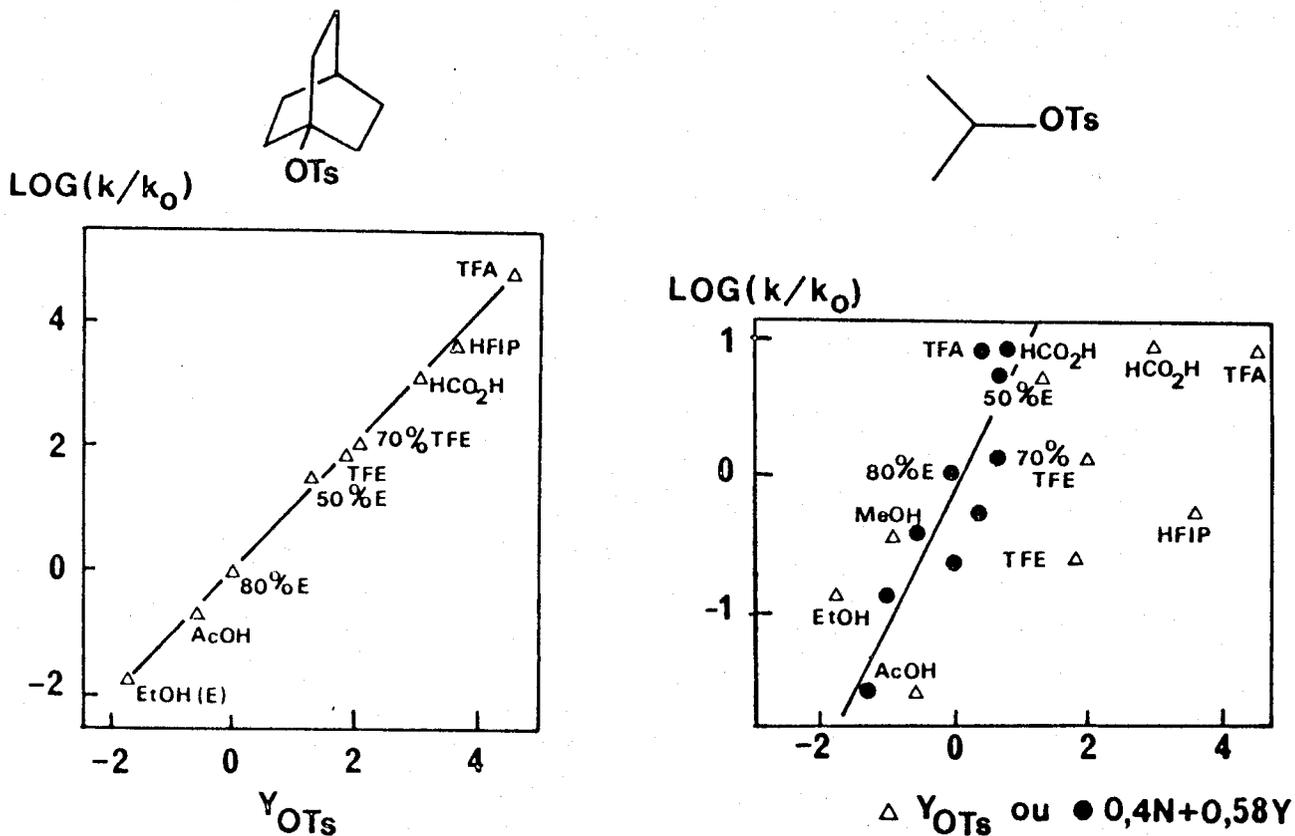


Figure 12 : Exemples d'application des équations de GRUNWALD-WINSTEIN.

I : Solvolysse du tosylate de propyle-2 (65).

II : Solvolysse du tosylate de bicyclo 2,2,2 octyle (67b).

Dans le cas du dérivé monoacétylé 5 nous avons étudié la variation de la vitesse de réaction en fonction de Y. Nous avons employé deux échelles de pouvoir ionisant : Y_{Cl} (64) et Y_{OTs} (65).

Les résultats obtenus sont rassemblés dans la figure 13 :

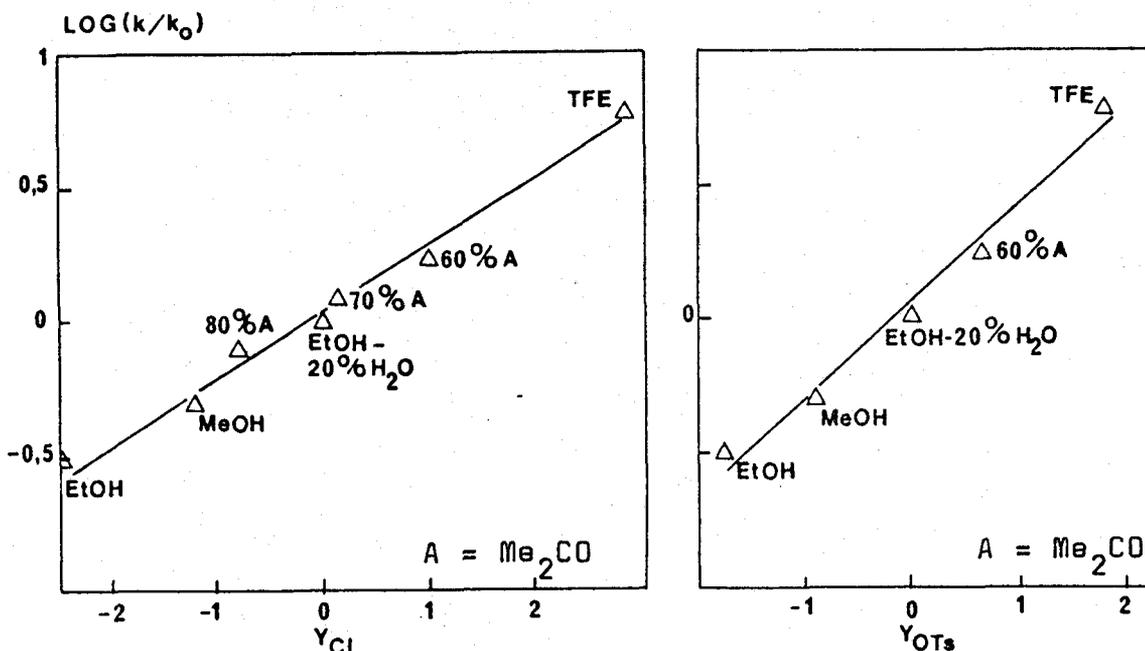


Figure 13 : Influence du pouvoir ionisant du solvant (Y) sur la vitesse de solvolysse du monoester 5.

k₀ correspond à la constante de vitesse déterminée dans l'éthanol aqueux (20 % H₂O).

- Nous obtenons dans les deux cas une relation linéaire, en accord avec l'équation de GRUNWALD-WINSTEIN : $\text{Log}(k/k_0) = mY$
- Nous trouvons des valeurs de m faibles : m = 0,24 en fonction de Y_{Cl} et 0,36 avec Y_{OTs}. (Dans la chimie des tosylates ou halogénures d'alkyles m est compris entre 0,7 et 1 pour un composé réagissant selon un mécanisme S_N1 et de l'ordre de 0,3-0,5 pour un composé dont la solvolysse nécessite l'assistance nucléophile du solvant (tableau 10)).

Tosylate	Equation : $l N_{OTs} + m Y_{OTs}$	
	l	m
Adamantyl-2	0	1
Bicyclo 2,2,2 octyl	0	1,05
Cyclohexyl	0,23	0,75
Cuclopentyl	0,26	0,71
Pentyl-3	0,26	0,72
Propyl-2	0,40	0,58
Ethyl	0,83	0,41
Méthyl	1	0,3

Tableau 10 : Paramètres de l'équation de GRUNWALD-WINSTEIN pour une série de tosylates d'alkyles (67).

m représente la sensibilité du substrat au pouvoir ionisant (Y) et l sa sensibilité au pouvoir nucléophile du solvant (N).

Le résultat le plus important est que, dans le cas du monoester 5, nous avons observé une relation linéaire entre la vitesse de solvolysse et le pouvoir ionisant quelle que soit la nucléophilie du solvant, or nous avons utilisé des solvants de pouvoir nucléophile très variable (tableau 11).

Solvant	EtOH	MeOH	EtOH aq	Me ₂ CO-H ₂ O (60:40)	TFE
N _{OTs}	0	-0,04	0	-0,041	-3,0

Tableau 11 : Pouvoir nucléophile des solvants utilisés pour la solvolysse de 5 (65).

Ce résultat indique que la réaction n'est pas sensible au pouvoir nucléophile du solvant, elle ne dépend que du pouvoir ionisant du milieu.

On peut donc en conclure que la solvolysse du monoacétate 5 fait intervenir une étape d'ionisation de la molécule, avec séparation de charges dans l'état de transition.

b. Etudes des produits de réaction :

Nous avons noté des variations importantes de la composition du mélange réactionnel selon les solvants. La figure 14 rassemble les chromatogrammes de CLHP enregistrés en fin de réaction dans les divers solvants étudiés.

Nous avons identifié les produits suivants :

1. N-oxyde d'acétoxy-3 amino-4 quinoléine 25 :

Le produit 25 est obtenu lors de la solvolysse de 5 quel que soit le solvant utilisé (acétone-eau, alcool). C'est un composé polaire caractérisé en CLHP par un temps de rétention faible* (6mn50, R=3,3).

Si on utilise la hauteur du pic observé en CLHP comme mesure de la quantité de 25 formé dans chaque solvant, on constate que la formation de 25 est proportionnelle au pouvoir ionisant du solvant γ . Elle est presque quantitative (un seul pic en CLHP) dans les solvants peu dissociants (*tert*-butanol, acétone - 10 % eau) et diminue rapidement lorsque le pouvoir ionisant du solvant augmente (figure 15).

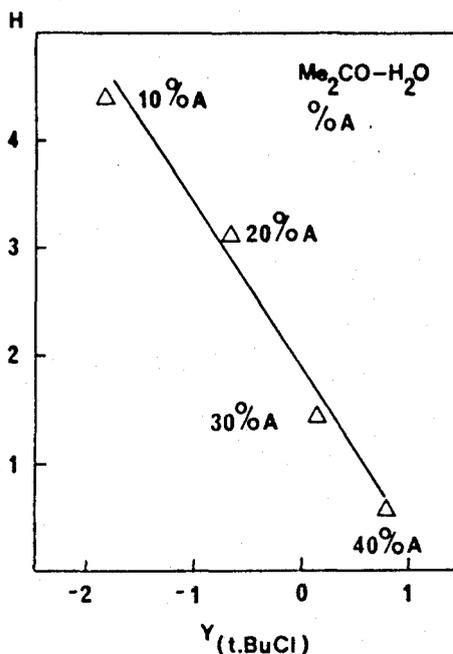
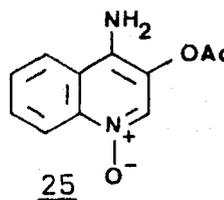


Figure 15 : Influence du solvant sur la formation de 25. Etude dans un mélange acétone-eau.

H représente la hauteur corrigée du pic observé en CLHP (cf. partie expérimentale p.191).



* Les propriétés chromatographiques correspondent à celles du pic 5_A, l'un des trois pics caractéristiques du monoesters 5 en CLHP.

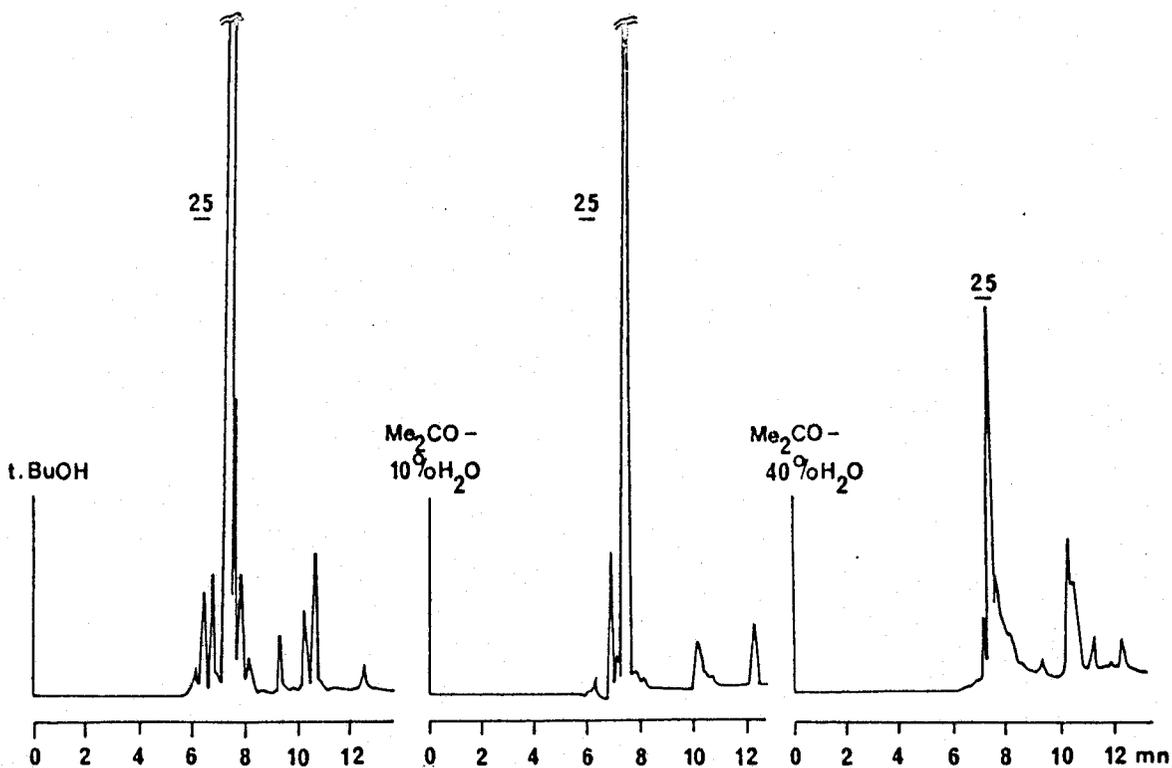
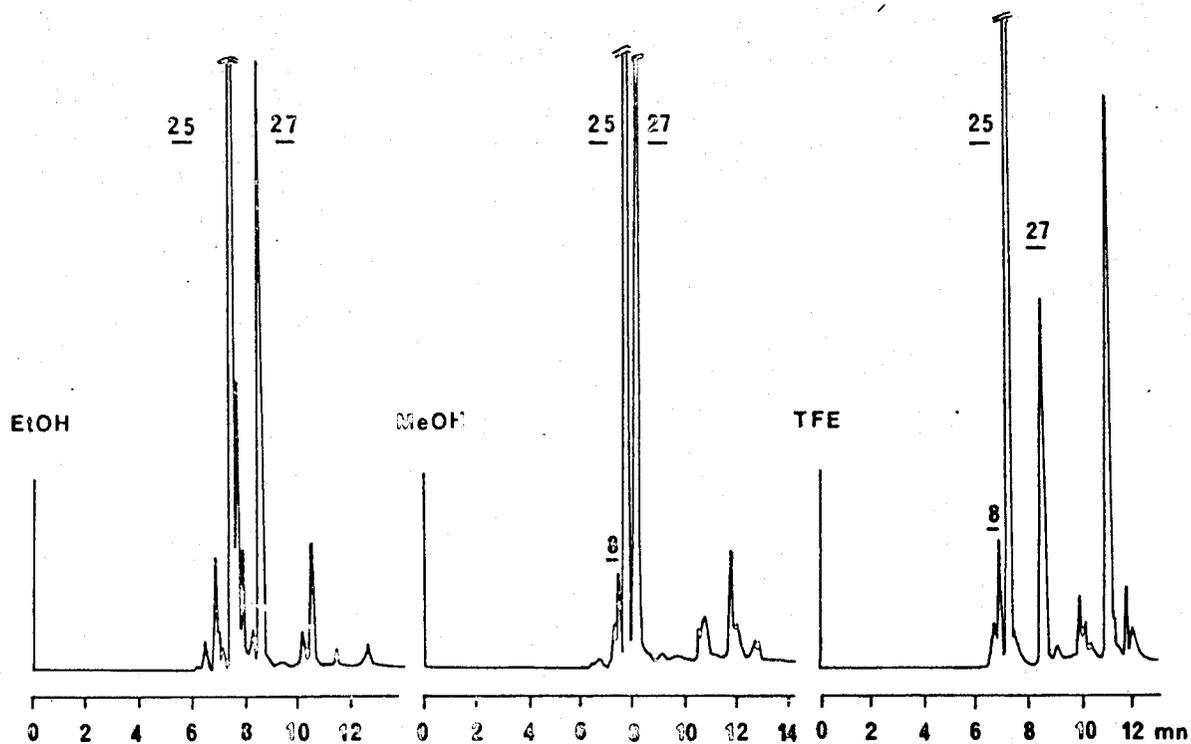


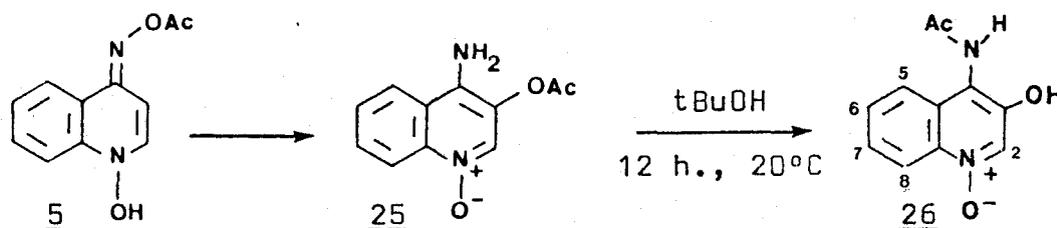
Figure 14 : Chromatogrammes CLHP : réactivité de 5 dans les solvants organiques.

Plusieurs tentatives d'extraction de ce produit du milieu réactionnel (*tert*-butanol ou acétone - 10 % eau) se sont soldées par des échecs, le produit se décompose lors de la concentration du solvant. De plus en raison de sa forte polarité il migre très difficilement sur silice.

Nous pouvons néanmoins proposer la structure 25 pour ce composé sur la base de l'observation suivante :

- . Identification de 25 : transformation en N-oxyde d'hydroxy-3 acétamido-4 quinoléine 26.

Si on laisse évoluer le mélange réactionnel obtenu dans le *tert*-butanol, 25 se convertit lentement en un autre produit 26, mis en évidence par CLHP (temps de rétention 6mn10, R=1) et qui est isolé avec un rendement d'environ 50 % après 12 heures de réaction.



Ce nouveau dérivé a été identifié par les techniques spectroscopiques usuelles (RMN, IR, spectrométrie de masse).

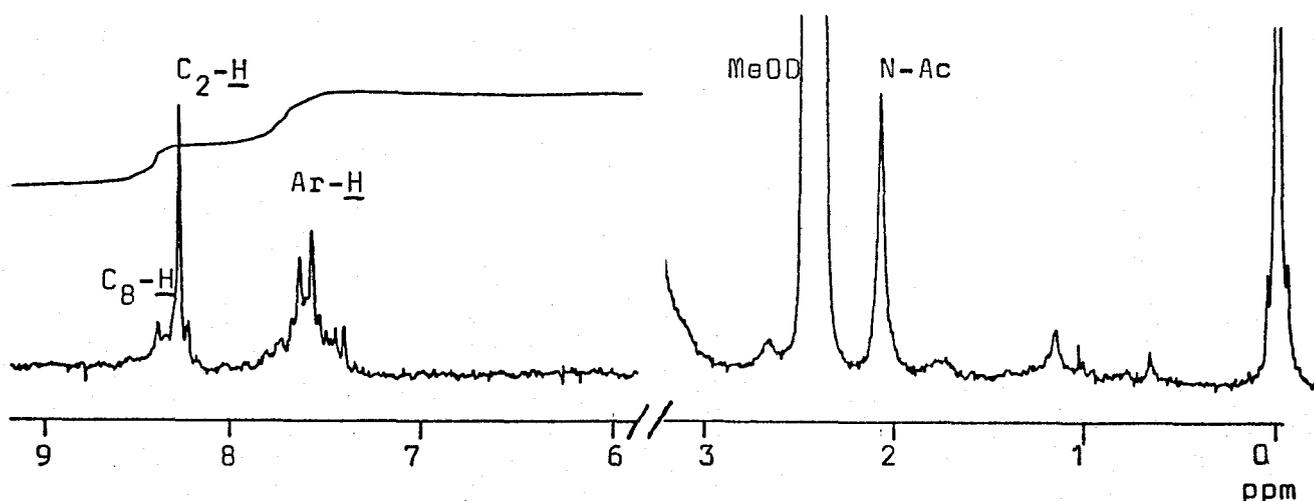


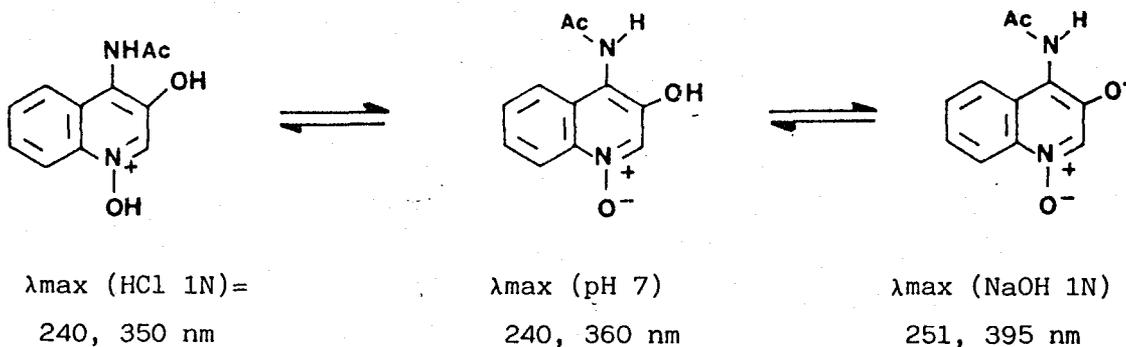
Figure 16 : Spectre de RMN ¹H du N-oxyde d'hydroxy-3 acétamido-4 quinoléine 26 (enregistré dans CD₃OD).

Dans le spectre de RMN on observe dans la région des aromatiques, les multiplets caractéristiques des quatre protons benzéniques. Les deux doublets correspondant aux protons C₂H et C₃H ont disparu et sont remplacés par un singulet ce qui indique que la molécule porte un substituant en position 2 ou 3. Le déplacement chimique de ce singulet est élevé ($\delta = 8,34$ ppm) et ne peut correspondre qu'au proton situé en α de l'azote cyclique (C₂-H). on remarque aussi dans ce spectre un singulet intégrant pour trois protons ($\delta = 2,10$ ppm) qui peut être attribué à un groupement COCH₃ d'une amide ou d'un ester. Le spectre IR lève cette ambiguïté, on observe une bande intense à 1660 cm^{-1} qui ne peut appartenir qu'à une amide.

Enfin le spectre de masse présente un pic à $M^+ - 16$ ($M^+ = 218$) que l'on retrouve toujours avec les N-oxydes de quinoléines.

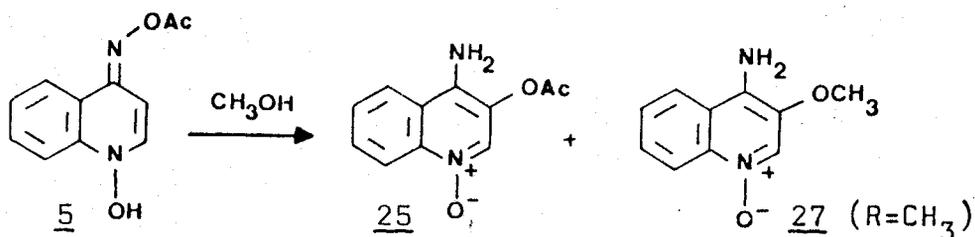
L'ensemble de ces données est en faveur d'une structure de N-oxyde d'acétamidoquinoléine hydroxylée en position 3.

Le spectre UV confirme la présence d'un groupe -OH libre. Si on enregistre les spectres d'absorption UV à différents pH on constate un déplacement important de l'ensemble du spectre lorsqu'on passe du milieu neutre (pH 7) au milieu basique (NaOH 1N).



Cette variation du spectre correspond à l'ionisation de la molécule en milieu basique.

L'obtention du N-oxyde d'hydroxy-3 acétamido-4 quinoléine 26 à partir de 25 nous permet de proposer une structure à ce dernier (cf. p. 73).



La solvolysé du monoester 5 conduit aussi à des produits de fixation du solvant sur la quinoléine.

2. Produits de substitution en 3 :

N-oxyde d'alcoxy-3 amino-4 quinoléine :

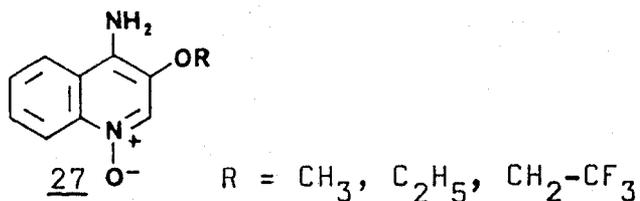
Dans les alcools plus dissociants que le *tert*-butanol on note l'existence d'un second produit de solvolysé. Les caractéristiques CLHP différent légèrement selon l'alcool utilisé (tableau 11) :

solvant	temps de rétention	R
MeOH	8mn	4
EtOH	8mn35	4,2
TFE	8mn35	2,9

Tableau 11 : Caractéristiques CLHP du second produit du solvolysé :
N-oxyde d'alcoxy-3 amino-4 quinoléine 27.

Le produit formé dans le méthanol correspond à un produit déjà isolé et caractérisé par N. TOHME (68) qui l'avait obtenu après réaction du diester 3 dans le méthanol (cf. chp. IV p. 130).

Ce produit provient de la fixation du solvant sur le carbone 3 de la quinoléine, il s'agit du N-oxyde de méthoxy-3 amino-4 quinoléine 27 (R=CH₃).

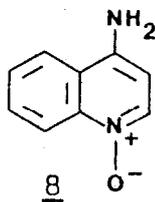


La similitude des propriétés chromatographiques permet de supposer qu'il se forme des produits analogues dans les deux autres alcools (éthanol, trifluoroéthanol). Mais nous ne les avons pas isolés et identifiés.

Remarque : Cette réaction dépend de la nucléophilie de l'alcool (faible pour le *tert*-butanol ou le trifluoroéthanol, importante pour le méthanol ou l'éthanol), elle n'est pas observée dans l'eau.

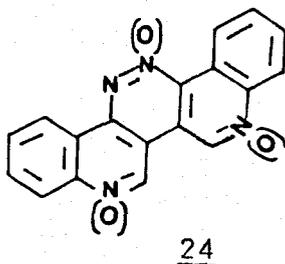
3. Le N-oxyde d'amino-4 quinoléine 8 :

Dans les alcools nous avons observé de nombreux produits mineurs qui n'ont pas été isolés. Parmi ceux-ci nous avons identifié le N-oxyde d'amino-4 quinoléine 8 par ses propriétés CLHP (temps de rétention 6mn30, R=10). Il semble que celui-ci ne se forme que dans les solvants à pouvoir ionisant élevé (méthanol, éthanol aqueux, trifluoroéthanol).



4. Dimères de quinoléine : pyridazino[3,4 ; 5,6-c'] quinoléine 24 :

Dans le mélange acétone-eau, l'augmentation du pourcentage d'eau favorise la formation de produits insolubles. Nous les avons analysés par spectrométrie de masse. Le pic de plus haute masse m/e = 330 correspond à une pyridazino[3,4-c ; 5,6-c'] quinoléine trioxygénée mais la coupure la plus importante (100 %) est à m/e = 314. Nous pensons qu'il s'agit d'un mélange de produits di et trioxygénés.

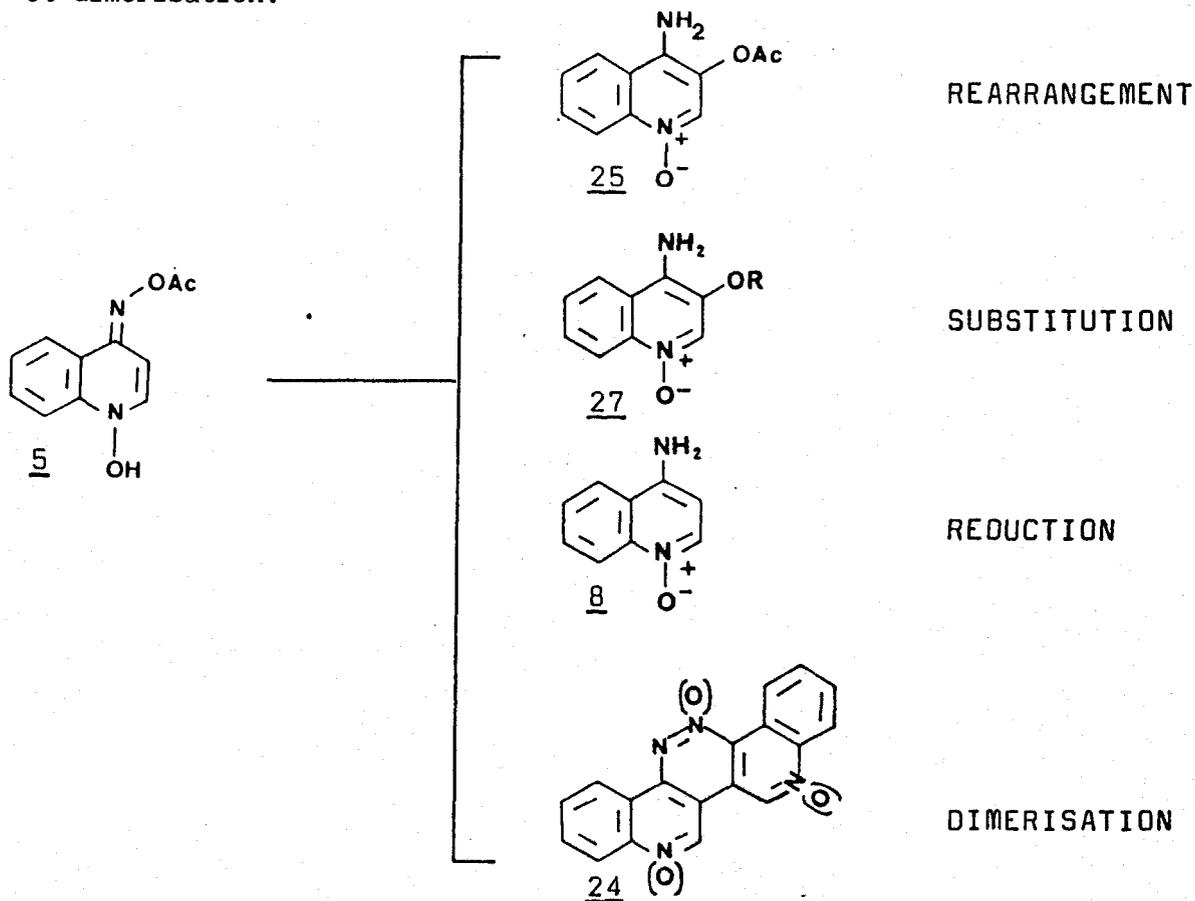


Nous avons rencontré ici toujours le même problème de séparation et d'identification des dimères (cf. p. 65-66).

2. INTERPRETATION :

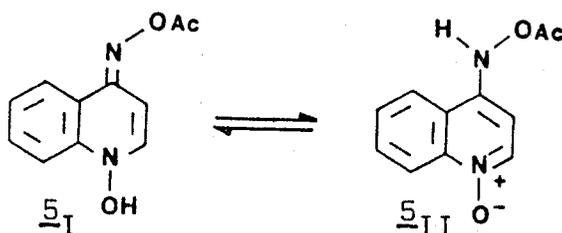
La solvolysse du monoester 5 est une réaction ionique qui implique une étape d'ionisation conduisant à un intermédiaire chargé comme l'indiquent clairement les résultats cinétiques.

Plusieurs chemins réactionnels sont ensuite observés, ils donnent des produits de différents types : réarrangement, substitution, réduction et dimérisation.

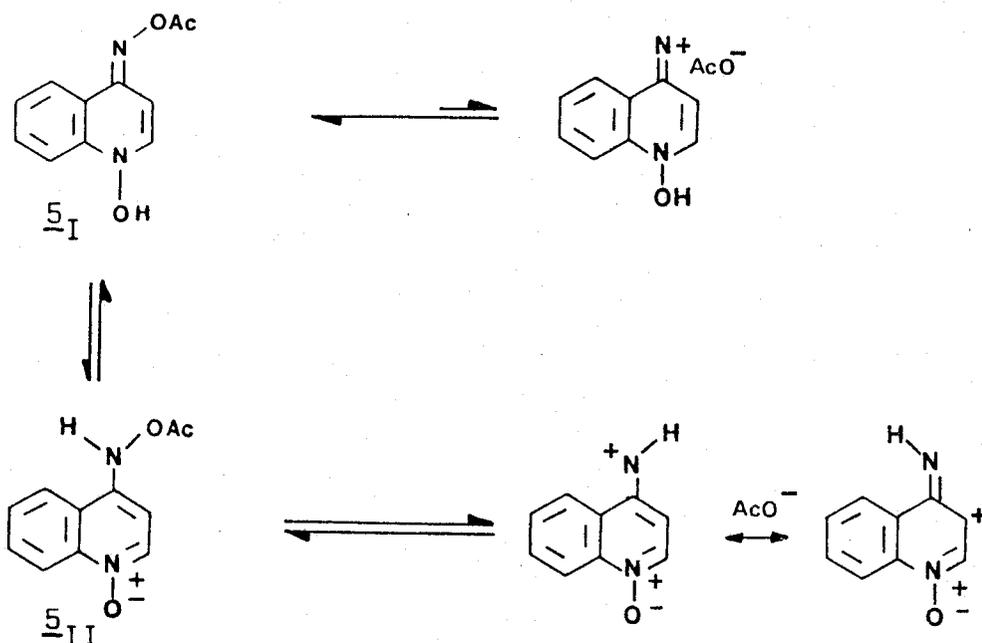


Afin de rendre compte de la formation de produits de substitution sur l'atome de carbone C₃ de la quinoléine il faut supposer le passage par un intermédiaire dans lequel une charge positive est délocalisée en cette position.

Le monoester 5 est formé sous la forme tautomère d'acétate d'oxime 5_I, mais il peut exister sous une autre forme tautomère d'acétate d'hydroxylamine, 5_{II}.



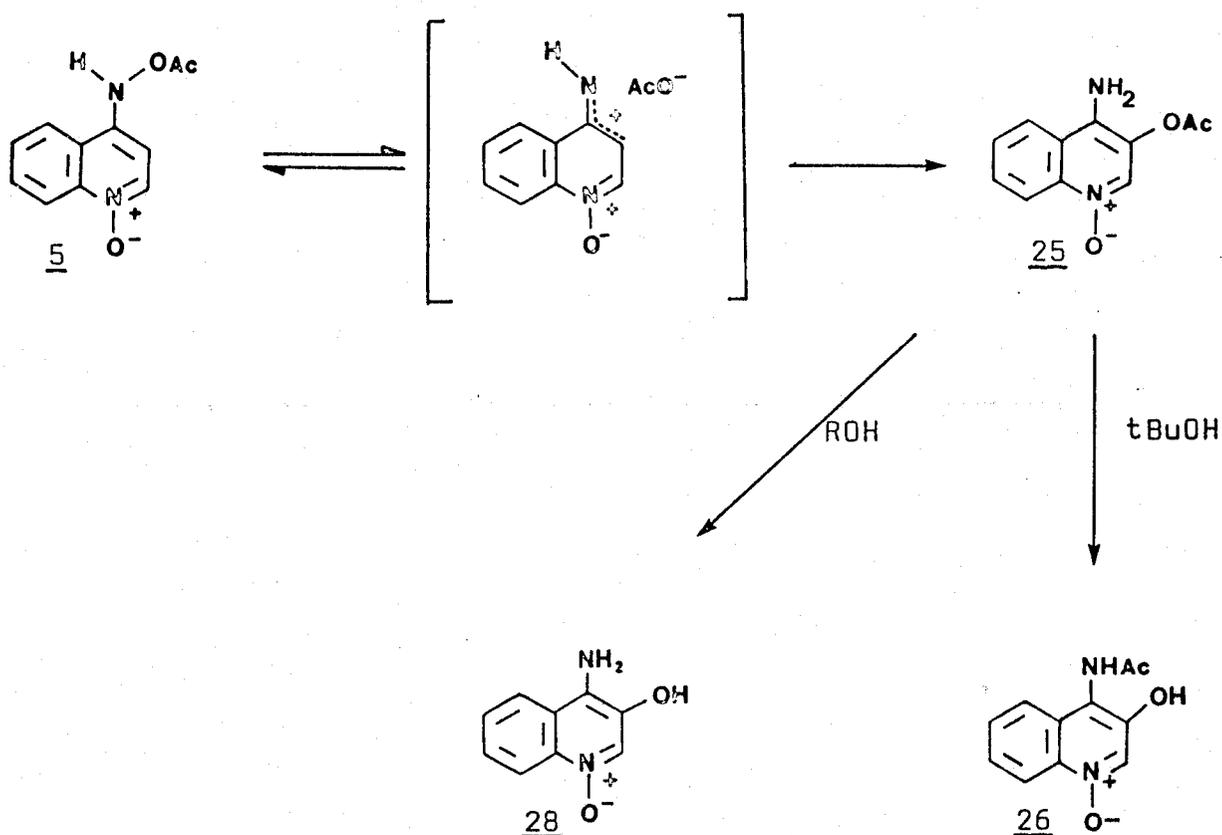
Les acétates d'oxime tels que 5_I sont difficiles à ioniser, l'intermédiaire chargé serait un ion iminium.



Par contre les acétates d'hydroxylamines tels que 5_{II} peuvent conduire plus facilement à la rupture hétérolytique de la liaison N-O (travaux de GASSMAN (27), cf. : Introduction p.14). L'intermédiaire réactionnel serait un ion de type nitrenium, avec une charge délocalisée sur l'atome de carbone 3 de la quinoléine.

- Un tel intermédiaire obtenu à l'état singulet rendrait compte des produits de substitution en position 3, isolés dans les alcools ou dans l'acide chlorhydrique dilué.
- L'intervention de l'ion nitrénium à l'état triplet peut expliquer la réduction en aminoquinoléine 8 ainsi que la formation de dimères de quinoléines.
- Le produit de réarrangement 26 proviendrait du retour interne du groupement acétate sur le cation délocalisé.

Cette réaction est favorisée dans les solvants peu dissociants (*tert*-butanol, acétone - 10 % eau) or nous avons montré que la formation de 25 est dépendante du pouvoir ionisant du solvant (cf. : figure 15 p.78).

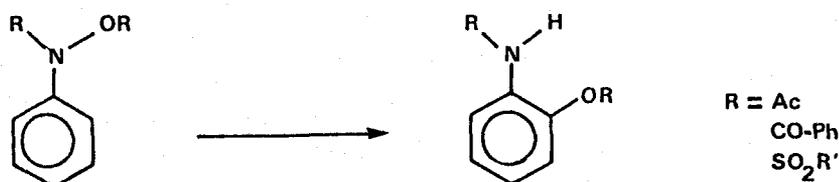


D'après sa structure, cet ester 25 doit être très réactif et facilement hydrolysable.

En particulier dans les conditions d'analyse par CLHP que nous utilisons (pH 2,5), l'hydrolyse doit être rapide et nous détectons probablement le N-oxyde d'hydroxy-3 amino-4 quinoléine 28. Dans les solvants nucléophiles et polaires, le transfert du groupe acétyle peut se faire soit avec le solvant lui-même (alcools) soit avec les autres composés présents dans le milieu.

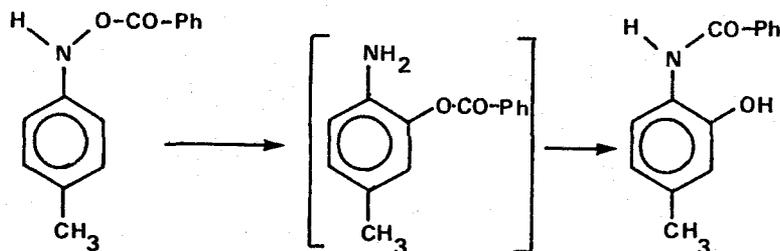
Il faut remarquer que la migration du groupe acétyle de l'oxygène sur l'azote, passage de 25 à 26, ne s'observe que dans le *tert*-butanol, solvant peu nucléophile et peu dissociant.

Des réactions tout à fait comparables de réarrangement d'esters d'acides hydroxamiques ont été décrites dans la littérature (69-72).



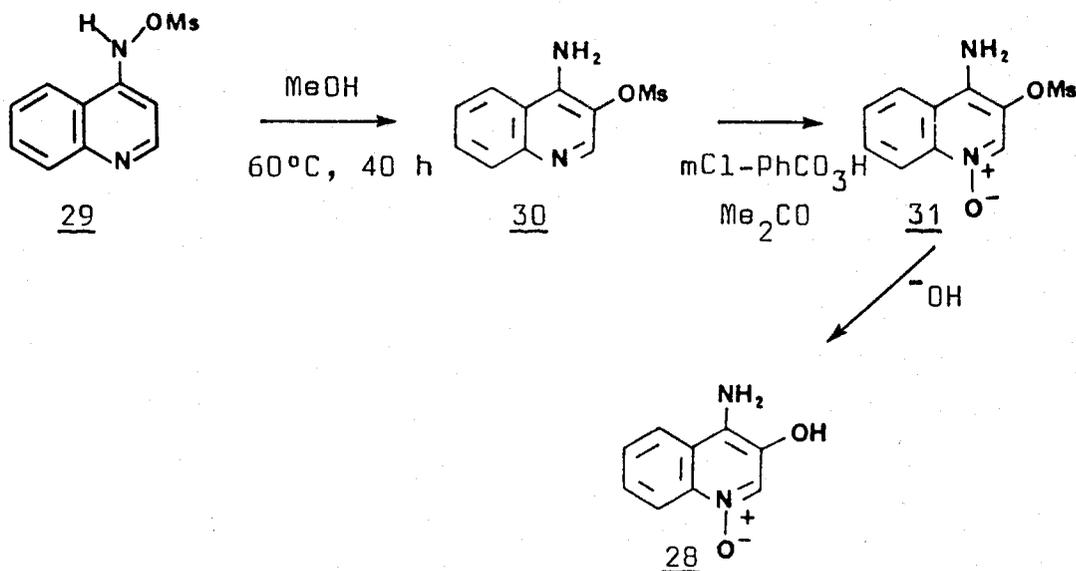
Elles conduisent à des orthoaminophénols N,O-diacylés.

Dans le cas des phénylhydroxylamines O-acylées, une seconde migration peut intervenir (73) et donner ainsi une orthohydroxyamide. Il faut noter que dans ce cas précis (série du toluène), l'ester intermédiaire est totalement instable à température ambiante en solvants aprotiques.



Remarque : Nous avons tenté de mettre à profit ce réarrangement pour synthétiser le dérivé hydroxylé 28 afin de confirmer la structure du produit de retour interne 25.

La voie choisie a été la suivante :



La préparation de l'ester méthanesulfonique 29 est décrite plus loin (cf. p. 92). La réaction de migration de l'ester en position ortho s'effectue avec un rendement d'environ 30 % dans le méthanol.

Nous n'avons malheureusement pas résolu le problème de l'oxydation. Le N-oxyde de méthyloxy-3 amino-4 quinoléine 31 semble très instable, une trace de base suffit à le décomposer.

En conclusion, le mécanisme impliquant le passage par une paire d'ions, dont la charge positive est délocalisée sur deux positions (ion nitrénium-ion carbénium), correspondrait aux diverses données cinétiques observées et rendrait compte des différents types de produits formés lors de la solvolysé de 5.

Ce mécanisme met en évidence l'importance de la tautomérie de 5.

Seul le tautomère acétate d'hydroxylamine 5_{II} est susceptible de s'ioniser en intermédiaire de type ion nitrénium.

Rappelons que le monoester 5 est préparé à partir du diester 3 par transfert d'un groupe acétyle sur un nucléophile (thiol ou amine, ajouté en quantité stoechiométrique), dans le diméthylsulfoxyde. Il est stable environ 24 h dans ce solvant dans lequel il existe sous la forme

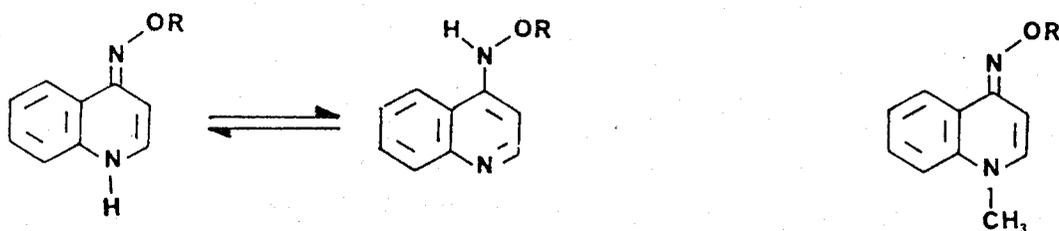
d'acétate d'oxime $\underline{5}_I$. Selon notre hypothèse mécanistique, pour qu'il devienne réactif, il faut qu'il passe sous l'autre forme tautomère, acétate d'hydroxylamine : l'équilibre tautomérique $\underline{5}_I \rightleftharpoons \underline{5}_{II}$ ne peut s'établir que dans un solvant donneur-accepteur de protons (solvants hydroxylés), ce qui explique la relative stabilité de $\underline{5}$ en solvants aprotiques et sa très forte réactivité en solvants hydroxylés.

A la vue de ces résultats nous nous sommes ensuite intéressés à l'influence de la fonction N-oxyle dans la réactivité de $\underline{5}$.

En effet lorsque le monoester existe sous la forme tautomère d'acétate d'hydroxylamine il possède une fonction N-oxyle en position 1 susceptible d'intervenir dans sa réactivité.

III. ROLE DE LA FONCTION N-OXYDE :

Dans un but comparatif nous avons synthétisé et étudié deux séries de composés dépourvus de fonction N-oxyle.



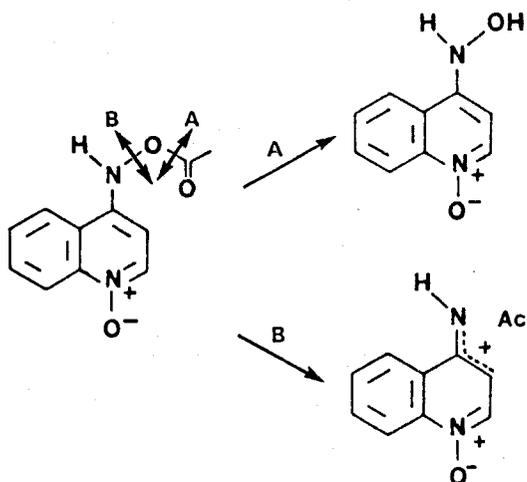
R = Ac, SO₂CH₃

1. Dans la série quinoléine, non substituée en position 1, les dérivés peuvent exister sous deux formes tautomères hydroxylamine-oxime, comme le dérivé monoacétylé $\underline{5}$.

2. Par contre les dérivés de la méthyl-1 quinoléine sont bloqués sous la forme d'oxime. Ces composés constituent des modèles pour l'étude de la réactivité de la forme acétate d'oxime du monoester 5 (tautomère 5_I).

Pour chaque série nous avons préparé les esters des acides acétique et méthane sulfonique.

En effet nous avons lors des études de solvolyse que le monoester 5 peut subir deux réactions principales :



a. Coupure O-Ac conduisant au produit d'hydrolyse 2. Cette réaction n'est observée qu'en milieu acide ou basique.

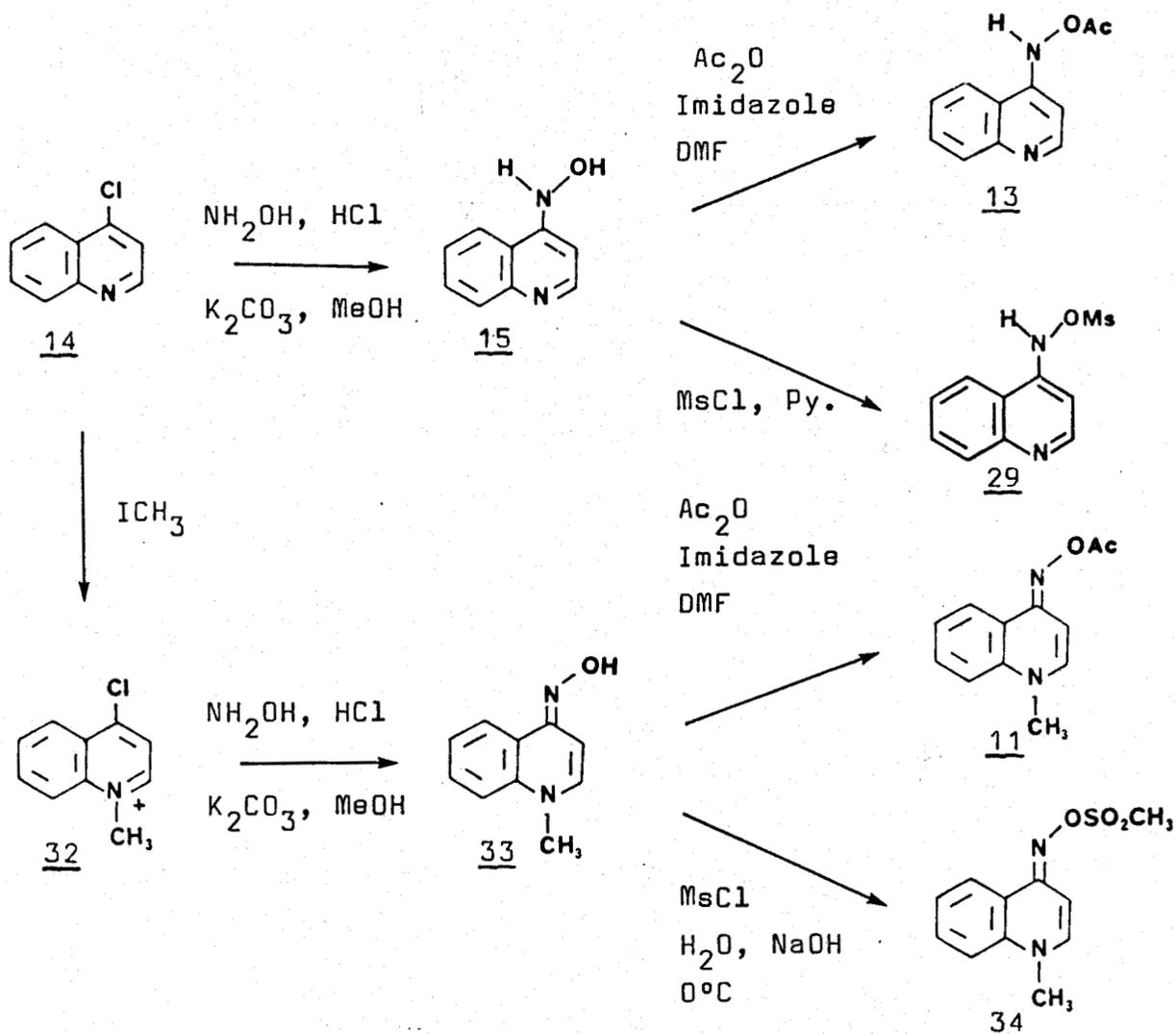
b. Coupure N-OAc qui génère l'ion nitrénium intermédiaire.

Les modèles acétylés peuvent réagir selon les deux mécanismes, par contre les esters d'acide méthane sulfonique ne peuvent donner que des ruptures N-OMs.

Nous avons comparé la réactivité des divers modèles avec celle du monoester 5 en conditions d'hydrolyse et de méthanolyse.

a. Synthèse :

Nous avons synthétisé les dérivés de la quinoléine et de méthyl-1 quinoléine à partir de la chloro-4 quinoéline 14 selon le schéma suivant:



L'hydroxylamine 15 a été préparée selon la méthode de HAMANA (74) par substitution du chlore par le chlorhydrate d'hydroxylamine. On obtient de la même façon l'oxime 33 à partir de l'iodure de méthyle-1-chloro-4 quinoléinium 32. Ce produit est nouveau, il a été caractérisé par les méthodes usuelles (analyse, spectrométrie de masse, RMN).

Dans le spectre de RMN de 33, on observe les six protons aromatiques. Il faut noter que la constante de couplage J_{2-3} est élevée (8Hz) ce qui est en accord avec la structure de dihydro-1,4 quinoléine (cf.: Chp. I p. 35).

L'acétylation par l'anhydride acétique des dérivés hydroxylés 15 et 33 s'effectue dans la diméthylformamide en présence d'imidazole, les rendements sont de 60 % pour 13 et 50 % pour 11. Les deux produits ont été identifiés grâce aux données spectroscopiques suivantes :

- Les spectres IR de 11 et 13 sont caractérisés par une bande intense à 1730 cm^{-1} indiquant la présence d'une fonction acétate sur la molécule.

Dans l'acétate d'hydroxylamine 13 on observe en plus une bande à 3440 cm^{-1} due au groupement N-H de l'hydroxylamine.

- Les spectres de RMN confirment les structures des deux esters. Outre les signaux caractéristiques des six protons aromatiques il existe pour chaque produit un singulet intégrant pour trois protons. Les déplacements chimiques mesurés ($\delta = 2,15$ et $2,19$ respectivement pour 13 et 11) correspondent à celui d'un groupe méthyle porté par un acétate.
- Enfin dans les deux cas on obtient en spectrométrie de masse, le pic moléculaire à $M^+ = 202$ pour 13 et $M^+ = 216$ pour 11 ainsi qu'un pic résultant du départ d'un cétène ($M^+ - 42$), cette coupure est caractéristique des acétates.

Les deux esters d'acide méthanesulfonique ont été préparés différemment par action du chlorure d'acide méthanesulfonique.

Dans le cas du mésylate d'oxime, 34, nous avons employé la méthode de SCHOTTENT et BAUMAN. La réaction se fait à 0°C dans l'eau maintenue à pH basique par l'addition de soude. Le produit précipite au fur et à mesure de sa formation avec un rendement d'environ 50 %.

Cette méthode n'est pas utilisable pour l'ester d'hydroxylamine 29, car l'hydroxylamine de départ 15 n'est pas stable en milieu basique. Nous avons effectué la réaction dans la pyridine à basse température (-20°C). Le produit est précipité dans l'eau et tout de suite cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-hexane. Le rendement est faible (35-40%).

Les mésylates sont caractérisés en RMN par la présence dans le spectre d'un singulet intégrant pour trois protons. Les déplacements chimiques ($\delta = 3,20$ ppm pour 29 et $3,16$ ppm pour 34) correspondent à celui du méthyl d'un ester d'acide méthanesulfonique ($\text{O-SO}_2\text{-CH}_3$). Les analyses élémentaires et la spectrométrie de masse sont en accord avec la formule proposée pour les deux composés ($M^+ = 238$ pour 29 et 252 pour 34).

b. Réactivité :

Nous avons tout d'abord étudié les réactions d'hydrolyse des dérivés acétylés 11 et 13.

1. Hydrolyse des acétates 13 et 11 :

L'acétoxyamino-4 quinoléine 13, placée en milieu acide (acide chlorhydrique N à 6N), s'hydrolyse quantitativement en hydroxyamino-4 quinoléine 15 (analyse par CLHP et CCM).

La vitesse de disparition de 13 augmente avec la concentration en acide (tableau 12).

Conc. HCl	1N		3N		6N	
	$k(\text{mn}^{-1})$	$t_{1/2} \text{ (mn)}$	$k(\text{mn}^{-1})$	$t_{1/2} \text{ (mn)}$	$k(\text{mn}^{-1})$	$t_{1/2} \text{ (mn)}$
Modèle <u>13</u>	0,004	160	0,011	63	0,029	23
N-oxyde <u>5</u>	0,006	115	0,013	50	0,031	21

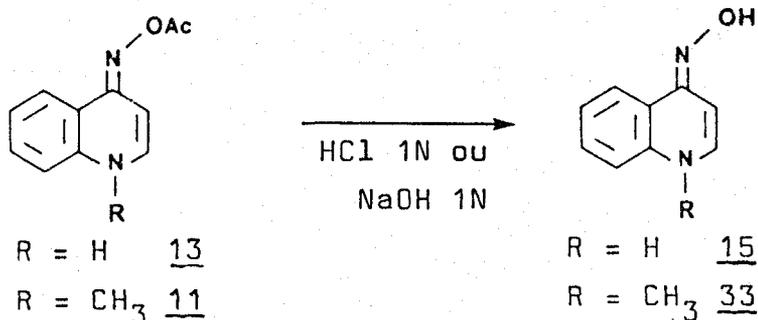
Tableau 12 : Hydrolyse de 13 en milieu acide : comparaison avec la réactivité de 5.

Les réactions ont été effectuées à partir de solutions $4 \times 10^{-3} \text{ M}$, à 25°C.

Les valeurs obtenues pour 13 (temps de demi-durée de vie) sont tout à fait comparables à celles observées pour le monoester 5.

En milieu basique (soude 1N), l'hydrolyse de 13 en hydroxylamine 15 semble quantitative. L'analyse de la réaction est rendue difficile à cause de l'instabilité de l'hydroxylamine 15 en milieu basique. La faible solubilité de l'acétate 13 dans le milieu empêche toute étude cinétique.

Des résultats identiques sont obtenus dans la série méthylée en 1. L'obtention de l'oxime 33 à partir de l'acétate 11 est rapide et quantitative en milieu acide ou basique (acide chlorhydrique 1N ou soude 1N).



En milieu neutre pH 7, les dérivés acétylés 11 et 13 sont quasiment insolubles et très peu réactifs. On n'observe pas de réaction après une semaine d'agitation à température ambiante.

2. Méthanolyse :

* Réactivité des dérivés acétylés 11 et 13 :

Nous avons laissé une solution méthanolique d'acétate d'hydroxylamine 13 à température ambiante et à l'obscurité.

Après une semaine, l'analyse de la solution par CLHP montre qu'il n'y a pas eu de modification sensible de sa composition, on retrouve plus de 80% de produit de départ (produit purifié par chromatographie sur silice).

L'acétate d'oxime 11 réagit différemment: la méthanolyse est totale après une semaine de réaction à température ambiante. Il se forme uniquement l'oxime de départ.

* Réactivité des méthanesulfonates 29 et 34 :

L'ester d'hydroxylamine 29 a été chauffé à 60°C dans le méthanol. Après 48 heures de réaction l'ester de départ a totalement réagi. L'analyse du mélange réactionnel par CCM montre qu'il se forme deux produits majeurs que nous avons isolés et purifiés par chromatographie sur silice :

- La métyloxy-3 amino-4 quinoléine 30 est formée avec un rendement d'environ 40 % (après recristallisation).

La structure a été déterminée par RMN et spectrométrie de masse puis confirmée par l'analyse élémentaire.

Sur le spectre de RMN (figure 17), on trouve les quatre signaux caractéristiques des protons benzéniques. Les doublets correspondant aux protons C_2-H et C_3-H sont remplacés par un singulet intégrant pour un proton. D'après son déplacement chimique élevé ($\delta = 8,54$ ppm), ce signal ne peut être attribué qu'au proton C_2-H voisin de l'azote hétérocyclique.

On observe aussi deux autres singulets : l'un intégrant pour deux protons échangeables, l'autre pour trois protons et qui sont attribués respectivement à un groupement NH_2 et au méthane sulfonate OSO_2CH_3 .

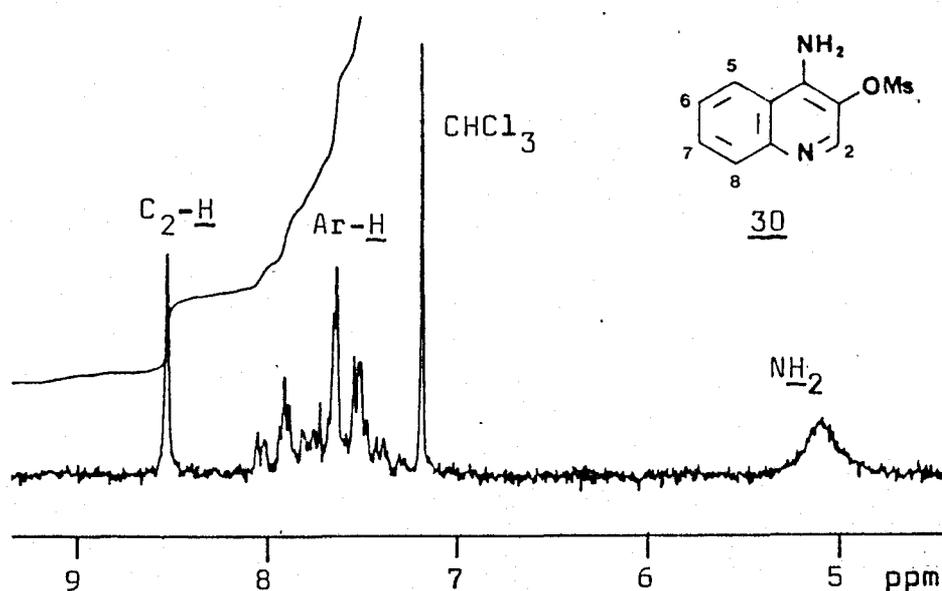


Figure 17 : Partie aromatique du spectre de RMN 1H de la méthyloxy-3 amino-4 quinoléine **30** (enregistré dans $CDCl_3$).

La méthoxy-3 amino-4 quinoléine **35** est isolée avec un rendement d'environ 30 % (après cristallisation).

Le spectre de RMN est comparable à celui du produit précédent **30**, (figure 18). Le singulet attribué au groupement méthane sulfonate (SO_2CH_3) a disparu, il est remplacé par un autre singulet plus déblindé ($\delta = 3,96$ ppm) intégrant

aussi pour trois protons.

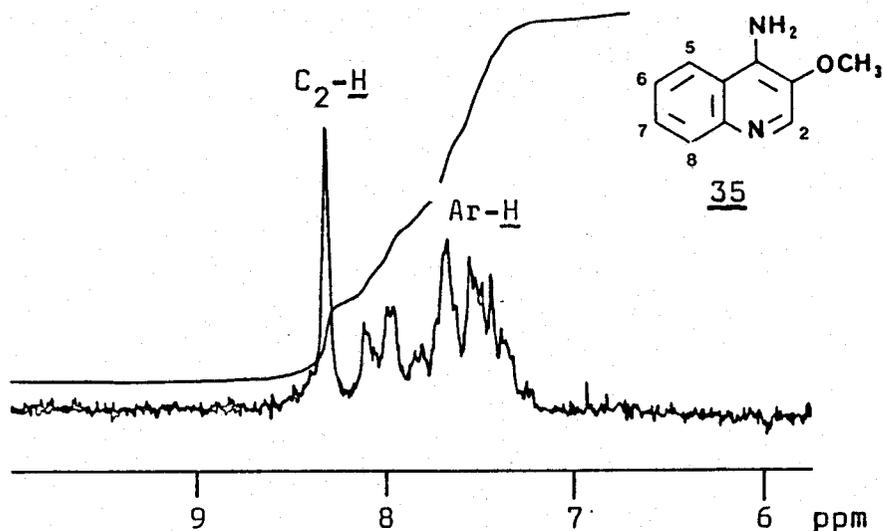


Figure 18 : Partie aromatique du spectre de RMN ^1H de la méthoxy-3-amino-4-quinoléine **35** (enregistré dans CD_3OD).

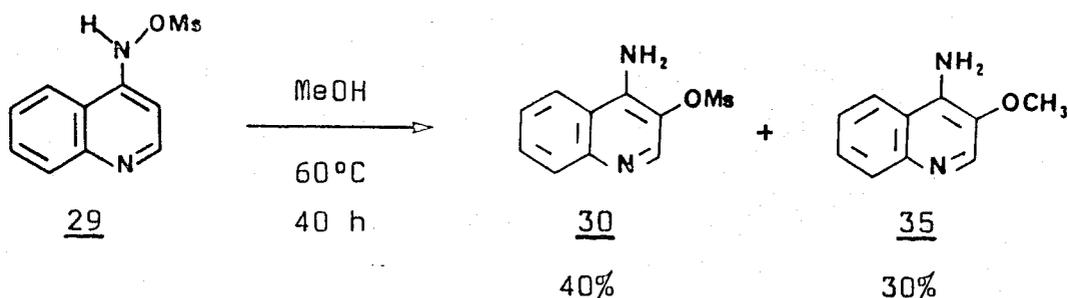
Le pic moléculaire observé en spectrométrie de masse correspond à la masse d'une aminoquinoléine substituée par une molécule de méthanol ($M^+=174$).

L'ensemble de ces données spectroscopiques nous permet de proposer la structure **35** à ce produit de méthanolyse.

En conclusion : le mésylate d'hydroxylamine donne donc deux produits de méthanolyse :

Un produit de migration du groupement sulfonate sur le carbone en ortho : **30**.

Un produit de substitution par le solvant : **35**.



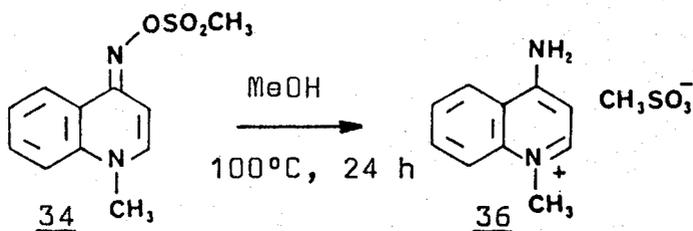
Le mésylate d'oxime 34 est beaucoup moins réactif. Pour que la décomposition soit totale il faut chauffer la solution méthanolique à 100°C, sous pression, pendant 24 h.

Il se forme un seul produit (analysé par CCM et CLHP) très polaire et très difficile à purifier. Ce dérivé est isolé après concentration du méthanol, il précipite par addition d'éther.

D'après ce spectre de RMN il s'agirait d'un produit de réduction : le méthane sulfonate d'amino-4 méthyl-1 quinoléinium 36. En effet sur le spectre (figure 19), on remarque les signaux correspondant aux quatre protons benzéniques ainsi que les deux doublets caractéristiques des protons C₂H et C₃H. Le noyau de la quinoléine n'a donc pas été substitué.

On observe en outre trois singulets ($\delta = 8,98, 4,05$ et $2,27\text{ppm}$). Le singulet apparaissant à champs faibles ($8,98\text{ ppm}$) intègre pour deux protons échangeables et peut être attribué à un groupe NH₂.

Si on compare les déplacements chimiques des deux autres singulets à ceux des deux groupements méthyles (N-CH₃ et SO₂CH₃) présents dans le produit de départ 34, ($\delta = 3,56$ et $3,16\text{ ppm}$), on constate que l'un est déblindé ($\delta = 4,05\text{ ppm}$) et l'autre blindé ($\delta = 2,27\text{ ppm}$), nous les avons attribué respectivement à un groupement méthyle porté par un atome d'azote quaternaire et à celui d'un anion méthanesulfonate.



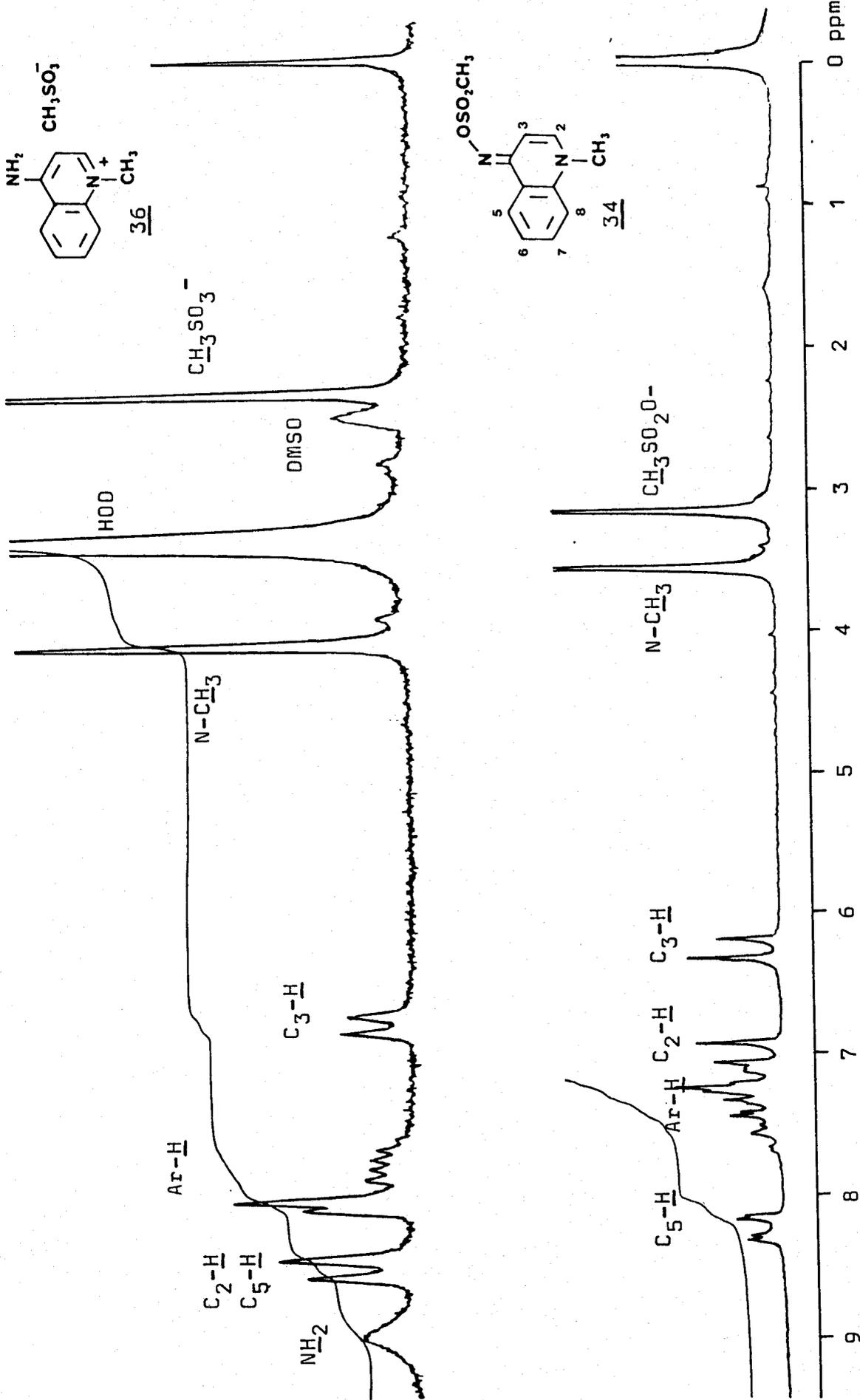


Figure 19 : Spectres de RMN^1H du mésylate d'oxime **34** et de son produit de méthanolyse **36** (enregistrés dans CDCl_3 pour **34** et dans le $\text{DMSO } d_6$ pour **36**).

c. Conclusion :

. Les acétates d'oxime ou d'hydroxylamine 11 et 13 peuvent être considérés comme de bons modèles pour étudier l'hydrolyse de la fonction $>N-O-Ac$ présente dans le monoester 5. En effet, en milieu acide ou basique ils donnent quantitativement le dérivé hydroxylé correspondant. En outre, en milieux acides dans lesquels nous avons étudié la cinétique, les vitesses d'hydrolyse de 13 et 5 sont très comparables.

Par contre la réactivité en milieu neutre est totalement différente pour les composés modèles et pour le monoester 5. Dans ce milieu la solvolysse de 5 est extrêmement rapide, le mécanisme mis en jeu est une coupure hétérocyclique de la liaison N-OAc. Les modèles quant à eux sont peu réactifs, pour observer une réaction dans le méthanol il faut chauffer la solution à reflux pendant une semaine.

Les dérivés acétylés ne subissent apparemment pas de coupure hétérolytique de la liaison N-OAc.

. Nous avons donc choisi les esters d'acide méthane sulfonique correspondant, 29 et 34, pour étudier cette réaction d'ionisation.

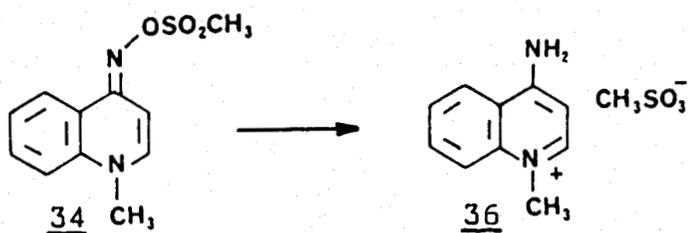
Les deux esters donnent des produits différents.

Pour le dérivé d'oxime 34, la réaction est lente et conduit quantitativement à un produit de réduction 36.

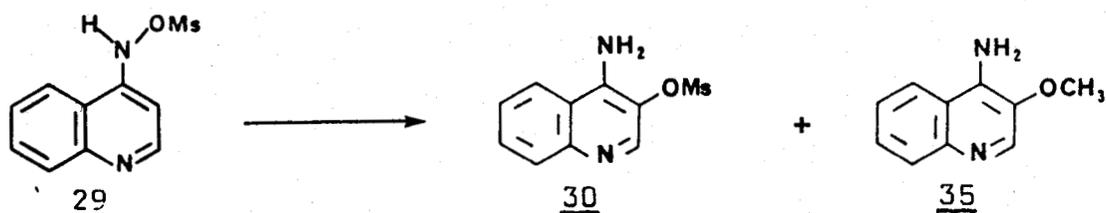
Par contre pour l'ester d'hydroxylamine 29, la réaction est plus rapide et donne un mélange de produit de réarrangement 30 et de produit de substitution par le solvant 35, c'est à dire, deux types de produits correspondant aux réactions majeures observées pour le monoacétate 5.

Cette similitude des produits de réaction (substitution-réarrangement) constitue un argument fort pour étayer le mécanisme proposé, impliquant une participation importante de la forme tautomère-hydroxylamine-5^{-II} dans la réactivité de 5.



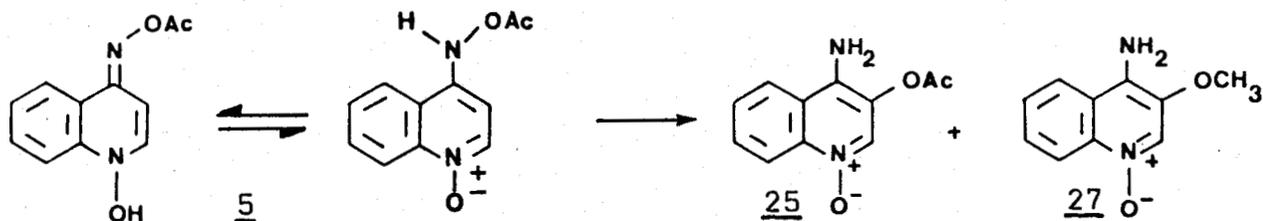


REDUCTION



REARRANGEMENT

SUBSTITUTION



REARRANGEMENT

SUBSTITUTION

Schéma 8 : Réactivité comparée des modèles 29 et 34 et du N-oxyde 5.

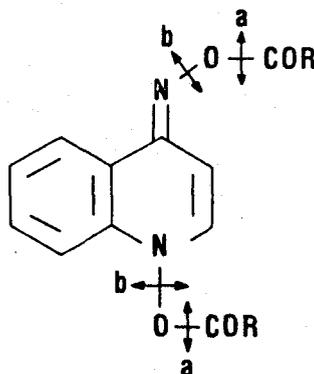
En outre les différences considérables observées dans les vitesses de solvolyses mettent en évidence l'influence du N-oxyde dans l'étape d'ionisation de 5 (tableau 13).

CHAPITRE IV

DERIVE DIACETYLE

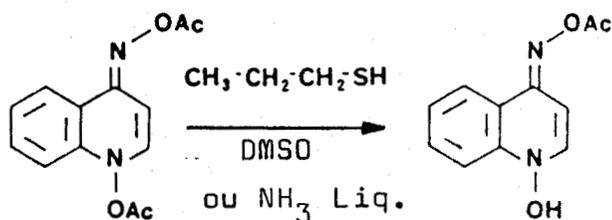
Le dérivé diacétylé 3 a été le premier composé proposé comme modèle de cancérogène ultime. Ce diester réagit effectivement in vitro avec l'ADN et donne des produits comparables à ceux obtenus in vivo après action du précancérogène 1.

Afin de comprendre les mécanismes mis en jeu lors de la réaction avec les acides nucléiques il est nécessaire de connaître la réactivité de ce diester. Or à cause de sa structure bifonctionnelle on peut envisager de nombreuses réactions : hydrolyse de l'une ou l'autre des fonctions esters, coupure homolytique ou hétérolytique des liaisons N-OAc.



Les seules données bibliographiques dont nous disposions au début de notre travail, concernaient les réactions de thermolyse de 3. Les auteurs (60) avaient mis en évidence la libération d'acide acétique lors du chauffage de 3 dans le dioxane. Ils avaient postulé une coupure homolytique des liaisons N-OAc sans isoler les produits de dégradation.

Beaucoup plus tard, alors que nous avons commencé ce travail, KAWAZOE (39) a décrit l'obtention du monoester 5 après réaction du diester 3 avec l'ammoniac ou le dithiothreitol dans le diméthylsulfoxyde.



La réaction de 3 avec le dithiotreitol avait aussi été utilisée par BAILLEUL (40) pour préparer le monoester 5.

Afin d'avoir une notion plus générale de la réactivité de 3 nous avons entrepris une étude approfondie des propriétés chimiques de ce composé.

Notre premier objectif a été de mettre au point des méthodes de préparation sélective des deux monoesters 4 et 5. Nous pouvons alors étudier séparément la réactivité des deux fonctions présentes dans le diester 3 :

- La fonction acétate d'hydroxylamine en position 1 (dérivé monoacétylé 4).
- La fonction acétate d'oxime en position 4 (dérivé monoacétylé 5).

Les résultats obtenus lors de l'étude des deux monoesters (cf. chapitres II et III) nous ont permis de déterminer l'importance relative des deux fonctions dans la réactivité du diester 3.

R E S U L T A T S

Nous avons constaté que le dérivé diacétylé 3 donne deux types de réaction :

* Hydrolyse de l'une ou l'autre des fonctions esters (coupure O-Ac conduisant aux monoesters 4 et 5).

Cette réaction est observée en milieu fortement acide , en milieu basique ou en présence de nucléophile.

* Coupure homo ou hétérolytique des liaisons N-OAc. Cette réaction a lieu en milieu neutre (milieux aqueux ou solvants organiques).

Nous allons décrire successivement les résultats obtenus concernant ces deux réactions.

I. HYDROLYSE DES FONCTIONS ESTERS :

A. MILIEU ACIDE :

Nous avons analysé les réactions par CLHP et RMN.

1. Etude par RMN :

Nous avons vu dans les chapitres précédents que l'hydrolyse des fonctions acétates des deux monoesters avaient lieu principalement en milieu acide.

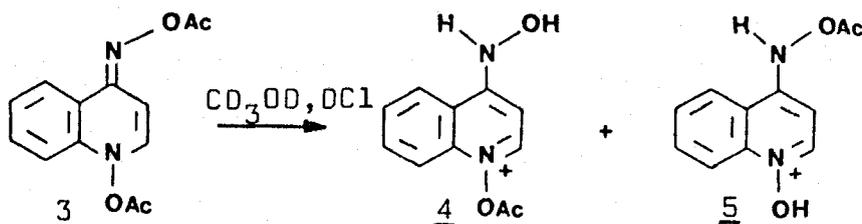
Nous avons voulu savoir si il en était de même pour le diester 3 en suivant le déroulement de la réaction par RMN. Nous avons utilisé le deutério-méthanol comme solvant.

La figure 20 retrace l'évolution du spectre de RMN au cours du temps.

On peut remarquer un déplacement de l'ensemble du spectre vers les champs faibles lorsqu'on ajoute l'acide à la solution méthanolique de 3 (figure 20 spectres 1 et 2).

25 mn après l'addition d'acide (figure 20, spectre 3) on observe l'apparition de deux nouveaux singulets ($\delta = 2,32$ et $2,50$ ppm), ainsi que de plusieurs doublets dans la région des aromatiques ($\delta = 7,10$, $8,70$ et $8,90$ ppm). L'amplitude des signaux du produit de départ a diminué. De l'acide acétique est libéré au cours de la réaction (singulet à $1,90$ ppm).

La présence de deux singulets à $2,32$ et $2,50$ ppm indique la formation des deux dérivés monoacétylés 4 et 5.



Après 30 mn de réaction, le spectre du diester 3 a totalement disparu, il ne reste que les signaux des monoesters : 4 (singulet à $2,50$ ppm, doublets à $7,10$ (C_3-H) et $8,70$ ppm (C_2-H)) et 5 (singulet à $2,32$ ppm et doublets à $7,10$ (C_3-H) et $8,90$ ppm (C_2-H)).

On peut noter que dans ces conditions de méthanolyse acide le monoester 4 se décompose plus vite que le monoester 5. Après 45 mn de réaction (figure 20, spectre 4), il ne subsiste plus que l'acétate d'oxime 5. Celui-ci se décompose ensuite lentement en dérivé hydroxylé 2.

Cette étude par RMN montre qu'en milieu acide, le diester 3 s'hydrolyse pour donner un mélange des deux monoesters 4 et 5.

Afin de mettre au point des conditions de préparation sélective des monoesters 4 et 5 nous avons étudié l'influence de la concentration en acide sur la réactivité de 3. Nous avons pour cela utilisé des solutions d'acide chlorhydrique plus ou moins concentrées et suivi l'évolution de la réaction par CLHP.

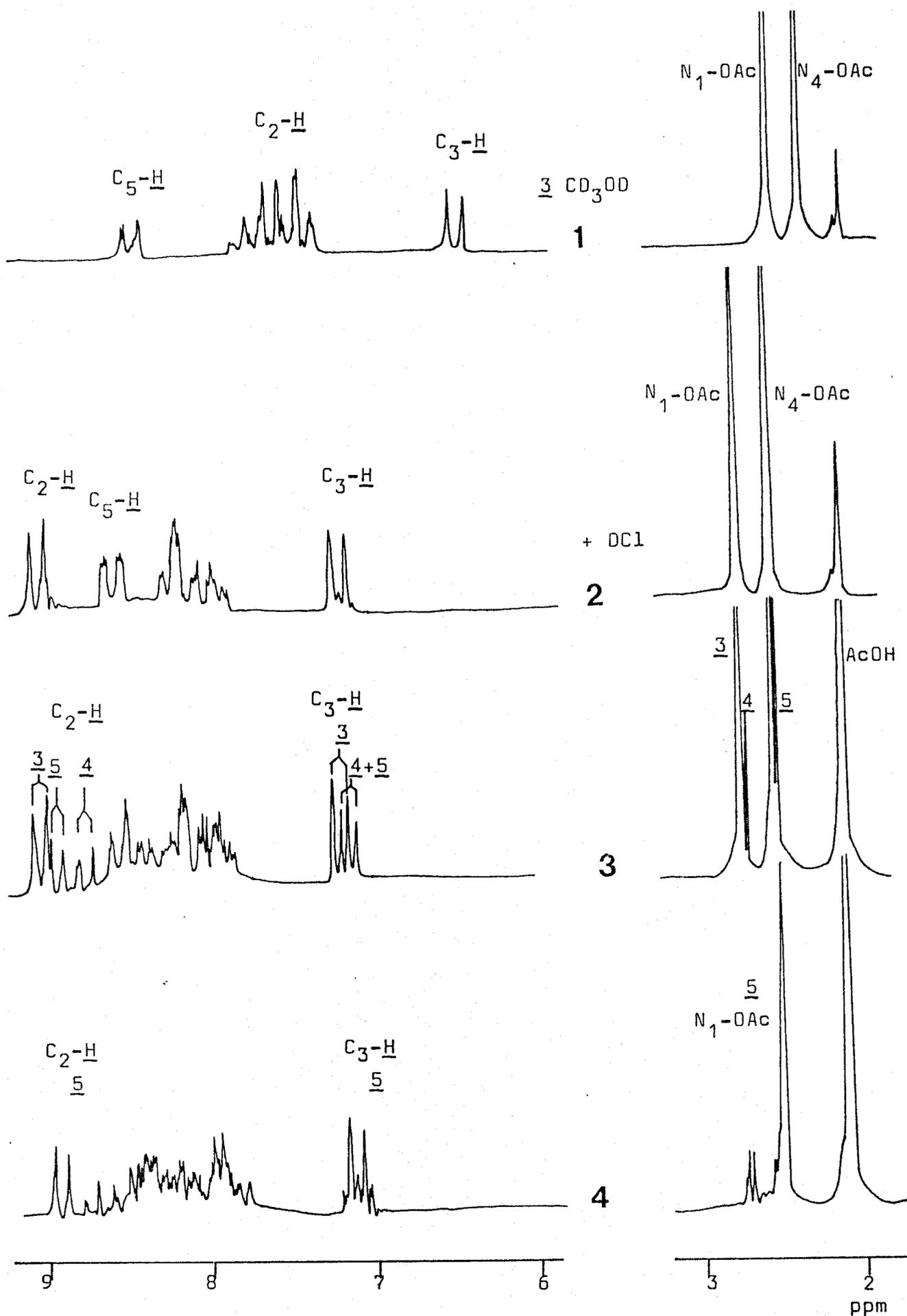


Figure 20 : Hydrolyse acide de 3, étude par RMN (solvant : CD_3OD , DCl 7N).

2. Influence de la concentration en acide :

L'utilisation de la technique de CLHP nous a permis de déterminer la composition* du mélange réactionnel et son évolution au cours du temps. Nous avons aussi déterminé les constantes de vitesse de disparition de 3 en suivant la diminution du pic correspondant.

a. Nature des produits d'hydrolyse :

Les figures 21a, b, c et d représentent l'évolution du mélange réactionnel au cours du temps pour diverses concentrations en acide.

Dans l'acide chlorhydrique 12N, il se forme deux produits de réaction : l'acétate d'hydroxylamine cyclique 4 et le dérivé dihydroxylé 2.

Lorsque la concentration en acide diminue on observe la formation croissante d'acétate d'oxime 5 alors que parallèlement le pourcentage d'acétate d'hydroxylamine 4 décroît rapidement.

Dans l'acide chlorhydrique 1N, l'hydrolyse de 3 conduit principalement au monoester 5. Quelle que soit la concentration en acide il se forme toujours du produit d'hydrolyse totale.

La figure 22 retrace l'évolution des rendements en 4 et 5 sur toute la gamme de concentrations étudiées.

* Nous avons estimé les rendements en monoesters 4 et 5, et en dérivé dihydroxylé 2 par comparaison des chromatogrammes avec ceux obtenus à partir de solutions-étalons de concentrations connues.

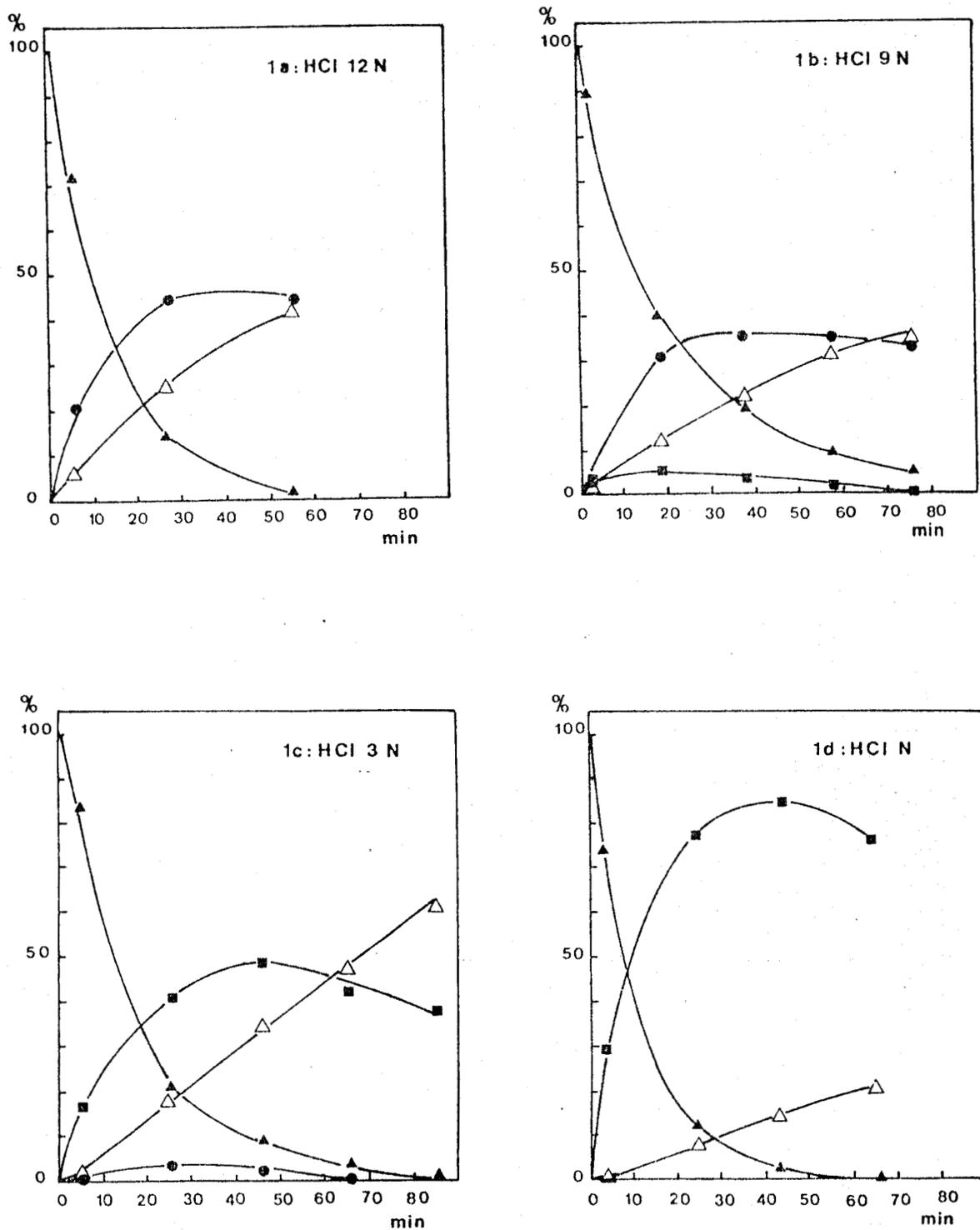


Figure 21 : Solvolyse de 3 en milieu acide. Composition du mélange réactionnel en fonction du temps. ▲ : diester 3, ● : monoester 4, ■ : monoester 5, Δ : dérivé dihydroxylé 2.
 Figures a : HCl 12N ; b : HCl 9N ; c : HCl 3N ; d : HCl 1N.

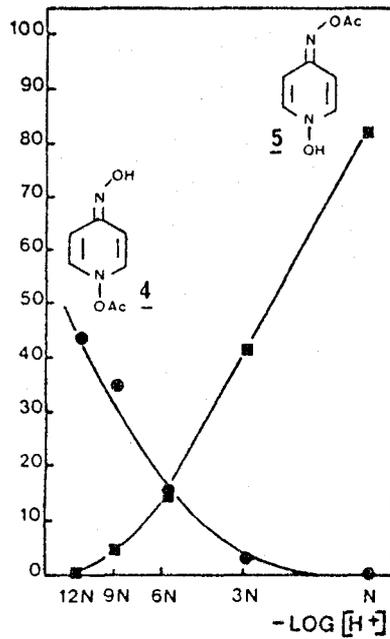


Figure 22 : Sélectivité de l'hydrolyse de 3 en milieu acide. Pourcentages de monoesters 4 et 5 observés à différentes concentrations en acide chlorhydrique.

Les résultats ne sont pas directement interprétables en termes d'hydrolyse sélective de l'une ou l'autre des fonctions esters dans la mesure où l'on observe toujours la formation de dérivé dihydroxylé 2 qui peut provenir de l'hydrolyse de l'un des deux monoesters.

Néanmoins il est possible de distinguer deux zones dans lesquelles on observe un produit majoritaire :

* Dans l'acide concentré (12N), après 30 mn de réaction il y a 85 % du diester 3 qui a réagi pour donner le monoester 4 avec un rendement de 45 % et le dérivé hydroxylé avec 30 % de rendement.

Si on tient compte des vitesses respectives d'hydrolyse des deux monoesters dans ce milieu (temps de demi-durée de vie de 55 mn pour 4 et d'environ 5 mn pour 5) on peut conclure que le produit dihydroxylé 2 ne peut pas provenir uniquement de la décomposition de 4.

L'hydrolyse du diester 3 n'est donc pas réellement sélective dans ces conditions. La réaction conduit à un mélange des deux monoesters 4 et 5 contenant un pourcentage plus important d'acétate d'hydroxylamine 4.

* Dans l'acide chlorhydrique dilué (1N) la réaction devient sélective, 5 est le seul produit détectable dans les premières minutes d'hydrolyse, 2 n'apparaît que plus tard.

Après 40 mn de réaction, 5 représente 85 % des produits d'hydrolyse et 2, 15 % seulement.

De plus, en fin de réaction on ne remarque pas d'hydroxylamino-4 quinoléine 15, produit majeur de décomposition du monoester 4 dans l'acide chlorhydrique 1N.

Dans ce milieu (acide dilué), l'hydrolyse du diester 3 est donc totalement sélective. Le dérivé dihydroxylé 2 provient uniquement de l'hydrolyse de l'acétate d'oxime 5, à aucun moment il n'y a formation du second monoester.

Pour les pH supérieurs à 2 on n'observe plus les monoesters 4 et 5. La réaction devient plus complexe au fur et à mesure que le pH croît.

A titre d'exemple dans l'acide chlorhydrique à pH 2, nous avons isolé des produits de décomposition de l'acétate d'oxime 5 : le N-oxyde d'amino-4 quinoléine 8 et le N-oxyde de chloro-3 amino-4 quinoéline 19 (cf. Chap III p. 62). Pour les pH supérieurs à 2 les produits sont totalement différents (dimérisation) ce qui suppose un changement du type de réaction.

b. Etude cinétique :

Nous avons rassemblé dans le tableau 14, les constantes de vitesse et les temps de demi-durée de vie du diester 3, déterminés pour différentes concentrations en acide.

Conc. en acide	12N	9N	6N	3N	2N	N	0,1N	0,01N
k(mn ⁻¹)	0,079	0,034	0,026	0,047	0,061	0,081	0,095	0,087
t ½ (mn)	9	20	27	15	11	8	7	8
pH	3	4	5	7				
k(mn ⁻¹)	0,040	0,029	0,025	0,10				
t ½ (mn)	17	24	27	7				

Tableau 14 : Influence de la concentration en acide sur la vitesse d'hydrolyse de 3.

Au vu de ces résultats on peut faire deux remarques :

- * Les vitesses de réaction varient faiblement en fonction de l'acidité (temps de demi-durée de vie compris entre 7 et 27mn) ,
- * Il existe deux changements de pente en milieu acide, l'un dans l'acide chlorhydrique 6N, l'autre dans l'acide dilué 0,01N (pH 2).

3. Interprétation :

L'ensemble des résultats (cinétique et nature des produits de réaction) suggère l'intervention de plusieurs espèces réactives.

Nous avons associé ces changements de réactivité à des phénomènes de protonation-déprotonation de 3. Pour vérifier cette hypothèse nous avons mesuré l'absorption UV de 3 dans les différents milieux (figure 23).

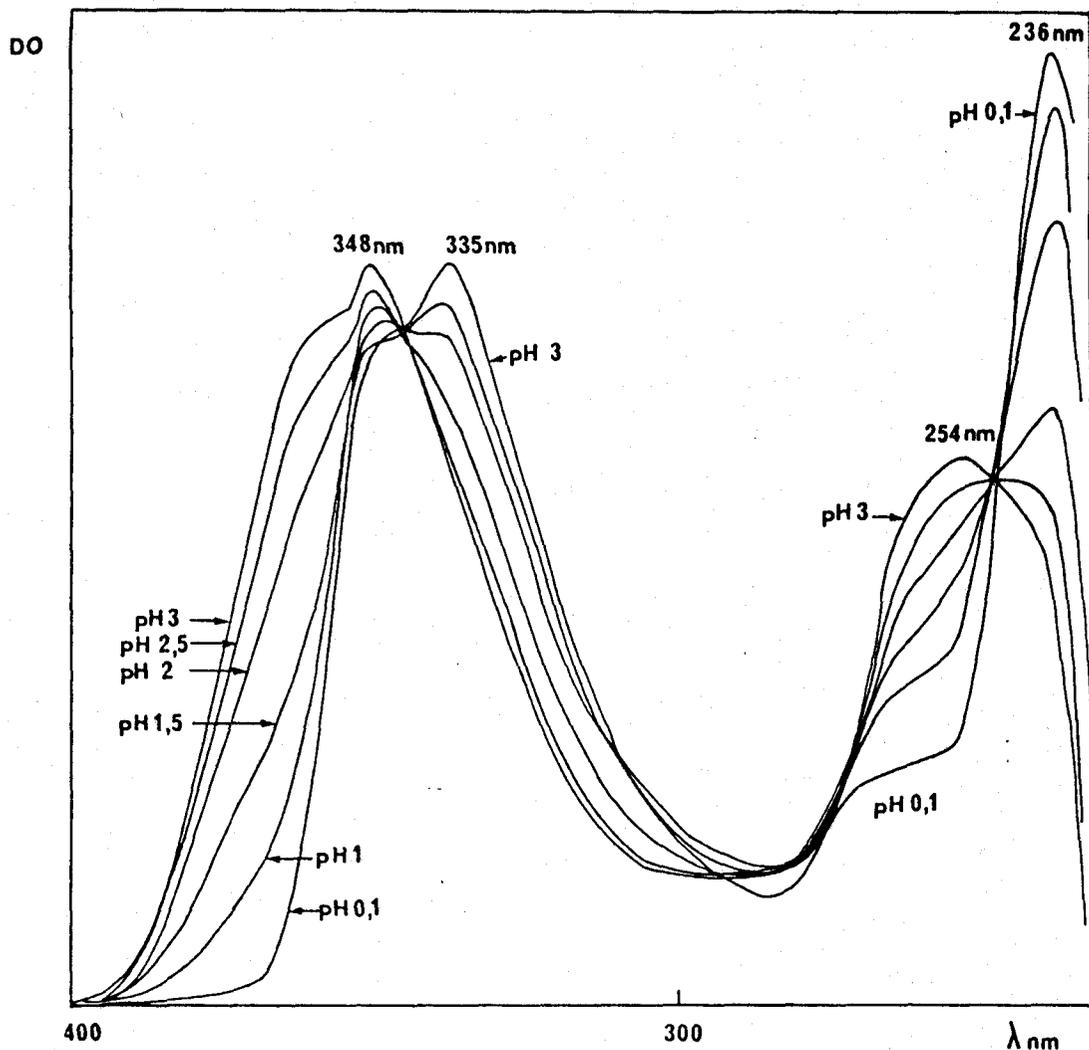


Figure 23 : Variation du spectre UV de 3 en fonction du pH.

Le spectre varie considérablement entre pH 0,1 et pH 3.

En milieu très acide (concentration en acide supérieure à 1N), il est caractérisé par deux maxima à 238 et 335 nm.

A pH 3, le spectre possède deux maxima d'absorption à 254 et 348nm. L'ensemble du spectre est donc déplacé vers les grandes longueurs d'onde lorsque le pH augmente de 0,1 à 3.

Nous avons pu déterminer approximativement le pK_a en suivant la variation de l'absorption à 335 nm (figure 24) en fonction de l'augmentation du pH. Le pK_a de l'acide conjugué de 3 est compris entre pH 1,5 et 2.

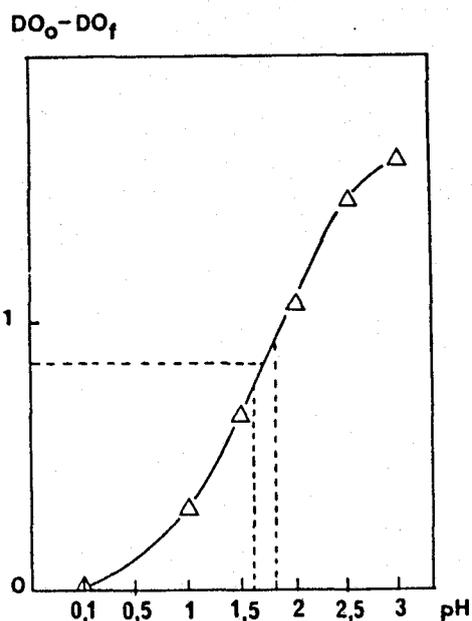
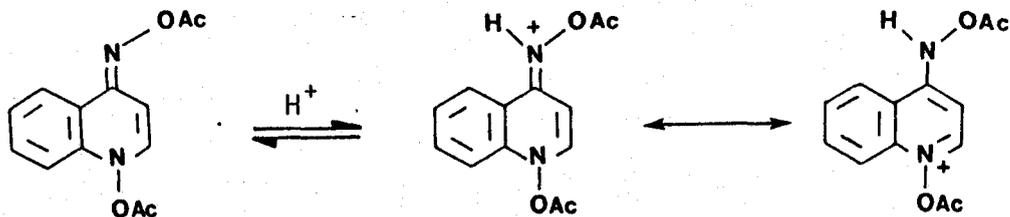


Figure 24 : Variation de la DO à 335 nm : détermination du pK_a .

Nous n'avons pas pu enregistrer les spectres pour les pH supérieurs à 3 à cause de l'insolubilité du diester 3 dans ces conditions.

Le site de protonation est vraisemblablement l'atome d'azote exocyclique mais la charge peut être délocalisée sur l'hétérocycle :

Le déblindage important du proton en position 2 (C_2-H) observé lorsque le spectre est enregistré en milieu acide est en faveur d'une charge positive localisée principalement sur l'atome d'azote cyclique (tableau 15).



	^a C ₂ -H	^a C ₃ -H	N ₁ -OAc	C ₄ =N-OAc
CD ₃ OD ^c	7,40	6,30	2,30	2,10
CD ₃ OD, DCl ^{b, d}	9,00	7,15	2,55	2,35

Tableau 15 : Comparaison des déplacements chimiques du diester 3 en milieu neutre et en milieu acide.

a : doublet, $J_{2-3} = 8\text{Hz}$; b : solution 0,33M de DCl dans CD₃OD ; c : figure 20, spectre 1 ;
d : figure 20, spectre 2.

L'hydrolyse partielle en milieu acide du diester 3 en monoesters 4 ou 5 est donc bien liée à la réactivité de la forme protonée de 3.

A pH supérieur à 2, c'est la forme non ionisée qui réagit. D'autres mécanismes deviennent alors compétitifs.

La sélectivité de l'hydrolyse diffère considérablement avec l'acidité du milieu :

- * Dans l'acide chlorhydrique 1N, l'hydrolyse de 3 donne quantitativement le monoester 5.
- * Dans l'acide 12N, la réaction n'est pas réellement sélective, mais le monoester 4 est formé de façon majoritaire.

Cette variation dans la nature du produit d'hydrolyse est associée à un changement de vitesse de réaction (figure 25 p. 118).

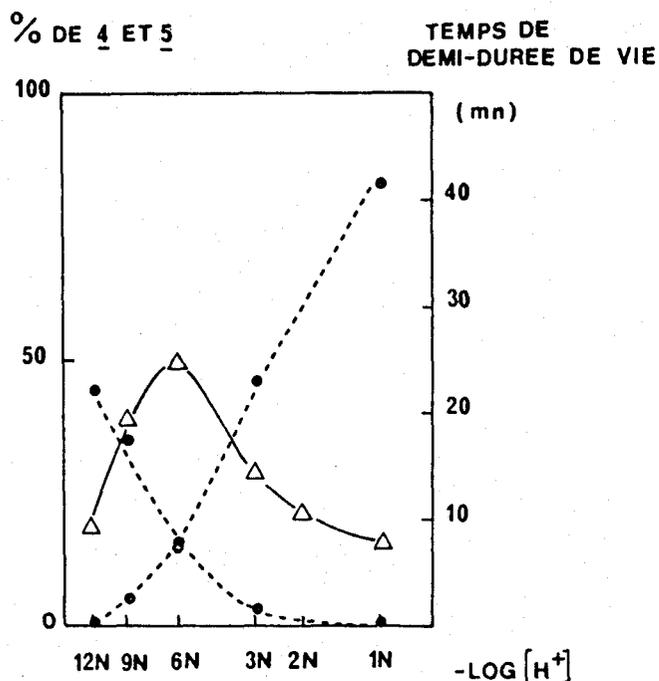
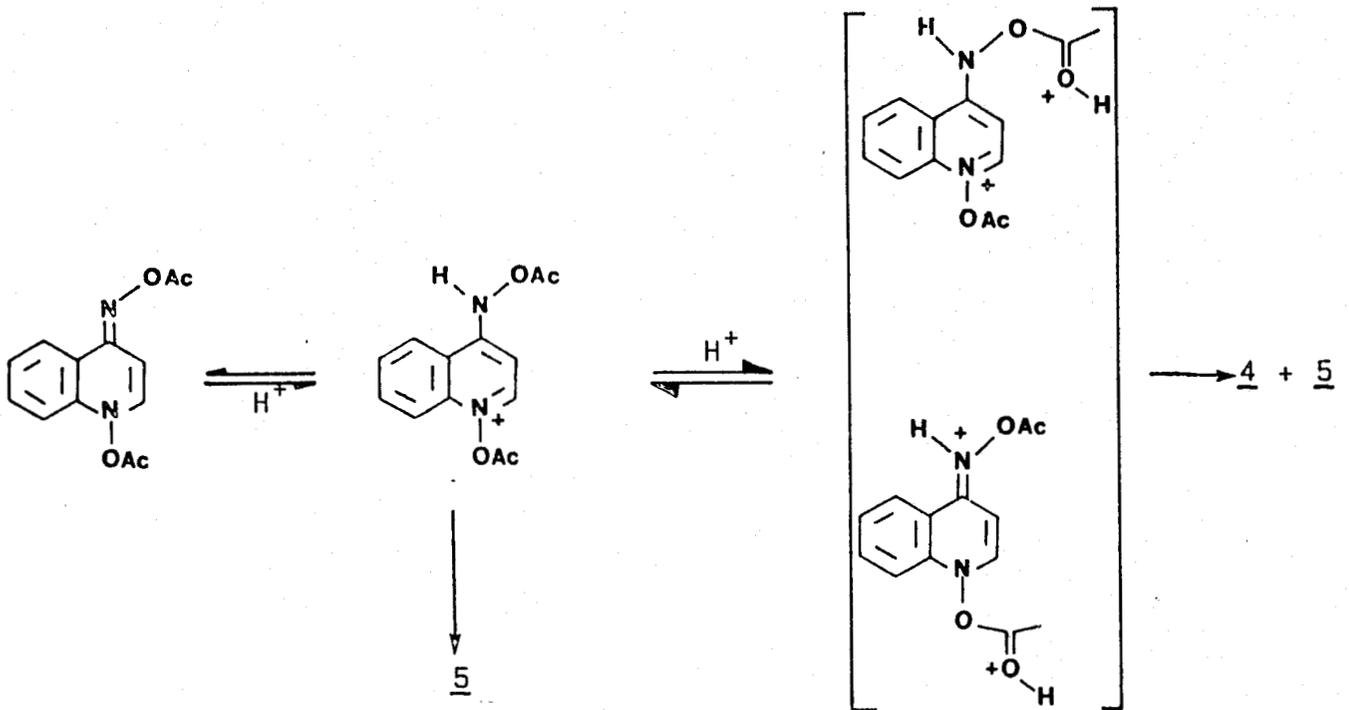


Figure 25 : Influence de la concentration en acide sur la vitesse d'hydrolyse (—) de 3 et sur la nature des produits de réactions (----) 4 et 5.

Pour expliquer cette sensibilité de la réaction à l'acidité du milieu nous avons supposé l'intervention de plusieurs mécanismes d'hydrolyse.

Par analogie avec la réactivité des deux monoesters 4 et 5 nous suggérons le passage par une espèce doublement protonée, issue de la protonation d'une des fonctions esters, lorsque la concentration en acide est supérieures à 6N.

L'existence de ces deux espèces rend compte de la formation de produits différents selon les milieux mais elle n'explique pas la sélectivité observée lors de l'hydrolyse en milieu acide dilué (1N). Pour cela il convient de comparer les réactivités des deux monoesters 4 et 5 à celle du diester 3.



Nous avons représenté sur la figure 26 l'influence de la concentration en acide sur les vitesses d'hydrolyse des trois composés (tableau 16).

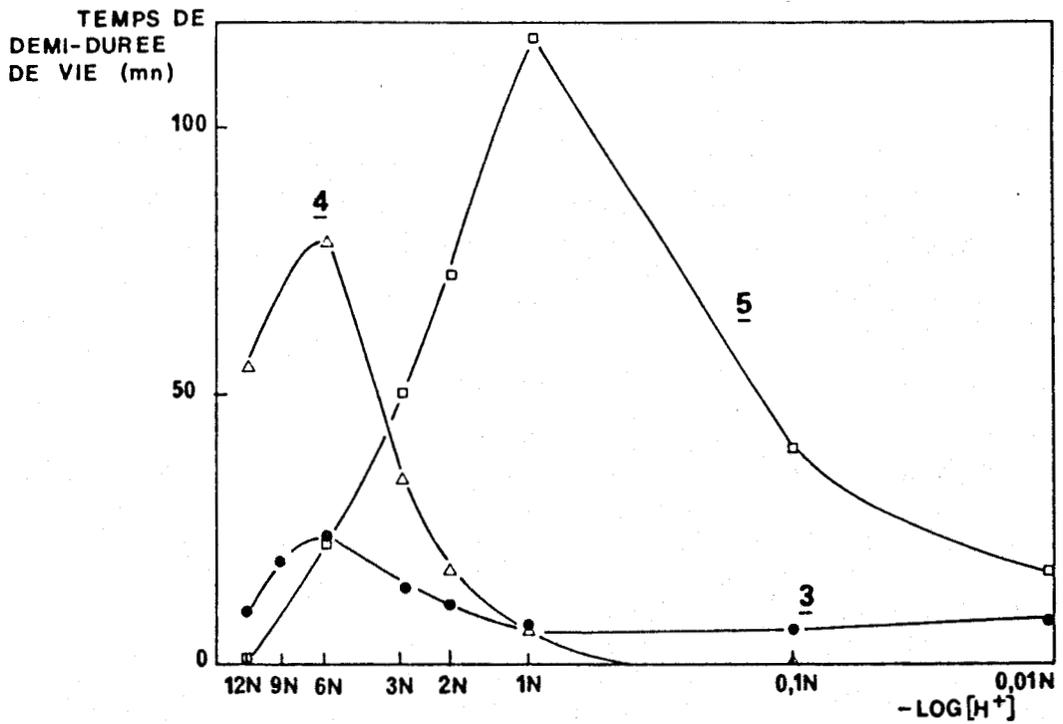
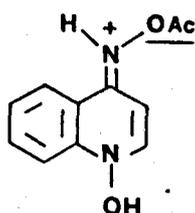


Figure 26 : Influence de la concentration en acide, exprimée en $-\text{Log} [H^+]$, sur les temps de demi-durée de vie des esters 3, 4 et 5.

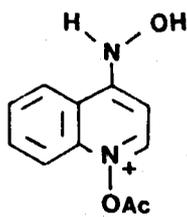
Conc. en acide	12N	9N	6N	3N	2N	N	0,1N
Diester <u>3</u>	9	20	27	15	11	8	7
Monoester <u>4</u>	55		78	35	17	8	1
Monoester <u>5</u>	5		22	54	71	113	40

Tableau 16 : Etude comparative des temps de demi-durée de vie (exprimés en mn) des trois esters 3, 4 et 5.

* Dans l'acide chlorhydrique 1N :

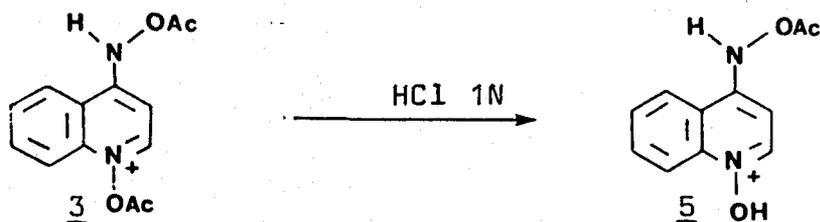


La fonction acétate d'oxime est très peu réactive,
temps de demi-durée de vie = 113 mn.



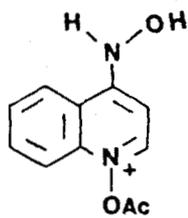
La fonction acétate d'hydroxylamine est extrêmement réactive,
temps de demi-durée de vie : 8 mn.

Le diester 3 réagit par sa fonction acétate d'hydroxylamine en position 1. Sa vitesse d'hydrolyse est exactement la même que celle du monoester 4 (temps de demi-durée de vie de 8 mn).

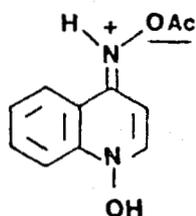


La différence de réactivité des deux fonctions est suffisante pour que la sélectivité soit totale.

- * Dans l'acide chlorhydrique 12N, on observe le phénomène inverse.

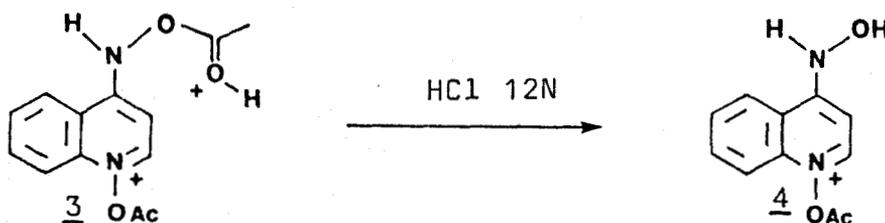


- . La fonction acétate d'hydroxylamine est peu réactive,
temps de demi-durée de vie : 55 mn.



- . La fonction acétate d'oxime est très réactive
temps de demi-durée de vie : 5 mn.

Le diester 3 réagit principalement par sa fonction acétate d'oxime. Son temps de demi-durée de vie est de 9 mn. La différence de réactivité entre les deux fonctions acétates est plus faible qu'en milieu acide dilué, ce qui conduit à un mélange de produits d'hydrolyse.



Il existe donc une excellente corrélation entre la réactivité du diester 3 en milieu acide et celles des monoesters 4 et 5.

Lorsque le dérivé diacétylé 3 existe sous forme monoprotonée (acide 1N) la fonction la plus réactive est la fonction acétate d'hydroxylamine en position 1. Par contre lorsque 3 se trouve sous forme doublement protonée (acide 12N), les deux fonctions sont susceptibles de réagir, la sélectivité de l'hydrolyse est plus faible, cette réaction constitue pourtant la seule voie de préparation du dérivé monoacétylé 4 car il précipite sous forme de chlorhydrate lorsqu'on utilise une solution suffisamment concentrée.

B. MILIEU BASIQUE :

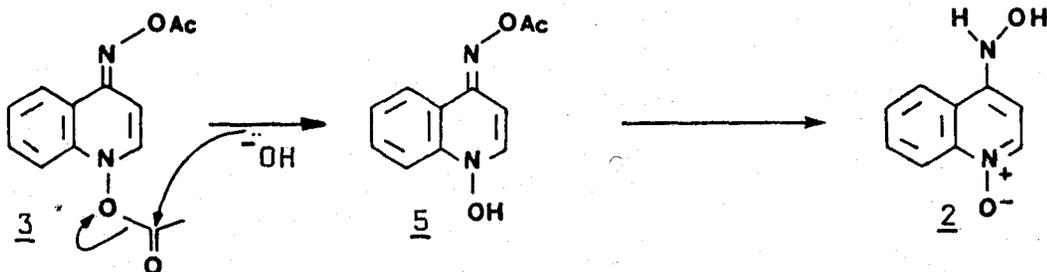
La vitesse de décomposition de 3 est très grande en milieu basique et conduit à des mélanges très complexes. Afin d'identifier les produits primaires d'hydrolyse nous avons effectué la réaction à basse température (-70°C) dans un tube de RMN, en ajoutant de la soude à une solution méthanolique de 3.

L'évolution du spectre en fonction de la température est représentée dans la figure 27.

Dès l'addition d'une goutte de soude deutériée dans la solution refroidie à -70°C on observe la disparition totale du dérivé diacétylé 3. Le produit formé ne possède plus qu'une seule fonction ester (singulet à 2,15 ppm). Les deux doublets caractéristiques des protons $\text{C}_2\text{-H}$ et $\text{C}_3\text{-H}$ sont déplacés respectivement à 7,75 et 6,25 ppm (figure 27, spectre 2). Ce spectre correspond à celui d'un monoester. Le déplacement chimique de l'acétate est comparable à celui de l'acétate d'oxime 5.

Le composé est stable plusieurs heures à cette température. Si celle-ci augmente, le spectre se modifie, de nouveaux signaux apparaissent (figure 27, spectre 3).

La température étant stabilisée à -10°C , la réaction continue à évoluer jusqu'à disparition totale des signaux du monoester. Le spectre du produit final est tout à fait superposable à celui du dérivé dihydroxylé 2 enregistré dans les mêmes conditions (figure 27 spectres 4 et 5).



La réaction en milieu basique (attaque nucléophile par ⁻OH) est donc totalement sélective, le diester 3 s'hydrolyse quantitativement en

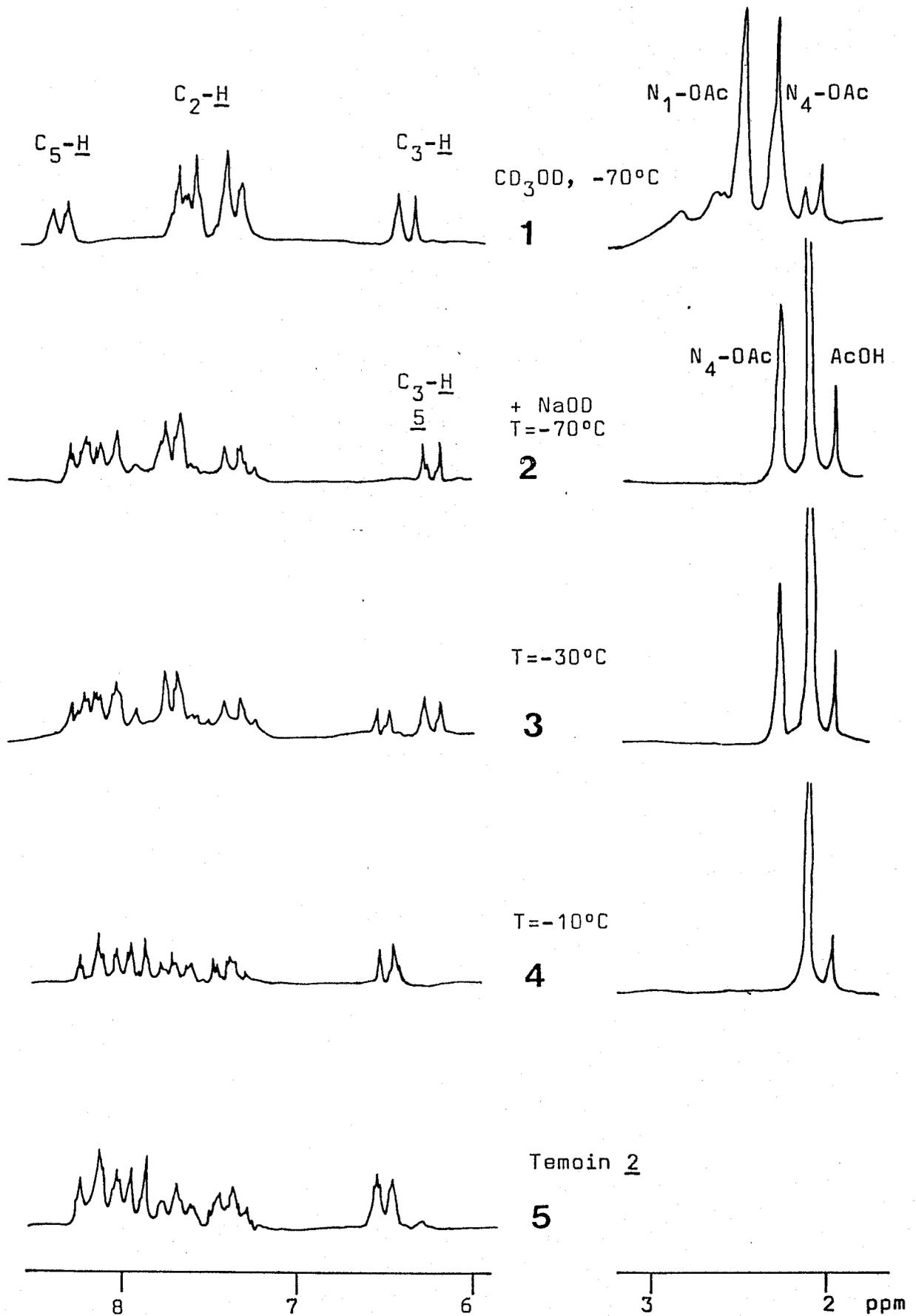


Figure 27 : Hydrolyse basique de 3 : étude par RMN (solvant : CD_3OD , NaOD 13N).

acétate d'oxime 5.

C. REACTION AVEC LES NUCLEOPHILES EN SOLVANTS APROTIQUES :

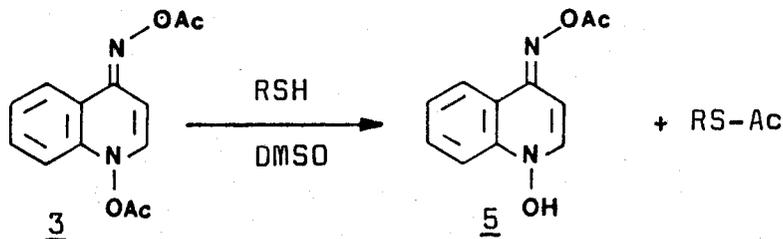
L'attaque de nucléophiles divers (amines ou thiols) sur une des deux fonctions esters de 3 constitue la dernière voie d'obtention des monoesters.

Nous avons utilisé de nombreux solvants (acétone, chloroforme, diméthylformamide ...) mais c'est avec le diméthylsulfoxyde que nous avons obtenu les meilleurs résultats.

1. Réaction avec un thiol : étude par RMN :

Nous avons effectué la réaction dans un tube de RMN en ajoutant une quantité stoechiométrique de thiol (propane-thiol ou thiophénol) au diester 3 au cours du temps. Le spectre enregistré en fin de réaction contient tous les signaux caractéristiques du dérivé mono-acétylé 5 (cf. figure 1 p. 31).

On note la formation du thioester correspondant.



Le calcul de l'intégration confirme le caractère quantitatif de ce transfert intermoléculaire d'un groupe acétyle.

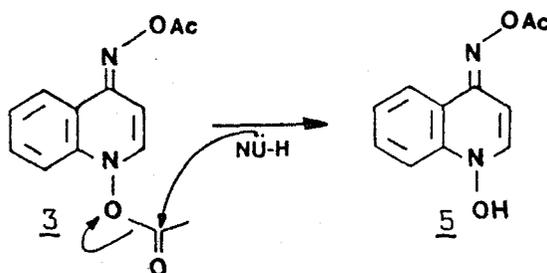
Cette réaction constitue la voie de préparation privilégiée du monoester 5.

2. Réaction avec une amine : étude par CLHP :

Avec les amines primaires ou secondaires (comme la pipéridine), la transformation de 3 en 5 est instantanée et quantitative dans le diméthylsulfoxyde.

Nous avons isolé en fin de réaction, dans le cas d'amines primaires, les amides correspondantes (cf. : partie expérimentale).

En conclusion, on retrouve les mêmes réactions avec les thiols, les amines primaires bifonctionnelles (diamines ou aminoalcools) et les amines secondaires, c'est-à-dire acétylation du nucléophile et formation du monoester 5.



Nous avons montré par RMN que cette réaction est quantitative dans le diméthylsulfoxyde, mais on peut utiliser d'autres solvants polaires comme le trifluoroéthanol ou la diméthylformamide.

Ces réactions confirment la grande réactivité de l'ester fixé sur l'azote hétérocyclique vis-à-vis des nucléophiles. Nous n'avons jamais observé d'attaque nucléophile sur l'autre fonction ester.

II. COUPURE DES LIAISONS N-OAc : REACTIVITE EN MILIEU NEUTRE :

Pour les pH supérieurs à 2, le diester 3 existe sous forme non ionisée.

Nous avons identifié des produits de décomposition de 3 de nature très différente selon les conditions (solvants, pH).

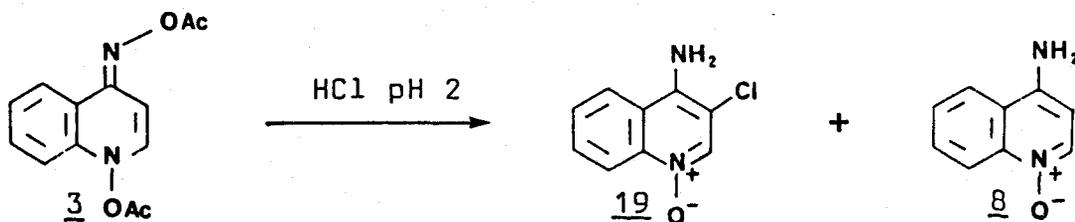
1. Réaction dans l'eau : influence du pH :

Dans l'eau, la réaction est différente selon les pH.

* Dans l'acide chlorhydrique dilué, à pH 2, nous avons isolé deux produits de réaction : Le N-oxyde de chloro-3 amino-4 quinoléine 19 et le N-oxyde d' amino-4 quinoléine 8.

Le chromatogramme de CLHP enregistré en fin de réaction est tout à fait comparable à celui obtenu à partir du monoester 5. On observe un grand pic correspondant au dérivé chloré 19 ainsi que plusieurs pics plus faibles parmi lesquels nous avons identifié le dérivé aminé 8.

Il faut cependant remarquer que la réaction est plus complexe que celle observée à partir de 5 puisqu'il existe plusieurs produits mineurs que nous n'avons pas identifiés. Nous pensons néanmoins que la réaction principale est l'hydrolyse de 3 en monoester 5, celui-ci se décomposant ensuite en 8 et 19.



* Pour les pH compris entre 3 et 7 (tampon citrate) nous avons observé peu de différence dans la composition du mélange réactionnel, analysé en fin de réaction. Nous allons décrire les produits formés à pH 7.

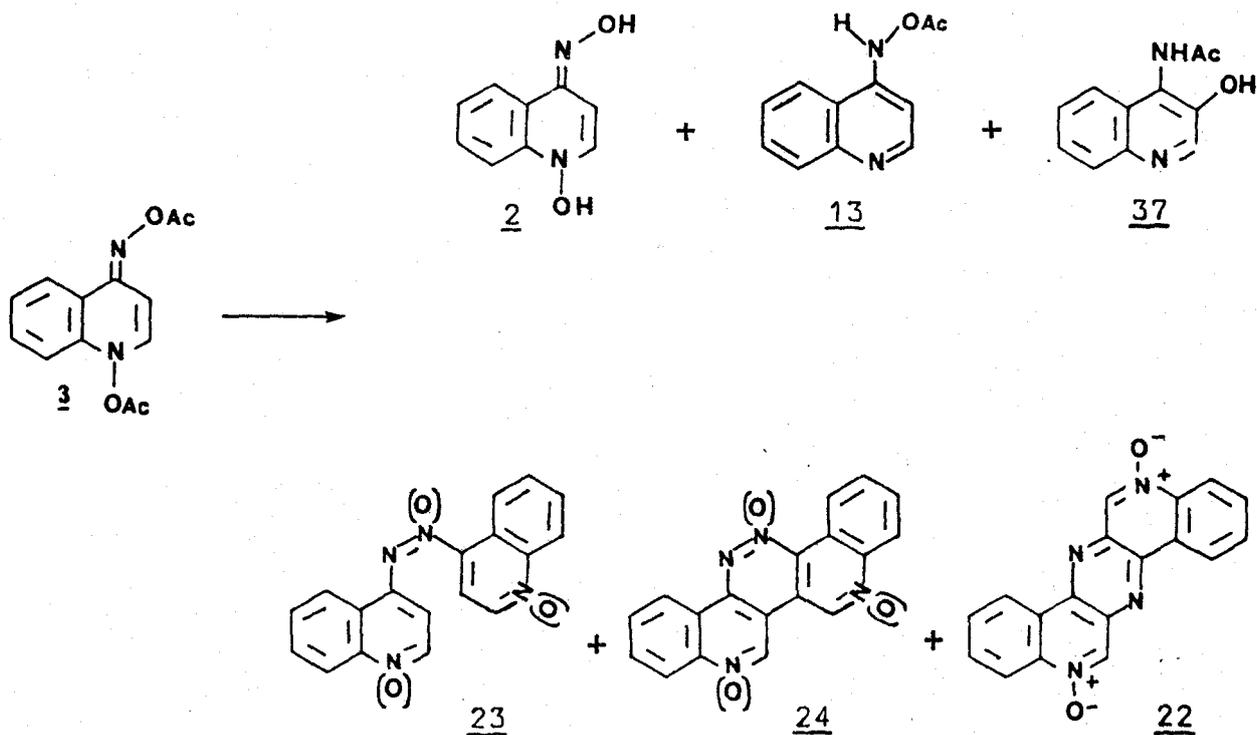
Le mélange réactionnel est très complexe. Nous avons séparé une fraction insoluble par filtration.

a. La fraction soluble dans l'eau a été analysée par CLHP. Nous avons identifié certains produits par leurs caractéristiques chromatographiques :

- L'hydroxy-3 acétylamino-4 quinoléine 37. Ce produit polaire est formé en faible quantité ; il a été isolé et caractérisé par N. TOHME (68).
- La N-acétoxyamino-4 quinoléine 13, identifiée par comparaison de ses propriétés spectroscopiques et chromatographiques avec un échantillon de synthèse (75).
- Le dérivé dihydroxylé 2.

Nous avons estimé que, dans ces conditions (tampon acétate, pH 7), les rendements en 2 et 13 sont inférieurs à 10 %.

b. La fraction insoluble dans l'eau a été analysée par spectrométrie de masse. Elle est constituée d'un mélange de dimères de quinoléines: azo ou azoxyquinoléines mono ou dioxygénées 23 (m/e = 316, 300) et pyrazino 22 ou pyridazinoquinoléine 24 mono ou dioxygénées (m/e : 314, 298).



Nous n'avons aucune autre donnée spectroscopique qui nous permette de déterminer plus précisément la composition du mélange de dimères.

La vitesse de décomposition de 3 varie faiblement dans cette gamme de pH (pH compris entre 2 et 7). Elle diminue jusqu'à pH 5 puis augmente avec le pH : ainsi par exemple, le temps de demi-durée de vie passe de 8 mn à pH 2 à 27 mn à pH 5 puis à 7 mn à pH 7.

En conclusion, dans l'eau le dérivé diacétylé 3 peut subir plusieurs réactions selon le pH.

Deux types de produits sont formés :

- *produits déjà obtenus à partir du dérivé monoacétylé 5, ce qui suggère un passage par ce monoester (obtention de 8 et 19).*
- *Produits nouveaux provenant d'une rupture de la liaison N_1 -OAc : obtention de produits ayant perdu la fonction N-oxyde. (par exemple : 13 ou 37).*

La décomposition de 3 dans l'eau étant complexe et afin de mieux comprendre la réactivité de la forme neutre nous avons élargi notre étude à d'autres solvants.

2. Influence de la nature du solvant :

Le dérivé diacétylé 3 est stable dans les solvants aprotiques, peu polaires (chloroforme, acétone, chlorure de méthylène...), par contre il réagit plus ou moins rapidement en solvants protiques.

Nous avons suivi le devenir de 3 dans trois solvants hydroxylés de pouvoir ionisant et de nucléophilie variables : méthanol, éthanol aqueux (20 % d'eau) et trifluoroéthanol.

a. Cinétique :

Nous avons déterminé par CLHP les constantes de vitesse de décomposition de 3 (tableau 17).

Solvants	Y_{Cl}^a	Y_{OTs}^b	N_{OTs}^b	$k(mn^{-1})$	$t_{1/2} (mn)$
MeOH	-1,2	-0,92	-0,04	$1,2 \times 10^{-3}$	560
EtOH-H ₂ O 80 20	0	0	0	$1,3 \times 10^{-3}$	520
TFE	+2,83	+1,8	-3	1×10^{-2}	70

Tableau 17 : Vitesse de disparition de 3 en solvants organiques.

a : ref. (64); b : ref. (65).

On peut faire plusieurs constatations :

- La vitesse de réaction est faible comparée à celles des monoesters 4 et 5.
- La vitesse est la même dans le méthanol et dans l'éthanol aqueux (temps de demi-durée de vie d'environ 9h) alors qu'elle est plus élevée dans le trifluoroéthanol (temps de demi-durée de vie d'environ 1h).

La réactivité du diester 3 en solvants organiques ne respecte donc pas l'équation de GRUNWALD-WINSTEIN ($\text{Log } k/k_0 = m Y_{OTs}$).

b. Produits de réaction :

On observe la même différence de réactivité au niveau des produits de solvolysé ; le diester 3 donne le même type de réactions dans le méthanol

et l'éthanol aqueux et des réactions totalement différentes dans le trifluoroéthanol.

Dans la figure 28 sont représentés les chromatogrammes de CLHP enregistrés en cours de réaction.

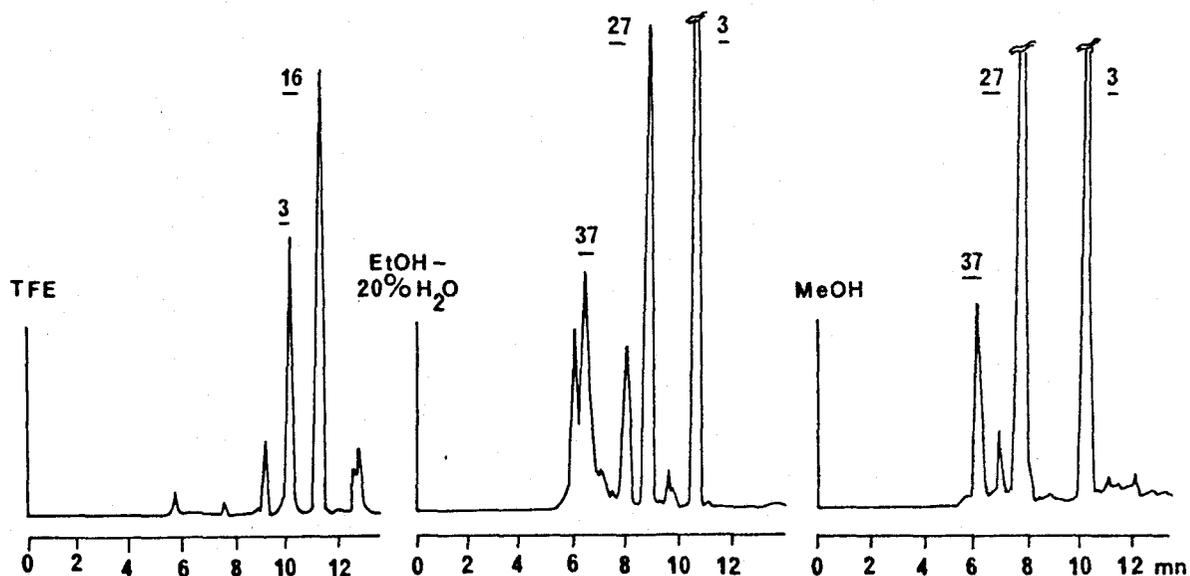


Figure 28 : Solvolyse de 3 dans les alcools.

Chromatogrammes CLHP enregistrés à t=24h pour MeOH et EtOH aq. et t=5h pour TFE.

L'isolement et l'identification des produits de solvolyse de 3 ont été décrits par N. TOHME dans sa thèse de 3^e Cycle (68).

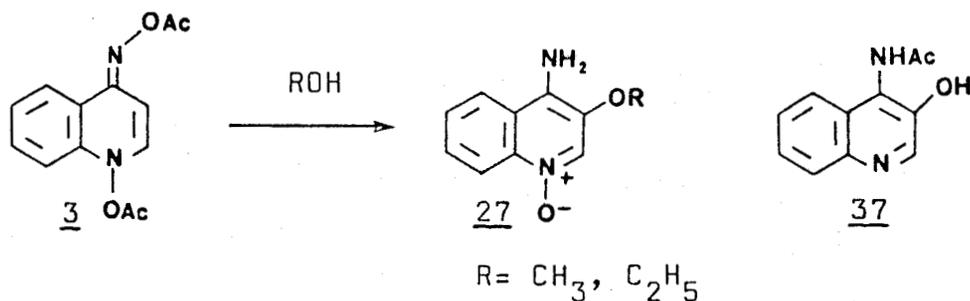
* Réactions dans le méthanol et l'éthanol aqueux.

Les deux produits majeurs de réactions sont les suivants :

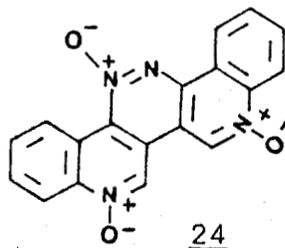
- Un produit de fixation du solvant sur le carbone en position 3 : le N-oxyde d'alcoxy-3 amino-4 quinoléine 27. Le dérivé méthoxylé a été isolé avec un rendement d'environ 40 %.

Ces composés ont précédemment été observés lors de la solvolyse de l'acétate d'oxime 5.

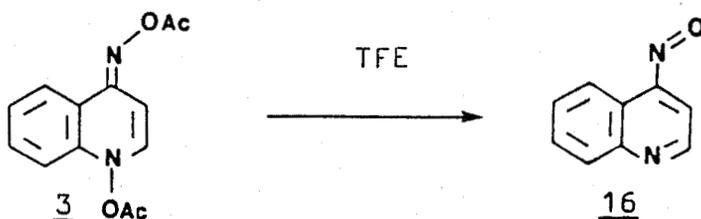
- Un produit de réarrangement qui a perdu la fonction N-oxyde:
L'hydroxy-3 acétylamino-4 quinoléine 37. Ce composé isolé avec un rendement faible (de l'ordre de 15 %) a déjà été obtenu lors de l'hydrolyse de 3 à pH 7.



En plus de ces deux types de dérivés il se forme toujours un produit insoluble, identifié par spectrométrie de masse comme étant une pyridazino quinoléine trioxygénée 24 (m/e = 330).



* Dans le trifluoroéthanol, le produit majeur de réaction, isolé avec un rendement de 35 à 40 %, est la nitroso-4 quinoléine 16.



On remarque aussi des traces d'azo ou azoxyquinoléines mono ou dioxygénées (m/e = 316, 300) 23.

3. Interprétation :

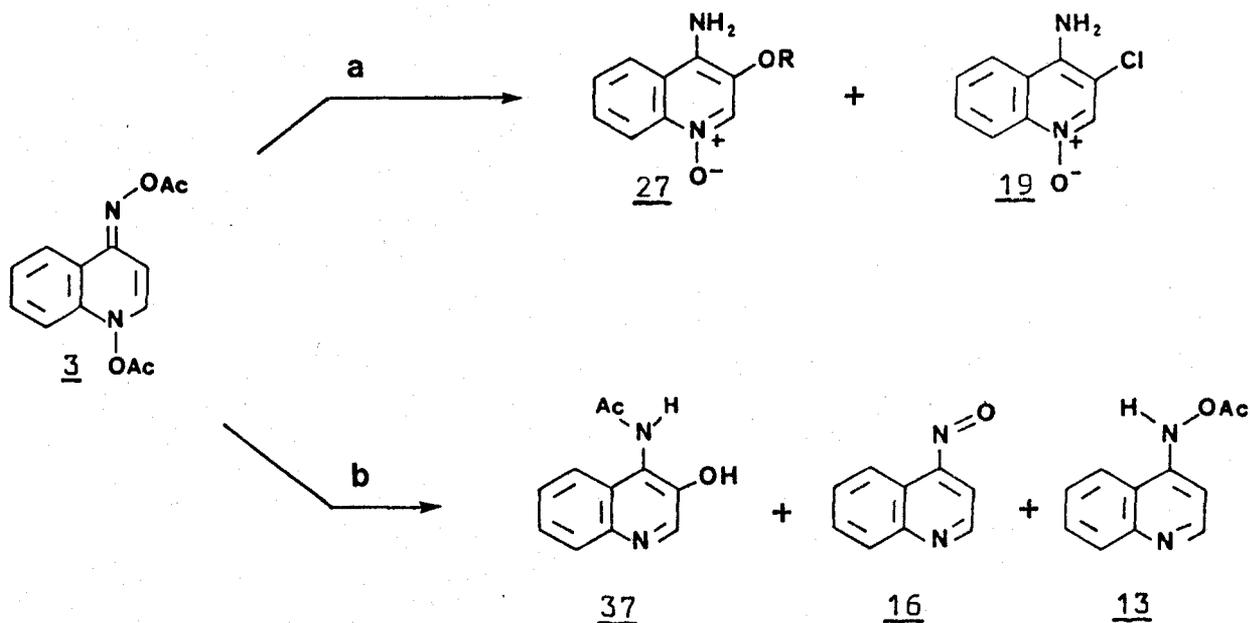
Le dérivé monoacétylé est le siège de plusieurs réactions compétitives.

On peut schématiquement les grouper en deux catégories :

* Les réactions qui impliquent le passage par le dérivé monoacétylé 5. Il s'agit essentiellement des réactions d'addition du nucléophile sur la quinoléine avec conservation de la fonction N-oxyde : formation de N-oxyde de chloro-3 ou alcoxy-3 amino-4 quinoléine 19 et 27.

* Les réactions qui ont lieu directement sur le dérivé diacétylé et qui mettent en jeu une rupture homo ou hétérolytique de la liaison N₁-OAc :

- Dimérisation*.
- Réduction en acétoxyamino-4 quinoléine 13.
- Migration d'un groupe acétate sur le carbone en position 3, et formation d'hydroxy-3 acétylamino-4 quinoléine 37.
- Elimination des deux acétates et libération de nitroso-4 quinoléine 16.



* Nous ne discuterons pas ces réactions dans ce chapitre, cf. chp. III p. 65).

a. N-oxyde d'alcoxy-3 amino-4 quinoléine 27 :

Nous avons montré que cette réaction de fixation du solvant sur le carbone en position 3 n'a lieu que dans les alcools les plus nucléophiles, méthanol ou éthanol.

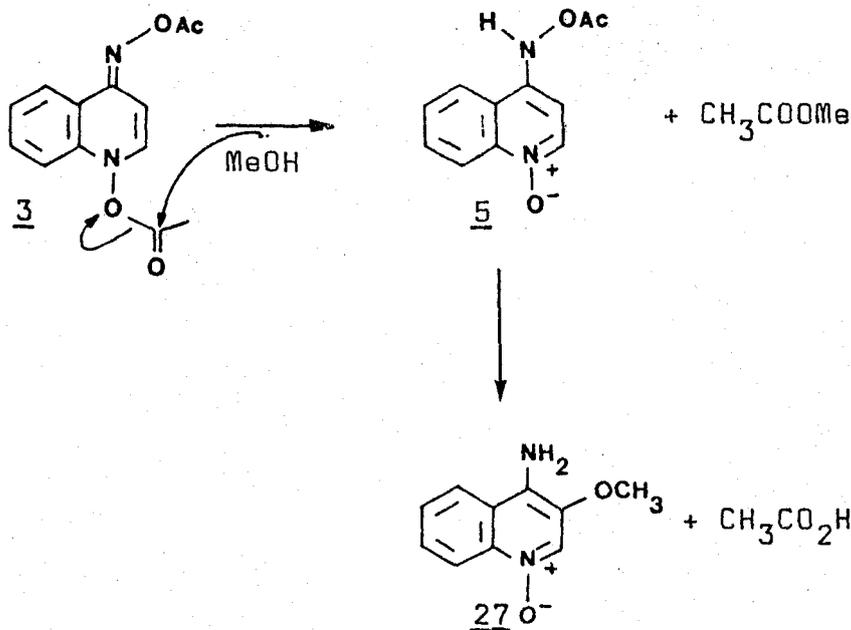
Ces produits sont tout à fait identiques à ceux obtenus à partir du monoester 5. Afin de mettre en évidence un éventuel intermédiaire monoacétylé, nous avons effectué la réaction dans un tube de RMN.

Tous les signaux correspondants au diester 3 diminuent au cours du temps sans qu'apparaissent de nouveaux signaux caractéristiques d'un monoester.

Par contre nous avons observé deux nouveaux singulets à $\delta = 1,92$ et $1,95$ ppm que nous avons attribué à de l'acide acétique et à de l'acétate de méthyle.

Ces deux singulets apparaissent dès le début de la solvolysse et augmentent de façon parallèle au cours du temps.

A aucun moment nous n'avons décelé la présence d'un quelconque dérivé monoacétylé, néanmoins la libération d'acétate de méthyle et d'acide acétique pourrait rendre compte du schéma réactionnel suivant :



Dans ce cas précis, le dérivé monoacétylé 5 est formé par attaque nucléophile du solvant sur la fonction ester fixée en position 1 (cf. : réactions avec nucléophiles p. 124). L'acétate d'oxime 5 est très réactif dans ces conditions (temps de demi-durée de vie de 30 mn dans le méthanol), il réagit au fur et à mesure de sa formation.

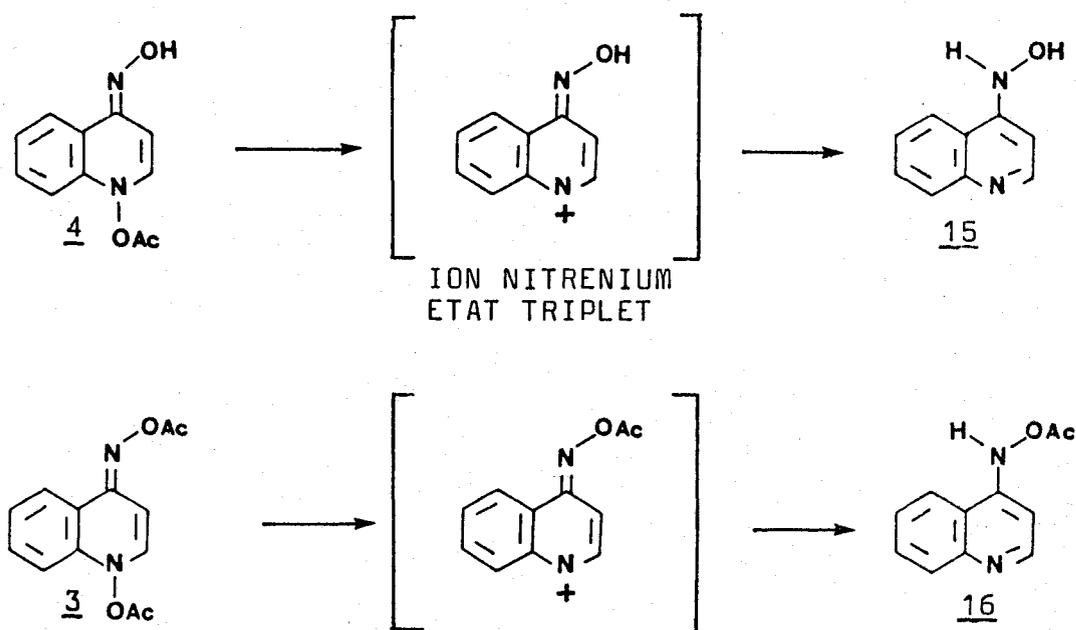
Cette réaction n'a pas lieu dans le trifluoroéthanol, solvant trop peu nucléophile pour réagir avec le carbonyle de l'ester.

Un schéma réactionnel comparable peut être proposé pour la réaction de 3 dans l'acide chlorhydrique dilué (pH 2). L'acétate d'oxime 5 est libéré par hydrolyse acide de 3.

b. Acétoxyamino-4 quinoléine 13 :

Ce dérivé est tout à fait analogue au produit de réduction formé lors de l'hydrolyse de l'acétate d'hydroxylamine 4.

Plusieurs hypothèses ont été suggérées pour cette réaction, mettant en jeu des mécanismes radicalaires ou l'intervention d'un ion nitrénium à l'état triplet.



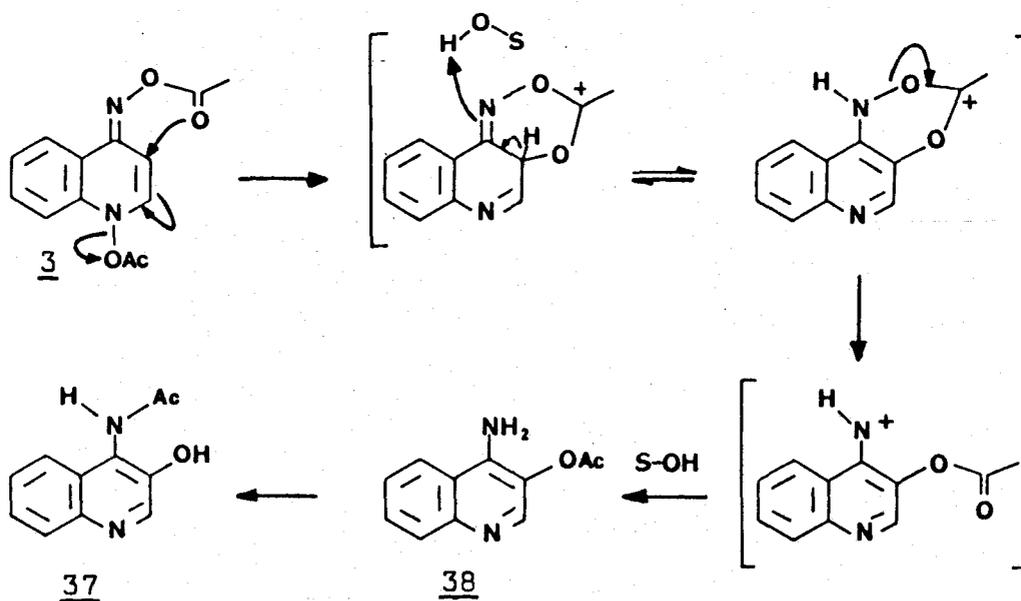
c. Hydroxy-3 acétylamino-4 quinoléine 37 :

Ce dérivé est formé en quantité plus ou moins grande dans tous les solvants (alcools, eau).

Il est probable que le produit primaire de la réaction est l'acétoxy-3 amino-4 quinoléine 38, une migration de l'acétyle de l'oxygène sur l'azote en position 4 conduit au composé isolé 37.

Plusieurs mécanismes sont envisageables pour interpréter la formation de 38 à partir de 3 et nous n'avons actuellement aucun indice permettant d'opter pour un mécanisme précis : un marquage isotopique pourrait mettre en évidence le rôle respectif des deux fonctions acétates dans la réaction.

Nous pouvons cependant suggérer un mécanisme concerté dans lequel l'acétate en position 4 facilite l'élimination de l'acétate en position 1.



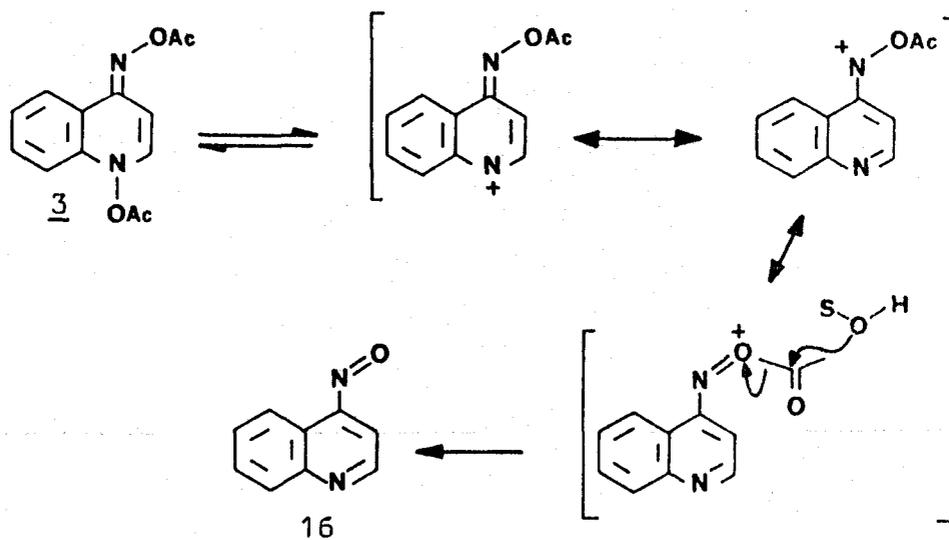
Ce mécanisme est possible dans tous les solvants.

d. Nitroso-4 quinoléine 16 :

Ce composé ne peut provenir que de l'élimination des deux acétates. Il faut noter qu'il est formé uniquement dans le trifluoroéthanol, solvant peu nucléophile et très ionisant.

Par analogie avec la réactivité des deux monoesters 4 et 5 en solvants fortement ionisants, nous proposons un chemin réactionnel faisant intervenir une coupure hétérolytique de la liaison N₁-OAc.

L'espèce intermédiaire pourrait-être un cation dont la charge est délocalisée sur les deux atomes d'azote et sur l'atome d'oxygène.



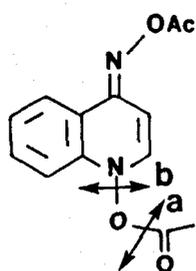
La solvolysse du second acétate devient alors rapide, même dans un solvant peu nucléophile et conduit directement au dérivé nitrosé 16.

En résumé, nous avons mis en évidence deux chemins réactionnels à partir du diester 3 :

- *Attaque nucléophile du solvant sur l'ester en position 1 avec coupure de la liaison O-Ac et formation de produits portant*

un *N*-oxyde. Par cette voie, la réactivité du diester suit la chimie du monoester 5.

- Coupure homo ou hétérolytique de la liaison N_1 -OAc avec libération de produits ayant perdu la fonction *N*-oxyde. La réactivité du diester 3 est alors tout à fait comparable à celle du monoester 4.

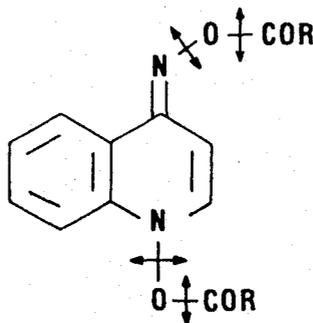


Substitution en position 3
par les nucléophiles

- Elimination
- Réduction
- Réarrangement

C O N C L U S I O N

Le dérivé diacétylé 3 peut subir quatre coupures :

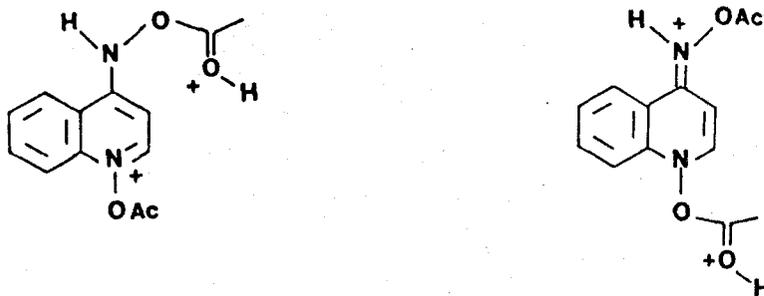


* Les coupures C-O conduisent aux deux dérivés monoacétylés 4 ou 5.

Elles s'observent en milieux acide ou basique ou encore en présence de nucléophiles (solvant ou nucléophile ajouté) dans des solvants polaires.

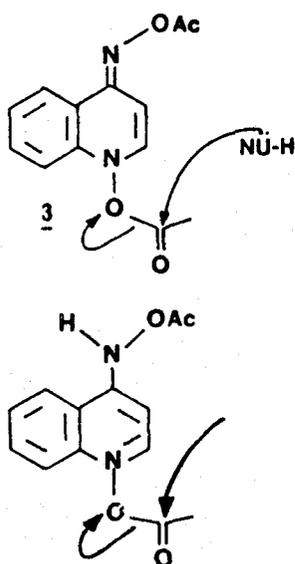
La différence de réactivité des deux fonctions esters est très importante. L'hydrolyse de la fonction en position 4 a lieu uniquement en milieu très acide (concentrations supérieures à 3N), dans tous les autres milieux la sélectivité est totale, seule la fonction portée par l'azote hétérocyclique réagit.

Nous avons attribué cette réactivité particulière en milieu très acide à un phénomène de double protonation de la quinoléine.



Une protonation plus facile de l'ester en position 4 favorise la formation du dérivé monoacétylé 4.

Dans tous les autres cas, que la quinoléine soit protonée ou non, l'hydrolyse résulte d'une attaque nucléophile sur le carbonyle de l'acétate en position 1.

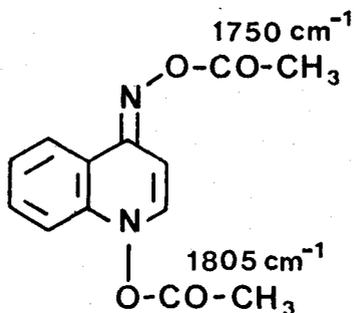


Nu : H₂O, ⁻OH

RSH, R₂NH...

Hydrolyse en milieu acide dilué

Ceci implique que la réactivité de la fonction acétate en 1 vis-à-vis des nucléophiles soit plus élevée que celle de l'acétate en 4. Chacune des fonctions est de type CH_3COOZ (Z représente la partie quino- léine de la molécule), on peut s'attendre à ce que la réactivité soit d'autant plus élevée que Z est électroattracteur. Une indication sur le caractère électroattracteur de Z est fournie par la position de la vibration $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ dans l'infra-rouge, un groupement fortement attracteur conduisant à une valeur élevée de $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (76).



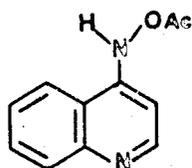
Dans le dérivé diacétylé 3, la valeur de la bande de vibration est nettement plus élevée pour l'acétate en position 1.

Cette corrélation entre la valeur de la bande de vibration $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ caractère attracteur de Z et la réactivité de CH_3COOZ pourrait rendre compte de l'hydrolyse sélective de l'ester en position 1 conduisant au dérivé monoacétylé 5.

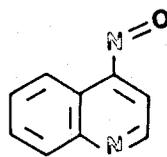
* Les coupures N-O provoquent la libération d'acide acétique.

Seules des coupures homo ou hétérolytiques de ce type peuvent expliquer la formation de composés ayant perdu la fonction N-oxyde.

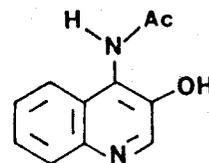
Nous avons mis en évidence de tels dérivés au cours de l'hydrolyse en milieu neutre (formation de 37 et 13), et des solvolyses dans les différents alcools (formation de 16, 37).



13



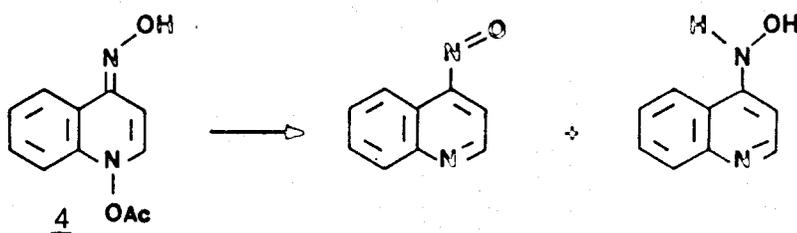
16



37

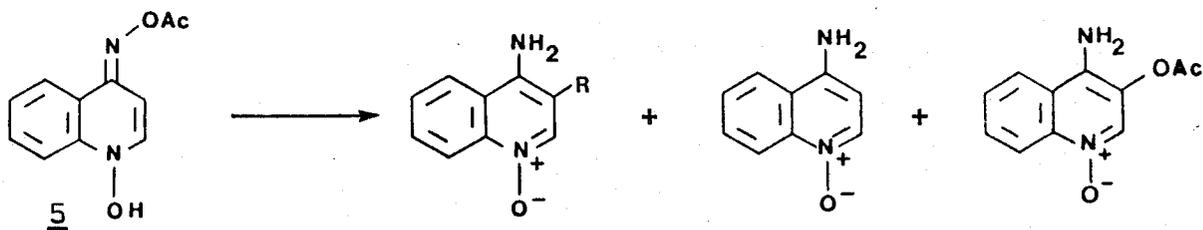
Il semble que ces réactions soient favorisées par des solvants à hauts pouvoirs ionisants (eau, trifluoroéthanol) en absence de nucléophiles.

Nous pouvons faire des analogies entre la réactivité du diester 3 en milieu neutre et celles des deux monoesters 4 et 5.



ELIMINATION

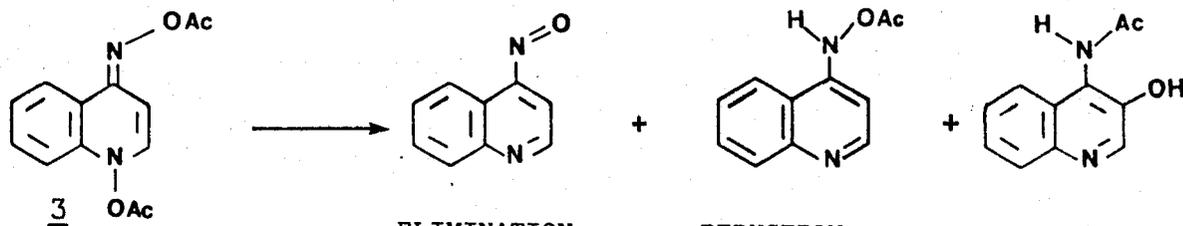
REDUCTION



SUBSTITUTION

REDUCTION

REARRANGEMENT



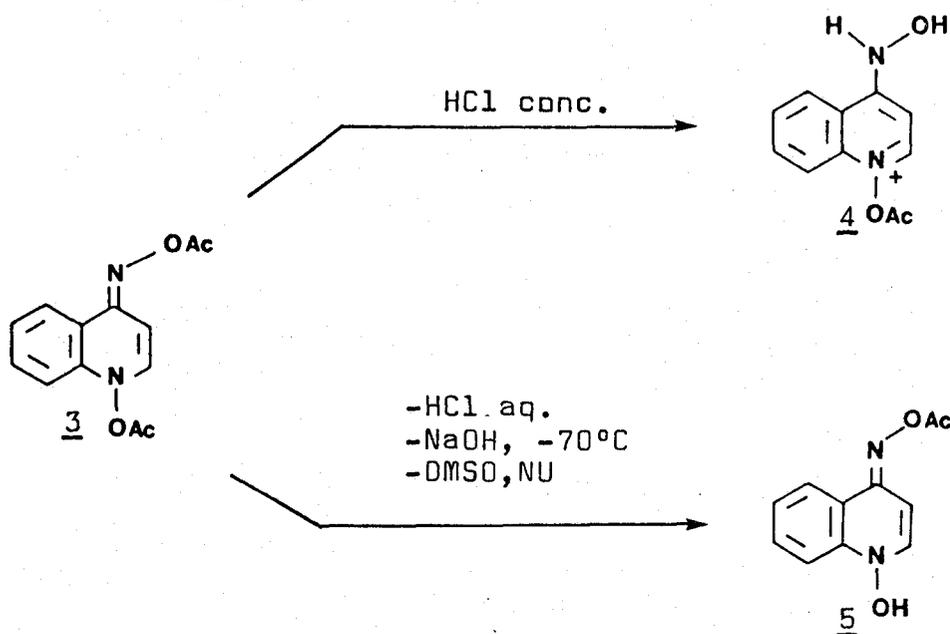
ELIMINATION

REDUCTION

REARRANGEMENT

CONCLUSION

I. Grâce à une étude approfondie de la réactivité du diester 3 nous avons mis au point des méthodes de préparation sélective des deux dérivés monoacétylés 4 et 5.



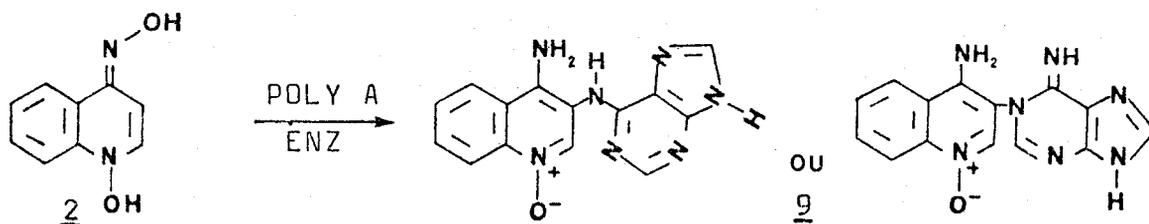
II. Nous avons ensuite déterminé les réactivités relatives des deux fonctions acétates en examinant la chimie des dérivés monoacétylés correspondants.

Cette étude nous a permis de définir le rôle respectif de chaque fonction dans la chimie du diester 3.

A la suite de ces résultats nous pouvons proposer des mécanismes qui rendent compte de tous les produits, mentionnés dans la littérature, présentant un intérêt pour l'étude de la cancérogénèse chimique par le N-oxyde de nitro-4 quinoléine 1.

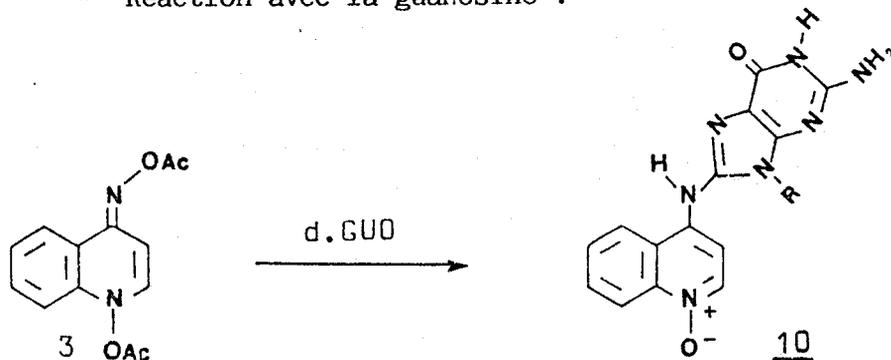
1. Produits de réaction avec les nucléosides :

* Réaction avec l'adénosine :



Ce produit a été isolé par KAWAZOE et al. (46) mais sa structure n'a pas pu être déterminée de façon certaine.

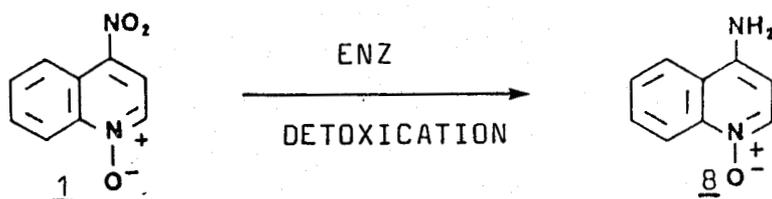
* Réaction avec la guanosine :



Ce produit de fixation de la guanosine a été isolé et caractérisé par BAILLEUL et al. (47). Il peut être obtenu après réaction de la guanosine soit sur le dérivé diacétylé 3 soit sur le dérivé monoacétylé 5.

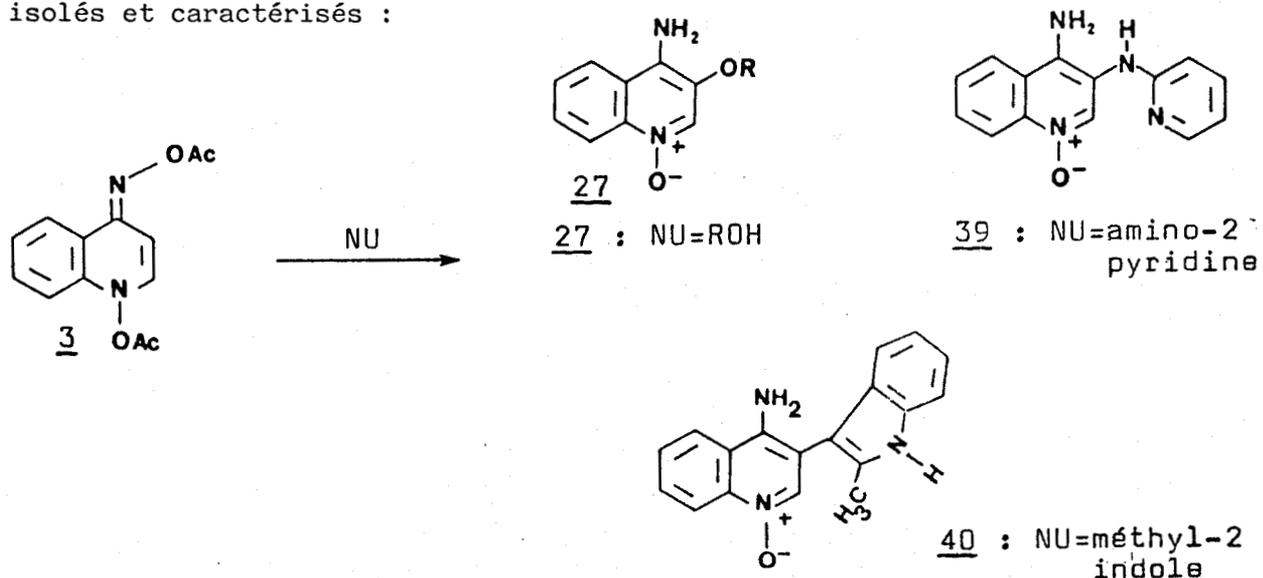
2. Produit de réduction : le N-oxyde d'amino-4 quinoléine 8:

Ce produit de réduction a été identifié comme résultant de la décomposition du cancérogène 1 ou de ses métabolites par les systèmes enzymatiques de détoxication (31).



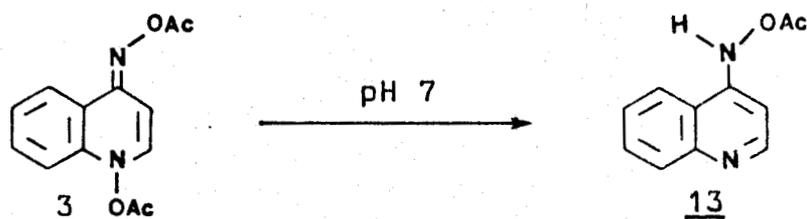
3. *Produits de réaction avec divers nucléophiles :*

Dans le laboratoire N.TOHME (68) a étudié la réactivité du dérivé diacétylé 3 avec des nucléophiles variés. Les produits suivants ont été isolés et caractérisés :



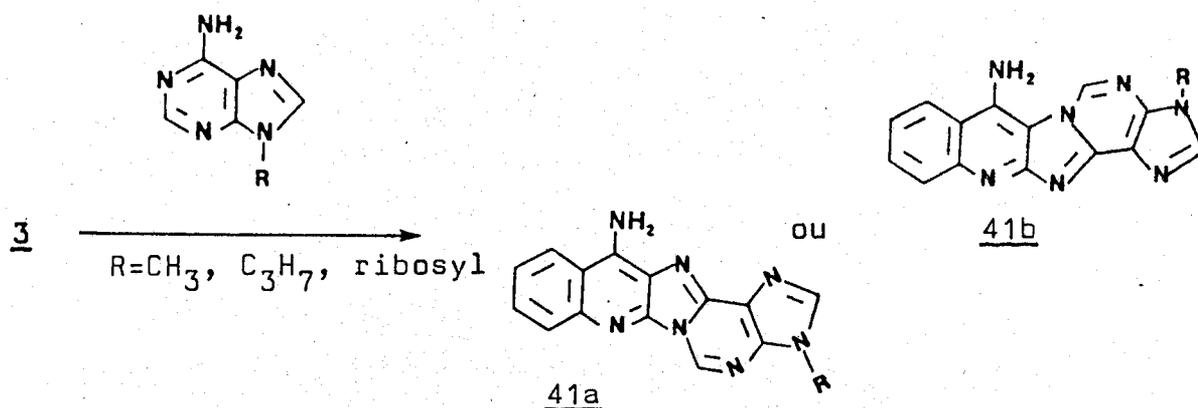
On peut constater que ces dérivés ont une structure très proche de celle du produit de fixation de l'adénine 9, décrit par KAWAZOE.

4. *L'acétoxyamino-4 quinoléine 13 :*



Issu de la décomposition du dérivé diacétylé 3 en milieu neutre, ce dérivé est cancérogène chez la souris. Il semble cependant qu'une étape d'activation, peut être de N-oxydation, soit nécessaire à son activité (75).

5. Formation de dérivés pentacycliques avec l'adénine:



N. TOHME au cours de sa thèse de 3^e cycle (68) a obtenu, après réaction d'une alkyl-9 adénine ou de l'adénosine sur le dérivé diacétylé 3, un produit de double substitution de la quinoléine. D'après les données spectroscopiques (RMN, spectrométrie de masse) deux structures sont possibles 41a, 41b.

On peut constater que deux types de dérivés sont formés :

- * des composés portant une fonction N-oxyde, issus de la réactivité du monoester 5 (réactions 1 à 3).
- * des composés ne possédant plus de fonction N-oxyde et résultant directement de la réactivité du diester 3 (réactions 4 et 5).

A. REACTIONS QUI FONT INTERVENIR LE MONOESTER 5 (Réactions 1 à 3)

Nous avons montré qu'en présence de nucléophiles, le diester 3 se transforme avec un excellent rendement en monoester 5, composé beaucoup plus réactif. On peut considérer que l'acétate en position 1 joue un rôle de groupe protecteur, la libération de la fonction N-oxyde augmente considérablement la réactivité du dérivé acétylé.

Pour rendre compte de la fixation des nucléophiles sur la quino-
léine, nous proposons le mécanisme, basé sur la chimie du monoester 5, décrit dans le schéma 9.

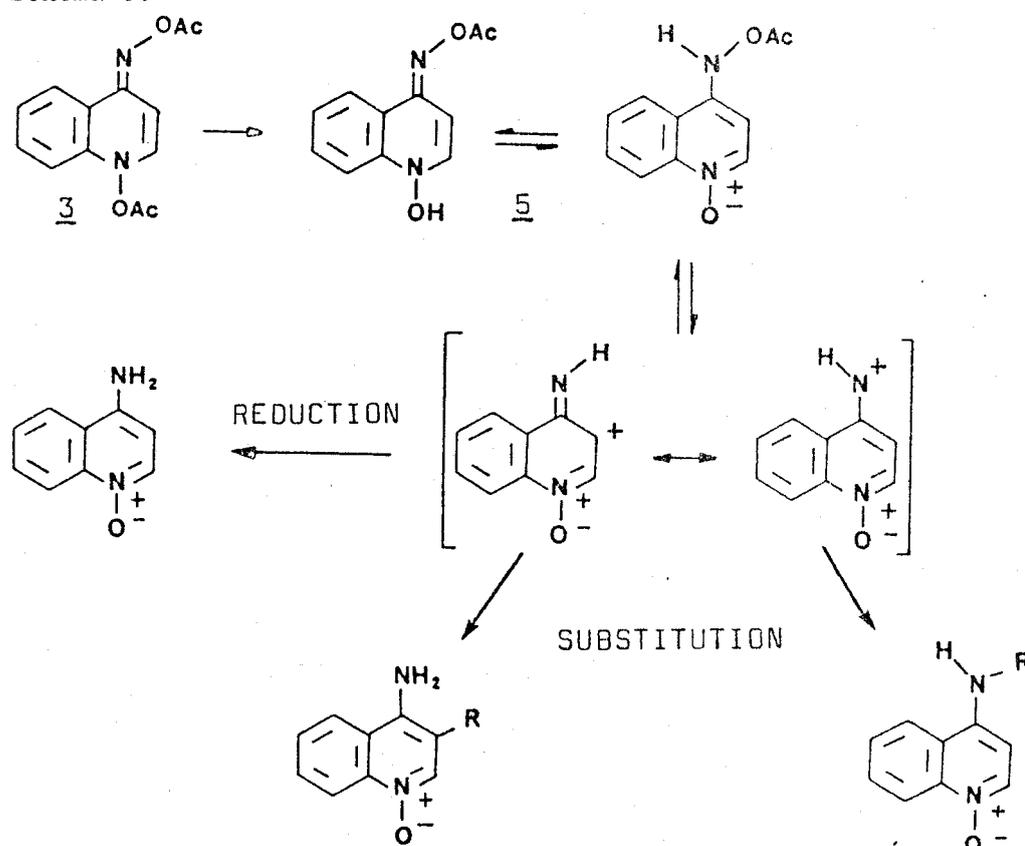


Schéma 9 : Réaction du diester 3 avec les nucléophiles. Passage par le monoester 5.

Nous proposons dans ce mécanisme le passage par un cation dont la charge est délocalisée sur plusieurs positions, notamment sur l'atome de carbone en position 3 (ion carbénium) et sur l'atome d'azote exocyclique (ion nitrénium).

Remarquons que la délocalisation de la charge pose le problème de l'orientation de la fixation du nucléophile vers l'un ou l'autre site.

Selon le concept de PEARSON, on peut estimer que le centre carboné sera plus dur que le centre azoté (23).

Les nucléophiles durs (alcools, amines) devraient se fixer préférentiellement sur l'atome de carbone C₃, ce qui est généralement observé. Les nucléophiles plus mous, tels que l'atome de carbone en position 8 des purines, devraient réagir sur l'atome d'azote exocyclique, cette hypothèse a été vérifiée dans le cas de la guanosine.

Il est probable que dans certains cas on observe uniquement le produit thermodynamiquement le plus stable. Ainsi par exemple, le méthyl-2 indole, choisi comme nucléophile mou, se trouve fixé sur le site le plus dur (carbone C₃).

L'existence d'un intermédiaire de type "ion nitrénium" permet aussi d'interpréter la formation du produit de détoxication : le N-oxyde d'amino-4 quinoléine 8. Les ions nitrénium sont en effet connus pour réagir à l'état triplet et donner le produit de réduction correspondant (27).

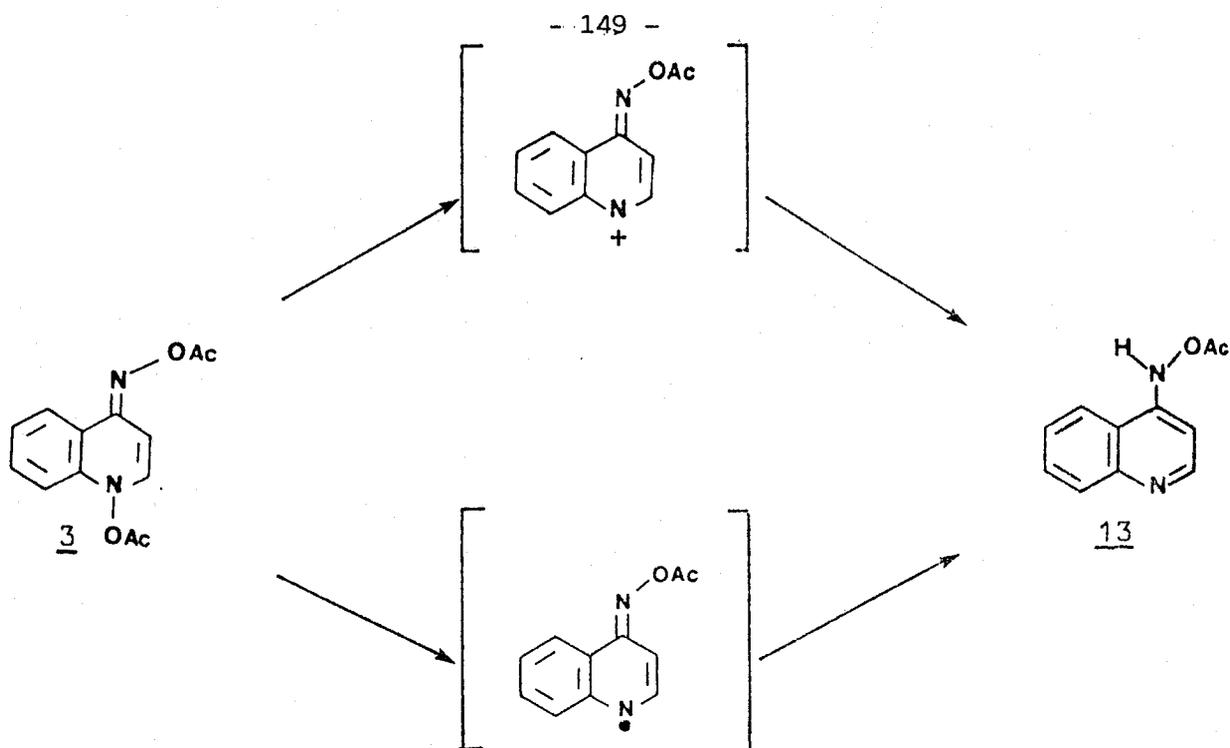
Les produits de substitution sont issus de la réactivité de l'ion nitrénium à l'état singulet.

B. REACTIONS QUI ONT LIEU DIRECTEMENT SUR LE DIESTER 3

(Réactions 4 et 5):

Pour rendre compte de la formation de dérivés ayant perdu la fonction N-oxyde il faut faire intervenir la réactivité de la fonction acétate d'hydroxylamine cyclique, située en position 1 de la quinoléine.

L'acétoxyamino-4 quinoléine 13 peut être considéré comme un produit de réduction du diester 3, issu de la coupure homo ou hétérolytique de la liaison N₁-OAc.



Nous n'avons pas pu démontrer le passage par un intermédiaire " ion nitrénium " dans le cas de la réactivité de l'acétate d'hydroxylamine cyclique 4. Les deux mécanismes, ioniques ou radicalaires, sont donc envisageables.

La double réaction de l'adénine avec le diester 3, mise en évidence par N.TOHME est tout à fait nouvelle en série quinoléine.

Le dérivé pentacyclique 41 a été obtenu après réaction d'une alkyl-9 adénine ou d'une adénosine sur le diester 3 en solvant peu nucléophile et très ionisant (trifluoroéthanol).

Pour expliquer la formation d'un tel dérivé il faut supposer l'élimination successive des deux fonctions esters.

Le chemin réactionnel décrit dans le schéma 10 a été postulé, nos résultats sont tout à fait en accord avec ce mécanisme :

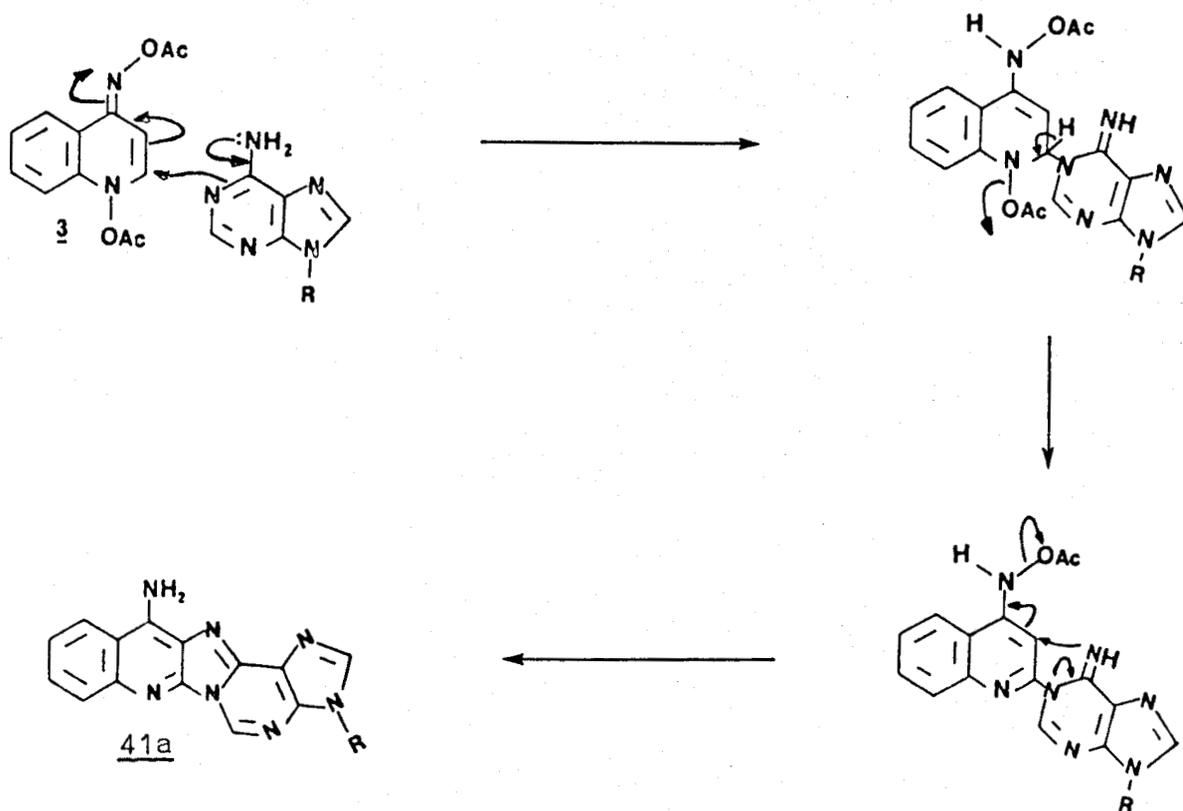
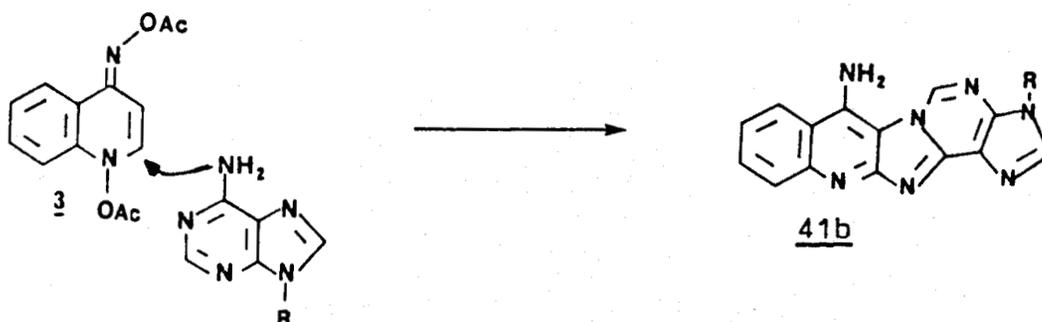


Schéma 10 : Réaction des dérivés de l'adénine sur le diester 3.

La première étape est une addition de "type Michael" de l'adénine sur le carbone en position 2 de la quinoléine. Nous avons montré dans les chapitres précédents que la fonction acétate en position 1 de la quinoléine est très réactive et peu facilement s'éliminer. L'attaque intramoléculaire de la fonction amine de l'adénine, plus ou moins concertée avec l'ionisation de l'acétate en position 4, produit le système pentacyclique 41a.

Si l'adénine réagit d'abord par l'atome d'azote exocyclique (position 6), on obtient l'autre isomère 41b.



Cette double substitution de la quinoléine fait intervenir le caractère bifonctionnel du diester 3. Elle peut être très intéressante du point de vue biologique.

III. Dans ce travail nous avons mis en évidence par des méthodes cinétiques (équation de GRUNWALD-WINSTEIN) le passage par un intermédiaire de type nitrénium.

C'est à notre connaissance la première fois que l'on démontre un mécanisme ionique de coupure d'un ester d'hydroxylamine. Il faut pourtant rappeler que des intermédiaires de ce type sont très généralement proposés comme espèces réactives responsables de l'induction du cancer par les amines aromatiques. Les ions acylnitrénium font d'ailleurs l'objet actuellement de nombreuses études cherchant à démontrer leur existence (77).

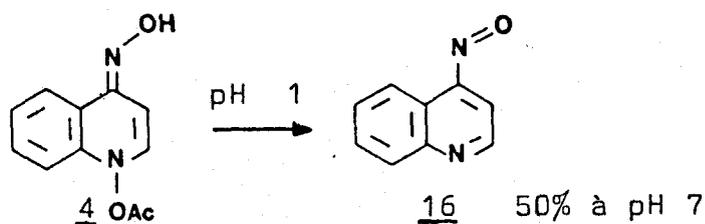
L'acétate d'hydroxylamine 5 est un cas tout à fait particulier. La présence d'un N-oxyde sur l'hétérocycle stabilise de façon très importante l'ion nitrénium intermédiaire.

--:--:--:--:--:--:--:--:--:--

A N N E X E

CHIMIE DES NITROSOQUINOLEINES

Nous avons montré que le produit majeur de décomposition du dérivé monoacétylé 4 est la nitroso-4 quinoléine 16. Ce composé est lui-même électrophile et donc potentiellement mutagène ou cancérigène, ce qui le rend intéressant d'un point de vue biologique.



Ce composé n'a, à notre connaissance, jamais été décrit. Nous avons mis au point sa synthèse afin de disposer d'un échantillon obtenu de façon univoque et pouvant servir de référence lors des études de réactivité de 4.

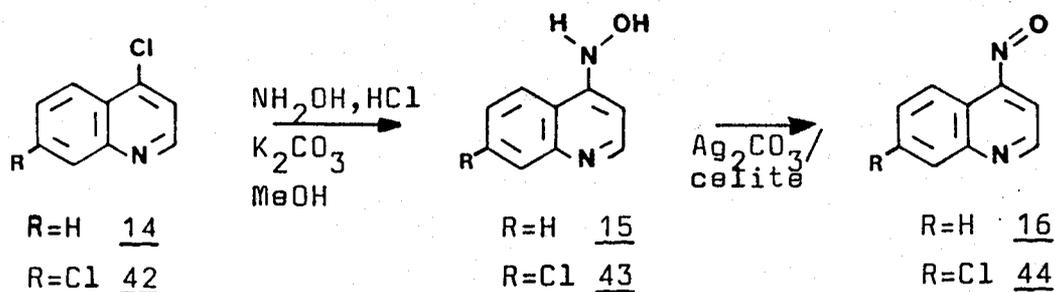
Nous avons aussi effectué quelques réactions caractéristiques des dérivés nitrosés.

Toute cette étude a été faite parallèlement dans la série de la chloro-7 quinoléine.

I. SYNTHÈSE - PROPRIÉTÉS SPECTROSCOPIQUES :

Nous avons utilisé la méthode décrite par ABRAMOVITCH (43) pour la préparation du N-oxyde de nitroso-4 quinoléine 7. Il s'agit d'une oxydation de l'hydroxylamine correspondante par le carbonate d'argent sur célite.

L'hydroxyamino-4 quinoléine 15 est préparée par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur la chloro-4 quinoléine 14 (74). Le rendement est quantitatif.



Le traitement de cette hydroxylamine 15 par la célite imprégnée de carbonate d'argent, dans le chlorure de méthylène, conduit à la nitroso-4 quinoléine 16 avec un rendement d'environ 60 %.

Nous avons synthétisé de la même façon la chloro-7 nitroso-4 quinoléine 44 à partir de la dichloro-4,7 quinoléine 42, avec un rendement global d'environ 60 %.

Ces dérivés nitrosés sont peu stables et ne peuvent pas être conservés longtemps, même à basse température.

Nous les avons identifiés sur la base des résultats suivants :

- Leur spectre de masse montre l'ion moléculaire $M^+=158$ pour 16 et $M^+=194$ pour 44.
- Le spectre de RMN (figure 29) est caractérisé par un déblindage du C_5-H ($\Delta\delta = +2$) et un blindage du C_3-H ($\Delta\delta = -1,1$), comparés aux déplacements chimiques observés pour la quinoléine non substituée (tableau 18).

	C_2-H	C_3-H	C_4-H	C_5-H	C_6-H	C_7-H	C_8-H
Quinoléine	8,81	7,26	8,00	7,68	7,43	7,61	8,05
<u>16</u>	9,10	6,10	-	9,70	7,5-8,5	7,5-8,5	7,5-8,5
<u>44</u>	9,15	6,10	-	9,65	7,90	-	8,30

Tableau 18: Déplacements chimiques des protons aromatiques des nitroso-4 quinoléines 20 et 44 et de la quinoléine.

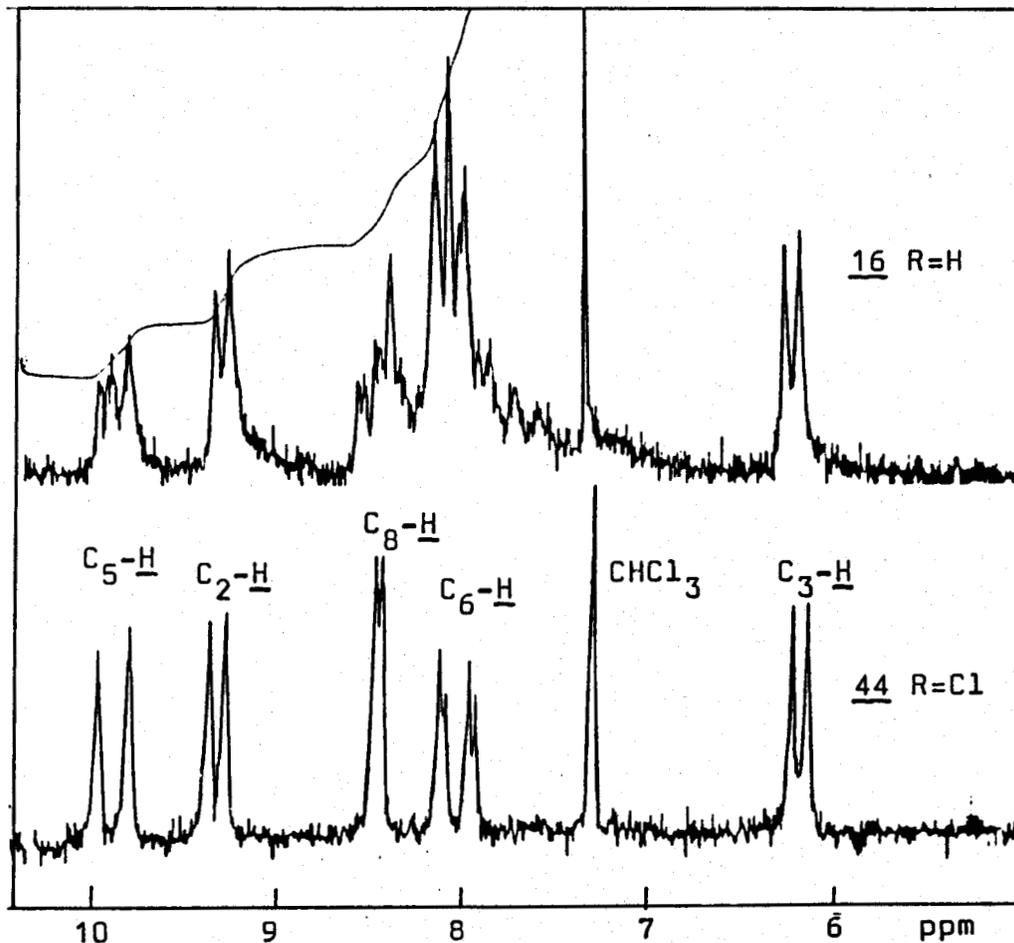
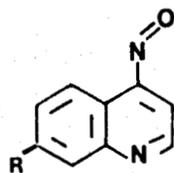
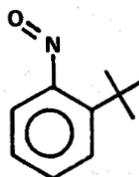


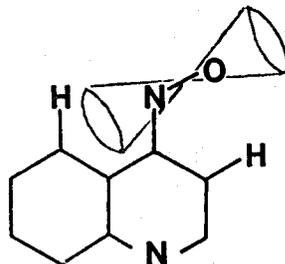
Figure 29 : Spectre de RMN¹H des dérivés nitrosés 16 et 44 (enregistrés dans CDCl₃).

cette variation importante des déplacements chimiques des protons ortho (C₃-H) et péri (C₅-H) est due à l'anisotropie magnétique du groupe nitroso.

OKASAKI et INAMOTO (78) ont observés en série benzénique que les protons situés du même côté qu'un groupe nitroso (position syn) sont blindés alors que les protons situés en position anti sont déblindés. Ils indiquent que le groupement nitroso, toujours placé du côté le moins encombré, est coplanaire avec le cycle benzénique.



Les calculs ont confirmé que les protons situés le long de la liaisons N-O sont blindés et ceux qui sont perpendiculaires à cette liaison sont déblindés, l'effet est maximum dans le plan contenant la liaison N=O et le cycle aromatique.



Selon un modèle comparable à celui proposé pour les groupes carbonyles on peut schématiser un cône de déblindage le long de la liaison N=O, un proton situé dans le cône est déblindé.

Les déplacements chimiques que nous avons observés sont tout à fait en accord avec cette hypothèse. Le groupe N=O se placera préférentiellement en position anti de la liaison C₅-H. Le proton C₅-H situé dans le cône est déblindé d'environ 2ppm alors que le proton C₃-H est blindé d'environ 1ppm.

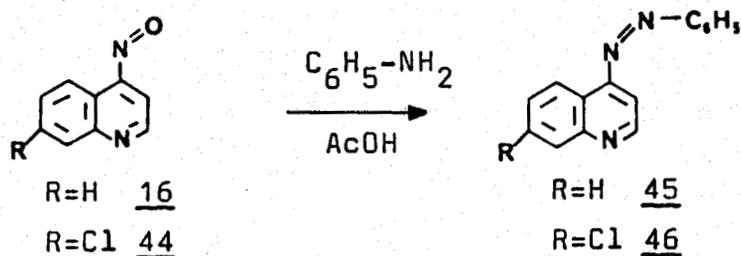
II. PROPRIETES CHIMIQUES :

Nous avons choisi deux réactions caractéristiques des dérivés nitrosés aromatiques :

- réaction avec un nucléophile.
- réaction avec un diène.

1. Réaction avec un nucléophile : l'aniline :

La réaction est effectuée dans l'acide acétique à reflux. Le rendement obtenu est faible, seulement 20 à 30 % en produits cristallisés.



On remarque dans le spectre de RMN le déblindage important du $\text{C}_5\text{-H}$ ($\delta = 8,71$ pour 45 et $8,67$ pour 46) (figure 30). Le proton en position 3 est aussi situé à champs plus faibles que dans la quinoléine non substituée ($\delta = 7,41$ pour 45 et 46 et $7,26$ pour la quinoléine).

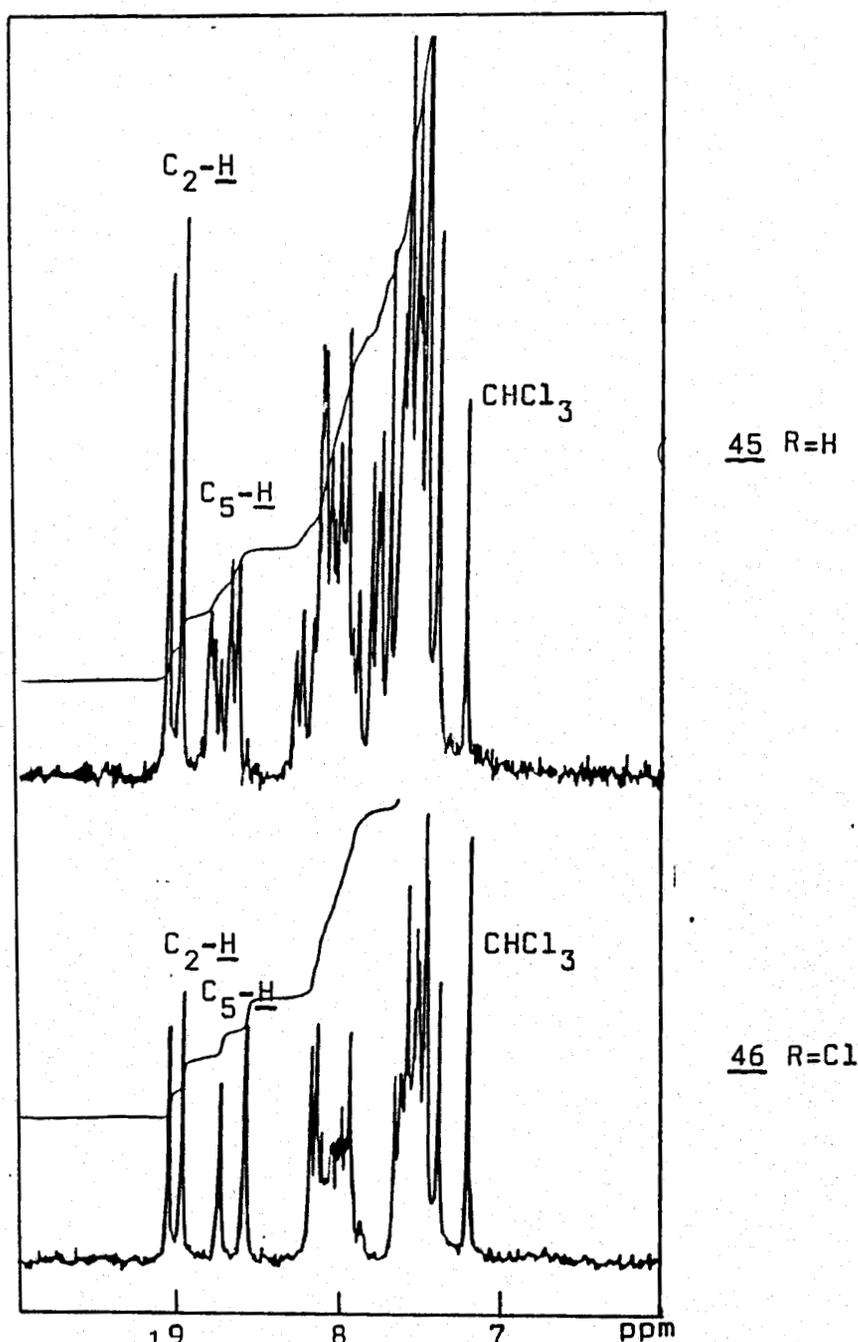
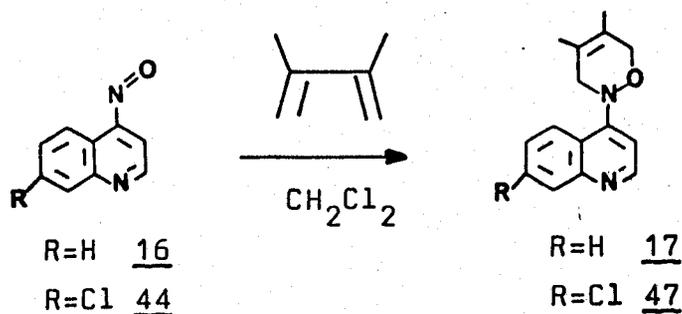


Figure 30 : Spectres de RMN ^1H des produits de réaction des dérivés nitrosés avec l'aniline (enregistrés dans CDCl_3).

Le spectre de masse et l'analyse élémentaire sont en accord avec une structure de phénylazo-4 quinoléine.

2. Réaction avec le diméthyl-2,3 butadiène-1,3 :

Les dérivés nitrosés réagissent rapidement et avec un bon rendement avec un diène tel que le diméthyl-2,3 butadiène-1,3. La réaction se passe à température ambiante dans le chlorure de méthylène.



Le produit final est une dihydro-3,6 oxazine, caractérisée en RMN par deux singulets intégrant chacun pour deux protons et correspondant aux deux méthylènes (figure 31).

En spectrométrie de masse on observe le pic moléculaire dans les deux séries ($M^+=240$ pour 17 et $M^+=276$ pour 47).

L'analyse élémentaire confirme la structure proposée.

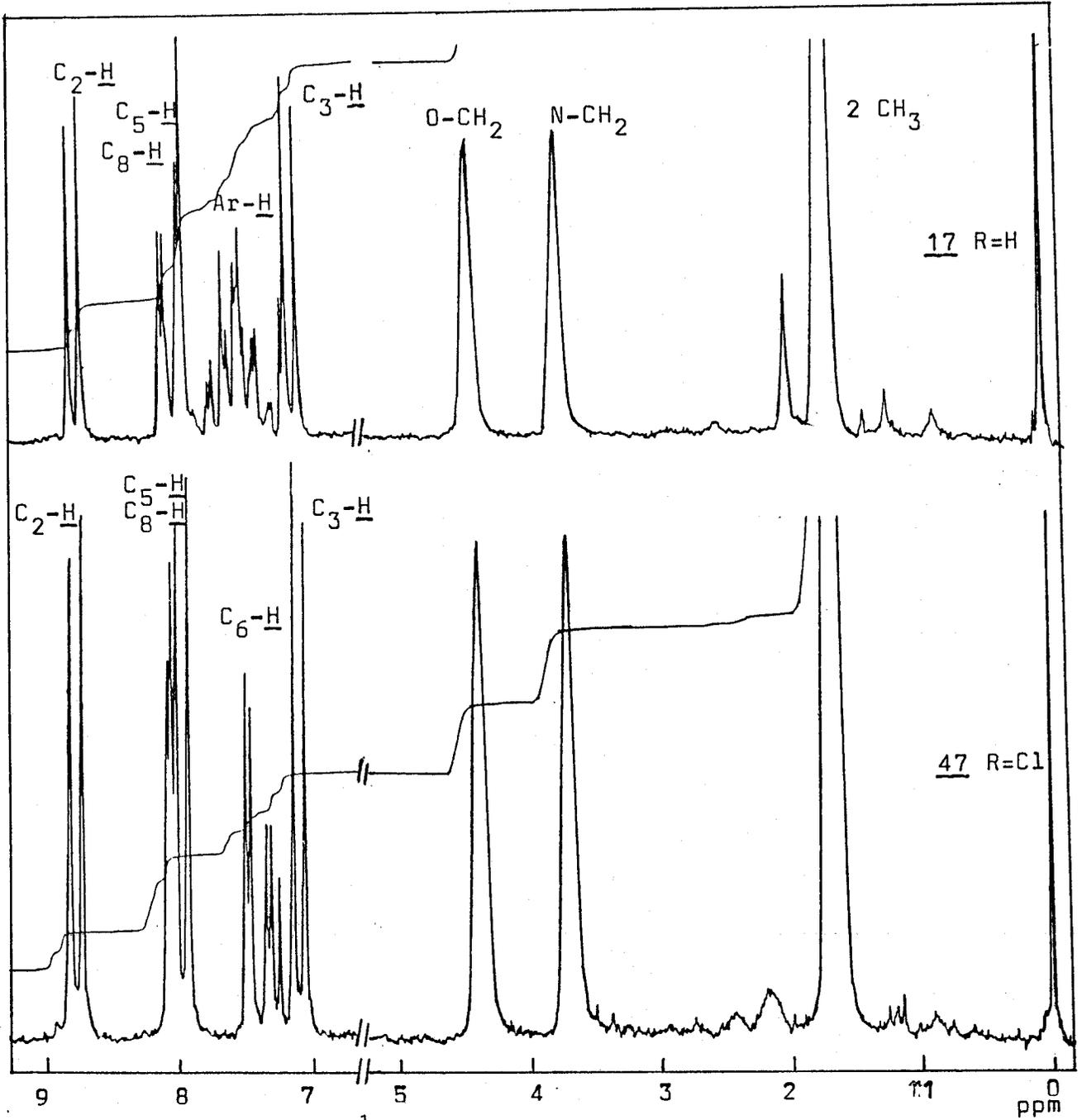


Figure 31 : Spectre de RMN¹H des produits de réaction des dérivés nitrosés avec le diméthyl-2,3 butadiène-1,3.

Lors des études de réactivité de 4, nous avons souvent utilisé le diméthyl-2,3 butadiène pour piéger la nitroso-4 quinoléine 16 au fur et à mesure de sa formation.

L'oxazine 17 est stable et aisément identifiable par chromatographie (CLHP ou CCM) et par RMN.

PARTIE EXPERIMENTALE

METHODES D'ANALYSE

Les points de fusion ont été pris sur un appareil TOTOLI.

Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur les spectromètres PERKIN-ELMER 237 et 157G.

Les spectres ultra-violet (UV) ont été enregistrés sur un spectromètre BECKMAN DB-GT.

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre RIBER MAG 10-10.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés sur un spectromètre PERKIN-ELMER 90MHz à transformée de FOURIER (étude de la réactivité de 3) et un spectromètre BRUCKER WP 60 à transformée de FOURIER. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport à l'hexaméthylidisiloxane pris comme référence interne. Les abréviations suivantes sont utilisées dans la description des spectres : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, m pour multiplet.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyses du CNRS.

Les analyses par chromatographie liquide haute performance (CLHP) ont été faites sur un appareil WATERS équipé de deux pompes M 6000, un injecteur universel U6K, deux détecteurs UV M440 (254 et 365 nm) et un programmeur de gradient M660. Nous avons employé une colonne de phase inverse μ -Bondapak-C₁₈ (WATERS). Nous avons utilisé le gradient d'élution suivant : 10 à 100 % de méthanol dans l'eau à pH 2,5 (acide phosphorique), en 10 mn avec un débit de 2 cm³/mn.

S Y N T H E S E S

Hydroxy-1 hydroxyimino-4 dihydro-1,4 quinoléine 2 :

1^{ère} Méthode : Réduction du N-oxyde de nitro-4 quinoléine 1
par l'acide ascorbique (36) :

Le N-oxyde de nitro-4 quinoléine 1 commerciale (1 g, 5,26 mmol) est solubilisé dans l'éthanol absolu (100 cm³) par léger chauffage (50°C). On ajoute ensuite l'acide ascorbique (5 g, 28,40 mmol) puis 15 cm³ d'un mélange ammoniacque-eau (1:1, v/v). On agite vigoureusement pendant environ 15 mn. Le précipité jaune formé est filtré, lavé plusieurs fois avec une solution diluée d'acide ascorbique dans l'eau puis avec l'eau seule et séché sous vide (0,8 g, Rendement 86 %).

2^{ème} Méthode : Réduction de 1 par la phénylhydrazine (39) :

On ajoute de la phénylhydrazine (1,5 cm³) en excès à une suspension de 1 (1 g, 5,26 mmol) dans l'éthanol absolu (60 cm³). On chauffe pendant 3 h à 60°C.

2 précipite au fur et à mesure de sa formation. Il est filtré, lavé à l'éthanol puis au benzène anhydre et séché (0,7 g, 76 % de rendement).

F = 202°C (Litt. 212°C (36) ; 210°C (79)).

UV max (HCl N) : 232 ($\epsilon = 18000$), 340 ($\epsilon = 17000$) nm.

IR (KBr) : 2850, 1605, 1545, 1355, 1210, 1150, 1045, 985, 755, 725 cm⁻¹.

SM : m/e (intensité relative) : 176 (M⁺, 23), 175 (M⁺-1, 24), 174 (M⁺-2, 24), 160 (100), 159 (21), 144 (48), 129 (72), 116 (67), 114 (31), 104 (54), 101 (52).

RMN (DMSO d_6 DCI) : δ = 8,60 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, $C_2\text{-H}$), 8,40 (m, 1H, $C_5\text{-H}$), 7,50-8,05 (m, 3H, $C_6\text{-H}$, $C_7\text{-H}$ et $C_8\text{-H}$), 6,80 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, $C_3\text{-H}$).

Acétoxy-1 acétoxyimino-4 dihydro-1,4 quinoléine 3 (35) :

On ajoute le dérivé hydroxylé 2 (0,4 g, 2,27 mmol) à un mélange d'anhydride et d'acide acétique (respectivement 5 et 1,5 cm^3) refroidi dans un bain de glace. On maintient l'agitation, sous atmosphère d'azote jusqu'à dissolution complète du produit de départ. La solution est ensuite versée dans 20 à 30 cm^3 d'eau refroidie dans un mélange glace-acétone, avec une agitation vigoureuse. Le précipité beige obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide (0,4 g, 68 % de rendement). Le dérivé diacétylé 3 est cristallisé dans l'éther anhydre.

F = 110-111°C (Litt. : 110°C (35)).

UV max (EtOH) : 260-350 nm.

IR (KBr) : 1805, 1750, 1615, 1545, 1460, 1415, 1360, 1215, 1175, 1150, 1005, 945, 845, 765, 760 cm^{-1} .

SM : m/e (intensité relative) : 260 (M^+ , 30), 218 (38), 202 (21), 176 (86), 174 (22), 160 (76), 144 (29), 143 (31), 129 (100), 128 (54), 116 (38), 115 (24), 102 (74).

RMN (CDCl_3) : δ = 8,30 (m, 1H, $C_5\text{-H}$), 7,10-7,40 (m, 3H, $C_6\text{-H}$, $C_7\text{-H}$ et $C_8\text{-H}$), 6,95 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$, $C_2\text{-H}$), 6,25 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$, $C_3\text{-H}$), 2,20 et 2,35 (2s, CO-CH_3).

Chlorhydrate de l'acétoxy-1 hydroxyimino-4 dihydro-1,4 quinoléinium 4 :

On fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux pendant quelques minutes, dans une solution diluée de dérivé diacétylé 3 (0,1g, 0,38 mmol) dans le chloroforme (25 cm^3). La solution est ensuite laissée à -20°C pendant plusieurs jours. Le précipité blanc formé est filtré et lavé au chloroforme (0,073 g, 75 % de rendement).

F = 118-118,5°C.

UV max (MeOH) : 242 ($\epsilon = 21000$), 354 ($\epsilon = 11300$) nm.

IR (KBr) : 3100, 3000, 2800, 1825, 1605, 1560, 1355, 1140, 1110, 1030, 805 cm^{-1} .

SM : m/e (intensité relative) = 219 (3), 178 (9), 174 (11), 160 (27), 158 (13), 144 (100), 129 (23), 128 (22), 117 (41), 116 (26), 101 (26).

RMN (CD_3OD , DCI) : $\delta = 8,70$ (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$, $\text{C}_2\text{-H}$), 8,40 (m, 1H), 7,50-8,00 (m, 3H), 7,00 (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 2,50 (s, 3H, CO-CH_3).

Hydroxy-1 acétoxyimino-4 dihydro-1,4 quinoléine 5 :

* Préparation par action de la pipéridine sur le dérivé diacétylé 3 :

La pipéridine ($0,004 \text{ cm}^3$, 0,04 mmol) est ajoutée à une solution de diester 3 (10 mg, 0,03 mmol) dans le diméthylsulfoxyde ($0,1 \text{ cm}^3$). La solution devient jaune vif. Après 5 mn de réaction, la solution est diluée par du diméthylsulfoxyde et analysée par CLHP. La réaction est totale.

Le chromatogramme du monoester 5 est caractérisé par 3 grands pics qui correspondent à des produits de décomposition formés instantanément et de façon répétitive, dans la colonne (cf. : figure 8 p. 58).

* Etude par RMN : réaction avec le thiophénol :

Le diester 3 (20 mg, 0,07 mmol) est dissous dans le diméthylsulfoxyde deutérié ($0,6 \text{ cm}^3$). La solution est filtrée, puis on ajoute dans le tube de RMN le thiophénol en léger excès ($0,01 \text{ cm}^3$, 0,09 mmol).

RMN (DMSO d_6) : δ = 8,04 (m, 1H, C_5-H), 7,10-7,70 (m, 4H, Ar-H et C_2-H), 6,05 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, C_3-H), 2,16 (s, 3H, COCH_3).

Le C_2-H apparaît sous forme d'un doublet centré à 7,60 ppm.

N-oxyde de l' amino-4 quinoléine 8 :

* Réduction d'ester d'hydroxylamine par le thiophénol *

Le dérivé diacétylé 3 (0,021 g, 0,08 mmol) est solubilisé dans le diméthylsulfoxyde (0,5 cm^3). On ajoute ensuite le thiophénol en excès (0,04 cm^3 , 0,38 mmol). Après 12 h d'agitation à température ambiante, le produit de réduction 8 est précipité par addition d'éther (5 à 10 cm^3). (0,007 g, 60 % de rendement).

* Préparation à partir du N-oxyde de chloro-4 quinoléine 20:

Le dérivé chloré 20 (0,5 g, 3,1 mmol) est solubilisé dans 15 cm^3 de méthanol saturé en ammoniac (barbotage 15-20 mn). Après 7 h de chauffage sous pression à 125°C, il reste encore du produit de départ. Le solvant est évaporé, 8 est purifié sur colonne d'alumine (élution : chloroforme-éthanol 5 %).

F : 272-273°C (Décomp.) (Litt. 274°C (61)).

SM : m/e (intensité relative) = 160 (M^+ , 100), 144 (M^+-16 , 49), 131 (45), 129 (7), 117 (41), 116 (43).

RMN (DMSO d_6) : δ = 8,45 (m, 1H), 8,05-8,30 (m, 2H), 7,45-7,75 (m, 2H), 6,80 (s, 2H échangeables, NH_2), 6,45 (d, 1H, $J=7,2\text{Hz}$, C_3-H).

Le C_2-H apparaît sous forme d'un doublet centré à 8,12 ppm.

* Une réaction semblable de réduction de chloramine par les thiols a été décrite dans la littérature (80).

Chloro-4 quinoléine 14 :

On additionne lentement l'hydroxy-4 quinoléine commerciale (1g, 6,8 mmol) à l'oxytrichlorure de phosphore (5 cm³). Le mélange est chauffé 2h à 110°C. Après retour à température ambiante, la solution est versée lentement dans de la glace pilée puis laissée 1h à température ambiante. On neutralise jusqu'à pH 5 par addition de soude 5N. La chloro-4 quinoléine 14 est extraite par l'éther. Les phases étherées sont séchées et évaporées. (0,8 g, 72 % de rendement).

F = 37°C (Litt. : 35°C (81)).

IR (KBr) : 1580, 1555, 1495, 1415, 1280, 970, 830, 765 cm⁻¹.

SM : m/e (intensité relative) = 163 (M⁺, 100), 128 (48), 101 (24).

RMN (CD₃OD) : δ=8,70 (d, 1H, J=4,9Hz, C₂-H), 7,50-8,30 (m, 5H, Ar-H et C₃-H).

Hydroxyamino-4 quinoléine 15 (74) :

On ajoute la chloro-4 quinoléine 14 (2 g, 12 mmol) à une suspension de carbonate de potassium (10 g, 71 mmol) et de chlorhydrate d'hydroxylamine (10 g, 143 mmol) dans le méthanol (120 cm³).

Le mélange est chauffé à reflux jusqu'à obtention d'une solution jaune claire (3 h). Après élimination du chlorure de potassium par filtration, la solution est évaporée.

L'hydroxyamino-4 quinoléine 15 est isolée sous forme de base libre par précipitation dans l'eau. (Rendement quantitatif).

F = 100-101°C ; chlorhydrate 260-262°C (Litt. : 262-263°C (74)).

UV max (EtOH) : 230 (ε= 24500), 332 (ε= 27500), 342 (ε= 28000)nm.

IR (Nujol) : 3160, 1640, 1620, 1600, 1145, 1120, 1010, 805, 760 cm⁻¹.

SM : m/e (intensité relative) = 160 (M⁺, 64), 144 (100), 129 (37), 117 (33), 116 (32), 102 (15).

RMN (CD₃OD) : δ= 8,40 (d, 1H, J=6,8Hz, C₂-H), 8,20 (m, 1H), 7,50-8,00 (m, 3H), 7,10 (d, 1H, J=6,8Hz, C₃-H).

Acétoxyamino-4 quinoléine 13 (82, 83) :

L'hydroxylamine 15 (1 g, 6,25 mmol) est solubilisée dans la diméthylformamide (10 cm³) en présence d'une quantité stoechiométrique d'imidazole (0,425 g 6,25 mmol). On ajoute l'anhydride acétique en excès (1 cm³, 10,6 mmol). Après une nuit d'agitation à température ambiante, on verse le mélange dans une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le précipité blanc formé est filtré, lavé plusieurs fois à l'eau et séché. L'ester 13 est cristallisé dans le chlorure de méthylène (0,72 g, Rendement 57 %).

F = 176-177°C (Litt. : 175-178°C (82), 180°C (83)).

UV max (EtOH) : 254 ($\epsilon = 22500$), 348 ($\epsilon = 27700$) nm.

IR (Nujol) : 3440, 1730, 1620, 1590, 1550, 1350, 1250, 790 cm⁻¹.

SM : m/e (intensité relative) = 202 (M⁺, 23), 160 (54), 144 (100), 129 (27), 117 (39), 116 (52), 102 (21).

RMN (DMSO d₆) : $\delta = 10,90$ (s, 1H, N-H), 8,05 (m, 1H), 7,10-7,60 (m, 4H), 6,10 (d, 1H, J=7,5Hz, C₃-H), 2,15 (s, 3H, COCH₃).

Le C₂-H apparaît sous forme d'un doublet centré à 7,34 ppm.

Oxydation de l'acétoxyamino-4 quinoléine 13 : Obtention de la nitroso-4 quinoléine 16 :

Or. dissout 13 (0,3 g, 1,48 mmol) dans du chlorure de méthylène (75 cm³) dégazé et saturé en azote. La réaction est effectuée à 0°C. On additionne un excès d'acide métachloroperbenzoïque (0,37 g, 2,1 mmol) en trois fractions égales, à des intervalles de temps d'environ 20 mn. Après 2 h d'agitation, le mélange refroidi à -20°C, est lavé par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (0,18 g, 2,2 mmol dans 50 cm³ d'eau). La phase organique est séchée (sur tamis 4Å) puis évaporée sous vide. La poudre obtenue est placée sur colonne de silice. Un produit est élué par l'éther. Il cristallise dans ce solvant à -20°C (0,096 g, Rendement 41 %). Ces données spectroscopiques sont identiques à celles d'un échantillon authentique de 16 (cf. : p.176).

Mésyloxyamino-4 quinoléine 29 :

L'hydroxyamino-4 quinoléine 15 (0,1 g, 0,62 mmol) est mise en suspension dans de la pyridine (2 cm³). La solution est refroidie dans un bain de glace, puis on ajoute le chlorure d'acide méthanesulfonique en excès (0,15 cm³, 1,9 mmol). On observe la dissolution complète de l'hydroxylamine 15, la solution se colore en rouge. On laisse le mélange, une nuit à -20°C, puis la solution est versée dans de l'eau (10 cm³) refroidie dans un mélange glace-acétone, sous forte agitation.

Le précipité blanc formé est filtré, lavé deux fois à l'eau; il se décompose sous forme d'une résine orange. Cette résine est immédiatement solubilisée dans de l'acétate d'éthyle. Le solvant est séché sur sulfate de magnésium. L'ester méthanesulfonique 29 précipite après addition d'hexane (0,059 g, 40 % rendement).

La cristallisation s'opère dans le mélange acétate d'éthyle- -- hexane.

F = 123-124°C.

UV max (CHCl₃) = 345 (ε= 10700), 253 (ε= 7700) nm.

IR (Nujol) : 3360, 1615, 1585, 1510, 1330, 1165, 1065, 975, 885, 810, 765 cm⁻¹.

SM : m/e (intensité relative) = 238 (M⁺, 24), 160 (10), 159 (64), 145 (7), 144 (40), 131 (100), 117 (28), 116 (11).

RMN (CDCl₃) : δ = 8,10 (s large, 1H, N-H), 8,01 (m, 1H, C₅-H), 6,90-7,40 (m, 4H), 6,15 (d, 1H, J=7,7Hz, C₃-H), 3,20 (s, 3H, SO₂CH₃).

Le C₂-H apparaît sous forme d'un doublet centré à 7,01 ppm.

Analyse : C₁₀H₁₀N₂O₃S : Calc. % : C 50,41 H 4,23 N 11,76
Tr. % : 50,66 4,13 11,51

Iodure de méthyl-1 chloro-4 quinoléinium 32 :

La chloro-4 quinoléine 14 est chauffée dans l'iodure de méthyle à 40°C pendant 24 h. 32 précipite au fur et à mesure de sa formation. Après filtration, lavage à l'éther et séchage, on l'obtient sous forme d'une poudre jaune (rendement quantitatif).

F = 115-116°C.

SM : m/e = 163 ($M^+ - 15$).

RMN (CD_3OD) : δ = 9,34 (d, 1H, $J=6,05Hz$, C_2-H), 8,00-8,70 (m, 5H), 4,60 (s, 3H, CH_3).

Méthyl-1 hydroxyimino-4 dihydro-1,4 quinoléine 33 :

On chauffe un mélange de 32 (1,6 g, 5,3 mmol), de chlorhydrate d'hydroxylamine (3,7 g, 53,2 mmol) et de carbonate de potassium (5 g, 35,7 mmol) dans le méthanol (50 cm^3) à reflux pendant 3h. Après filtration du chlorure de potassium, le méthanol est évaporé. Le résidu est mis à agiter dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium refroidie dans un bain de glace. 33 précipite sous forme d'une poudre jaune. La cristallisation s'opère dans le méthanol (0,74 g, 80 % rendement).

F = 157-159°C.

UV max (EtOH) : 256 ($\epsilon= 21600$), 265 ($\epsilon= 21800$), 365 ($\epsilon= 21700$) nm.

IR (Nujol) : 1650, 1470, 1370, 1240, 1075, 1005, 910, 740 cm^{-1} .

SM : m/e (intensité relative) = 174 (M^+ , 100), 159 (11), 143 (49), 131 (8), 115 (11), 102 (6).

RMN (CD_3OD) : δ = 8,04 (m, 1H), 7,10-7,80 (m, 4H), 6,44 (d, 1H, $J=8Hz$, C_3-H), 3,62 (s, 3H, CH_3).

Le C_2-H apparait sous forme d'un doublet centré à 7,37 ppm.

Analyse : $C_{10}H_{10}N_2O$: Calc. % : C 68,95 H 5,79 N 16,08
Tr. % : 68,70 5,74 16,02

Méthyl-1 acétoxyimino-4 dihydro-1,4 quinoléine 11 :

L'oxime 33 (0,05 g, 0,3 mmol) est dissoute dans la diméthylformamide (1 cm^3) en présence d'imidazole (0,02 g, 0,3 mmol). On ajoute de l'anhydride acétique ($0,5\text{ cm}^3$) et on maintient l'agitation pendant 5h.

La solution est ensuite versée dans 6 cm³ d'eau saturée en bicarbonate de potassium et refroidie dans un mélange glace-acétone. 11 précipite dans le milieu (0,031 g, 48 % rendement).

F = 121-123°C.

UV max (EtOH) = 358 ($\epsilon = 9500$), 258 ($\epsilon = 6500$).

IR (Nujol) : 1730, 1635, 1610, 1580, 1410, 1000, 940, 750, 740 cm⁻¹.

SM : m/e (intensité relative) = 216 (M⁺, 26), 174 (100), 158 (14), 143 (45), 129 (3), 115 (6), 102 (2).

RMN (CDCl₃) : δ = 8,37 (m, 1H), 6,90-7,60 (m, 3H), 6,88 (d, 1H, J=7,8Hz, C₂-H), 6,23 (d, 1H, J=7,8Hz, C₃-H), 3,53 (s, 3H, N-CH₃), 2,19 (s, 3H, COCH₃).

Analyse : C₁₂H₁₂N₂O₂ : Calc. % : C 66,65 H 5,59 N 12,95
Tr. % : 66,55 5,63 13,11

Méthyl-1 mésyloxyimino-4 dihydro-1,4 quinoléine 34 :

Nous employons la méthode de SHOTTEN et BAUMAN. L'oxime 33 (0,1 g, 0,57 mmol) est solubilisée dans l'eau (50 cm³) refroidie dans un mélange glace-acétone. On ajuste le pH à 12 avec de la soude normale. Puis on ajoute le chlorure de mésyle en excès (0,1 cm³, 1,29 mmol). On maintient l'agitation jusqu'à disparition totale de l'oxime. Après filtration et séchage, le précipité blanc formé est cristallisé dans le méthanol (0,073 g, 51 % rendement).

F = 170-172°C.

UV max (CHCl₃) = 360 ($\epsilon = 15300$), 260 ($\epsilon = 10600$) nm.

IR (Nujol) : 4 bandes très intenses 1370, 1335, 1280, 1265 cm⁻¹.

SM : m/e = 252 (M⁺), 173, 158, 157, 143, 131, 128, 115, 101.

RMN (CDCl₃) : δ = 8,20 (m, 1H), 7,10-7,80 (m, 3H), 6,97 (d, 1H, J=8Hz, C₂-H), 6,25 (d, 1H, J=8Hz, C₃-H), 3,56 (s, 3H, N-CH₃), 3,16 (s, 3H, -SO₂-CH₃).

Analyse : C₁₁H₁₂N₂O₃S : Calc. % : C 52,37 H 4,79 N 11,10
Tr. % : 52,26 4,68 11,15

Chloro-7 hydroxyamino-4 quinoléine 43 :

43 est synthétisé selon la méthode décrite pour 15. Quand toute la dichloro-4,7 quinoléine 42 a réagi, le chlorure de potassium est éliminé par filtration, le filtrat est concentré sous vide puis versé dans de l'eau refroidie dans un bain de glace. On maintient une forte agitation pendant 1h. 43 précipite sous forme de poudre jaune. La cristallisation est effectuée dans l'acétate d'éthyle (rendement 93 %).

F = 145-147°C (Décomp.).

IR (Nujol) : 3300, 1640, 1610, 1560, 1340, 1195, 1115, 1060, 940, 925, 865, 845, 790 cm^{-1} .

SM : m/e (intensité relative) = 196 ($\text{M}^+ + 2$, 35), 194 (M^+ , 100), 180 (19), 178 (92), 164 (11), 163 (77), 151 (35), 142 (11), 129 (19), 128 (42), 122 (50), 119 (15), 116 (11).

RMN (DMSO d_6) : δ = 9,95 et 9,80 (2s, 1H chacun, NH et OH), 7,76 (d, 1H, $J=8,3\text{Hz}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 7,05 (s, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 6,80-7,05 (m, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$ et $\text{C}_6\text{-H}$), 6,00 (d, 1H, $J=7,7\text{Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$).

Analyse : $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{OCl}$: Calc. % : C 55,60 H 3,62 N 14,39
Tr. % : 55,57 3,50 14,21

Préparation des nitroso-4 quinoléines 7, 16 et 44 :

Nous avons utilisé la méthode décrite par ABRAMOVITCH (43) pour la réduction des hydroxylamines correspondantes par le carbonate d'argent sur célite.

- Préparation du carbonate d'argent sur célite (84) :

La célite purifiée (30 g) (lavage par le mélange méthanol-acide chlorhydrique 9:1 chaud, puis par l'eau jusqu'à neutralité et séchage à l'étuve) est additionnée à une solution aqueuse de nitrate d'argent (30 g dans 200 cm^3 d'eau). On laisse sous forte agitation puis on ajoute une solution de carbonate de sodium, $10\text{H}_2\text{O}$ (30 g dans 300 cm^3 d'eau). Après 10 mn d'agitation, on filtre la suspension, on la lave à l'eau et

on la sèche plusieurs heures à l'évaporateur rotatif à l'abri de la lumière.

- Mode opératoire :

L'hydroxylamine de départ est mise en suspension dans le chlorure de méthylène ou le chloroforme. On additionne alors, sous forte agitation le carbonate d'argent sur célite fraîchement préparé. L'agitation est maintenue pendant 4 à 5 h à l'obscurité, à température ambiante. La solution est ensuite filtrée sur célite et évaporée sous pression réduite et léger chauffage.

On récupère le dérivé nitrosé sous forme d'une poudre jaune propre en CCM (élution éther de pétrole-éther 1:1).

Dérivé nitrosé	Hydroxylamine de départ	Carbonate d'argent sur célite	Solvant	Rendement
<u>7</u>	<u>2</u> (0,08 g, 0,4 mmol)	0,8 g	CH ₂ Cl ₂ 200cm ³	50 %
<u>16</u>	<u>15</u> (0,5g , 2,5 mmol)	5 g	CHCl ₃ 250cm ³	60 %
<u>44</u>	<u>43</u> (0,4 g, 2,06 mmol)	2,9 g	CH ₂ Cl ₂ 500cm ³	63 %

- Caractéristiques spectroscopiques :

* N-oxyde de nitroso-4 quinoléine 7 :

F = 134°C (Litt. : 110°C (43)).

IR (KBr) : 1450, 1425, 1390, 1365, 1300, 1245, 1190, 1140, 985, 820, 760 cm⁻¹.

SM : m/e (intensité relative) = 174 (M⁺, 94), 158 (30), 157 (30), 144 (14), 129 (18), 128 (41), 116 (100), 101 (76).

RMN (CDCl₃) : δ = 9,85 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,40 (d, 1H, J=6,7Hz, C₂-H), 7,80-8,20 (m, 2H), 6,45 (d, 1H, J=6,7Hz, C₃-H).

* Nitroso-4 quinoléine 16 :

F = 82°C.

UV max (CHCl₃) : 242 (ε= 20140), 364 (ε= 8400) nm.

IR (CHCl₃) : 1620, 1595, 1560, 1480, 1460, 1355, 1140, 995 cm⁻¹.

SM : m/e (intensité relative) = 158 (M⁺, 76), 156 (51), 139 (47), 128 (100), 113 (11), 111 (31), 101 (59).

RMN (CDCl₃) : δ = 9,70 (m, 1H), 9,11 (d, 1H, J=4,2Hz, C₂-H), 7,50-8,50 (m, 3H), 6,10 (d, 1H, J=4,2Hz, C₃-H).

* Chloro-7 nitroso-4 quinoléine 44 :

F = 141-142°C (Décomp.).

IR (KBr) : 1610, 1595, 1490, 1420, 1350, 1310, 1270, 1245, 1190, 1150, 1090, 910, 880, 840, 810 cm⁻¹.

SM : m/e (intensité relative) = 194 (M⁺+2, 96), 192 (M⁺, 100), 164 (38), 162 (93), 149 (6), 137 (15), 135 (52), 127 (27), 100 (14), 99 (26).

RMN (CDCl₃) : δ = 9,63 (d, 1H, J=9Hz, C₅-H), 9,13 (d, 1H, J=4,7Hz, C₂-H), 8,31 (d, 1H, J=2,2Hz, C₈-H), 7,91 (dd, 1H, J=2,2 et 9Hz, C₆-H), 6,12 (d, 1H, J=4,7Hz, C₃-H).

Réactivité des nitroso-4 quinoléines 16 et 44 :

1. Réaction avec l'aniline : obtention de phénylazoquinoléines 45 et 46 :

- Mode opératoire :

La nitrosoquinoléine est mise en suspension dans de l'acide acétique. On ajoute ensuite l'aniline en excès, on laisse le mélange sous azote avec une agitation pendant 12h. On précipite les produits de réaction par addition d'eau. Le produit désiré est séparé par passage sur une colonne de silice (élution : éther de pétrole - éther 1:1). La cristallisation s'opère dans l'hexane.

Phénylazo-quinoléine	Dérivé nitrosé de départ	AcOH	Aniline	Rendement
<u>45</u>	<u>16</u> (0,06 g, 0,38 mmol)	3cm ³	0,15 cm ³	20 %
<u>46</u>	<u>44</u> (0,25 g, 1,29 mmol)	10cm ³	0,25 cm ³	25-30 %

- Caractéristiques spectroscopiques :

* (Phénylazo)-4 quinoléine 45 :

F = 63,5-64,5°C.

SM : m/e (intensité relative) = 233 (M⁺, 12), 128 (22),
105 (16), 101 (26).

RMN (CDCl₃) : δ = 9,00 (d, 1H, J=4,8Hz, C₂-H), 8,71 (m, 1H, C₅-H), 7,38-8,26 (m complexe dont un doublet centré à 7,41, J ≈ 5Hz, C₃-H).

Analyse : C₁₅H₁₁N₃ : Calc. % : C 77,23 H 4,75 N 18,01
Tr. % : 77,38 4,82 17,98

* Chloro-7 (phénylazo)-4 quinoléine 46 :

F = 117-118°C.

IR (Nujol) : 1605, 1345, 1155, 1085, 905, 815, 760, 680 cm⁻¹.

SM : m/e (intensité relative) = 269 (M⁺+ 2, 4), 267 (M⁺, 15), 164 (4), 162 (11), 137 (4), 135 (13), 127 (4), 105 (28), 99 (25).

RMN (CDCl₃) : δ = 8,95 (d, 1H, J=4,8Hz, C₂-H), 8,67 (d, 1H, J=9Hz, C₅-H), 7,90-8,20 (m, 3H, un doublet centré à 8,16, J=2,2Hz, C₈-H), 7,50-7,70 (m, 4H), 7,42 (d, 1H, J=4,8Hz, C₃-H).

Analyse : C₁₅H₁₀N₃Cl : Calc. % : C 67,29 H 3,76 N 15,69
Tr. % : 67,49 3,87 15,58.

2. Réaction avec le diméthyl-2,3 butadiène-1,3 : obtention de dihydro-3,6 oxazine-1,2 17 et 47 :

- Mode opératoire :

A une solution de dérivé nitrosé 16 ou 44 dans le chlorure de méthylène, on ajoute un large excès de diméthyl-2,3 butadiène-1,3. L'agitation est maintenue pendant 2h, à l'obscurité, sous azote, puis la solution est évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (élution : éther de pétrole - éther, 1:1). Le produit désiré est cristallisé dans l'hexane.

Produit de réaction	dérivé nitrosé	CH ₂ Cl ₂	butadiène	rendement
<u>17</u>	<u>16</u> (0,067 g, 0,43 mmol)	10 cm ³	0,5 cm ³ 4,4 mmol	71 %
<u>47</u>	<u>44</u> (0,2 g, 1,04 mmol)	70-80 cm ³	1 cm ³ ~9 mmol	56 %

- Propriétés spectroscopiques :

* Diméthyl-4,5 dihydro-3,6 (quinolyl-4)-1 oxazine-1,2 17

F = 100-101°C.

IR (Nujol) : 1590, 1565, 1505, 1426, 1305, 1225, 1095, 1065, 1050, 900 850, 765, 660 cm⁻¹.

SM : m/e (intensité relative) = 240 (M⁺, 66), 222 (74), 221 (58), 207 (38), 206 (15), 195 (6), 158 (27), 144 (17), 129 (20), 128 (100), 103 (14), 101 (46).

RMN (CDCl₃) : δ = 8,75 (d, 1H, J=4,9 Hz, C₂-H), 7,90-8,10 (m, 2H, C₅-H et C₈-H), 7,40-7,70 (m, 2H, C₆-H et C₇-H), 7,13 (d, 1H, J=4,9Hz, C₃-H), 4,36 (s, 2H, OCH₂-), 3,69 (s, 2H, N-CH₂), 1,65 (s, 6H, 2CH₃).

Analyse : $C_{15}H_{16}N_2O$: Calc. % : C 74,97 H 6,71 N 11,65
Tr. % : 74,84 6,97 11,56.

* [(Chloro-7 quinoly)-4]-1 dihydro-3,6 diméthyl-4,5
oxazine-1,2 47 :

F = 146,5-148°C.

IR (Nujol) : 1600, 1575, 1560, 1425, 1305, 1200, 1125, 1045, 1015,
870, 810 cm^{-1} .

SM : m/e (intensité relative) = 276 (M^+ + 2,8), 274 (M^+ , 28), 258 (34),
257 (39), 256 (100), 221 (27), 206 (18), 194 (6), 192 (11), 164 (10),
162 (32), 137 (6), 135 (20), 127 (14), 99 (55).

RMN ($CDCl_3$) : δ = 8,72 (d, 1H, $J=4,9Hz$, C_2-H), 8,00 (d, 1H, $J=2,2Hz$,
 C_8-H), 7,97 (d, 1H, $J=9Hz$, C_5-H), 7,36 (dd, $J=2,2$ et $9Hz$, C_6-H),
7,06 (d, 1H, $J=5Hz$, C_3-H), 4,33 (s, 2H, $O-CH_2-$), 3,66 (s, 2H, $N-CH_2-$),
1,62 (s, 6H, 2 CH_3-).

Analyse : $C_{15}H_{15}N_2OCl$: Calc. % : C 65,57 H 5,50 N 10,19
Tr. % : 65,50 5,53 10,17

E T U D E S D E R E A C T I V I T E

A. MODE OPERATOIRE :

1. Préparation des solvants :

* Hydrolyse :

En milieu acide, pour les $\text{pH} \leq 2$ nous avons utilisé des solutions diluées d'acide chlorhydrique.

Pour les pH compris entre 3 et 7, nous avons employé un tampon citrate-phosphate pour les composés 3 et 4 et une solution d'acétate de sodium pour le composé 5.

- Le tampon citrate-phosphate est préparé en neutralisant une solution d'acide citrique 0,1M avec une solution 0,2M de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, le mélange est dilué à 100 cm^3 .
- Pour l'hydrolyse de 5 nous avons employé une solution d'acide acétique 0,1M neutralisée avec de la soude 0,1M jusqu'au pH désiré.

En milieu basique, nous avons utilisé des solutions diluées de soude.

* Solvolyse :

Nous avons employé de l'eau bidistillée pour les mélanges acétone-eau ou éthanol-eau, du méthanol RPE CARLO ERBA, de l'éthanol RP pour analyse PROLABO, du trifluoro-2,2,2 éthanol (TFE) "Gold Label" ALDRICH et du *tert*-butanol pour analyse MERCK.

L'acétone "rectapur" PROLABO est laissée 24h sur permanganate de potassium, distillée, puis laissée sur carbonate de potassium anhydre et distillée juste au moment de l'utilisation.

2. Conditions de réaction :

On pèse des échantillons de 0,01 g de 3 (0,038 mmol) ou de 4 (0,039 mmol, sous forme de chlorhydrate) et on les dissout dans 10 cm³ de solvant approprié, on obtient ainsi des concentrations de l'ordre de 4×10^{-3} M.

Le dérivé monoacétylé 5 est préparé à partir d'un échantillon de 0,01 g de 3 (0,038 mmol). On solubilise 3 dans 0,2 cm³ de diméthylsulfoxyde et on ajoute $4,5 \times 10^{-3}$ cm³ de pipéridine (0,045 mmol). La solution devient jaune vif, après 2 à 3 mn, on la dilue par 10 cm³ de solvant. La concentration finale est de $3,7 \times 10^{-3}$ M en monoester 5. Le pourcentage de diméthylsulfoxyde dans le solvant n'excède pas 2 %.

Les réactions sont effectuées dans un bain thermostaté à 24°C, à l'abri de la lumière.

B. DETERMINATION DES CONSTANTES DE VITESSE :

La constante de vitesse k et le temps de demi-durée de vue $t_{1/2}$ sont déterminés en suivant la disparition du produit de départ par CLHP.

Le temps $t=0$ correspond à l'addition du solvant au produit étudié. Des échantillons de 4×10^{-3} cm³ (4 μ l) sont prélevés régulièrement et injectés sur la colonne de phase inverse, le temps t est donné au moment de l'injection. La réaction est suivie jusqu'à un taux de transformation supérieur à 90 %.

Dans les cas où nous avons observé des réactions de pseudo-premier ordre, la constante k est déterminée de deux façons :

- Graphiquement en traçant la variation du logarithme de la concentration en produit de départ en fonction du temps. On obtient une droite, le calcul de la pente donne directement la constante de vitesse k.

- Par calcul : un calcul statistique permet de déterminer les variables de l'équation $Y=Ae^{BX}$.

X : temps t

B : constante de vitesse k

A : ordonnée à l'origine = concentration initiale

Y : concentration au temps t.

Le calcul permet en outre de donner le coefficient de corrélation.

Le temps de demi-durée de vie ($t_{1/2}$) est calculé à partir de k d'après la relation

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0,693}{k}$$

RESULTATS

I. DERIVE MONOACETYLE 4 :

Conc. acide	k_{mn}^{-1}	$t_{1/2}$ mn	Coeff. corr.
12N	0,012	55	0,993
6N	0,009	78	0,997
3N	0,020	35	0,998
2N	0,039	17	0,995
1N	0,087	8	0,998

pH > 1 : $t_{1/2} < 1mn$

k : n.d.

II. DERIVE MONOACETYLE 5 :

* Hydrolyse :

Conc. acide	k_{mn}^{-1}	$t_{\frac{1}{2}mn}$	Coeff. corr.	pH	k_{mn}^{-1}	$t_{\frac{1}{2}mn}$
6N	0,032	21	0,998	4,6 et 7	n.d.	<1
	0,031	22	0,997			
3N	0,013	54	0,998	9	n.d.	<1
	0,014	49	0,999			
2N	0,0098	71	0,999	10 ^a	n.d.	35-50
	0,0097	71	0,997			
1N	0,006	113	0,998	13 ^a	n.d.	10
	0,0059	115	0,998			
10 ⁻¹ N	0,017	40	0,997			
	0,018	39	0,998			
10 ⁻² N ^b	0,11 ± 0,03	5-8	n.d.			

a : $t_{\frac{1}{2}}$ estimé en suivant la variation de la hauteur du pic de 5 en fonction du temps. Formation d'un précipité.

b : Réaction trop rapide . k estimé à partir de deux mesures par expérience.

* Solvolysse :

Solvant	k_{mn}^{-1}	$t_{\frac{1}{2}mn}$	Coeff. corr.	Solvant	k_{mn}^{-1}	$t_{\frac{1}{2}mn}$	Coeff. corr.
t-BuOH ^a	0,009	74	0,978	Me ₂ CO-H ₂ O			
EtOH	0,016	42	0,994		10	0,017	41
	0,011	60	0,995		0,016	42	0,999
MeOH	0,022	31	0,998	20	0,036	19	0,999
	0,020	33	0,994		0,031	22	0,999
EtOH- 20% H ₂ O	0,039	17	0,998	30	0,055	13	0,997
	0,047	15	0,999		0,051	13	0,999
TFE ^b	0,25	3	n.d.	40	0,074	9	0,998
	0,27	2	n.d.		0,073	9	0,999

a : variation de Ln[5] en fonction du temps non linéaire.

b : réaction trop rapide, $t_{\frac{1}{2}}$ estimé à partir de deux mesures par expérience.

III. DERIVE DIACETYLE 3 :

* Hydrolyse :

Conc. acide	k_{mn}^{-1}	$t_{\frac{1}{2}mn}$	Coeff. corr.	pH	k_{mn}^{-1}	$t_{\frac{1}{2}mn}$	Coeff. corr.
12N	0,096	8	n.d.	3	0,040	17	0,991
	0,063	11					
9N	0,032	21	0,998	4	0,029	24	0,998
	0,037	18	0,997				
6N	0,029	24	0,999	5	0,025	27	0,999
	0,023	30	0,979				
3N	0,045	15	0,991	7	0,10	7	0,998
	0,049	14	0,999				
2N	0,060	11	0,997	13	n.d.	<1	n.d.
	0,063	11	0,998				
1N	0,081	8	0,998				
	0,077	9	0,997				
	0,096	7	0,997				
$10^{-1}N$	0,093	7	0,999				
	0,097	7	0,999				
$10^{-2}N$	0,098	7	0,998				
	0,076	9	0,998				

* Solvolyse :

Solvent	k_{mn}^{-1}	t mn	Coeff. corr.
MeOH	0,012	552	0,997
	0,012	562	0,995
EtOH-H ₂ O 80:20	0,012	577	0,993
	0,014	481	0,989
TFE	0,010	68	0,999
	0,009	76	0,997

C. ETUDE DES PRODUITS DE REACTION :

Pour les réactions suivies par CLHP, les produits sont caractérisés par leur temps de rétention (t_R) et par le rapport R des densités optiques aux deux longueurs d'onde du détecteur. $R = DO_{254}/DO_{365}$.

Les rendements sont calculés à partir de solutions-étalons de concentrations connues par comparaison directe des hauteurs de pics.

Produit	Concentration moles/l	t_R	R	h_{254}^* (cm)	h_{365}^* (cm)
<u>2</u>	$1,4 \times 10^{-3}$	7mn10	1,5	5,5	18,5
<u>3</u>	$3,8 \times 10^{-3}$	10mn50	0,9	21	sat.
<u>4</u> , HCl ou <u>16</u>	$1,9 \times 10^{-3}$	12mn10	1,6	5,3	15,7
<u>5</u> A	$3,7 \times 10^{-3}$	7mn35	3,2		17,3
B		8mn	3,6		17,7
C		8mn10	1,8		8,6
<u>15</u>	$5,1 \times 10^{-3}$	6mn20	26	11	2,3
<u>13</u>	$5,2 \times 10^{-3}$	8mn	3,5	15,5-16	sat
<u>8</u>	$5,7 \times 10^{-3}$	7mn	10	11,8	5

Caractéristiques CLHP des produits de référence.

* Injection 4 μ l d'échantillon, sensibilité du détecteur : 1 à 254 nm, 0,2 à 365 nm.
Pour une sensibilité de 1, $DO = 0,04/cm$.

I. DERIVE MONOACETYLE 4 :

* Analyse de 4 par CLHP :

Une solution méthanolique de 4 donne un pic unique en CLHP dont les caractéristiques ($t_R=12mn10$, $R=1,6$) sont identiques à celles de la nitroso-4 quinoléine 16.

Structure du produit de décomposition :

Un échantillon de $0,5 \text{ cm}^3$ d'une solution méthanolique $4 \times 10^{-3} \text{ M}$ de 4 est injecté sur une cartouche de phase inverse C_{18} (Sep-pak C_{18} Cartridge Waters Associates). La phase est lavée une fois avec 2 cm^3 de mélange méthanol-eau pH 2,5 (10-90) puis avec 2 cm^3 de méthanol. La fraction méthanolique analysée en CLHP donne un pic correspondant à 16. La solution est aussi étudiée par CCM par comparaison avec un échantillon de synthèse (élution:éther).

Le méthanol est ensuite évaporé à sec et le résidu repris dans le chloroforme afin de déterminer le spectre d'absorption UV.

$\text{UV}_{\text{max}} (\text{CHCl}_3) = 242 \text{ et } 364 \text{ nm.}$

témoin 16 : $\text{UV}_{\text{max}} (\text{CHCl}_3) = 242 (\epsilon=20140), 364 (\epsilon= 8400) \text{ nm.}$

Pour distinguer 4 de son produit de décomposition 16 en CLHP nous avons utilisé deux manipulations complémentaires :

- extraction de 16 par le chlorure de méthylène ou l'éther, au fur et à mesure de sa formation.
- piègeage de 16 par réaction avec un diène (cf. p.179).

* Etude des produits de réaction :

1. Formation d'hydroxy-1 hydroxyimino-4 dihydro-1,4 quinoléine 2 dans l'acide chlorhydrique 12N :
acétylation in situ en 3 :

Une solution $4 \times 10^{-3} \text{ M}$ de 4 dans l'acide chlorhydrique 12N est laissée à température ambiante pendant 3h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite.

On ajoute à la poudre blanche obtenue, 2 cm^3 d'anhydride acétique. La solution est analysée par CLHP. On observe un seul pic, caractéristique du dérivé diacétylé 3 (t_R 10mn50, R=0,9).

2. Formation d'hydroxyamino-4 quinoléine 15 dans l'acide chlorhydrique 1N : acétylation en acétoxyamino-4 quinoléine 13 :

Le mélange réactionnel de 4 dans l'acide chlorhydrique 1N est évaporé à sec. Après 1h de réaction, le résidu est dissous dans 2 cm³ d'anhydride acétique et 2 cm³ de diméthylformamide. Le chromatogramme CLHP montre un seul pic ($t_R=8\text{mn}$, $R=3,5$) correspondant à 13. Le rendement calculé par rapport à la masse initiale de 4 est de 42 %.

3. Formation de nitroso-4 quinoléine 16 lors de l'hydrolyse à pH > 1 : réaction avec diméthyl-2,3 butadiène-1,3:

Le dérivé monoacétylé 4 (0,02 g, $7,8 \cdot 10^{-2}$ mmol) est dissous dans 20 cm³ de tampon (citrate-phosphate, pH 3,1, 5,3 et 7). On ajoute ensuite 50 cm³ d'éther afin d'extraire le dérivé nitrosé 16, qui est identifié en CCM par comparaison avec du produit de synthèse (élution éther ou éther de pétrole-éther 50:50).

Le diméthyl-2,3 butadiène-1,3 en large excès (0,1 cm³) est ensuite additionné aux phases étherées. Après 15 mn d'agitation, celles-ci sont séchées et évaporées.

a. Caractérisation en CCM par comparaison avec un échantillon authentique obtenu par action du diène sur le dérivé nitrosé 16 de synthèse (cf. p. 179) (élution éther ou éther de pétrole-éther 50:50).

b. Caractérisation par RMN.

Le mélange réactionnel provenant de l'hydrolyse à pH 3,1 est évaporé à sec. Le produit est cristallisé dans l'hexane.

RMN (CDCl₃) : $\delta = 8,70$ (d, 1H, $J=5,1\text{Hz}$, C₂-H), 8,00-8,15 (m, 2H, C₅-H et C₈-H), 7,40-7,80 (m, 2H, C₆-H et C₇-H), 7,10 (d, 1H, $J=5,1\text{Hz}$, C₃-H) 4,35 (s, 2H, O-CH₂-), 3,75 (s, 2H, N-CH₂-), 1,65 (s, 6H, 2CH₃).

4. Influence de la concentration en acide sur la composition du mélange réactionnel :

Conc. Acide	12N	6N	3N	2N	1N	10 ⁻¹ N	10 ⁻² N
<u>2</u>	100	86	76	59	16	2	0
<u>15</u>	0	6	18	35	51	58	31
<u>16</u>	0	0	0	0	0	9	66
% total	100	92	94	94	77	69	87

pH	3,1	5,3	7
<u>15</u>	25	22	15
<u>16</u>	76	83	67
% total	101	105	82

Précision estimée : $\pm 5\%$

Composition du mélange réactionnel en fin de réaction.

5. Milieu basique (pH > 13) : Etude par spectrométrie de masse :

Dès l'addition de soude 1N à une solution méthanolique de 4, il se forme un précipité rouge.

SM : m/e (intensité relative) = 300 (35), 284 (22), 282 (39), 271 (33)
149 (34), 144 (28), 142 (40), 141 (33), 128 (100), 115 (23).

6. Détermination de pK_a :

4 (0,010 g, $3,9 \times 10^{-2}$ mmol) est solubilisé dans 10 cm³ d'acide chlorhydrique dilué au pH désiré. Le spectre est enregistré immédiatement

après solubilisation. L'erreur provenant de chaque pesée ($\pm 10^{-3}$ g) empêche toute mesure quantitative de pK_a .

II. DERIVE MONOACETYLE 5 :

1. Formation d'hydroxy-1 hydroxyimino-4 dihydro-1,4 quinoléine 2 dans l'acide chlorhydrique 6N : étude par UV :

Le dérivé diacétylé 3 ($9,6 \cdot 10^{-3}$ g, $3,7 \cdot 10^{-2}$ mmol) est dissous dans $0,2 \text{ cm}^3$ de diméthylsulfoxyde. On ajoute $4 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^3$ de pipéridine puis on dilue par 10 cm^3 d'acide chlorhydrique 6N. La concentration finale est de $3,6 \cdot 10^{-3}$ M. Après 5h de réaction, un échantillon de $0,05 \text{ cm}^3$ est dilué dans la cuve par 2 cm^3 d'acide chlorhydrique 1N, la concentration dans la cuve est de $8,8 \cdot 10^{-5}$ M.

UV max (HCl 1N) = 232 ($\epsilon = 18600$), 342 ($\epsilon = 17000$).

référence 2 (79) : max (HCl 1N) = 232 ($\epsilon = 18000$), 345 ($\epsilon = 16500$).

2. Formation du N-oxyle de chloro-3 amino-4 quinoléine 19 dans l'acide chlorhydrique 0,1N : étude par UV :

On utilise le mode opératoire décrit ci-dessus, à partir de $9,4 \cdot 10^{-3}$ g ($3,6 \cdot 10^{-2}$ mmol) de 3. La réaction est faite dans l'acide chlorhydrique 0,1 N, pendant 5h. La solution est diluée dans le méthanol après neutralisation par la soude 0,1N.

UV max (MeOH) = 224 ($\epsilon = 30500$), 260 ($\epsilon = 16500$), 370 ($\epsilon = 10800$).

référence (61) : UV max (MeOH) = 223 ($\epsilon = 27600$), 260 ($\epsilon = 12300$), 372 ($\epsilon = 8750$).

3. Formation du N-oxyde d'amino-4 quinoléine 8 et du N-oxyde de chloro-3 amino-4 quinoléine 19 dans l'acide chlorhydrique 0,01N :

L'isolement et la caractérisation de ces deux produits sont décrits p. 196.

4. Analyse du précipité formé à $pH \geq 7$ par spectrométrie de masse :

pH 7 : SM : m/e (intensité relative) = 314 (7), 298 (10), 284 (15), 282 (100), 270 (11), 254 (7), 141 (11), 127 (16), 118 (4).

pH 10 : SM : m/e (intensité relative) = 332 (4,4), 316 (6), 314 (2), 300 (8), 298 (4), 284 (20), 282 (12), 271 (5), 255 (5), 167 (9), 160 (14), 158 (14), 149 (27), 145 (58), 144 (26), 142 (13), 129 (38), 128 (100), 117 (31), 114 (11).

pH 13 : SM : m/e (intensité relative) = 330 (1), 316 (4), 314 (1), 300 (17), 298 (4), 284 (85), 282 (26), 255 (23), 144 (17), 129 (80), 128 (100), 116 (17), 114 (14).

5. Formation du N-oxyde d'acétoxy-3 amino-4 quinoléine 25: influence de la nature du solvant sur la hauteur de pic observé en CLHP (étude dans le mélange acétone-eau):

Le pic correspondant à 25 possède les mêmes propriétés chromatographiques (temps de rétention 7mn35, R=3,2) que le pic 5_A, premier pic caractéristique de 5.

Afin de limiter l'erreur due à des différences de concentrations en produit de départ 5, nous avons mesuré la hauteur du pic en début de réaction (mesure de concentration initiale en 5) et en fin de réaction (mesure du pourcentage de 25).

Nous avons utilisé le rapport :

$$H = \frac{\text{hauteur en fin de réaction}}{\text{hauteur en début de réaction}}$$

comme indice de formation de 25.

% eau dans l'acétone	10	20	30	40
H	4,56	3	1,5	0,6
	4,28	3,3	1,4	0,7

6. Formation du N-oxyde d'hydroxy-3 acétamido-4 quinoléine 26 dans le tert-butanol :

Le diester 3 (0,126 g, 0,48 mmol) est solubilisé dans 1 cm³ de diméthylsulfoxyde. On ajoute ensuite la pipéridine (0,05 cm³, 0,5 mmol). Après 5mn de réaction, la solution est diluée avec 250 cm³ de *tert*-butanol et laissée reposer, sans agiter, pendant 20 h, à température ambiante et à l'obscurité. Après concentration du solvant, sous vide partiel, jusqu'à un volume de 30 cm³, 26 est précipité par addition d'un grand volume d'éther (0,05 g, 48 % rendement).

Ce produit très polaire se décompose lors de la purification.

UV max : H₂O pH 7 : 360 240 nm
 HCl 1N : 350 240 nm
 NaOH 1N : 395 251 nm.

IR (KBr) : 3250, 3000, 1655, 1490, 1365, 1345, 1270, 1210, 1170, 1125, 1075, 1000, 770, 660 cm⁻¹.

SM : m/e (intensité relative) = 218 (M⁺, 16), 202 (23), 184 (60), 176 (47), 160 (100), 143 (11), 132 (10), 131 (37), 130 (10), 129 (17), 115 (34).

RMN (DMSO d₆) : δ = 9,70 (s large, échangeable) 8,30-8,40 (m, 2H), 7,50-7,70 (m, 3H), 2,10 (s, 3H, COCH₃).

Le C₂-H apparait sous la forme d'un singulet à 8,34 ppm.

7. Détermination du pK_a :

Le monoester 5 est préparé à partir du diester 3 (0,01 g, $3,8 \times 10^{-2}$ mmol) par action de la pipéridine ($4,5 \times 10^{-3}$ cm³) dans le diméthylsulfoxyde (0,2 cm³). Ce mélange est ensuite dilué par 10 cm³ de diméthylsulfoxyde, on obtient ainsi la solution-mère utilisée pour l'étude UV.

Un échantillon de 0,02 cm³ (20 µl) de solution-mère est dilué, dans la cuve UV, par 2 cm³ de solvant à un pH déterminé. La concentration finale en 5 est de $3,7 \times 10^{-5}$ M.

8. Méthanolyse des composés modèles :

a. Méthyloxyamino-4 quinoléine 29 :

Obtention de deux produits :

* méthyloxy-3 amino-4 quinoléine 30 :

* méthoxy-3 amino-4 quinoléine 35 :

L'ester d'hydroxylamine 29 (1 g, 4,2 mmol) est chauffé à reflux dans le méthanol (600 cm³) pendant 45 h. Le solvant est ensuite évaporé et le mélange réactionnel est passé sur colonne de silice.

* La méthyloxy-3 amino-4 quinoléine 30 est éluée par l'acétate d'éthyle. Le solvant est concentré sous vide, le produit est précipité par addition d'hexane (0,36 g, rendement 36 %) puis cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-hexane.

F = 152°C.

IR (Nujol) : 3450, 3350, 3230, 1665, 1595, 1520, 1360, 1175, 1140, 985, 975, 880, 820, 755, 725, 665 cm⁻¹.

SM : m/e (intensité relative) = 238 (M⁺, 26), 160 (9), 159 (100), 131 (85), 116 (1), 104 (19).

RMN (CDCl₃) : δ = 8,54 (s, 1H, C₂-H), 8,00 (m, 1H, C₅-H), 7,30-7,80 (m, 3H, Ar-H), 5,11 (s, large; 2H, NH₂), 3,25 (s, 3H, SO₂CH₃).

Analyse : $C_{10}H_{10}N_2O_3S$: Calc. % : C 50,41 H 4,23 N 11,76
Tr. % : 50,51 4,36 11,69

* La méthoxy-3 amino-4 quinoléine 35 est éluee par le mélange chloroforme-éthanol-triéthylamine (90:10:1) (0,73 g, rendement 30 %).

F = 152-153°C.

IR (Nujol) : 3440, 3380, 3120, 1630, 1590, 1565, 1510, 1490, 1370, 1315, 1280, 1240, 1205, 1115, 1040, 905, 760 cm^{-1} .

SM : m/e (intensité relative) = 174 (M^+ , 71), 159 (76), 144 (2), 131 (100), 116 (11), 104 (25), 103 (20).

RMN (CD_3OD) : δ = 8,32 (s, 1H, C_2-H), 8,04 (m, 1H, C_5-H), 7,30-7,80 (m, 3H), 3,96 (s, 3H, OCH_3).

b. Méthyl-1 méthyloxyimino-4 dihydro-1,4 quinoléine 38 :

Obtention du méthane sulfonate de méthyl-1 amino-4 quinoléinium 36 :

38 (0,06 g, 0,2 mmol) est dissous dans le méthanol (15 cm^3) séché sur tamis et dégazé. La solution est chauffée pendant 24 h à 100°C. Le solvant est évaporé, l'huile résiduelle est triturée dans le chloroforme. Il se forme un précipité blanc qui est filtré et séché. Sa pureté est vérifiée par CLHP et CCM.

F = 197-199°C.

UV max : HCl 1N : 216, 230, 239, 330, 342 nm.

pH 7 : 216, 230, 239, 330, 342 nm.

NaOH 1N: Diminution des pics à 230 et 330 nm et apparition d'un pic à 360 nm.

IR (Nujol) : 2 bandes très larges vers 3400 et 2700, 1670, 1620, 1370, 1140, 1040, 840, 780 cm^{-1} .

RMN ($DMSO-d_6$) : δ = 8,98 (s, 2H échangeables), 8,46 (d, 2H), 7,60-8,00 (m, 3H), 6,75 (d, 1H, $J=7,5Hz$, C_3-H), 4,05 (s, 3H, N_1-CH_3), 2,27 (s, 3H, SO_2CH_3).

III. DERIVE DIACETYLE 3 :

1. Hydrolyse en milieu acide :

Conc. Ac.	12N	9N	6N	3N	1N
<u>4</u>	46	35	15	3	0
<u>5</u>	0	5	16	48	85

Influence de la concentration en acide sur les pourcentages des monoesters 4 et 5.

2. Méthanolyse acide : étude par RMN :

Le diester 3 (0,02 g, $7,7 \times 10^{-2}$ mmol) est dissous dans le deutério-méthanol (0,8 cm³). L'acide chlorhydrique deutérié (DCI 7N, 0,04 cm³, 0,28 mmol) est ajouté sous argon, le tube de RMN est placé dans la sonde stabilisée à + 30°C. Le temps t=0 correspond à l'addition de l'acide dans le tube.

t = 0 : $\delta = 9,00$ (d, 1H, J=8Hz, C₂-H), 8,50 (m, 1H), 7,90-8,40 (m, 3H, Ar-H), 7,15 (d, 1H, J=8Hz, C₃-H), 2,55 et 2,35 (2s, COCH₃).

t = 25 mn : $\delta = 9,00$ (d, 1H, C₂-H de 3), 8,90 (d), 8,70 (d), 8,50 (m, 1H, C₅-H ou C₈-H de 3) 7,80-8,90 (massif complexe), 7,15 (d, 1H, C₃-H de 3), 7,12 (d), 2,55 et 2,35 (2s, COCH₃ de 3), 2,50 et 2,32 (2 nouveaux singulets).

t = 30 mn : $\delta = 8,90$ (d), 8,70 (d), 7,80-8,50 (massif complexe), 7,10 (m, 2H), 2,50 et 2,32 (2s).

t = 45 mn : $\delta = 8,90$ (d, 1H, J=8Hz), 8,65 (d), 7,70-8,50 (massif complexe), 7,10 (d, 1H, J=8Hz), 7,05 (m), 2,32 (s, 3H, COCH₃).

t = 1h40 : $\delta = 8,65$ (d), 7,70-8,60 (massif complexe), 7,10 (m).

3. Hydrolyse à pH 2 dans l'acide chlorhydrique $10^{-2}N$:

Le diester 3 (0,05 g, 0,19 mmol) est mis en suspension dans l'acide chlorhydrique dilué pH 2. On maintient une forte agitation jusqu'à dissolution totale de 3. Le solvant est ensuite évaporé sous vide, avec un léger chauffage (40°C) et le résidu repris dans le méthanol. Les produits sont séparés par CCM préparative (élution : éthanol-1% NH_4OH) et extraits par le méthanol.

Nous avons pu isoler et caractériser :

a. Le N-oxyde de chloro-3 amino-4 quinoléine 19 :

SM : m/e (intensité relative) = 196 ($M^+ + 2$, 2), 194 (M^+ , 3), 180 (41), 178 (100), 143 (20), 142 (10), 131 (5), 129 (3), 116 (20).

RMN (DMSO d_6) : δ = 8,20-8,40 (m, 3H, un singulet à 8,40, C_2-H), 7,50-7,80 (m, 2H), 7,00 (s, 2H, NH_2).

UV max (MeOH) : 222, 260, 370 nm.

(Litt. (61) : UV max (MeOH) : 223 ($\epsilon = 27600$), 260 ($\epsilon = 12300$), 372 ($\epsilon = 8750$) nm .

b. Le N-oxyde d'amino-4 quinoléine 8 :

SM : m/e (intensité relative) = 178 (1,9), 160 (5), 144 (100), 131 (3), 129 (3), 117 (20).

UV max : H_2O : 357 nm

HCl 1N: 334, épaulement 346 nm.

(Litt. (31) : UV max (H_2O) : 357 , UV max (HCl) : 335, 346).

8 a été aussi identifié par comparaison avec des échantillons de synthèse (cf. p. 169) par CLHP et CCM.

4. Hydrolyse à pH 7 : étude par spectrométrie de masse:

L'addition de 3 dans un tampon pH 7 provoque l'apparition d'un précipité. Celui-ci est filtré, lavé à l'eau et analysé par spectrométrie de masse.

SM : m/e (intensité relative) (275°C) = 316 (13,5), 300 (11), 284 (8), 282 (5), 160 (13), 158 (16), 144 (70), 142 (22), 129 (37), 128 (62), 118 (70), 117 (70).

à plus haute température (375°C) on observe un pic m/e = 282 (100) avec une trace à 298 (5).

5. Hydrolyse en milieu basique :

a. Etude du précipité par spectrométrie de masse :

3 (0,03 g, 0,11 mmol) est dissous sous azote dans le méthanol (3 cm³). La solution est refroidie à 0°C puis on ajoute la soude N (1 cm³). L'agitation est maintenue 30 mn puis le précipité rouge formé est filtré, lavé au chloroforme et séché. Il représente 25 % de la masse initiale.

SM : m/e (intensité relative) = 330 (5), 316 (1), 314 (7), 300 (2), 298 (29), 284 (5), 282 (46), 254 (47), 242 (16), 226 (15), 144 (1), 141 (2), 128 (10), 127 (9), 114 (10), 102 (11), 100 (28).

b. Etude par RMN à basse température :

Une solution méthanolique de 3 (0,02 g, 7,69x10⁻² mmol de 3 dans 0,8 cm³ de méthanol deutérié) est congelée dans l'azote liquide. On ajoute la soude deutériée (NaOD 13N) (0,020 cm³, 0,26 mmol) sous argon, juste avant de placer le tube dans la sonde stabilisée à -70°C. On augmente la température par palier de 5°C.

-70 < T < -30°C : δ = 8,25 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,30-7,80 (m, 3H dont un doublet centré à 7,75, C₂-H), 6,25 (d, 1H, C₃-H), 2,15 (s, 3H, COCH₃).

-30 < T < -10°C : δ = 7,30-8,20 (m, 5H dont 2 multiplets à 8,20 et

8,10 et un doublet à 7,90, $J=7,5\text{Hz}$, $C_2\text{-H}$), 6,50 (d, 1H, $J=7,5\text{Hz}$, $C_3\text{-H}$).

Addition de DCl 7N en excès à la solution précédente :

$\delta = 8,60$ (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, $C_2\text{-H}$), 7,70-8,40 (m, 4H, Ar-H), 7,05 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, $C_3\text{-H}$).

6. Réaction dans les solvants organiques :

Caractéristiques CLHP des produits de réaction (68).

Produits	<u>27</u>			
	R=CH ₃	R=C ₂ H ₅	<u>37</u>	<u>16</u>
t _R	8mn	8mn40	6mn20	12mn10
R	3,7	4	1,3	1,6

7. Détermination de pK_a :

On prépare une solution-mère en solubilisant 3 (0,01 g, $3,84 \times 10^{-2}$ mmol) dans 10 cm³ de diméthylsulfoxyde.

Un échantillon de 0,02 cm³ (20 μ l) de cette solution est ensuite diluée dans 2 cm³ de solvant à pH déterminé.

La concentration finale de 3 est de $3,8 \times 10^{-5}$ M.

8. Réactions avec nucléophiles :

a. Etude par RMN :

Le dérivé diacétylé 3 (0,02 g, $7,7 \times 10^{-2}$ mmol) est solubilisé dans le solvant deutérié (CDCl₃ ou DMSO d₆, 0,6 cm³), on ajoute ensuite

10^{-2} cm^3 de nucléophile à la solution. La réaction s'effectue dans la sonde stabilisée à 30°C . Le tableau suivant donne les concentrations de chaque nucléophile.

THIOLS	propane-thiol	β -mercaptoéthanol	thiophénol
	$11,2 \times 10^{-2} \text{ mmol}$	$19,2 \times 10^{-2} \text{ mmol}$	$9,7 \times 10^{-2} \text{ mmol}$
AMINES	amino-3 propanol-1	amino-3 propane	diamino-1,3 propane
	$13,1 \times 10^{-2} \text{ mmol}$	$12,2 \times 10^{-2} \text{ mmol}$	$11,9 \times 10^{-2} \text{ mmol}$
	aniline		
	$10,9 \times 10^{-2} \text{ mmol}$		

Dans le diméthylsulfoxyde on observe la formation du dérivé monoacétylé 5 :

	$\text{C}_2\text{-H}$	$\text{C}_3\text{-H}$	$\text{C}_5\text{-H}$	Ar-H	COCH_3
Réaction avec thiols	7,1-7,7	6,05	8,04	7,1-7,7	2,16
avec amines	7,35	5,90	7,90	7-7,6	2,15

b. Isolement des produits de réaction :

Nous avons utilisé deux amines : l'exo, amino-2 norbornane et l'Acr- $\text{C}_3\text{-NH}_2$ *. On dissout 3 (0,057 g, 0,22 mmol) et le nucléophile en excès (0,44 mmol : 0,048 g pour l'exo, amino-2 norbornane et 0,138 g pour l'Acr- C_3NH_2) dans le chloroforme (10 cm^3).

On laisse les solutions 24 h sous atmosphère inerte (azote) puis le solvant est évaporé sous vide à 0°C . En ajoutant du méthanol au solide obtenu, on sépare une fraction insoluble qui est recueillie par filtration et séchée. Le filtrat est mis sur plaque préparative de silice



* Acr- $\text{C}_3\text{-NH}_2$: abréviation utilisée pour la N- (amino-3 propyl)-1 amino-9 chloro-6 méthoxy-2 acridine.

(élution par le mélange : méthanol-ammoniaque 1 %).

L'extraction des différents produits séparés par chromatographie se fait par le méthanol.

Identification des acétamides :

* Acr-C₃-NHCOCH₃ (0,061 g, 17 % rendement) :

F = 178°C.

IR (Nujol) : 1640 cm⁻¹ (C=O).

SM : m/e = 359 (M⁺), 285, 271, 257, 143, 215, 200.

RMN (CD₃OD) : δ = 7,20-8,30 (m, 6H), 4,05 (s, 3H, OCH₃) , 3,40-3,90 (2m, 4H), 2,05 (s, 3H, COCH₃), 1,9 (m).

* Exo, N-acétylamino-2 norbornane :

F = 140-141°C.

IR (Nujol) : 3280 (N-H), 1650 (C=O) cm⁻¹.

SM : m/e = 153 (M⁺, 110).

Bibliographie

1. J.A. MILLER, *Cancer Research*, (1970), 30, 559.
2. A. DIPPLE, R.C. MOSCHEL, W.R. HUDGINS, *Drug Metabolism Rev.*, (1982), 13, 249.
3. A. LOVELESS, *Nature*, (1969), 223, 206.
4. K.V. SHOOTER, R. HOWSE, R.K. MERRIFIELD, *Biochem. J.*, (1974), 137, 313.
5. R.C. MOSCHEL, W.R. HUDGINS, A. DIPPLE,
 - a. *J. Org. Chem.*, (1979), 44, 3324.
 - b. *J. Org. Chem.*, (1980), 45, 533.
6. A. DIPPLE, P. BROOKES, D.S. MACKINTOSH, M.P. RAYMAN, *Biochemistry*, (1971), 10, 4323.
7. R. SHAPIRO, S. J. SHIUEY, *J. Org. Chem.*, (1976), 41, 1597.
8. B. SINGER, *FEBS Letters*, (1976), 63, 85.
9. B. SINGER, *Biochemistry*, (1972), 11, 3939.
10. K.V. SHOOTER, R. HOWSE, S.A. SHAH, P.D. LAWLEY, *Biochem. J.*, (1974), 137, 303.
11. B. SINGER, *Nature* (1976), 264, 333.
12. D.E. HATHWAY, G.F. KOLAR, *Chem. Soc. Rev.*, (1980), 9, 241.
13. J.D. SCRIBNER, J.A. MILLER, E.C. MILLER, *Cancer Research*, (1970), 30, 1570.
14. J.D. SCRIBNER, N.K. NAIMY, *Cancer Research*, (1973), 33, 1159.
15. T. SAKURAI, S. YAMADA, H. INOUE, *Chem. Letters*, (1983), p. 975. et références citées dans l'article.
16. G. GALLIANI, B. RINDONE, *Nouv. J. Chim.*, (1983), 7, 151 et références citées dans l'article.
17. I.C. CALDER, M.J. CREEK, *Austral. J. Chem.* (1976), 29, 1801.
18. C.M. SCOTT, G.R. UNDERWOOD, R.B. KIRSCH, *Tetrahedron Letters*, (1984), 25, 499.

19. T. ISHIZAKI, Y. HASHIMOTO, K. SHUDO, T. OKAMOTO, *Tetrahedron Letters*, (1982), 23, 4055.
20. N.J.M. BIRDSALL, U. WOLCKE, T.C. LEE, G.B. BROWN, *Tetrahedron*, (1971), 27, 5969.
21. N.J.M. BIRDSALL, J.C. PARHAM, U. WOLCKE, G.B. BROWN, *Tetrahedron*, (1972), 28, 3.
22. J.C. PARHAM, M.A. TEMPLETON, *J. Org. Chem.*, (1982), 47, 652.
23. M.A. TEMPLETON, J.C. PARHAM, *J. Org. Chem.*, (1978), 43, 544.
24. J.C. PARHAM, M.A. TEMPLETON, *Cancer Research*, (1980), 40, 1475.
25. J.C. PARHAM, I. PULLMAN, G.B. BROWN, *Tetrahedron*, (1973), 29, 3329.
26. J.C. PARHAM, M.A. TEMPLETON, *Tetrahedron*, (1980), 36, 709.
27. P.G. GASSMAN, *Accounts Chem. Research*, (1970), 3, 26.
28. P.G. GASSMAN, G.D. HARTMAN, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1973), 95, 449.
29. G.P. FORD, J.D. SCRIBNER, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1981), 103, 4281.
30. G.D. HARTMAN, H.B. SCHLEGEL, *Chem.-Biol. Interact.*, (1981), 36, 319.
31. Y. KAWAZOE : "Carcinogenesis : a Comprehensive Survey", (T. SUGIMURA Ed.), Raven Press, (1981), vol. 6, p. 1.
32. T. OKABAYASHI, A. YOSHIMOTO, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, (1962), 10, 1221.
33. T. SUGIMURA, K. OKABE, M. NAGAO, *Cancer Research*, (1966), 26, 1717.
34. M. TADA, M. TADA, *Nature*, (1975), 255, 510.
35. Y. KAWAZOE, M. ARAKI, *Gann*, (1967), 58, 485.
36. M. ENOMOTO, K. SATO, E.C. MILLER, J.A. MILLER, *Life Science*, (1968), 7, 1025.
37. S. GALIEGUE, G. LECOCQ, M.H. LOUCHEUX-LEFEBVRE, *Biochim. Biophys. Acta*, (1980), 609, 383.
38. S. GALIEGUE, B. BAILLEUL, M.H. LOUCHEUX-LEFEBVRE, *European J. Cancer*, (1980), 16, 1283.
39. Y. KAWAZOE, O. OGAWA, *Tetrahedron*, (1980), 36, 2933.
40. B. BAILLEUL, *Thèse de 3° Cycle*, Lille (1979).

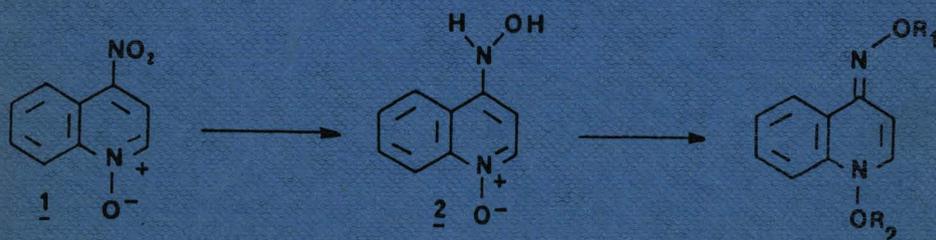
41. S. GALIEGUE-ZOUITINA, B. BAILLEUL, M.H. LOUCHEUX-LEFEBVRE, *Carcinogenesis*, (1983), 4, 249.
42. K. TAKAHASHI, Y. KAWAZOE, M. TADA, M. TADA, N. ITO, M. OKADA, *Gann*, (1978), 69, 499.
43. R.A. ABRAMOVITCH, E.M. SMITH, *J. Heterocyclic Chem.*, (1975), 12, 969.
44. M. TADA, M. TADA, *Chem.-Biol. Interact.*, (1971), 3, 225.
45. M. TADA, M. TADA, *Biochim. Biophys. Acta*, (1976), 454, 558.
46. Y. KAWAZOE, M. ARAKI, G.F. HUANG, T. OKAMOTO, M. TADA, M. TADA, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, (1975), 23, 3041.
47. B. BAILLEUL, S. GALIEGUE, M.H. LOUCHEUX-LEFEBVRE, *Cancer Research*, (1981), 41, 4559.
48. E. OCHIAI, H. MITARASHI, *Ann. Report. ITSUU Lab.*, (1963), 13, 19.
49. N.J.M. BIRDSALL, T.C. LEE, U. WOLCKE, *Tetrahedron*, (1971), 27, 5961.
50. S. CASTELLANO, R. KOSTELNICK, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1968), 90, 141.
51. L.M. JACKMAN, S. STERNHELL, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", second edition, Pergamon Press, (1969), p. 303.
52. H.O. HOUSE, D.T. MANNING, D.G. MELILLO, L.F. LEE, O.R. HAYNES, B.E. WILKES, *J. Org. Chem.*, (1976), 41, 855.
53. W.P. JENCKS, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1958), 80, 4581.
54. L.W. DEADY, *Synthetic Comm.*, (1977), 7, 509.
55. M. DEMEUNYNCK, N. TOHME, M.F. LHOMME, J. LHOMME, *J. Heterocyclic Chem.*, sous presse.
56. T. KOSUGE, M. YOKOTA, *Yakugaku Zasshi*, (1965), 85, 69.
57. T. KOSUGE, H. ZENDA, M. YOKOTA, H. SAWANISHI, Y. SUZUKI, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, (1969), 17, 2181.
58. T. KOSUGE, H. ZENDA, H. SAWANISHI, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, (1969), 17, 2389.
59. P.A.S. SMITH : "The Chemistry of Open-Chain Nitrogen Compounds", W.A. Benjamin Inc. New-York, Amsterdam (1966), Vol 2 , p. 31.

60. M. ARAKI, Y. KAWAZOE, C. NAGATA, Chem. and Pharm. Bull. (Japan), (1969), 17, 1344.
61. H. SAWANISHI, Y. KAMIYA, Chem. and Pharm. Bull. (Japan), (1975), 23, 2949.
62. B. IDDON, O. METH-COHN, E.F.V. SCRIVEN, H. SUSCHITZKY, P.T. GALLAGHER, Angew. Chem., Internat. Edn., (1979), 18, 900.
63. a : A.R. KATRITZKY, J.M. LAGOWSKI, "Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides", (A.T. BLOMQUIST Ed.), Academic Press, London, N.Y., (1971), p. 150 ; b : ibid. p. 231.
64. T.W. BENTLEY, G.E. CARTER, J. Amer. Chem. Soc., (1982), 104, 5741.
65. F.L. SCHADT, T.W. BENTLEY, P.v.R. SCHLEYER, J. Amer. Chem. Soc., (1976), 98, 7667.
66. E. GRUNWALD, S. WINSTEIN, J. Amer. Chem. Soc., (1948), 70, 846.
67. a : T.W. BENTLEY, P.v.R. SCHLEYER : "Advances in Physical Organic Chemistry", (V. GOLD, D. BETHELL Eds.), Academic Press, (1977), vol. 14, p. 1 et suivantes ; b : ibid., p. 38.
68. N. TOHME, Thèse de 3° Cycle, Lille, (1983).
69. G.T. TISUE, M. GRASSMANN, W. LWOWSKI, Tetrahedron, (1968), 24, 999.
70. D. GUTSCHKE, A. HEESING, U. HEUSCHKEL, Tetrahedron Letters, (1979), p. 1363.
71. U. GESSNER, A. HEESING, L. KELLER, W. KLEINE HOMANN, Chem. Ber., (1982), 115, 2865.
72. G. GALLIANI, B. RINDONE. Nouv. J. Chim., (1983), 7, 151.
73. S. PRABHAKAR, A.M. LOBO, M.M. MARQUES, Tetrahedron Letters, (1982), 23, 1381.
74. M. HAMANA, K. FUNAKOSHI, Yakugaku Zasshi, (1964), 84, 42 ; CA, (1969), 70, 354.
75. B. BAILLEUL, S. GALIEGUE, M. DEMEUNYNCK, M.F. LHOMME, J. LHOMME, M.H. LOUCHEUX-LEFEBVRE, Chem.-Biol. Interact., (1983), 43, 87.
76. J.P. FREEMAN, J. Amer. Chem. Soc., (1958), 80, 5954.

77. P.G. GASSMAN, J.E. GRANRUD, J. Amer. Chem. Soc., (1984), 106, 1498.
78. R. OKAZAKI, N. INAMOTO, J. Chem. Soc. (B), (1970), p. 1583.
79. E. OCHIAI, A. OHTA, H. NOMURA, Chem. and Pharm. Bull. (Japan), (1957), 5, 310.
80. H. SISLER, N.K. KOTIA, R.J. HIGHSMITH, J. Org. Chem., (1970), 35, 1742.
81. C.R. HAUSER, G.A. REYNOLDS, J. Org. Chem., (1950), 15, 1224.
82. O. OGAWA, Y. KAWAZOE, H. SAWANISHI, Chem. and Pharm. Bull. (Japan), (1980), 28, 3029.
83. K. SATO, T. SAITO, M. ENOMOTO, Japan, J. Exp. Med., (1970), 40, 475.
84. M. FIESER, R.L. DANHEISER, W. ROUSH : "Reagents for Organic Synthesis" (FIESER-FIESER Eds), J. Wiley and Sons, (1969), vol. 2, p. 363.



Le N-oxyde de nitro-4 quinoléine 1 est une substance connue pour ses propriétés cancérigènes. Comme la grande majorité des cancérigènes il est transformé par les systèmes enzymatiques en espèces réactives susceptibles de réagir avec les nucléophiles cellulaires.



Dans un premier temps nous avons mis au point des méthodes de préparation sélective des différents esters, puis nous avons étudié leur réactivité. Nous avons été amené à faire des études cinétiques de solvolysse des différents composés.

Cette étude nous a permis de proposer des mécanismes qui rendent compte de tous les produits présentant un intérêt pour l'étude de la cancérogénèse chimique par le N-oxyde de nitro-4 quinoléine 1.

MOTS CLEFS : QUINOLEINE DERIVE - HYDROXYLAMINE - OXIME - ESTERS - NITRENIUM COMPOSE - MECANISME DE REACTION - SOLVOLYSE - CINETIQUE - CARCINOGENE ULTIME.