



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie organique

Par :

Melle BENTOUMI Marwa

Sur le thème

Synthèse d'Hétérocycle Azotés

Soutenu publiquement le 20 juin 2022 à Tlemcen devant le jury composé de :

<i>Mr. HASSAINE Ridha</i>	<i>Centre de recherche CRAPC</i>	<i>Président</i>
<i>Mr. MOSTEFA -KARA Bachir</i>	<i>Université de Tlemcen</i>	<i>Encadrant</i>
<i>Mme. BENMEDDAH Amel</i>	<i>Université de Sidi Bel Abbes</i>	<i>Examinatrice</i>
<i>Mr. DATOUSSAID Yazid</i>	<i>E.S.S.A .Tlemcen</i>	<i>Examineur</i>

Année Universitaire : 2020 ~ 2021

Dédicaces

A mes parents

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance.

Vous avez fait plus que les parents puissent faire pour que leurs enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserve tous les deux et vous accordent santé, longue vie et bonheur.

*A mes deux chers frères **SARRA & IMED E-DDINE***

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

*A mes nièces **YASMINE & TESNIME**, mes plus grands sourires j'espère que la vie lui réserve le meilleur.*

A tous les membres de ma famille, petits et grands

*A mon beau-frère **Fethi MAHI***

Pour son soutien moral et ses conseils précieux tout au long mes étude

A mon fiancé

Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur ainsi que tous les membres de la famille.

À tous ceux qui me sont chers.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affectio

Remerciements

Ce Travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) de l'Université de Tlemcen.

*Je voudrais tout d'abord adresser toute ma gratitude à monsieur le Professeur **MOSTEFA-KARA Bachir**, pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail, Je le remercie infiniment pour sa patience, ses remarques et conseils, sa bienveillance et ses commentaires qui ont enrichi mon travail expérimental ainsi que ma rédaction.*

*J'exprime mes profonds remerciements à monsieur le Professeur **ZIANI-CHERIF Chewki**, pour ses conseils et sa gentillesse, je le remercie aussi et infiniment pour les analyses RMN.*

*J'exprime mes profonds remerciements à Monsieur le Directeur du laboratoire (LCSCO) le Professeur **CHOUKCHOU-BRAHAM Nouredine**, pour m'avoir acceptée dans le Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique de l'Université de Tlemcen*

*Je tiens à exprimer mes vifs remerciements envers ma tuteurasse Melle **CHEBIEBE Assia** doctorante en chimie à la faculté des Sciences – département de chimie à l'université de TLEMEN, pour sa disponibilité, sa gentillesse, ses orientations et les conseils qu'elle m'a généreusement prodigués.*

*J'adresse aussi mes remerciements à Melle **MEDJAHED Nassima** doctorante en chimie à la faculté des Sciences – département de chimie à l'université de TLEMEN, pour son aide et contributions et sa patience durant la réalisation de ce travail.*

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde gratitude

*Je voudrais également remercier Mr. **HASSAINE Ridha** Maître de recherche A au Centre de recherche CRAPC, de présider le jury de ce travail. Qu'il veuille accepter mon profond respect et mon immense estime.*

*J'associe à ces remerciements madame Mme. **BENMEDDAH Amel** Maître de conférences à l'université de Sidi Bel Abbes et Mr. **DATOUSSAID Yazid** Maître de conférences à E.S.S.A Tlemcen de faire partie du jury de ce travail. Qu'ils trouvent ici l'expression de mes sentiments les plus distingués.*

*Je suis particulièrement reconnaissante à Mademoiselle **MOKRI Fatima** pour les analyses IR et sa patience tout le long de la réalisation de ce mémoire.*

*J'exprime ma profonde reconnaissance à tous mes enseignants à la faculté des sciences –
département de chimie à l'université ABOU-BEKR BELKAID – TLEMCEN*

*J'adresse finalement mes remerciements les plus sincères à tous mes collègues et aux
membres de laboratoire (LCSCO), J'ai eu beaucoup de plaisir en travaillant avec eux.*

Sommaire

Liste des abréviations	
sommaire des figures et schéma	
Introduction générale	01
Chapitre I: Etude bibliographique	
I.1. Hétérocycle Quinoléine, Dihydroquinoléine et Quinolone	03
I.1.1. Les Quinoléines	03
I.1.2. Les Dihydroquinoléines	04
I.1.3. Les Quinolones	04
I.2. Méthodes de synthèse des dérivés de la Quinoléine	05
1. Synthèse de Povarov:	07
2. Synthèse de Gould-Jacobs:	07
3. Synthèse de Doebner- Miller:	08
4. Synthèse de Doebner:	09
5. Synthèse de Conrad-Limpach:	10
6. Synthèse de Friedlander et Pfitzinger:	11
I.3. Intérêt biologique et chimique des dérivés de la quinoléine:	12
1. Activité anti cancéreuse	12
2. Activité anti bactérienne	13
3. Activité anti-inflammatoire	13
4. Activité cardiovasculaire	13
5. Activité analgésique	13
Chapitre II: Résultats et Discussions	
II.1. Synthèse de Quinoléine par la méthode de Doebner:	16
a°/ Préparation de l'acide 2-méthylquinoline-4-Carboxylique	17
b°/ Préparation de l'acide 2-Arylquinoline-4-Carboxylique	19

Sommaire

II.2. Synthèse de Quinoléine par la méthode de Pfitzenger:	24
Chapitre III: Matériel et méthodes	
Matériel et méthodes	26
III.1. Préparation d'imines:	27
III.2. Préparation de quinoléine par la méthode de Doebner:	28
1°/Préparation de l'Acide 2-méthylquinoline-4-Carboxylique	28
2°/ Préparation des acide 2-Arylquinoline-4-Carboxylique:	29
a) A partir d'Imines (Imines + acide pyruvique)	29
b) A partir de cétones α,β -insaturées (Cétones α,β -insaturées + amine):	30
c) Réaction multi composantes:	31
III.3. Préparation de quinoléine par la méthode de Pfitzinger:	34
Conclusion générale et perspectives	38
Références bibliographiques	
Annexes	

Abréviation

Rf: rapport frontal

Ar: Aryle

R: alkyle

Me: méthyle

EtOH: éthanol

AcOEt: acétate d'éthyle

DMSO: diméthylsulfoxyde

CCM: chromatographie sur couche mince

IR: infrarouge

RMN: résonance magnétique nucléaire

t.amb: Température ambiante

M.W: micro-ondes

g: Gramme

ml: Millilitre

°C: Degré Celsius

%: Pourcentage

M.M: Masse molaire

Rdt: Rendement

Tf: Température de fusion

APTS: Acide paratoluènesulfonique

KOH: Hydroxyde de potassium

H₂SO₄: Acide sulfurique

HCl: Acide chlorhydrique

H₂O: eau

CH₃COOH: Acide acétique

Eq: équivalent

OX: oxydation

Introduction générale:

Figure 1: Structure de la quinoléine	01
--------------------------------------	----

Chapitre I: Etude bibliographique

Figure 1: Structure de la quinoléine	03
--------------------------------------	----

Figure 2: Quinine	03
-------------------	----

Figure 3: Structure de dihydroquinoléine	04
--	----

Figure 4: Structure de quinolone	05
----------------------------------	----

Figure 5: Synthèse de dérivé de quinoléine à partir d'arylamine	06
---	----

Figure 6: Synthèse de dérivé de quinoléine à partir de carbonyle aromatique ortho aminé	06
---	----

Schéma 1: Synthèse de Povarov	07
-------------------------------	----

Schéma 2: Mécanisme proposé pour le synthèse de Povarov	07
---	----

Schéma 3: Synthèse de Gould Jacobs	08
------------------------------------	----

Schéma 4: Mécanisme proposé pour le synthèse de Gould Jacobs	08
--	----

Schéma 5: Synthèse de Doebner Von Miller	09
--	----

Schéma 6: Mécanisme proposé pour le synthèse de Doebner Von Miller	09
--	----

Schéma 7: Synthèse de Doebner	10
-------------------------------	----

Schéma 8: Synthèse de dérivé de quinoléine à partir la réaction de Conrad Limpach	10
---	----

Schéma 9: Mécanisme proposé pour la réaction de Conrad Limpach	11
--	----

Schéma 10: Synthèse de dérivé de quinoléine à partir la réaction de Friendlander	11
--	----

Schéma 11: Réaction de Pfitzinger	12
-----------------------------------	----

Tableau 1: exemples des activités des dérivés de la quinoléine.	12
---	----

Chapitre II : Résultats et Discussions

Schéma 1: Réaction de Doebner	16
-------------------------------	----

Schéma 2: Synthèse de l'acide 2-méthylquinoléine-4-Carboxylique	17
---	----

Schéma 3: Mécanisme proposé pour la synthèse de l'acide 2-méthylquinoléine-4Carboxylique	18
--	----

Sommaire des figures et schémas

Schéma 4: Mécanisme que nous proposé pour le synthèse de l'acide 2-méthylquinoléine-4-Carboxylique	19
Schéma 5: Réaction de Doebner	20
Schéma 6: Synthèse de l'acide 2-arylquinoléine-4-Carboxylique selon voie A	20
Schéma 7: Synthèse de l'acide 2-arylquinoléine-4-Carboxylique selon voie B	21
Schéma 8: Synthèse de l'acide 2-thiophenequinoléine-4-Carboxylique selon voie A	21
Schéma 9: Synthèse de l'acide 2-thiophenequinoléine-4-Carboxylique selon voie B	22
Schéma 10: Mécanisme proposé pour le synthèse de l'acide 2-arylquinoléine-4-Carboxylique	23
Schéma 11: Réaction de Pfitzinger	24
Schéma 12: Mécanisme de la réaction de Pfitzinger	24
Chapitre III : Matériel et méthodes	
Schéma 1: Synthèse d'un imine	27
Schéma 2: Synthèse de l'acide 2-méthylquinoléine-4-Carboxylique	28
Schéma 3: Synthèse de l'acide 2-thiophenequinoléine-4-Carboxylique à partir d'imine	29
Schéma 4: Synthèse de l'acide 2-phénylquinoléine-4-Carboxylique	30
Schéma 5: Synthèse de l'acide 2-thiophenequinoléine-4-Carboxylique à partir de cétone α,β -insaturée	30
Schéma 6: Synthèse de l'acide 2-(4-chlorophényle)quinoléine-4-Carboxylique selon méthode A	31
Schéma 7: Synthèse de l'acide 2-(4-chlorophényle)quinoléine-4-Carboxylique selon méthode B	32
Schéma 8: Synthèse de l'acide 2-(4-chlorophényle)quinoléine-4-Carboxylique selon MéthodeC	33
Schéma 9: Synthèse de l'acide 2-méthylquinoléine-4-Carboxylique selon Pfitzinger	34

Introduction générale

Le rôle des composés hétérocycliques est devenu de plus en plus important ces dernières années particulièrement dans la conception de nouveaux composés dont les applications peuvent être aussi bien dans le domaine médical et/ou thérapeutique (vitamines, hormones, antibiotiques, anti-tumoraux...), que technique et technologique (inhibiteurs de corrosion, colorants, agents stabilisants...)[1].

On notera que beaucoup de composés organiques décrits dans la littérature sont des hétérocycles [2].

Les structures hétérocycliques, libre ou associées, surtout azotées, se retrouvent dans de nombreuses substances naturelles d'origine végétale (Alcaloïdes, ...) ou animale (Acides nucléiques...) [1].

Les hétérocycles benzo et qui comporte un atome d'azote comme le benzimidazole l'indole ou la quinoléine ont retenu notre attention. Ils constituent une classe importante d'hétérocycles azotés. Ils présentent diverses activités biologiques et jouent ainsi un rôle incontournable dans la chimie médicale.

L'intérêt biologique du noyau quinoléine a été largement démontré depuis des années et reste d'actualité. La Quinoléine et ses dérivés restent un motif hétérocyclique bioactifs privilégiés utilisés avec succès dans la pratique clinique d'un nombre considérable de maladies, comme le cancer, d'allergie, Maladie inflammatoire, Les infections bactériennes maladies cryptogamiques comme le mildiou, l'oïdium, les moisissures, hypertensifs, tuberculeux, les parasitaires [3], [4].

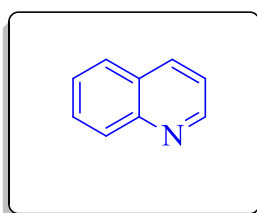


Figure 1: Structure de la quinoléine

Dans ce mémoire, nous tenterons:

- Dans un premier temps, de récapituler les différentes méthodes de synthèse des hétérocycles Quinoléique et de leurs dérivés (dihydroquinoléine et quinolone). Nous tâcherons de comprendre et d'initier une discussion sur les différents mécanismes afférents à chaque méthode.
- Dans une deuxième étape, nous avons essayé, en fonction des moyens disponibles, de mettre en œuvre expérimentalement, quelques méthodes d'obtention de l'hétérocycle quinoléique diversément substitué. Nous utiliserons pour cela certains concepts de la chimie verte (réaction sans solvant, réaction « one pot », réaction multi composants, .).

Chapitre I

Etude bibliographique

Les composés hétérocycliques possédant des cycles quinoléines sont largement décrits dans la littérature [5],[6], que ce soit d'un point de vue synthèses que d'un point de vue applications thérapeutiques.

Les quinoléines multifonctionnelles continuent de susciter l'intérêt d'un nombre de chercheurs, en particulier ceux qui travaillent sur la découverte et le développement de nouveaux médicaments [7].

I.1. Hétérocycle Quinoléine, Dihydroquinoléine et Quinolone:

I.1.1. Les Quinoléines:

La quinoléine, également connue sous le nom de leucoline, 1-azanaphtalène, 1-benzazine, benzopyridine, appartient à la famille des alcaloïdes, c'est un composé aromatique hétérocyclique, Il contient un cycle pyridine et Cycle benzénique, fusionné à 2 carbones adjacents, Il a une formule moléculaire de C_9H_7N et son poids moléculaire est de 129.16g/mol, En raison de la stabilité chimique de cette famille de molécule elle est souvent utilisée comme solvant pour les produits qui ont une température d'ébullition élevé (point d'ébullition 237 °C) [9], [8] (Figure 1).

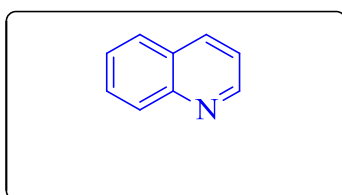


Figure 1: Structure de la quinoléine

La quinoléine se présente sous forme d'un liquide incolore doué de propriétés basique Elle a été isolée pour la première fois en 1834 par Friedlieb par distillation de goudron de houille [9].

On retrouve cet hétérocycle dans la quinine (figure 2), extraite des feuilles de quinquina (ou (Cinchona officinalis) ; arbuste originaire d'Amérique du Sud) été utilisée depuis longtemps et reste a ce jour dans le traitement du paludisme. De nombreuses synthèses ont été développées pour améliorer l'efficacité de la quinine et pour trouver d'autres usages médicaux [10], [37].

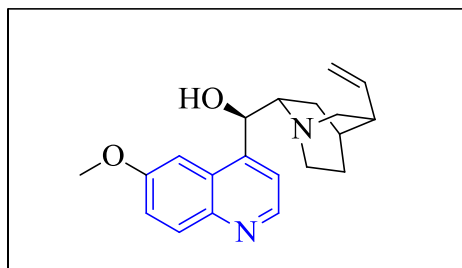


Figure 2: Quinine

Il est à noter que les quinoléines et leurs dérivés possèdent, au sein de leur structure plusieurs sites actifs [11].

I.1.2. Les Dihydroquinoléines:

Ceux sont des dérivés dihydrogénés de la quinoléine et qui peuvent être sous deux formes: 1,2 et 1,4 (figure 3). On les retrouve dans de nombreux produits naturels ou De synthèse biologiquement actifs.

Les 1,2-dihydroquinoléines ont fait l'objet d'une attention particulière à cause de leurs nombreuses applications comme produits pharmaceutiques et agrochimiques, ainsi que leur utilisation comme intermédiaires dans la synthèse d'autres hétérocycles [12].

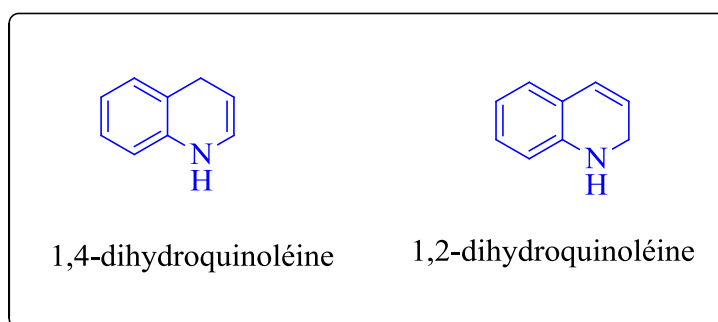


Figure 3: Structures de dihydroquinoléine

I.1.3. Les Quinolones:

Appelés aussi hydroxy quinoléines sont considérés comme "blocs de construction privilégiés" avec des voies synthétiques simples et flexibles qui permettent une production de grandes bibliothèques de molécules bioactives. En raison de leur diversité, de leurs propriétés thérapeutiques et similitudes avec des cibles spécifiques, ils sont considérés comme un groupement central pour construire des bibliothèques chimiques avec potentiel de bio activité prometteur.

La première découverte de la quinolone, était le résultat d'un heureux hasard. Leshner et al (1962) ont découvert le premier dérivé de quinolone comme impureté dans la fabrication chimique d'un lot d'antipaludique chloroquine. Depuis plus de 10 000 dérivés de quinolone ont été breveté ou publié ce qui explique l'énorme progrès connu pour la compréhension des mécanismes d'action moléculaires à l'origine des différentes actions pharmacologiques de ce médicament privilégié [13].

Les Quinolones sont des antibiotiques bactéricides rapides, connus depuis plus de 40 ans, à spectre antibactérien large et ils sont recommandés dans de nombreuses infections. Ces molécules décrites par voie orale présentent une très bonne biodisponibilité.

Cependant, du fait de leur utilisation importante, les quinolones sont utiliser raisonnablement afin de prévenir l'émergence de souches résistantes. Cette classe est

susceptible par ailleurs d'entraîner des effets secondaires plus ou moins graves (tendinopathie troubles neuropsychiques...)[14].

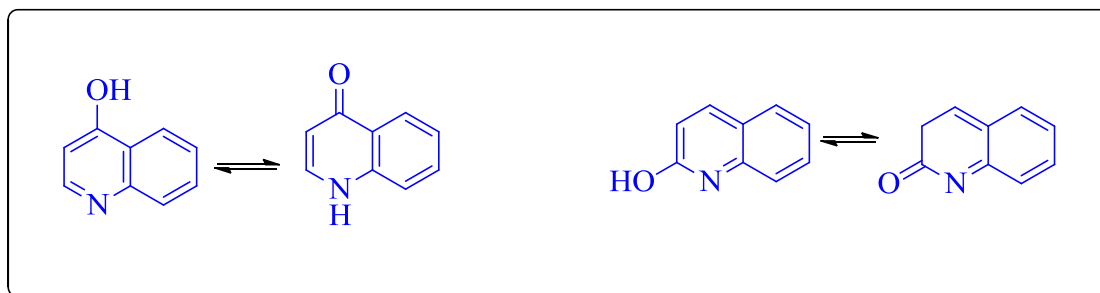


Figure 4: Structure de quinolone

I.2. Méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine:

Différentes méthodes de préparation des dérivés quinoléiques sont décrites dans la littérature [15].

La plupart se font à partir d'arylamines (Figure 5), mais l'Isatine a aussi été utilisée comme produit de départ (Figure 6).

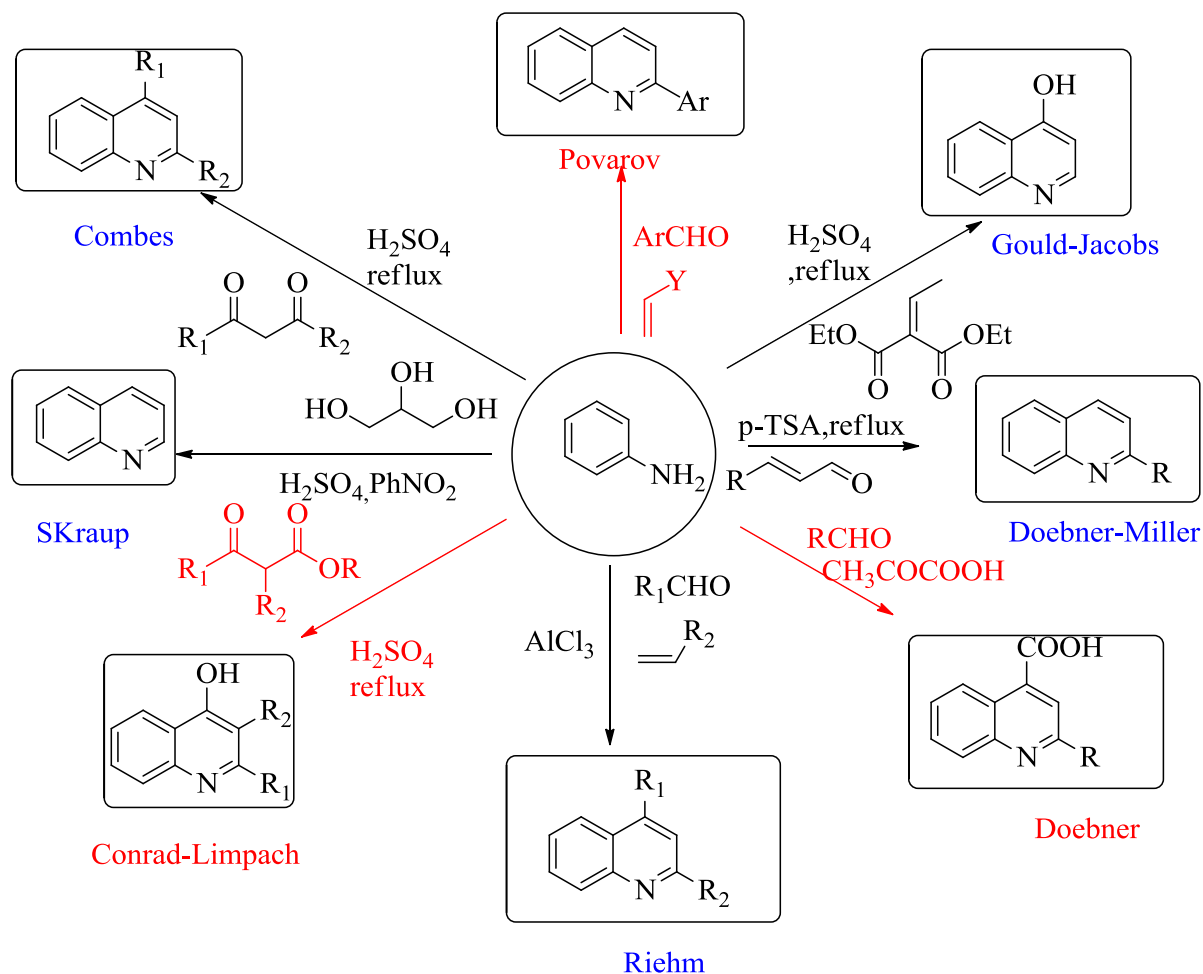


Figure 5 : Synthèse de dérivé de quinoléine à partir d'arylamines

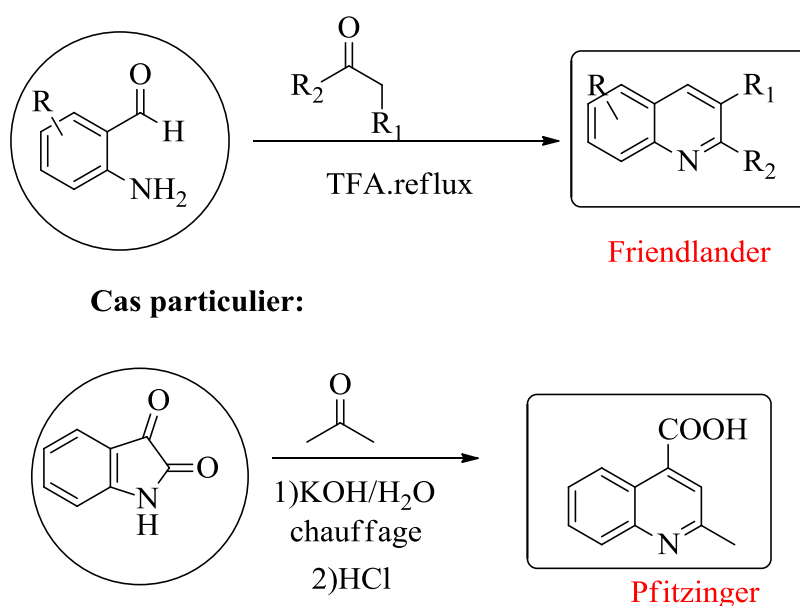


Figure 6: Synthèse de dérivé quinoléine à partir de carbonyle aromatique ortho aminé

Nous décrivons dans cette partie, les méthodes qui ont retenu notre attention.

1. Synthèse de Povarov:

La réaction de Povarov est un exemple bien connu de synthèse d'aza-hétérocycle via une réaction multi composantes (MCR). La réaction de Povarov se déroule selon une réaction de cycloaddition de Diels – Alder à demande d'électrons inverse d'une arylamine, d'un aldéhyde et d'un alcène activé pour former des tétrahydroquinoléines qui s'oxydent en quinoléines (schéma 1)[15].

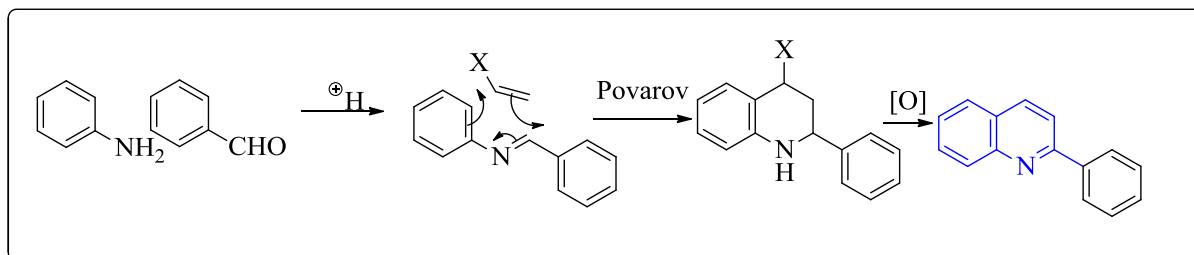


Schéma 1: Synthèse de Povarov

Mécanisme proposé: (schéma 2)

Au début il y a condensation entre l'aniline et les aldéhydes aromatiques, pour former une imine aromatique (2-azadiène) qui réagit avec des oléfines riches en électrons, en présence d'acide de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) comme catalyseur, pour donner des 1,2,3,4-tétrahydroquinoléines qui s'oxydent « in situ » pour donner la quinoléine[16].

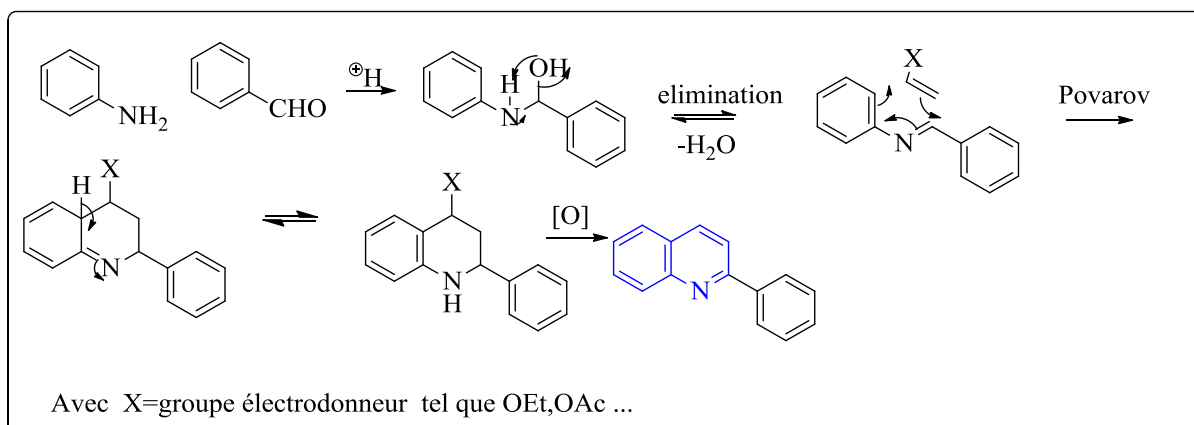


Schéma 2: Mécanisme proposé pour le synthèse de Povarov

2. Synthèse de Gould-Jacobs:

La réaction de Gould-Jacobs est une cyclisation thermique, Elle est une méthode importante pour la construction de l'échafaudage 4-quinolone, qui est un motif hétérocyclique essentiel dans la structure des médicaments antibactériens, anticancéreux ou anti-inflammatoires. L'approche originale implique la condensation d'un dérivé d'aniline et de diéthylemalonate

d'éthoxyméthylène. Le produit de la réaction le malonate d'anilinométhylène subit facilement une électrocyclisation passant par un intermédiaire cétène après chauffage (Schéma 3).

La régiosélectivité, dans la réaction de Gould–Jacobs, est généralement contrôlée par un facteur stérique et un facteur électronique. La cyclisation peut se produire sur l'un ou l'autre de l'ortho positions de la fraction aniline [17].

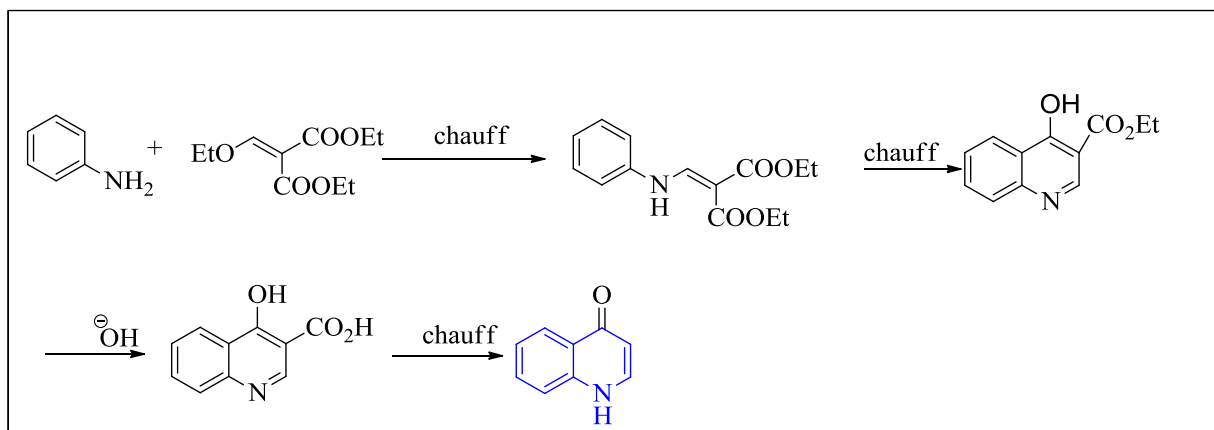


Schéma 3: Synthèse de Gould Jacobs

Mécanisme proposé: (schéma 4)

Le mécanisme de cette réaction débute par une réaction addition 1,4 de Michael entre l'aniline et l'ester alcoxyméthylènemalonique pour donner l'ester anilinométhylènemalonique suivi d'une cyclisation en 4-hydroxy-3-carboalkoxyquinoléine (la 4-hydroxyquinoléines existent principalement sous forme 4-oxo). La réaction de saponification permet d'obtenir un acide qui subit, par chauffage, une décarboxylation, pour donner la 4-hydroxyquinoline [18].

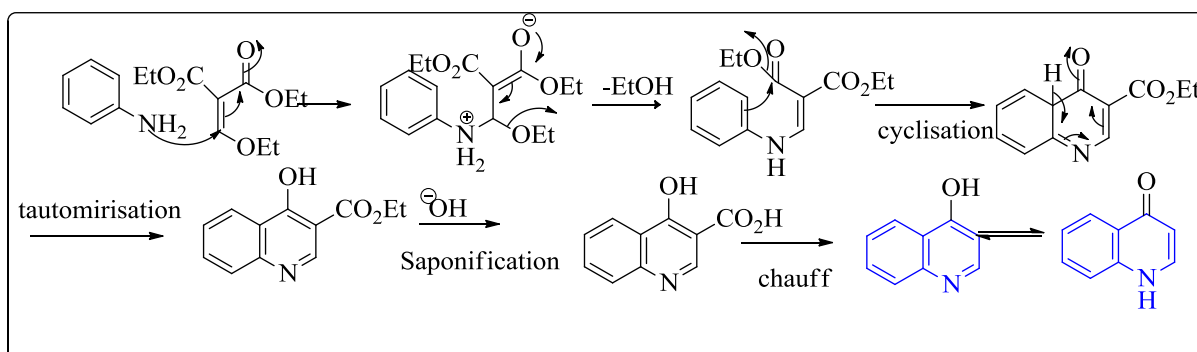


Schéma 4: Mécanisme proposé pour réaction Gould Jacobs

3. Synthèse de Doebner-Miller:

La réaction de Doebner-Von Miller (DVM), dérivée de la réaction de Skraup dans laquelle le composé carbonylé α, β -insaturé remplace le glycérol (schéma 5), c'est une voie couramment utilisée vers les quinoléines substituées en position 2 [15].

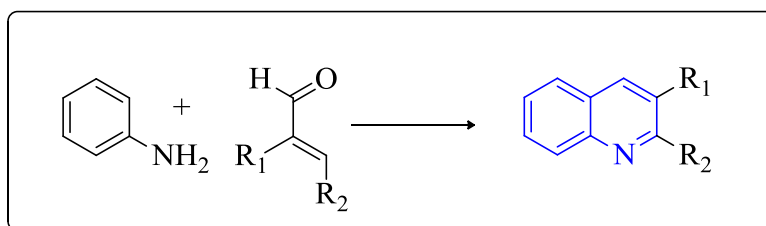


Schéma 5: Synthèse de Doebner Von Miller

Mécanisme proposé: (schéma 6)

La réaction subit en premier lieu une addition 1,4 de Michael par l'aniline aboutissant à la formation d'un β-anilinopropionaldéhyde intermédiaire. La cyclisation résulte alors de l'attaque nucléophile du cycle aromatique sur le carbone du carbonyle. La déshydratation ultérieure donne la dihydroquinoléine qui est finalement oxydée par l'iode pour donner la quinoléine.

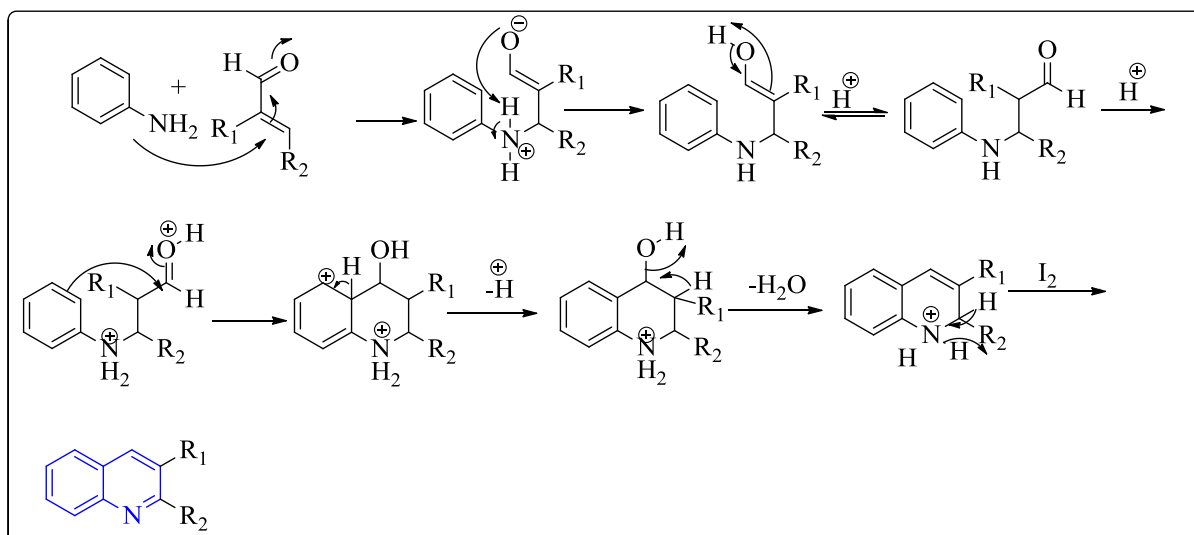


Schéma 6: Mécanisme proposé pour la réaction de Doebner Von Miller

4. Synthèse de Doebner:

Les acides quinoléine-4-carboxyliques, une série importante de la famille des quinoléines, présentent diverses activités biologiques et pharmacologiques et sont utilisés comme antioxydants dans les industries chimiques. Ce type de composés est considéré comme un précurseur pour la préparation d'autres dérivés plus élaborés de quinoléine.

La réaction de Doebner représente l'une des méthodes les plus utilisées pour la préparation des acides quinoléine-4-carboxyliques. Elle implique des amines aromatiques, des aldéhydes, et l'acide pyruvique (schéma 7).

Ces synthèses prennent généralement du temps et sont réalisées dans des conditions de réaction difficiles, donnant de faibles rendements.

Dans cette lignée, la réaction de Doebner a été initialement rapportée par Doebner en 1887 pour les synthèses de l'acide cinchoninique ou des dérivés de l'acide quinolinique[19].

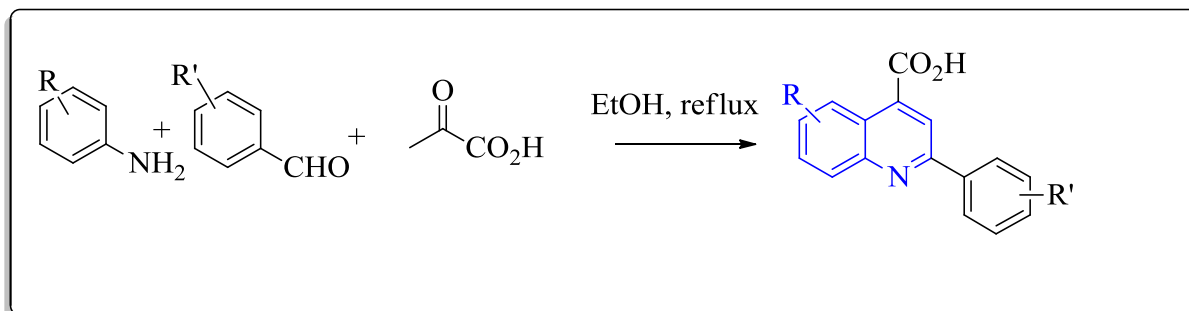


Schéma 7: Synthèse de Doebner

Cette réaction qui ont attiré notre attention, nous reviendrons avec plus de détail sur son mécanisme dans la partie « Résultats et Discussion ».

5. Synthèse de Conrad–Limpach:

Une autre méthode de synthèse de dérivés de la quinoléine a été développée par Conrad et al basé sur la condensation thermique ou catalysée par un acide entre des anilines avec des β -cétoesters pour donner des quinolin-4-ones[20](schéma8).

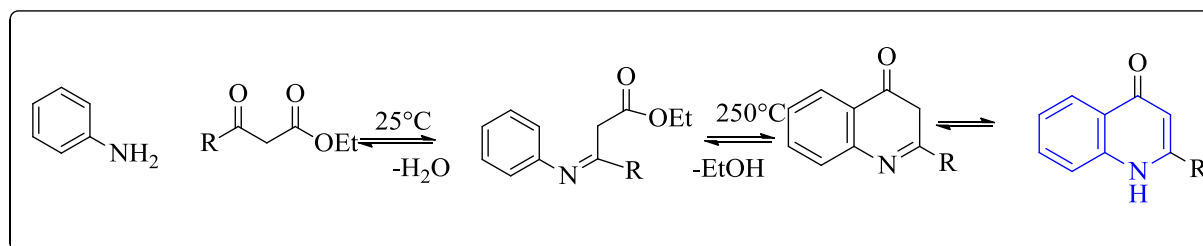


Schéma8: Synthèse des dérivés de la quinoléine à partir de la réaction de Conrad-Limpach

Mécanisme proposé: (schéma 9)

C'est une réaction qui commence par une réaction d'imination pour former un azadiène. La cyclisation permet d'obtenir un hémicétal instable qui donne une 4-quinolone (ou 4-hydroxyquinoléine) après élimination d'une molécule d'alcool [21].

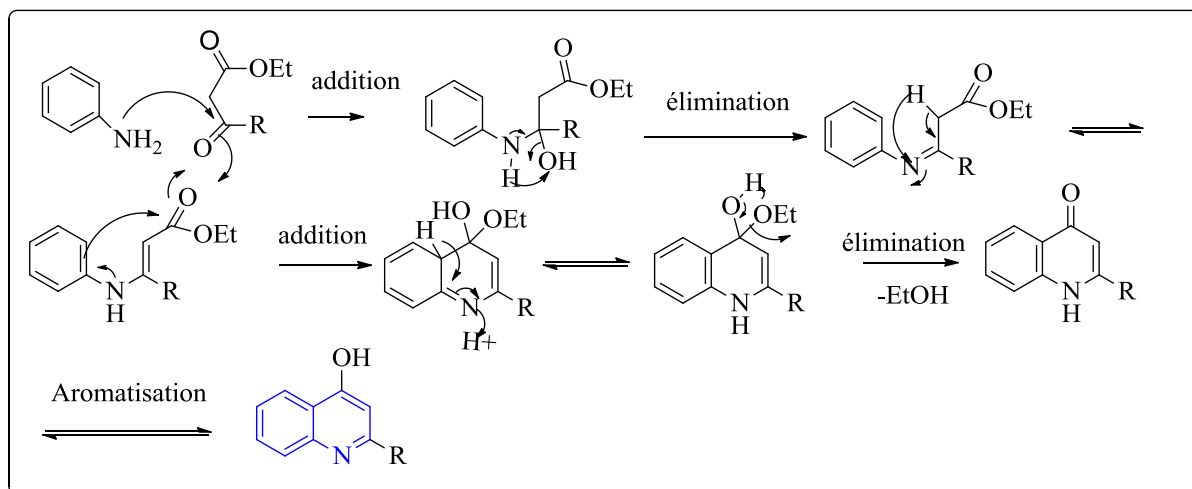


Schéma 9: Mécanisme proposé pour la réaction de Conrad Limpach

6. Synthèse de Friedlander:

Friedländer a préparé la quinoléine en 1882 par condensation de l'*o*-amino benzaldéhyde avec l'acétaldéhyde en présence d'hydroxyde de sodium. Ce type de réaction a été largement exploré et dans sa forme la plus générale, peut être défini comme une condensation catalysée par un acide ou une base suivie d'une cyclodéshydratation entre une cétone/aldéhyde aromatique ortho aminé (schéma10).

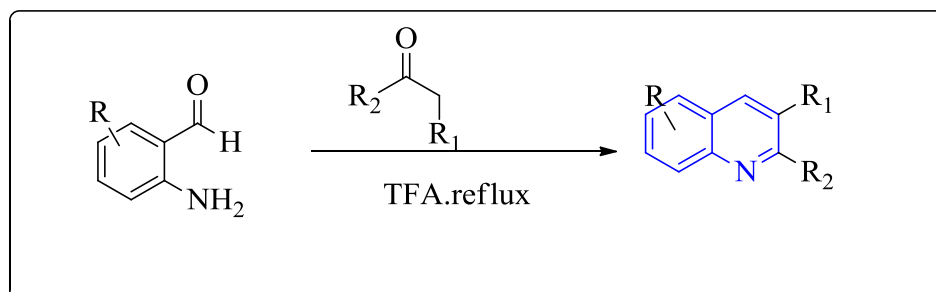


Schéma 10: Synthèse de quinoléine à partir de réaction de Friedlander

La réaction de Pfitzinger, est considérée comme une variante de la synthèse de Friedländer [22].

La formation de dérivés de l'acide 4-quinoléine carboxylique (Acide cinchoninique) se fait par réaction de l'isatine ou ses dérivés avec des cétones α-méthylés en présence d'une base [23].

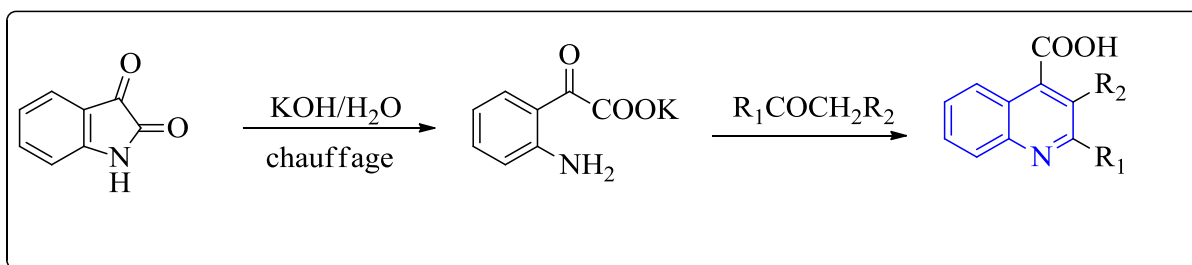


Schéma 11: Réaction de Pfitzinger

Cette réaction sera aussi expliquée davantage dans la partie « Résultats et Discussions ».

I. 3. Intérêt biologique et chimique des dérivés de la quinoléine:

Les quinoléines avec divers groupes fonctionnels ont été testées pour différentes activités thérapeutiques. Certaines d'entre-elles constituent une classe importante de médicaments. De nombreuses synthèses ont été développées.

Dans cette famille de composés, on peut citer différents médicaments, les uns plus importants que les autres, tels que : les antibactériens, les anticancéreux, les antiinflammatoires,...etc [24].

Nous résumons dans le **Tableau 1** quelques exemples des activités des dérivés de la quinoléine.

Activité	Structure	Référence
Activité anti cancéreuse	<p>R1, R2, R3 = Benzoat</p>	[26]
		[27]
		[28]

Etude bibliographique

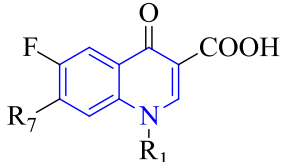
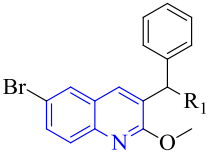
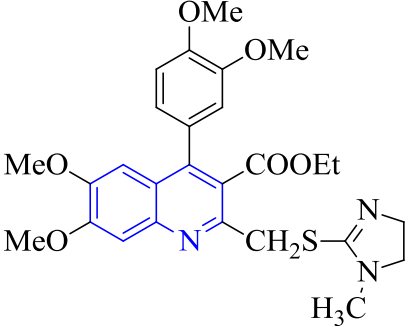
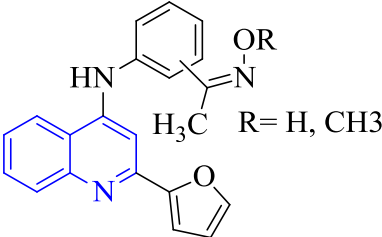
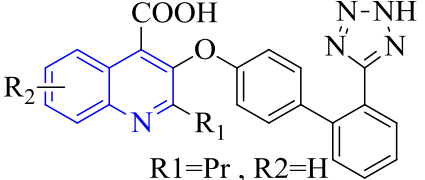
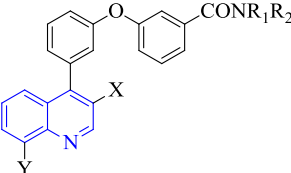
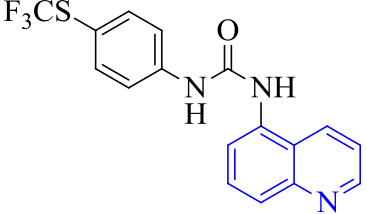
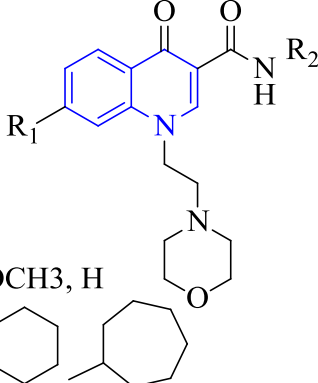
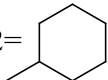
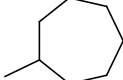
<p>Activité anti bactérienne</p>	 <p>R1= Ethyl, Cyclopropyl, FCH₂CH₂ R7= Substituted phenyl</p>	 <p>R1= Imidazolyl, Pyrazolyl, 1-(3-Trifluoromethyle-phenyl)-piperazinyl, 6-Amino-chromen-2-one.</p>	<p>[25] [29] [30]</p>
<p>Activité anti- inflammatoire</p>		 <p>R= H, CH₃</p>	<p>[26] [31] [32]</p>
<p>Activité cardiovasculaire</p>	 <p>R1=Pr , R2=H</p>	 <p>X= Me, CH₂Ph Y= CF₃, Cl NR₁R₂= Methyl ester, NH(1-Pr), NH(2-Pr), NEt₂, Morpholine, Pyrrolidine et Piperidine</p>	<p>[25] [33] [34]</p>
<p>Activité analgésique</p>		 <p>R1= OCH₃, H R2=  </p>	<p>[25] [35] [36]</p>

Tableau 1: exemples des activités biologiques des dérivés de la quinoléine.

Chapitre II

Résultat et Discussion

La quinoléine et ses dérivés ont eu, et continue d'avoir un intérêt particulier chez les chimistes et les biologistes depuis de nombreuses années en raison de leurs diverses propriétés biologiques intéressantes.

Dans le présent travail, l'idée de synthétiser les acides quinoléines 4 carboxylique basé sur une réaction « facile » à mettre en œuvre: **la réaction de Doebner**. Devant les difficultés que nous avons rencontré (obtention de l'acide pyruvique pure), nous avons modifié notre stratégie de synthèse en prenant comme produit de départ l'**isatine** et en utilisant la **réaction de Pfitzinger**.

Nous avons tenté d'appliquer, dans nos synthèses, les concepts de la chimie verte, c'est-à-dire des réactions sans solvants, des réactions « one pot » multi composants, des réactions activées par micro-ondes.

Nous avons, dans un premier temps suivi les modes opératoires décrits dans la littérature [38], mais en voulant comprendre davantage le déroulement des réactions, nous avons rapidement constaté que par exemple l'ordre d'introduction des réactifs était important et qu'il pouvait influencer sur les mécanismes réactionnels.

Même si ces réactions sont bien documentées dans la littérature et que de nombreux travaux sur ces sujets ont vu le jour, notre objectif principal était de démontrer leur faisabilité au sein de notre laboratoire.

1. Synthèse de Quinoléine par la méthode de Doebner:

La première réaction à avoir retenu notre attention c'est la réaction de Doebner:

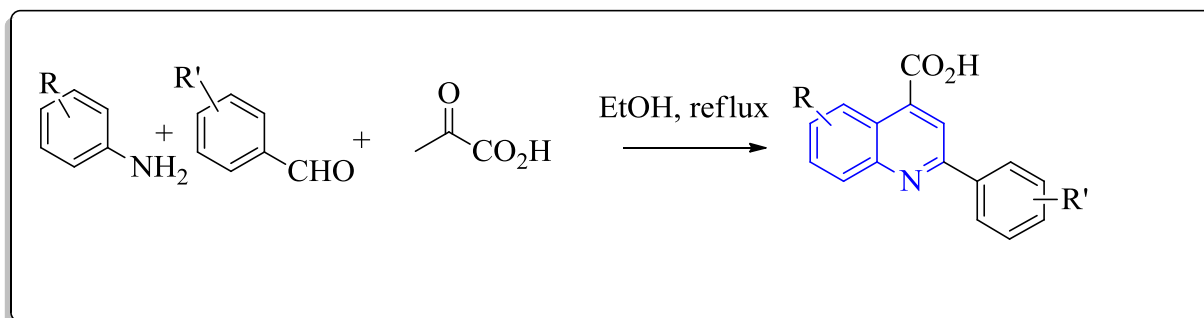


Schéma 1: Réaction de Doebner

Nous avons, dans un premier temps, appliqué les conditions décrits dans la réaction de Dhaval[38]. Les essais effectués ne sont pas tous marchés, car on a utilisé l'acide pyruvique disponible au département de chimie, qui était complètement périmé.

Nous avons tenté de le distiller, sans succès (nous n'avons pas pu mettre en place une distillation sous vide 10 mm Hg).

Nous avons, alors, remplacer l'acide pyruvique par le pyruvate de sodium $\text{CH}_3\text{-CO-COO}^-\text{Na}^+$ (sel) qui semble être plus stable, mais qui est surtout disponible au département de Chimie.

Dans ce qui suit de notre travail, nous avons donc généré l'acide pyruvique directement « in situ » dans la réaction en utilisant le sel de sodium et un acide (HCl).

a°/ Préparation de l'acide 2-méthylquinoléine-4-Carboxylique (2):

(1 éq amine aromatique +2 éq acide pyruvique):

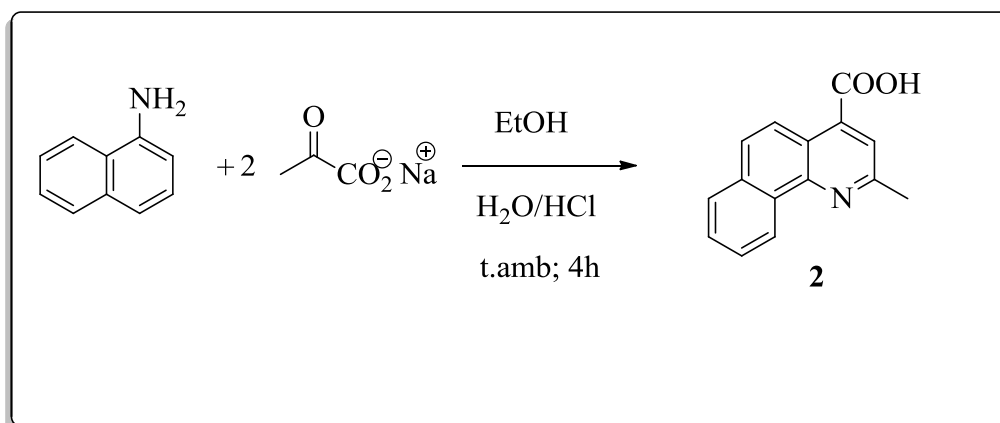


Schéma 2: Synthèse de l'acide 2-méthylquinoléine-4-Carboxylique

Nous avons constaté dans la littérature [39] que la réaction de Doebner peut être effectuée sans Aldéhyde, mais uniquement en utilisant 2 équivalents d'acide pyruvique à température ambiante, sans chauffage.

Le mécanisme décrit dans la Littérature pour cette réaction [39] nous a permis de mieux cerner la réaction de Doebner:

Mécanisme proposé dans la littérature [39]:

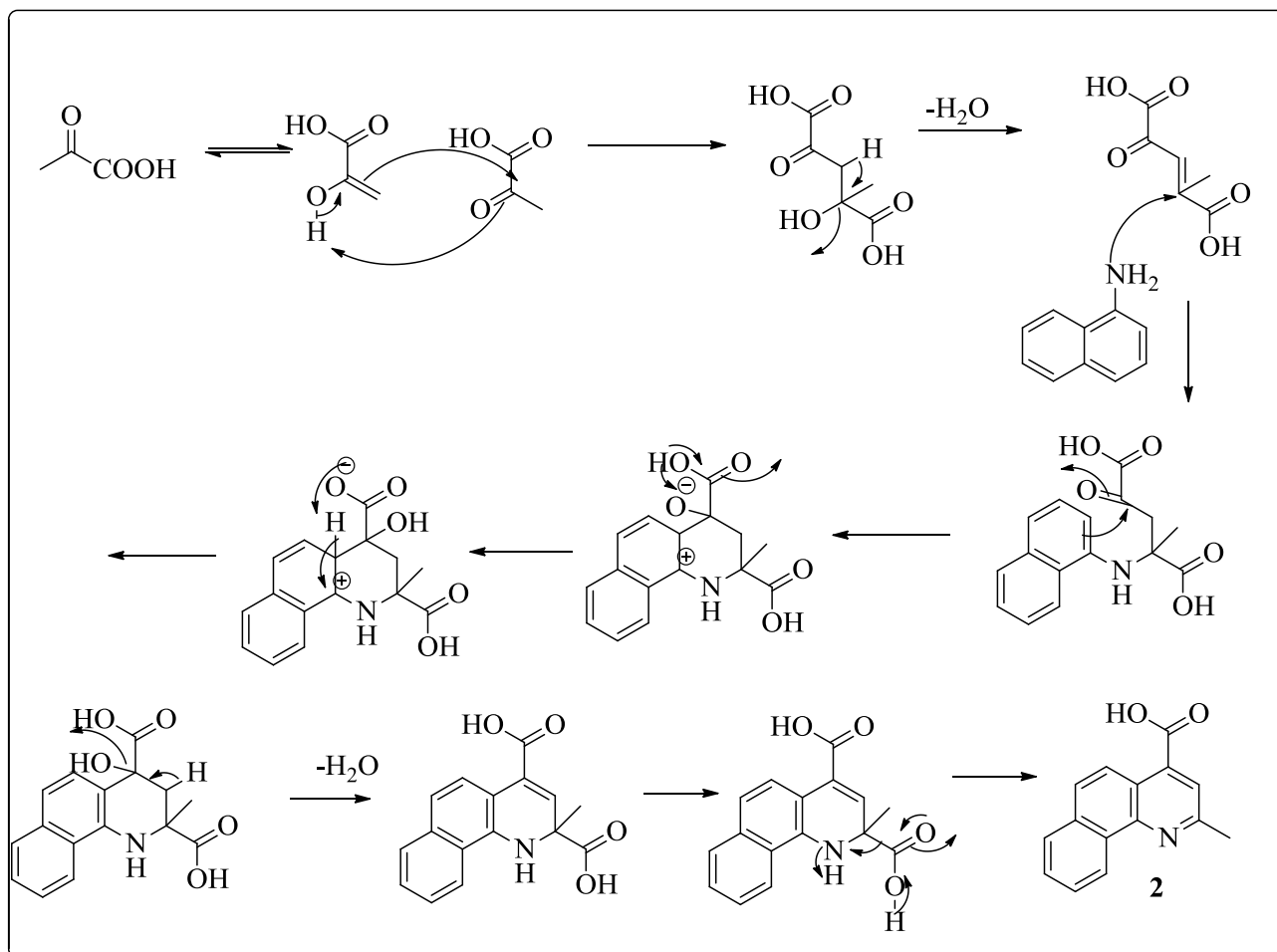


Schéma 3: Mécanisme proposé pour la synthèse de l'acide 2-méthylquinoléine-4-Carboxylique

Dans ce mécanisme, il y a d'abord condensation de 2 molécules d'acide pyruvique pour donner une cétone α,β -insaturée sur laquelle il y a une addition 1,4 de Michael de l'amine aromatique. Il y a ensuite cyclisation, décarboxylation puis oxydation (aromatisation).

Pour notre part, nous proposons un autre chemin réactionnel, basé sur une réaction de cycloaddition entre l'imine formée « in situ » (Amine aromatique + Acide pyruvique) et l'acide pyruvique sous sa forme énolate ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{OH})-\text{COOH}$).

Mécanisme que nous proposons:

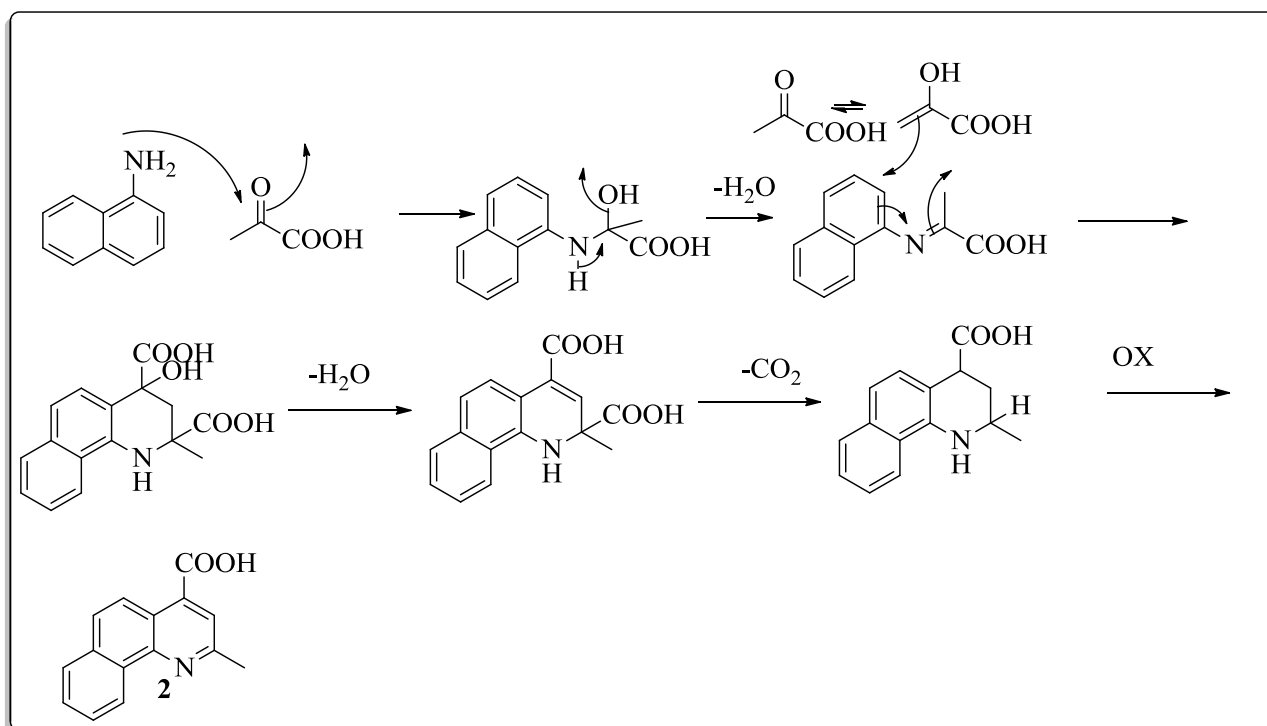


Schéma 4: Mécanisme que nous proposons pour le synthèse de l'acide 2-méthylquinoléine-4-Carboxylique

Des questions restent, cependant en suspens:

- La réaction se fait à température ambiante (8-12h), comment la décarboxylation (qui a généralement besoin de chauffage peut-elle alors se faire aussi facilement ?
- La décarboxylation est suivie d'une oxydation (-H₂). Comment se fait elle aussi rapidement à température ambiante ?

Nous noterons que nous avons tenté d'accélérer la réaction d'oxydation en ajoutant quelques gouttes de H₂O₂, nous n'observons aucune amélioration notamment dans la vitesse ou le rendement de la réaction.

b°/ Préparation de l'acide 2-Arylquinoléine-4-Carboxylique (3):

(1 éq amine + 1 éq aldéhyde + 1 éq acide pyruvique)

Le but initial de notre travail était de préparer des Quinoléines diversement substituées en « one pot » en faisant varier différentes amines aromatique et différents aldéhydes, par la réaction de Doebner [38], [40], [41].

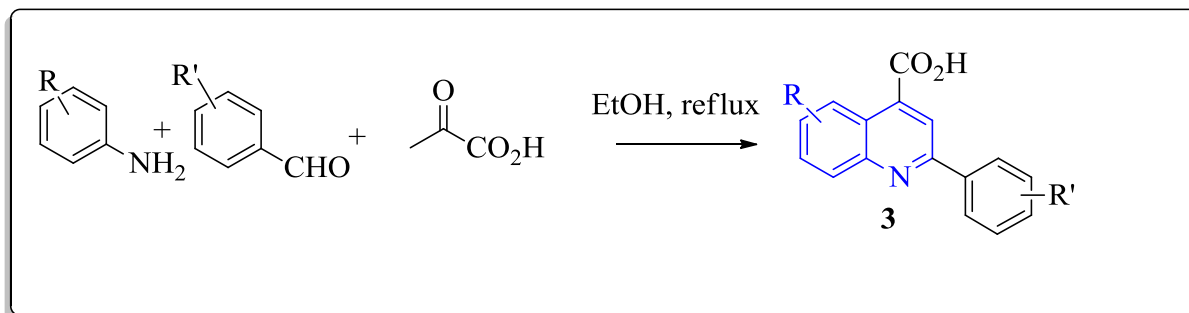


Schéma 5: Réaction de Doebner

Tous les modes opératoires rencontrés dans la littérature [38],[42],[43],[40] stipulent que la réaction est activée soit par un chauffage au reflux (4h), soit par micro-ondes (3-4 mn), ce qui est contradictoire avec le 1^o/ (Préparation de l'acide 2-méthylquinoléine-4-carboxylique), où la réaction se fait à température ambiante.

Nous retrouvons dans nos lectures [19],[44], 2 possibilités de mécanisme :

- **Voie A :**

Condensation mixte entre l'acide pyruvique et l'aldéhyde pour obtenir une cétone α,β -insaturée, suivi d'une condensation 1,4 de Michael.

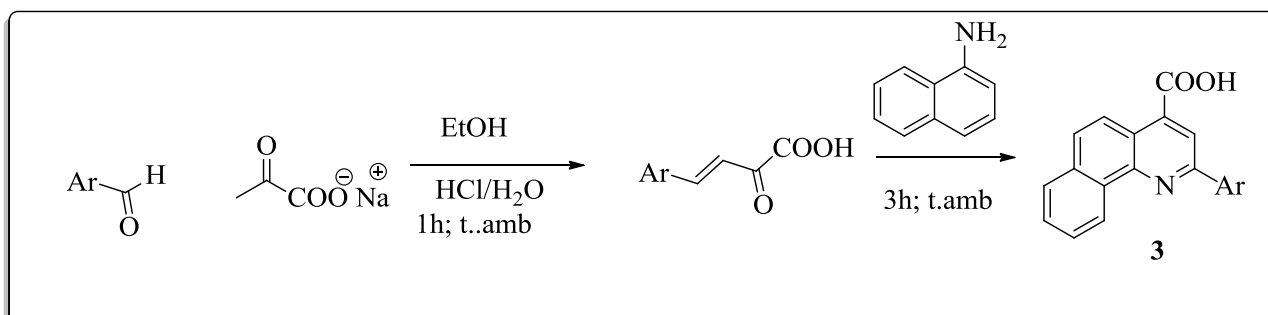


Schéma 6: Synthèse de l'acide 2-arylquinoléine-4-Carboxylique selon voie A

- **Voie B :**

Formation d'une imine stable par réaction de l'amine aromatique avec l'aldéhyde (diène), qui réagit ensuite selon une réaction de cycloaddition avec la forme énolique de l'acide pyruvique (diénophile).

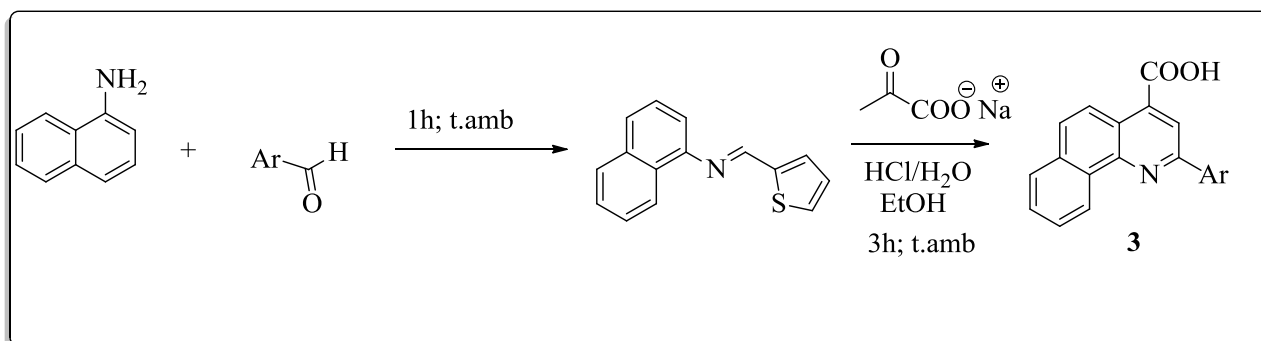


Schéma 7: Synthèse de l'acide 2-arylquinoléine-4-Carboxylique selon voie B

Dans notre travail, pour tenter de répondre à la question **du mécanisme le plus probable** nous avons mis en œuvre 2 modes opératoires différents, en se basant sur l'ordre d'introduction des réactifs. Cette notion a été vaguement signalée dans des articles [39].

Pour favoriser la réaction, Nous avons choisie, en fonction des produits disponible, une amine aromatique avec un groupement donneur (**1-Naphtylamine**) et un aldéhyde aromatique avec un groupement attracteur (**2-thiophene carbaldéhyde**).

Mode opératoire A:

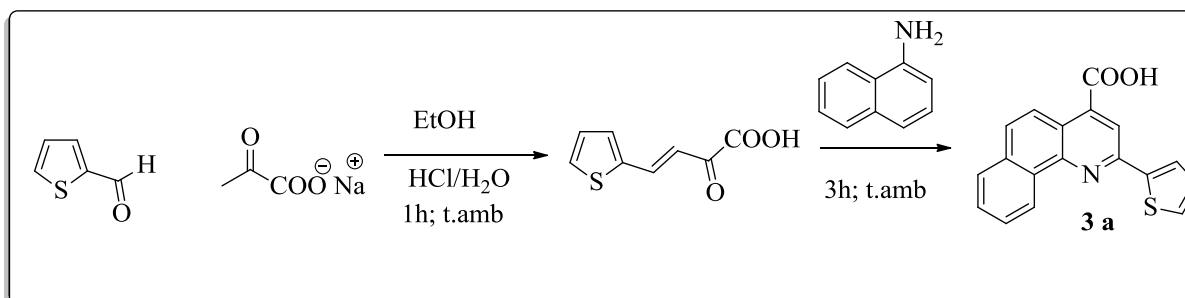


Schéma 8: Synthèse de l'acide 2-thiophenequinoléine-4-Carboxylique selon voie A

Nous avons mis en réaction l'aldéhyde avec l'acide pyruvique pendant 1h, puis nous avons ajouté l'amine. La réaction est laissée pendant 3h à température ambiante.

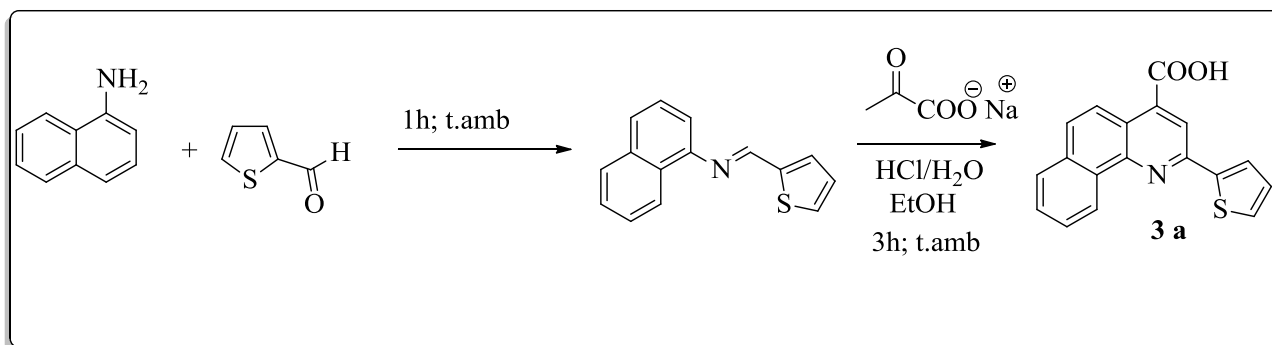
Mode opératoire B:

Schéma 9: Synthèse de l'acide 2-thiophenequinoléine-4-Carboxylique selon voie B

Nous avons d'abord préparé l'imine, par réaction entre l'aldéhyde et l'amine aromatique. L'imine est ensuite engagée dans une réaction de cycloaddition avec l'acide pyruvique.

Les deux différentes manipulations ont donné le même produit avec quasiment les mêmes rendements. A ce stade des travaux, nous ne sommes pas en mesure de tirer des conclusions sur le mécanisme suivi et nous proposons actuellement 2 voies de synthèse.

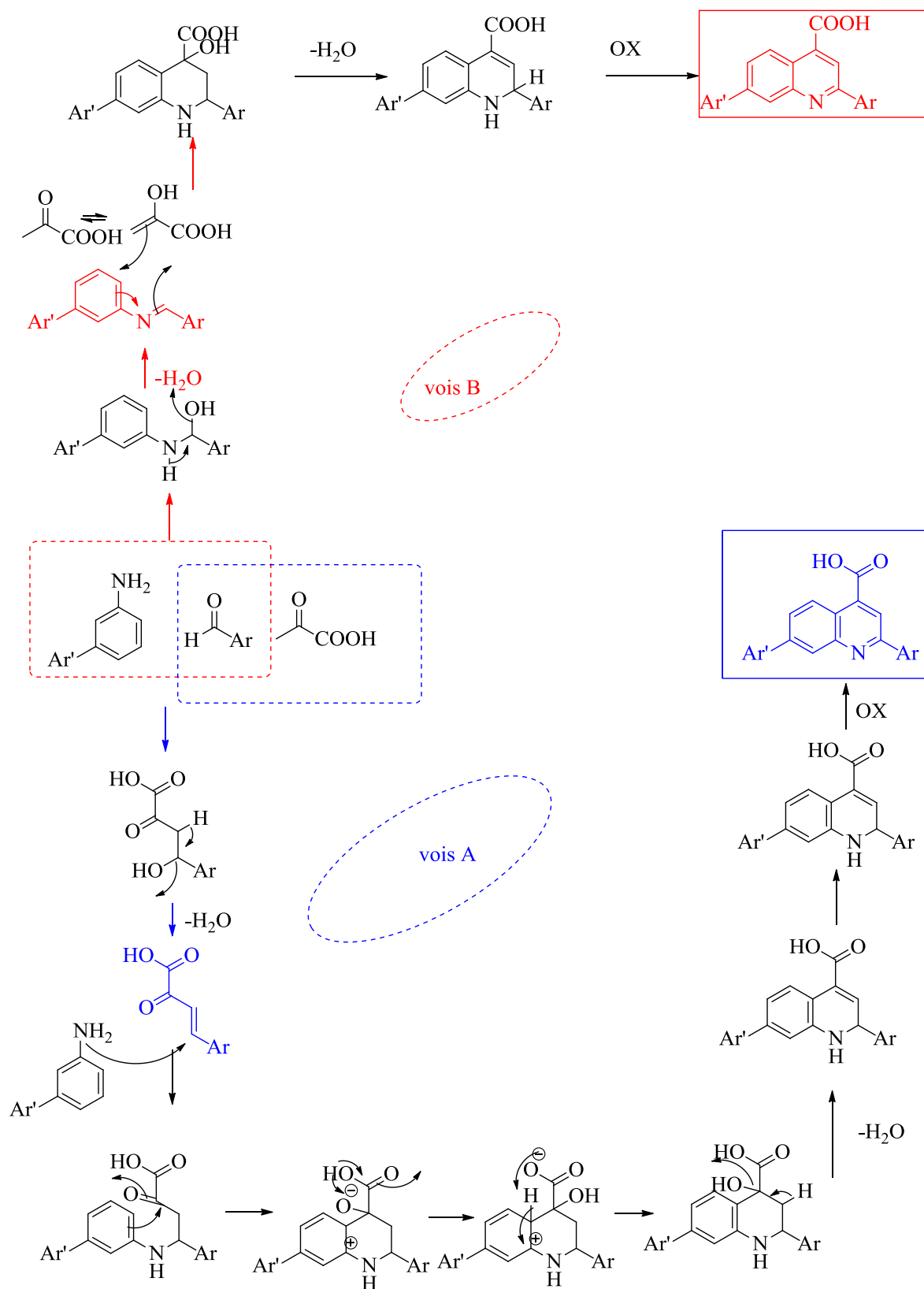


Schéma 10: Mécanismes proposés pour synthèse de l'acide 2 arylquinoléine 4 carboxylique

2. Synthèse de Quinoléine par la méthode de Pfitzinger (4):

Devant les difficultés que nous avons rencontré dans la réaction de Doebner, et que l'isatine est disponible dans notre laboratoire nous avons tenté de préparer l'acide 2-méthylquinoléine-4-carboxylique en utilisant ce dernier qui est une forme désactivé d'acide aminoaromatique.

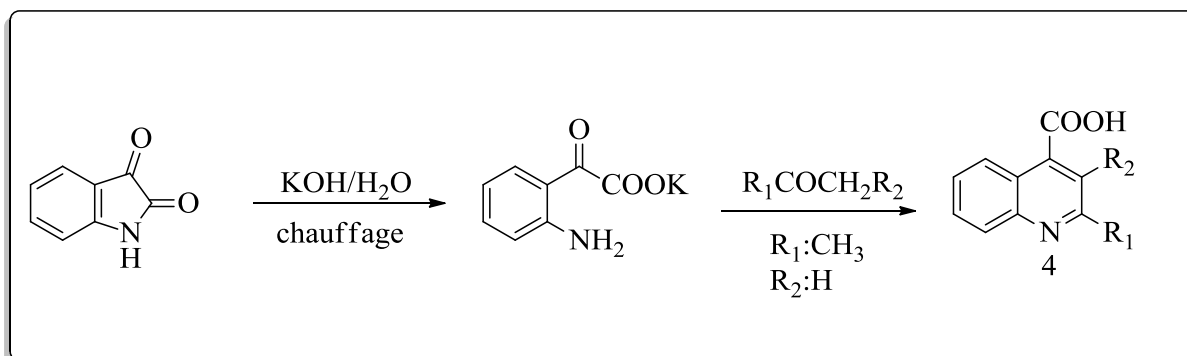


Schéma 11: Réaction de Pfitzinger

Dans cette réaction, l'isatine est d'abord hydrolysé en milieu basique, l'amine aromatique ainsi libérée permet de préparer une imine intermédiaire avec une cétone α-méthylée. Il y a ensuite condensation puis déshydratation en milieu basique pour donner la quinoléine.

Mécanisme proposé:

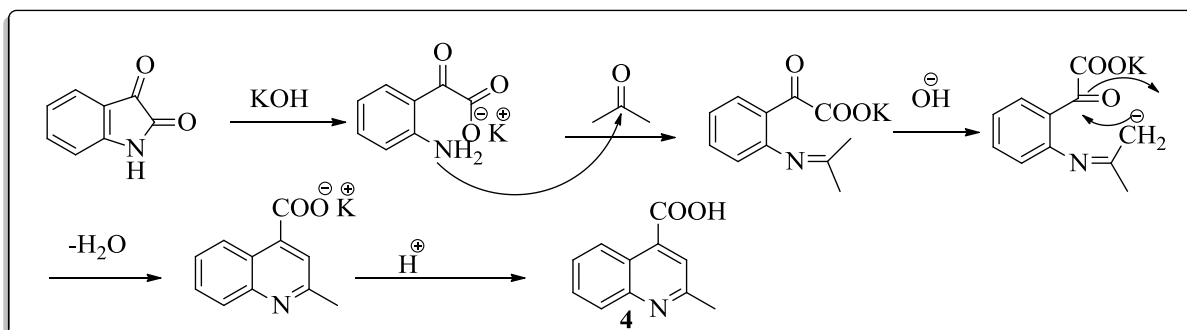


Schéma 12: Mécanisme de la réaction de Pfitzinger

Dans notre cas, faute de temps, nous n'avons pas pu optimiser les rendements et l'acide 2-méthylquinoléine-4-carboxylique a été préparé qu'avec un rendement faible de 10% sous forme d'un solide.

Chapitre III

Matériel et Méthodes

MATERIEL ET METHODES:

1) Température de fusion:

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Bank Kofler HEIZBANK type WME 50-250°C .

2) Chromatographie sur couche mince:

La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) est faite sur plaques de gel de silice 60 F254 (Merck) (40-63 μm) avec support en aluminium. Les révélateurs utilisés sont: UV (254nm).

3) Infrarouge:

Les spectres d'absorption I.R. ont été enregistrés au moyen d'un spectrophotomètre type Cary FTIR série 640 équipé d'un accessoire ATR. Seules les bandes caractéristiques sont mentionnées en cm^{-1} .

4) Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN):

Les spectres RMN du proton ^1H ont été enregistrés sur l'appareil Spinosolve Magritek 60 MHz.

Le DMSO D_6 a été utilisé comme solvant.

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les constantes de couplage sont données en Hz. La multiplicité des signaux est donnée avec les abréviations : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), dd (doublet de doublet), dt (doublet de triplet).

5) Appareillage micro-onde:

Certaines réactions ont été activées sous micro-onde domestique « Samsung » à 360W.

6) Les produits utilisés:

La provenance des produits de départ est mentionnée à titre indicatif :

L'**Aniline** utilisée a été distillée. **2-thiophencarbaldehyde** (Sigma). **Sel de pyruvate de sodium** (Riedel-de Haenag – département de Chimie). **4-chlorobenzaldéhyde** (Merck). **Isatine** (Sigma). **1-naphtylamine** (Fluka chimie).

1. Préparation d'imines:

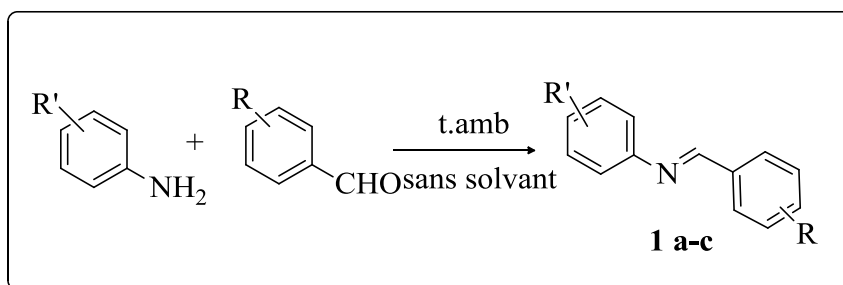


Schéma1: Synthèse d'un imine

La préparation des imines se fait sans solvant, par simple broyage, à température ambiante, pendant quelques minutes, d'un équivalent d'amine aromatique primaire (Ar-NH₂) avec un équivalent d'aldéhyde aromatique (Ar-CHO), dans un béccher. Les imines sont obtenues sous forme solide et sont recristallisées dans l'éthanol.

Les imines préparées sont regroupées dans le tableau ci-dessous:

Imine	Formule brute	M.M (g.mol ⁻¹)	Aspect	Rdt %	Rf (éluant)	Tf °C
<p>1 a</p>	C ₁₃ H ₁₁ N	181,09	Solide Blanc	61	0,9 (hexane/AcOEt : 75/ 25)	65
<p>1 b</p>	C ₁₇ H ₁₃ N	231,29	Solide Violet	80	0.69 (hexane/AcOEt : 80/20)	78
<p>1 c</p>	C ₁₅ H ₁₁ NS	237,32	Solide Marron	63.7	0.79 (hexane/AcOEt : 80/20)	82

2. Préparation de quinoléine par la méthode de Doebner:

2.1. Préparation de l'Acide 2-méthylquinoléine-4-Carboxylique (2) (1 éq. d'Amine Aromatique + 2 éq d'Acide Pyruvique)

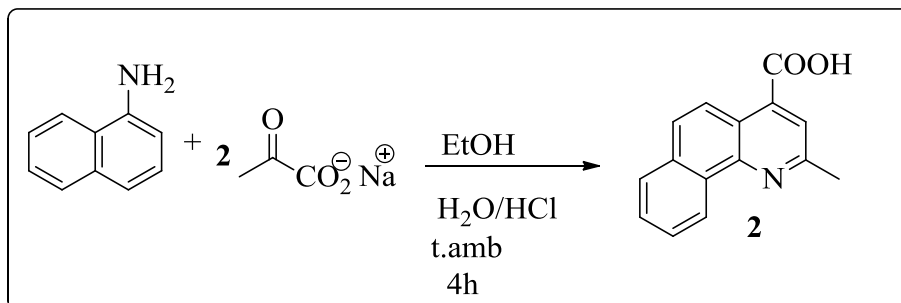
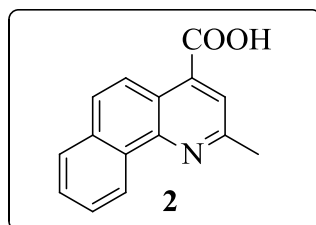


Schéma 2: Synthèse de l'acide 2-méthylquinoléine-4-Carboxylique

Dans erlenmeyer de 25 ml contenant un barreau magnétique; sont introduit 2.5 mmole (0.35g) de naphtylamine, 5mmole (0.55g) de pyruvate de sodium et du HCl de 37% (0.5 ml) dans 10ml d'éthanol. Le mélange est agité, à température ambiante, pendant 4h. Un précipité se forme. L'erlenmeyer est refroidi dans un bain de glace pour récupérer le maximum de solide que l'on filtre et que l'on lave avec de l'eau puis avec quelques ml d'éthanol froid. Le solide est caractérisé par IR et RMN.

Résultat:



$C_{15}H_{11}NO_2$ (M.M. = 237,25g/mol)

Aspect: Solide beige

Rendement = 27.6%

Rf = 0.35 (AcOEt/EtOH : 80/20)

Tf = 242-244°C

IR ν_{max} (KBr) (cm^{-1}): 3480(OH ac); 1647.15 (C=O ac); 1592.52(C=N ar); 1512.57 (C=C ar); 3040 (=CH); 2920-3000 (CH sp^3).

RMN 1H (60 MHz, DMSO- d_6) δ_H (ppm): 9.19 (m, 1H), 9.13 (m, 1H), 8.60 (d, J=9.2, 1H), 7.95-8.10 (m, 5H), 2.81 (s, 3H).

2.2. Préparation des acide 2-Arylquinoléine-4-Carboxylique (3):

a) A partir d'Imines (Imines + acide pyruvique)

Méthode A: à température ambiante

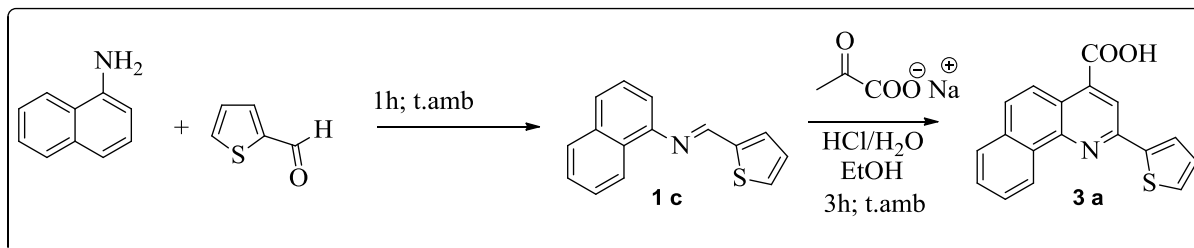
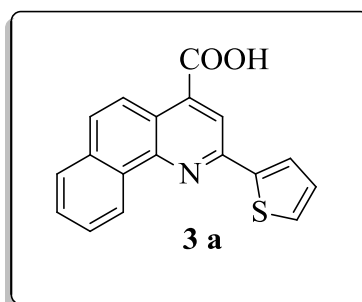


Schéma 3: Synthèse de l'acide 2-thiophenequinoléine-4-Carboxylique à partir d'imine

Dans erlenmeyer de 25 ml contenant un barreau magnétique sont introduit 5mmole de 2-thiophencarbaldéhyde (0.56g), 5mmole de naphtylamine (0.71g). Le mélange est agité, à température ambiante pendant 1h, puis 5mmole de pyruvate de sodium (0.55g) dissoute dans 0.5ml de HCl et 10 ml d'éthanol, est ajoutées. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 3h. Une fois la réaction terminée, on verse le mélange réactionnel lentement sur de l'eau glacée. Le précipité ainsi formé est filtré, puis lavé plusieurs fois à l'éthanol et séché à l'air libre. Le solide est caractérisé par IR et RMN.

Une autre variante de ce mode opératoire consiste à utiliser directement 5 mmole d'imine formée au 1°.

Résultat:



$C_{18}H_{11}NO_2S$ (M.M. = 305,35g/mol)

Aspect: Solide jaune

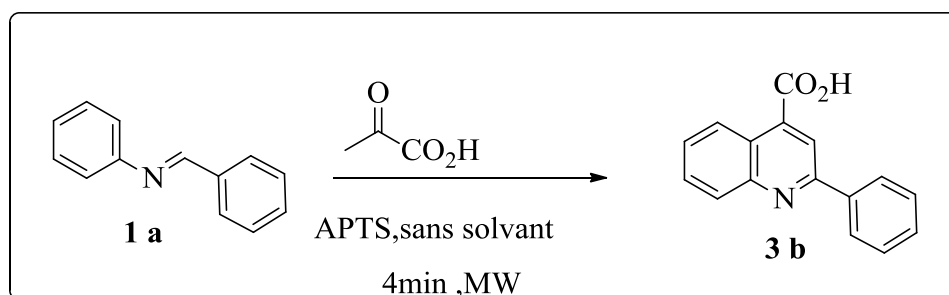
Rendement = 17.8%

Rf = 0.6 (AcOEt/EtOH: 80/20)

Tf = 208°C

IR v_{max} (KBr) (cm⁻¹): 3442.33 (OH ac); 1705.12 (C=O ac); 1609.68 (C=N ar); 1581.28 (C=C ar); 3061.70 (=CH); 1257.93 (CS).

RMN : voir b) **A partir de cétones α,β-insaturées (Cétones α,β-insaturées + amine):**

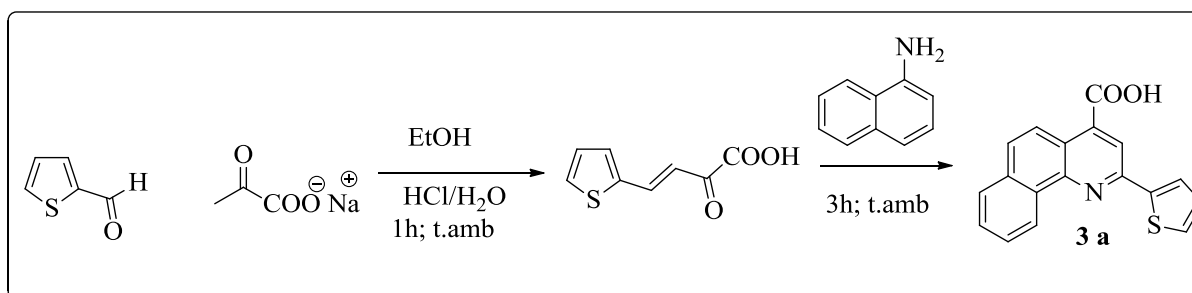
Méthode B: (Sous micro-ondes)**Schéma 4: Synthèse de l'acide 2-phénylquinoléine-4-Carboxylique**

Dans un bécher, on introduit l'imine (1eq.), l'acide pyruvique (1,2eq) et une quantité catalytique d'APTS. L'ensemble est irradié sous micro-onde domestique pendant 4 min avec des paliers de 10s.

Le traitement de la réaction se fait avec 15 ml d'eau basique (0,17g de KOH dissoute dans 15ml d'eau distillé) qui est ajoutée et la phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec de l'éther di-éthylique. La phase aqueuse récupérée est acidifiée avec du H₂SO₄ concentré (goutte à goutte); il y a alors formation d'un précipité que l'on a filtré et séché à l'air libre.

Résultat:

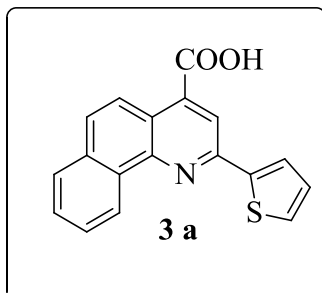
Nous avons obtenu un solide marron de point de fusion entre 100-110°C. D'après la littérature [45], ce domaine de point de fusion n'est pas celui des quinoléines. Nous noterons que, dans cet essai, nous avons utilisé l'acide pyruvique non distillé qui s'avère être périmé.

b) A partir de cétones α,β -insaturées (Cétones α,β -insaturées + amine):**Schéma 5: Synthèse de l'acide 2-thiophenequinoléine-4-Carboxylique à partir de cétone alpha,béta-insaturée**

Dans erlenmeyer de 25 ml contenant un barreau magnétique sont introduit 5mmole de 2-thiophencarbaldéhyde (0.56g), 5mmole de pyruvate de sodium (0.55g) dissoute dans 0.5ml d'une solution de HCl et 10 ml d'éthanol. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 1h, puis on ajoute 5mmole de naphtylamine (0.71g). Le mélange est de nouveau agité à température ambiante pendant 3h.

Une fois la réaction terminée, on verse le mélange réactionnel lentement sur de l'eau glacée. Il y a formation d'un précipité qui est filtré, puis lavé plusieurs fois à l'éthanol, et séché à l'air libre. Le solide est caractérisé par IR et RMN.

Résultat:



C₁₈H₁₁NO₂S (M.M. = 305,35g/mol)

Aspect : Solide jaune

Rendement = : 23.7%

R_f = 0.6 (AcOEt/EtOH : 80/20)

T_f = 206-208°C

IR v_{max} (KBr) (cm⁻¹) : 3442.33 (OH ac); 1705.77 (C=O ac); 1606.59 (C=N ar); 1582.16 (C=C ar); 3061.47 (=CH); 1256.68 (CS).

RMN ¹H (60 MHz, DMSO-d₆) δ_H (ppm): 9.32 (m, 1H), 9.17 (m, 1H), 8.41-8.50 (m, 2H), 7.75-8.15 (m, 7H).

c) Réaction multi composantes:

Méthode A:

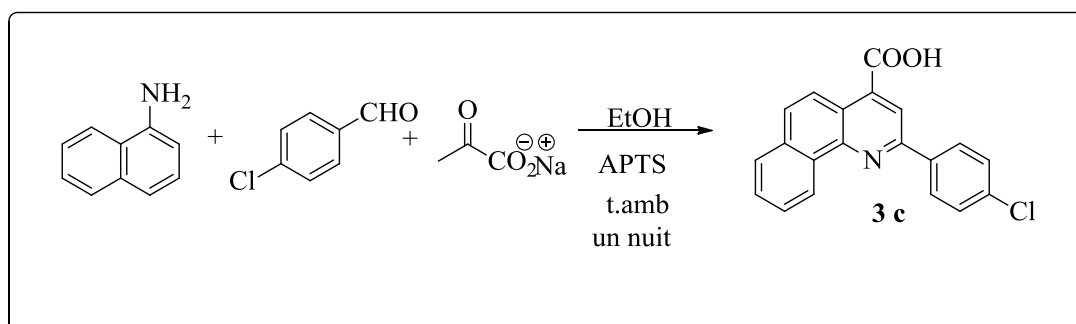
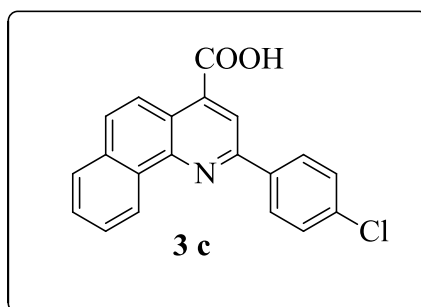


Schéma 6: Synthèse de l'acide 2-(4-chlorophényle)quinoléine-4-Carboxylique selon méthode A

Dans erlenmeyer de 25 ml contenant un barreau magnétique, sont introduit 2.5 mmole de naphtylamine (0.35g), 2.5mmole de 4-chlorobenzaldéhyde (0.35g), 2.5mmole de pyruvate de sodium (0.28g) et 2.5mmole d'APTS (0.48g) dans 10ml d'éthanol. Le mélange est laissé sous agitation pendant une nuit. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur de l'eau glacée. Il

y a formation d'un précipité qui est filtré et lavé plusieurs fois à l'eau. Après séchage le solide obtenu est caractérisé par RMN et IR.

Résultat:



C₂₀H₁₂ClNO₂ (M.M. = 333,77 g/mol)

Aspect : Solide jaune

Rendement = 81.7%

R_f = 0.25 (AcOEt/EtOH : 80/20)

T_f > à 250°C (T_f dans littérature=250°C)

IR v_{max} (KBr) (cm⁻¹): 3446.62 (OH ac); 1695.52 (C=O ac); 1578.45 (C=N ar); 1516.74 (C=C ar); 3068.91 (=CH); 829.25 (CCl).

RMN ¹H (60 MHz, DMSO-d₆) δ_H (ppm): 9.42 (m, 1H), 9.26 (m, 1H), 8.37-8.51 (m, 4H), 7.49-8.07 (m, 6H).

Méthode B:

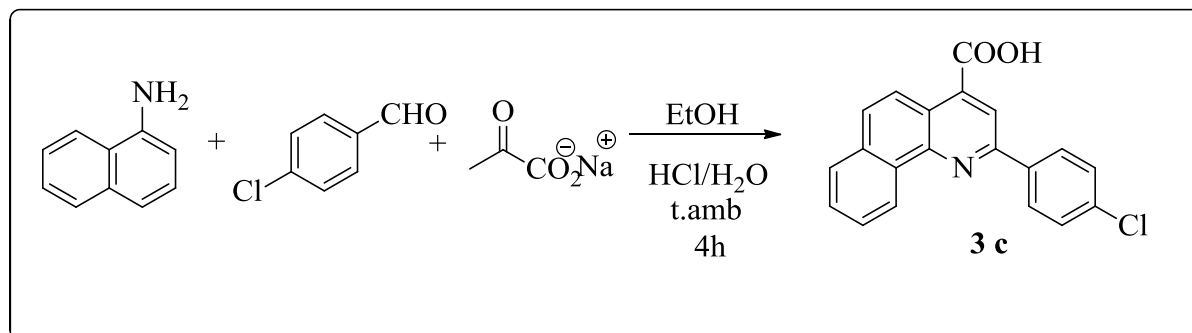


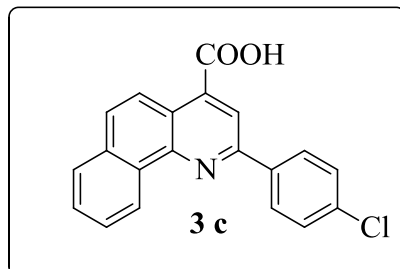
Schéma 7: Synthèse de l'acide 2-(4-chlorophényle)quinoléine-4-Carboxylique selon méthode B

Dans erlenmeyer de 25 ml contenant un barreau magnétique, sont introduit 5mmole de naphtylamine (0.71g), 5mmole de 4-chlorobenzaldéhyde (0.70g), 5mmole de pyruvate de sodium (0.55g) dissout dans 0.5 ml de HCl et 10ml d'éthanol. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 4h.

Une fois la réaction terminée, on verse le mélange réactionnel sur de l'eau glacée. Le précipité formé est filtré, puis lavé plusieurs fois à l'eau puis à l'éthanol et séché à l'air libre.

Le produit solide est ensuite recristallisé dans l'éthanol, séché à l'air libre puis caractérisé par RMN et IR.

Résultat:



$C_{20}H_{12}ClNO_2$ (M.M. = 333,77 g/mol)

Aspect: Solide jaune

Rendement = 5%

Rf = 0.63 (AcOEt/EtOH: 80/20)

Tf > à 250°C

IR v_{max} (KBr) (cm⁻¹): 3400 (OH ac); 1696.27 (C=O ac); 1581.02 (C=N ar); 1546.22 (C=C ar); 3073.59 (=CH) ; 831.03 (CCl).

Méthode C:

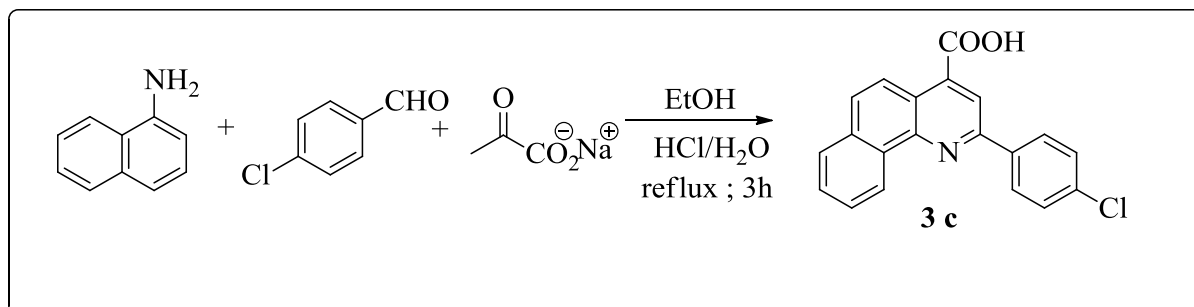
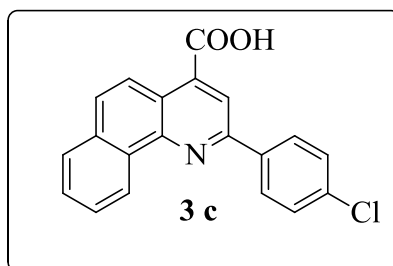


Schéma 8: Synthèse de l'acide 2-(4-chlorophényle)quinoléine-4-Carboxylique selon méthode C

Dans erlenmeyer de 25 ml équipé d'une agitation magnétique et surmonté d'un réfrigérant à boules, sont introduit 5mmole de naphtylamine (0.71g), 5mmole de 4-chlorobenzaldéhyde (0.70g), 5mmole de pyruvate de sodium (0.55g) dissout dans 0.5 ml de HCl et 10ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 3h. Le mélange est refroidi à température ambiante, puis versé lentement sur de l'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé plusieurs fois à l'eau et à l'éthanol, puis séché à l'air libre.

Le produit solide est recristallisé dans l'éthanol et caractérisé par RMN et IR.

Résultat:

$C_{20}H_{12}ClNO_2$ (M.M. = 333,77 g/mol)

Aspect: Solide jaune

Rendement = 14.6%

Rf = 0.55 (AcOEt/EtOH : 80/20)

Tf > à 250°C

IR v_{max} (KBr) (cm⁻¹): 3415.17(OH ac); 1693.90 (C=O ac); 1581.12 (C=N ar); 1547.29 (C=C ar); 3076.27 (=CH); 830.71 (CCl).

3. Préparation de quinoléine par la méthode de Pfitzinger (4):

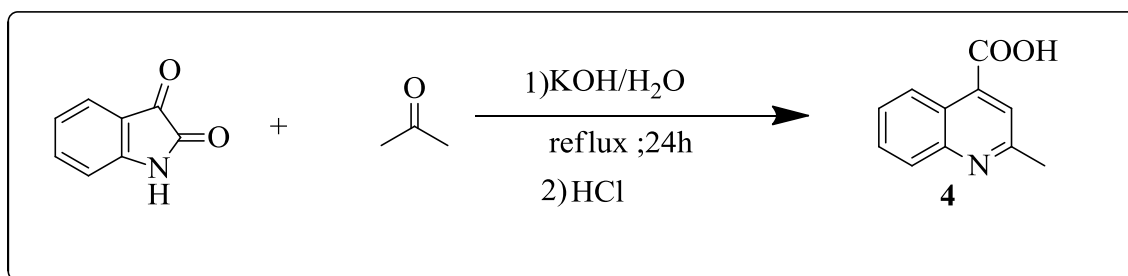


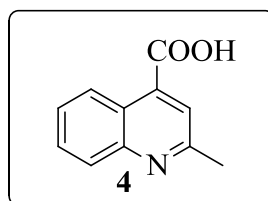
Schéma 9 : Synthèse de l'acide 2-méthylquinoléine-4-Carboxylique selon Pfitzinger

Dans erlenmeyer de 50 ml équipé d'une agitation magnétique et surmonté d'un réfrigérant à boules sont introduits, 0.6g d'isatine, 5ml d'acétone et 4 ml d'une solution d'hydroxyde de potassium à 20%. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 24 heures (l'avancement de la réaction est suivi par CCM).

Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante et le résidu obtenu est dilué avec de l'eau puis neutralisé lentement avec de l'acide chlorhydrique 1M jusqu'à pH=4. La phase aqueuse, ainsi obtenue est extraite avec 3 fois 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées puis le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif.

Le produit obtenu n'est pas été purifier donc nous nous peuvent pas le caractériser

Résultat:



C₁₁H₉NO₂ (M.M. = 187, 19 g/mol)

Aspect : solide marron

Rendement brute = 10%

R_f = 0.82 (AcOEt/EtOH : 80/20)

Conclusion générale

Conclusion générale

Le but de notre travail est de préparer des composés organiques hétérocycliques ayant pour noyau de base l'hétérocycle **Quinoléine**.

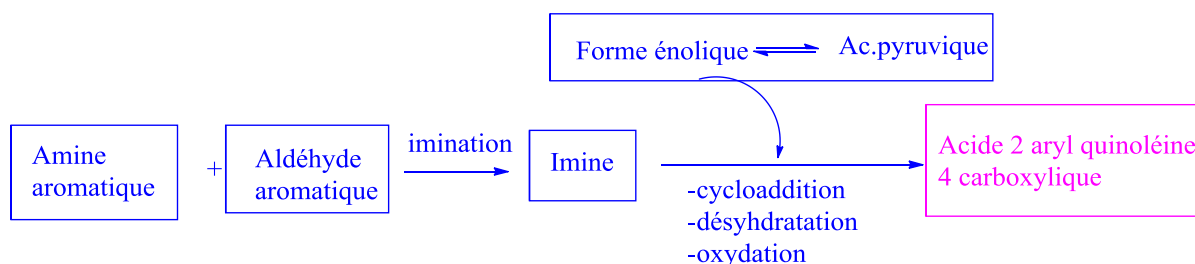
Parmi les nombreuses méthodes d'accès à cet hétérocycle, nous avons opté pour deux types de réactions:

- La réaction de **DOEBNER** : En utilisant comme produits de départ, une amine aromatique, l'acide pyruvique et éventuellement, un aldéhyde qui conditionnera la nature du substituant en position 2 de l'hétérocycle.
- La réaction de **PFITZINGER** : utilisant, quant à elle, l'isatine et une cétone α -méthylé, en milieu basique.

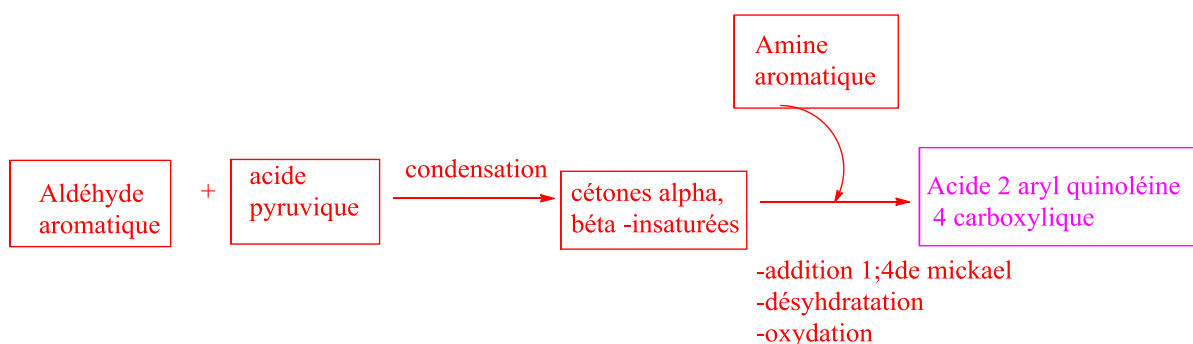
Nous avons tenté de mettre en œuvre la réaction de DOEBNER, sous différentes conditions expérimentales (température ambiante, chauffage classique, reflux de EtOH, activation sous Micro-ondes, sans solvant, ...etc). Les résultats ne sont pas très satisfaisants.

Dans un but de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction, nous avons remarqué que l'ordre d'introduction des réactifs, conduisait à 2 chemins réactionnels différents:

✓ 1^{er} Schéma Réactionnel :



✓ 2^{ème} Schéma Réactionnel :



Dans notre cas, nous avons rencontré des difficultés à purifier l'acide pyruvique, mis à notre disposition. Nous n'avons pas réussi à le distiller. Nous l'avons remplacé par le pyruvate de sodium en utilisant un milieu acide pour régénérer l'acide pyruvique « in situ ».

D'après les analyses spectrales, nous avons bien obtenues les produits attendues, mais ils nécessitent davantage de purification et surtout une optimisation des rendements.

Conclusion générale

Nous avons aussi tenté la réaction de PFITZINGER, qui permet de préparer aussi l'acide 2-méthyle quinoléine 4 carboxylique par une autre voie de synthèse. Nous n'avons pas réussi faute de temps, à optimiser les rendements de cette réaction.

Ce stage nous a permis de nous acclimater avec le travail au laboratoire et de combler quelques peu, le manque de pratique que nous avons accumulé au cours de notre formation (à cause de la pandémie).

Ce travail nécessite de nombreuses mises au point et offre une multitude de perspectives:

- Faire une étude théorique, qui permettrait de mieux cerner, le mécanisme de la réaction de DOEBNER.
- Orienter la réaction vers l'un ou l'autre des mécanismes proposés en agissant sur les conditions opératoires.
- Trouver des applications aux Acides 2-arylquinoléine-4-carboxylique.

Références bibliographiques

- [1]: ZAMA. Sana, Les Dérivés Poly-Hétérocycliques: Les Halogénoimidazoles Et Benzimidazole-Hétérocycles: Synthèse, Réactivité Et Evaluation Biologique. Université Des Frères Mentouri Constantine, Faculté Des Sciences Exactes, 2015.
- [2]: BRANDI, Alberto, CICCHI, Stefano, CORDERO, Franca M., et al. Hétérocycles d'alkylidèncyclopropanes, *Revue chimique*, 2003, vol. 103, n°4, p 1213 - 1270.
- [3]: BELGUEDJ, Roumaissa et BOURAIYOU, Abdelmalek. Conception et évaluation de l'activité biologique de nouveaux dérivés indoliziniques et furaniques et expérimentation de nouveaux procédés pour l'obtention de flavonols, Thèse de doctorat, Université Des Frères Mentouri Constantine.
- [4]: SINGH, Thokchom. P et SINGH, Okram Mukherjee, Progrès récents dans les activités biologiques de l'indole et des alcaloïdes indoliques. *Mini revues de chimie médicinale* 2018, vol. 18, n° 1, p 9 - 25.
- [5]: AFZAL, Obaid, KUMAR, Suresh, HAIDER, Md Rafi, et al. A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015 vol. 97, p 871 - 910.
- [6]: MADAPA, Sudharshan, TUSI, Zehra, et BATRA, Sanjay. Advances in the syntheses of quinoline and quinoline-annulated ring systems. *Current Organic Chemistry*, 2008, vol. 12, no 13, p. 1116 - 1183.
- [7]: DIB Mustapha, OUCHETTO Hajiba, OUCHETTO Khadija et al, Recent Developments of Quinoline Derivatives and their Potential Biological Activities, *Current Organic Synthesis* 2021, vol. 18, no 3, p 248 - 269.
- [8]: NAINWAL, Lalit Mohan, TASNEEM, Sharba, AKHTAR, Wasim et al, Green recipes to quinoline: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, vol. 164, p 121 - 170.
- [9]: MATADA, Basavarajaiah Suliphuldevara, PATTANASHETTAR, Raviraj and YERNALE Nagesh Gunavanthrao, A comprehensive review on the biological interest of quinoline and its derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2021, vol. 32, p 115973.
- [10]: MISHRA, SHIVALI, SALAHUDDIN, RAJNISH KUMAR, MAJUMDER, AVIJIT et al, Updates on Synthesis and Biological Activities of Quinoline Derivatives: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 2021, vol. 13, no 1.
- [11]: BABA Yassir Filali, SEBBAR Nada Kheira, HAYANI Sonia et al, SYNTHÈSE REACTIVITE ET PROPRIETES BIOLOGIQUES DES DERIVES DE LA QUINOLEINE. *Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2018, vol. 17, no 1.
- [12]: JALAL Swapnadeep, BERA Krishnendu, SARKAR Soumen et al, Efficient synthesis of functionalized dihydroquinolines, quinolines and dihydrobenzo [b] azepine via an iron (III) chloride-catalyzed intramolecular alkyne-carbonyl metathesis of alkyne tethered 2-amino

benzaldehyde/acetophenone derivatives. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2014, vol. 12, no 11, p 1759 - 1770.

[13]: DANESHTALAB Mohsen et AHMED Abeer, Nonclassical biological activities of quinolone derivatives, *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 2012, vol. 15, n° 1, p 52 - 72.

[14]: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones>, consulté le 24 janvier 2022.

[15]: BHARATE Jaideep. B, VISHWAKARMA Ram. A et BHARATE Sandip. B Metal-free domino one-pot protocols for quinoline synthesis. *RSC advances*, 2015, vol. 5, n° 52, p 42020 - 42053.

[16]: ENCINAS Endika Martin, Reacciones de cicloadición [4+ 2] inter-e intramolecular para la síntesis de quinolinas fosforadas y naftiridinas como inhibidores enzimáticos, Thèse de doctorat, Universidad del País Vasco-EuskalHerriko Unibertsitatea, 2018.

[17]: WERNIK Michaela, HARTMANN Peter. E, SIPOS Gellért et al, On the Regioselectivity of the Gould–Jacobs Reaction: Gas-Phase Versus Solution-Phase Thermolysis, *European Journal of Organic Chemistry*, 2020, vol. 2020, no 45, p 7051 - 7061.

[18]: LI Jie Jack. Gould–Jacobs reaction. In : *Name Reactions*. Springer, Berlin Heidelberg, 2009. p. 263-265.

[19]: M. HERAVI, Majid ASADI Shima et AZARAKHSHI Fatemeh, Recent applications of Doebner, Doebner-von Miller and Knoevenagel-Doebner reactions in organic syntheses, *Current organic synthesis*, 2014, vol. 11, n° 5, p. 701 - 731.

[20]: LI Jie Jack, Conrad-Limpach reaction. *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, 2006, p 147 - 148.

[21]: BROUET, Jean-Cristophe, GU. Shen, PEET, Norton. P et al, Survey of solvents for the Conrad–Limpachsynthesis of 4-hydroxyquinolones. *Synthetic Communications*, 2009, vol 39, no 9, p 1563 - 1569.

[22]: Chen. B. C, Zhou. P, Davis. F. A & Ciganek. E, *Organic Reactions*, John Wiley & Sons: New York, 2003, p 62 - 1 - 356.

[23]: SHVEKHGEIMER. MG – A, The Pfitzinger Reaction, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2004, vol. 40, no 3, p. 257 - 294.

[24]: ELZAIN Tebyan et al, Syntheses de dérivés de quinoléine, Thèse de doctorat Université soudanaise des sciences et technologies, 2014.

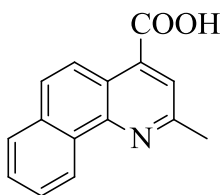
[25]: MARELLA Akranth, TANWAR, Om Prakash, SAHA Rikta et al, Quinoline: A versatile heterocyclic, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2013, vol. 21, no 1, p 1 - 12.

Références bibliographiques

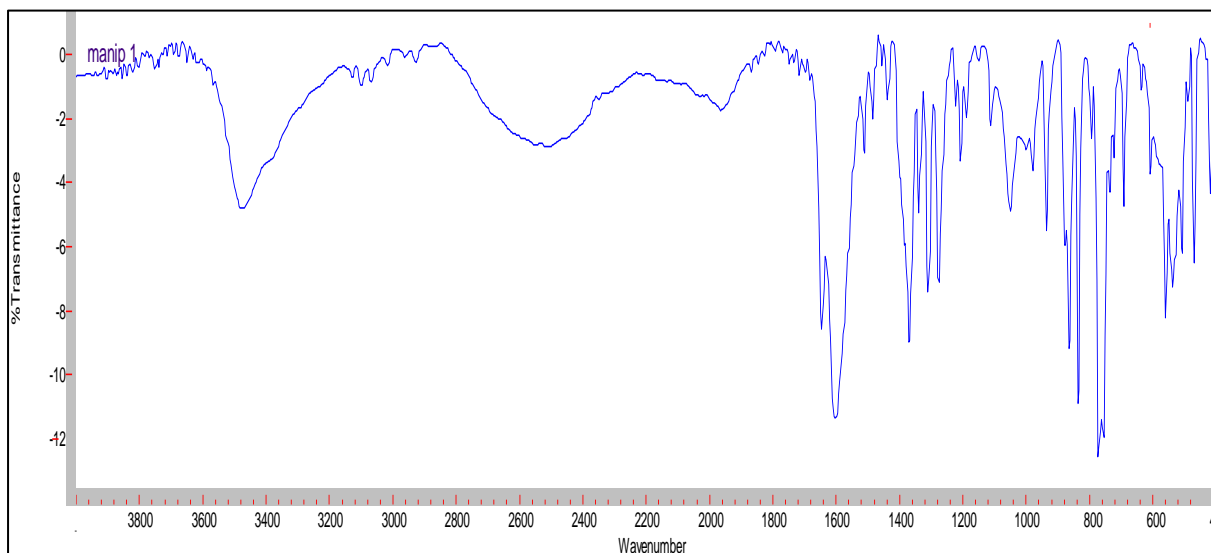
- [26]: KUMAR, Suresh, BAWA, Sandhya et GUPTA, Himanshu, Biological activities of quinoline derivatives, *Medicinal Chemistry Mini Journals*, 2009, vol. 9, n° 14, p 1648 - 1654.
- [27]: WOLIN Ronald, WANG David, KELLY Joseph et al, Synthesis and evaluation of pyrazolo [3, 4-b] quinoline ribofuranosides and their derivatives as inhibitors of oncogenic Ras, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1996, vol. 6, no 2, p 195 - 200.
- [28]: MIKATA Yuji, YOKOYAMA Mika, OGURA Shun-ichiro et al, Effect of side chain location in (2-aminoethyl)aminomethyl-2-phenylquinolines as antitumor agents, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1998, vol. 8, n° 10, p 1243 - 1248.
- [29]: MA. Xiang, ZHOU Weicheng et BRUN Reto, Synthesis in vitro antitrypanosomal and antibacterial activity of phenoxy, phenylthio or benzyloxy substituted quinolones, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2009, vol. 19, no 3, p 986 - 989.
- [30]: UPADHAYAYA, Ram Shankar, VANDAVASI, Jaya Kishore, VASIREDDY Nageswara Rao et al; Design synthesis, biological evaluation and molecular modelling studies of novel quinoline derivatives against Mycobacterium tuberculosis, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2009, vol. 17, no 7, p 2830 - 2841.
- [31]: CHEN Yeh-Long, ZHAO Yue-Ling, LU Chih-Ming et al, Synthesis, cytotoxicity, and anti-inflammatory evaluation of 2-(furan-2-yl)-4-(phenoxy) quinoline derivatives, Part 4. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2006, vol. 14, no 13, p 4373 - 4378.
- [32]: BABA Atsuo, KAWAMURA Noriaki, MAKINO Haruhiko et al, Studies on disease-modifying antirheumatic drugs: synthesis of novel quinoline and quinazoline derivatives and their anti-inflammatory effect, *Journal of medicinal chemistry*, 1996, vol. 39, no 26, p 5176 - 5182.
- [33]: BERNOTAS, Ronald C, SINGHAUS, Robert R., KAUFMAN, David H, et al Biarylether amide quinolines as liver X receptor agonists, *Bioorganic & medicinal chemistry* 2009, vol. 17, no 4, p1663 - 1670.
- [34]: LLOYD. J, RYONO. D, E. BIRD, J. E et al, Quinoline-4-carboxylic acids as angiotensin II receptor antagonists, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1994, vol. 4 no 1, p 195 - 200.
- [35]: GOMTSYAN, Arthur, BAYBURT, Erol. K, SCHMIDT, Robert. G et al, Novel transient receptor potential vanilloid 1 receptor antagonists for the treatment of pain: structure – activity relationships for ureas with quinoline, isoquinoline, quinazoline, phthalazine, quinoxaline, and cinnoline moieties, *Journal of medicinal chemistry*, 2005, vol. 48, no 3 p 744 - 752.
- [36]: MANERA, Clementina, CASCIO, Maria Grazia, BENETTI, Veronica et al, New 1, 8-naphthyridine and quinoline derivatives as CB2 selective agonists. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2007, vol. 17, no 23, p 6505 - 6510.

- [37]: GREENWOOD David, The quinine connection, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1992, vol. 30, no 4, p 417 - 427.
- [38]: PATEL, Dhaval. B, RAJANI Dhanji. P, RAJANI Smita. D et al, A green synthesis of quinoline-4-carboxylic derivatives using p-toluenesulfonic acid as an efficient organocatalyst under microwave irradiation and their docking, molecular dynamics ADME-Tox and biological evaluation. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2020, vol. 57, no 4 p. 1524-1544.
- [39]: OMIDKHAH, Negar et GHODSI, Razieh. Synthesis of novel 2-methyl-4-carboxyquinolines, the new by-products of the Doebner reaction, Synthetic Communications 2021, vol. 51, no 13, p 1947 - 1955.
- [40]: ROBINSON, EDWIN ALLIN et BOGERT MARSTON TAYLOR, The synthesis of substituted 5, 6-benzocinchoninic acids by the Doebner and by the Pfitzinger reactions, The Journal of Organic Chemistry, 1936, vol. 1, no 1, p 65 - 75.
- [41]: KARIMI Fatemeh, YARIE, Meysam et ZOLFIGOL, Mohammad Ali. Synthesis and characterization of Fe₃O₄@ SiO₂@(CH₂)₃NH (CH₂)₂O₂P (OH)₂ and its catalytic application in the synthesis of benzo-[h] quinoline-4-carboxylic acids via a cooperative anomeric based oxidation mechanism. Molecular Catalysis, 2020, vol. 489, p 110924.
- [42]: WANG, Xiaoqin, XIE, Xiaoyang, CAI, Yuanhong et al. Design, synthesis and antibacterial evaluation of some new 2-phenyl-quinoline-4-carboxylic acid derivatives. Molecules, 2016, vol. 21, no 3, p 340.
- [43]: PATEL, Dhaval. B, VEKARIYA, Rajesh. H, PATEL, Kinjal. D et al, Recent advances in synthesis of quinoline-4-carboxylic acid and their biological evaluation: a review. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2017, vol. 9, no 2, p 216 - 230.
- [44]: Zerong Wang. Doebner Réaction. . In : Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents, John Wiley & Sons, Inc, 2010, p 921 – 923.
- [45]: GHASEMI, Parvin, YARIE, Meysam, ZOLFIGOL, Mohammad Ali, et al. Ionically tagged magnetic nanoparticles with urea linkers: application for preparation of 2-aryl-quinoline-4-carboxylic acids via an anomeric-based oxidation mechanism. ACS omega, 2020 vol. 5, no 7, p 3207 - 3217.

Annexes



Spectre IR :

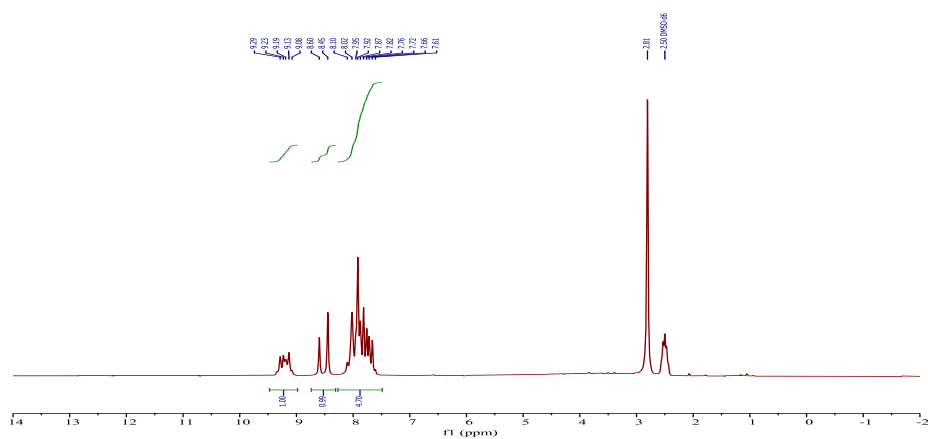


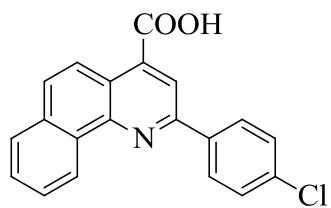
Spectre RMN:



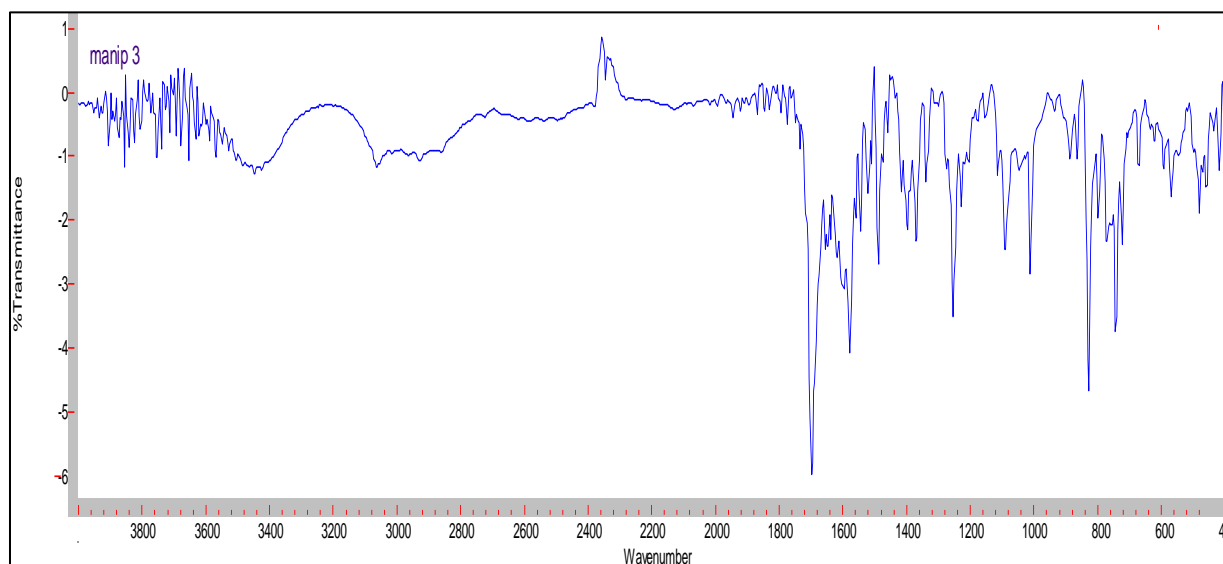
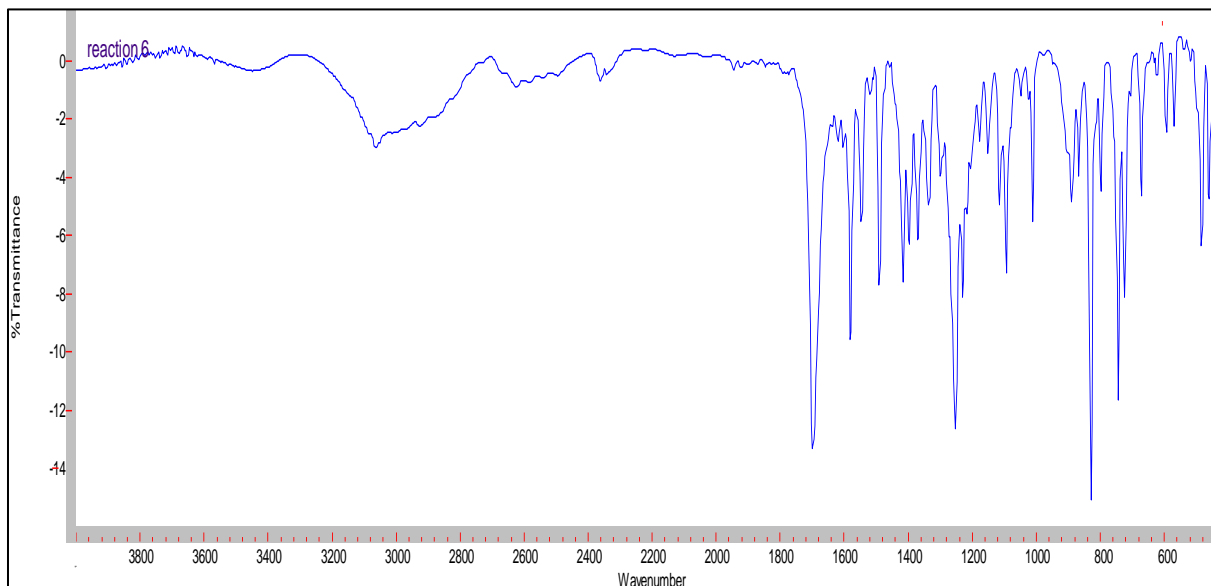
1D-1H-"PowerScan"

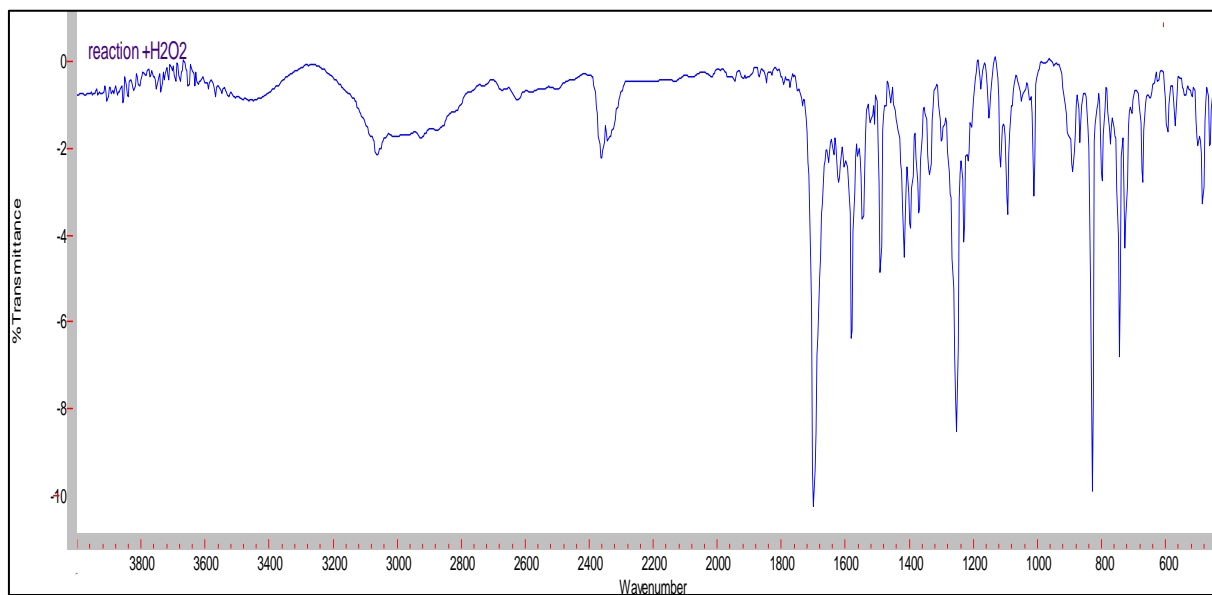
Parameter	Value
1 Data File Name	c:/ projects/ data/ 2022/ 05/ 22/ 151643-MKB Manip 1-1D PROTON-1D F2CTOBY Enhanced/ data_10
2 Spectrometer	SPIN SOLVE 60 CARBON
3 Solvent	DMSO
4 Sample	MKB Manip 1
5 Number of Scans	24
6 Acquisition Date	2022-05-22T15:16:41.983 (min)
7 Total acquisition time	5.88 (min)
8 Nucleus	1H



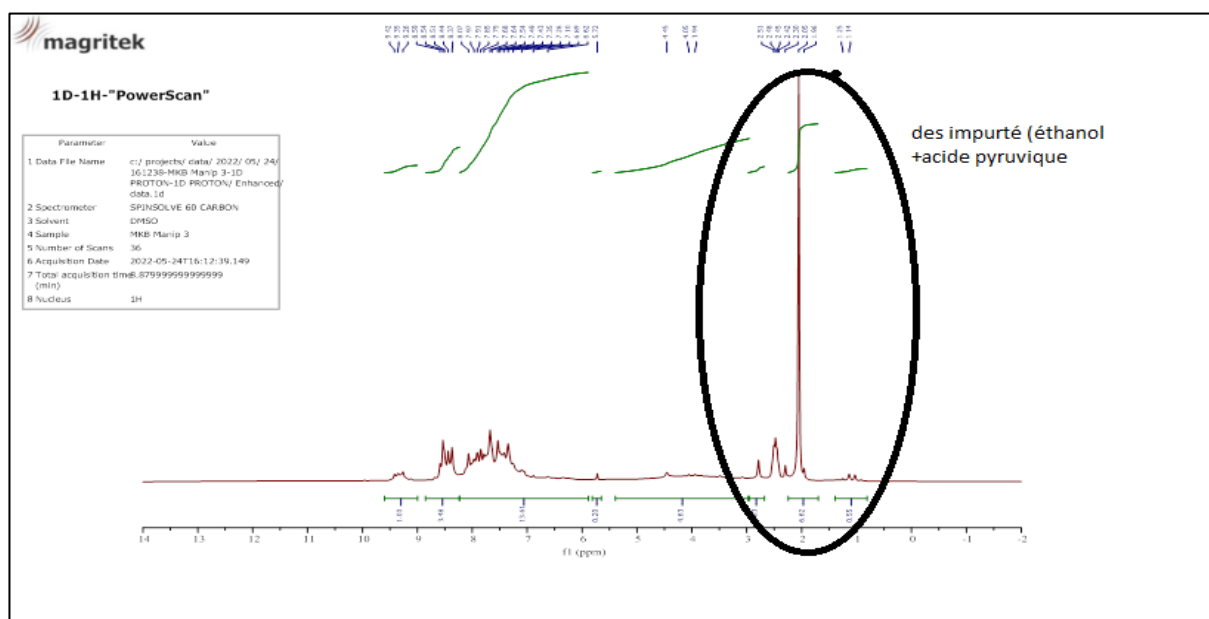


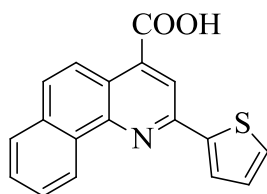
Spectre IR:



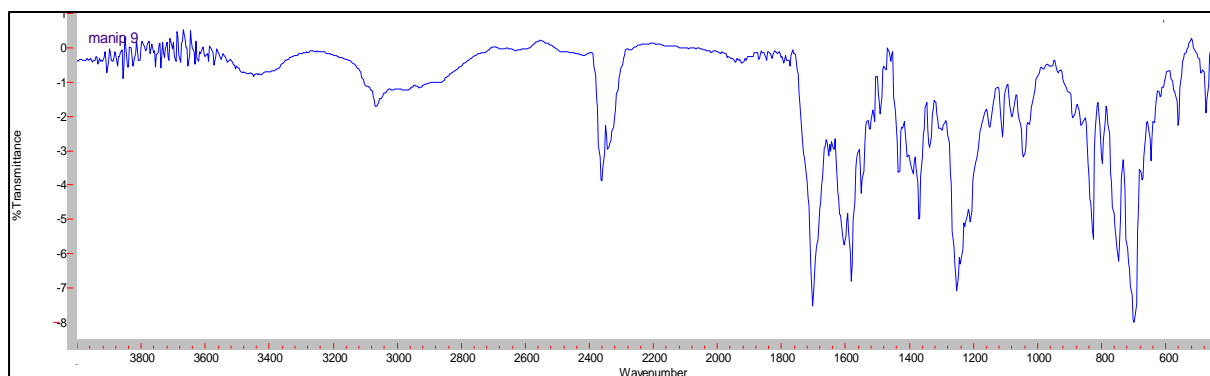
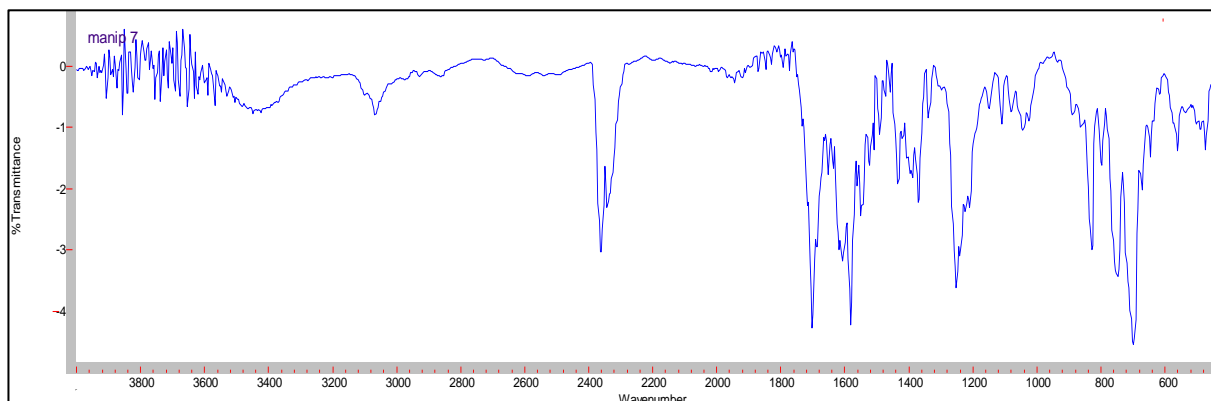


Spectre RMN:

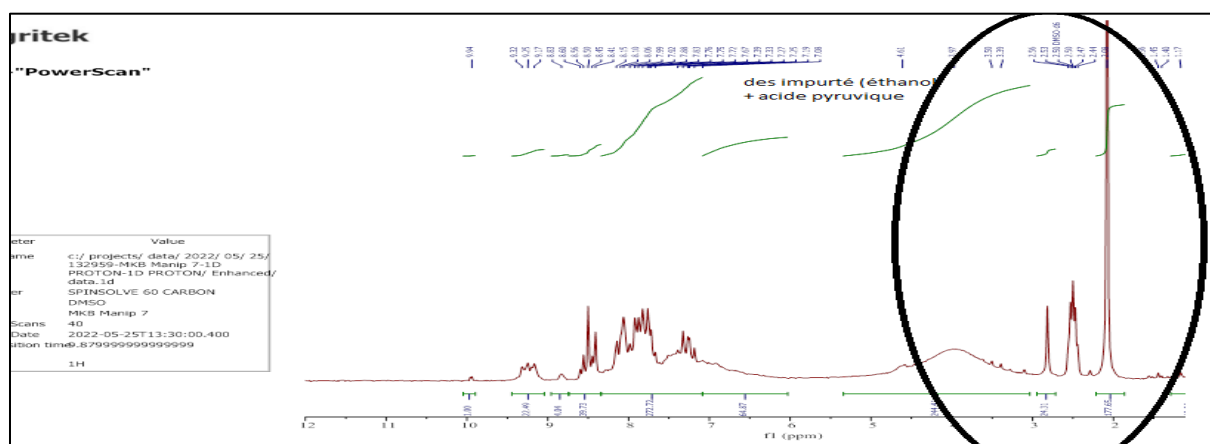




Spectre IR:



Spectre RMN:



Résumé:

La synthèse des dérivés de la quinoléine peut se faire selon différentes réactions, en fonction de la nature des substituants sur l'hétérocycle.

Notre choix s'est porté sur les réactions de DOEBNER et PFITZINGER pour préparer les acides 2-arylquinoléine-4-carboxylique.

Les mécanismes probables pour l'obtention de ces composés, par la réaction de DOEBNER sont discutés.

Des conditions de Chimie verte (réactions sans solvant, activation sous micro-ondes, ...etc) ont été tentées pour réaliser ces synthèses.

Mots clés: Quinoléine, Réaction de Doebner, Acide quinoléine 4 carboxylique, Réaction de Pfitzinger.

Abstract:

The synthesis of quinoline derivatives can be done according to different reactions, depending on the nature of the substituents on the heterocycle.

Our choice fell on the reactions of DOEBNER and PFITZINGER to prepare 2-arylquinoline-4-carboxylic acids.

The probable mechanisms for obtaining these compounds by the DOEBNER reaction are discussed.

Green Chemistry conditions (reactions without solvent, microwave activation, etc.) have been attempted to carry out these syntheses.

Keywords: Quinoline, Doebner reaction, Quinoline 4-carboxylic acid, Pfitzinger reaction.

ملخص:

يمكن تصنيع مشتقات الكينولين وفقاً لتفاعلات مختلفة، اعتماداً على طبيعة البدائل في الدورة غير المتجانسة.

وقع اختيارنا على تفاعلات دوبنر وبفيتزنجر لتحضير أحماض 2-أغليكينولين 4-كربوكسيلك

تمت مناقشة الآليات المحتملة للحصول على هذه المركبات من خلال تفاعل دوبنر

تمت اعتماد شروط الكيمياء الخضراء (التفاعلات بدون مذيب، تنشيط عن طريق الميكروويف، إلخ) لتنفيذ هذه المركبات

الكلمات المفتاحية: كينولين، تفاعل دوبنر، كينولين 4-كربوكسيل، تفاعل بفيتزنجر.