

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE MOHAMMED SEDDIK BENYAHIA-JIJEL

FACULTE DES SCIENCES  
EXACTES ET INFORMATIQUE  
DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : Science de la matière  
FILIERE : Chimie  
OPTION : Chimie organique

**Mémoire :**

En vue de l'obtention du diplôme de Master en chimie

**Thème :**

**Synthèse par la méthode de Freidlander  
de quelques dérivés de la quinoléine et  
évaluation de l'activité anti-  
inflammatoire**

**Réalisé et soutenu par : Abdourahamane Ibrahim Rabi**

**Soutenu le : 06/07/2022**

**Devant les membres du jury :**

**M<sup>r</sup> M.Belghobsi Pr.** Université Mohammed Seddik BenYahia-Jijel  
**M<sup>r</sup> B.Douara Dr.** Université Mohammed Seddik BenYahia-Jijel  
**M<sup>me</sup> N.Merabet Pr.** Université Mohammed Seddik Ben Yahia-Jijel

**Président  
Encadreur  
Examinatrice**

**Année universitaire : 2021-2022**

## REMERCIEMENTS

**J**e remercie infiniment Dieu qui détient le monopole de la réussite de ce travail

Mes remerciements vont également à toutes les personnes de bonne volonté qui m'ont aidée pendant le déroulement de mon stage en général et en particulier à :

- Mon encadreur **Dr B. Douara** qui m'a encadré et qui a dirigé ce travail avec une grande rigueur et un intérêt constant avec beaucoup d'enthousiasme en me faisant bénéficier de ses compétences scientifiques, sa disponibilité, sa générosité, sa gentillesse et sa patience. Je tiens à lui exprimer ma très grande reconnaissance.
- **Pr. M. Belghobsi** pour avoir accepté de présider le jury
- **Pr. N. Merabet Bouraoui** pour avoir accepté d'examiner ce travail
- **Dr. N. Boutaoui** pour sa contribution dans la réalisation des tests anti-inflammatoire
- Tous les enseignants chercheurs du département de chimie de l'université Mohammed Ben Yahia Jijel.

## DÉDICACE

A mes très chers **parents**,

À qui je dois énormément...Aucun mot n'est assez fort pour exprimer mes sentiments envers eux, qu'Allah le tout puissant les récompense du bien et les accorde une longue vie pieuse remplie de bonheur ;

A mes précieuses sœurs **Mousslima** et **Fatimazahra**

A notre cher cadet **Mousti**

## **Table des matières**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Introduction générale</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>Chapitre I : Méthodes de préparation des dérivés de la quinoléine et activité biologique</b> |           |
| <b>I.1 Introduction</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>I.2 Méthodes de préparation des dérivés de la quinoléine</b> .....                           | <b>3</b>  |
| <b>I.2.1 Méthodes de préparation ancienne (classiques)</b> .....                                | <b>4</b>  |
| <b>I.2.1.1.Synthèse à partir d'arylamine</b> .....  | <b>4</b>  |
| a. Méthode de Skraup.....   | <b>5</b>  |
| b. Méthode de Doebner et Von-Miller.....  | <b>6</b>  |
| c. Méthode de Combes.....   | <b>6</b>  |
| d. Méthode de Conrad-Limpack.....   | <b>7</b>  |
| e. Méthode de Knorr.....  | <b>8</b>  |
| f. Méthode de Gould-Jacobs.....   | <b>8</b>  |
| <b>I.2.1.2 Synthèse à partir d'o-acylanilines</b> .....   | <b>10</b> |
| a. Méthode de Friedlander.....  | <b>10</b> |
| b. Méthode de Pfitzinger.....   | <b>10</b> |
| c. Méthode de Borsche.....  | <b>10</b> |
| d. Méthode de Niementowski.....   | <b>11</b> |
| <b>I.2.2. Méthodes de synthèse récente</b> .....  | <b>11</b> |
| a. Synthèse assistée par micro-ondes.....   | <b>12</b> |
| b. Synthèse catalysée par métal (nickel).....   | <b>12</b> |
| c. Synthèse multicomposant.....   | <b>13</b> |
| d. Synthèse par photocatalyse (UV-visible).....   | <b>13</b> |
| e. Réaction assistée par ultrason.....  | <b>14</b> |
| <b>I.3 Activité biologique des dérivés de la quinoléine</b> .....                               | <b>14</b> |
| a. Activité antipaludique.....  | <b>15</b> |
| b. Activité anti-arythmique.....  | <b>16</b> |
| c. Activité antirétrovirale.....  | <b>16</b> |
| d. Activité anti cardiovasculaire.....  | <b>17</b> |
| e. Activité anticancéreuse.....   | <b>17</b> |
| f. Activité antifongique.....   | <b>18</b> |
| g. Activité antioxydante.....   | <b>19</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| h. Activité antibactérienne.....   | 20        |
| i. Activité antiparasitaire.....   | 20        |
| j. Activité anti-inflammatoire.....  | 21        |
| <b>Chapitre II : Résultats et Discussions</b>  |           |
| <b>II.1. Objectifs du travail.....</b>   | <b>25</b> |
| <b>II.2. Préparation des éthers de vanilline.....</b>  | <b>30</b> |
| II.2.1. Préparation de 2-(4-formyl-2-méthoxyphenoxy) acétate d'éthyle.....                   | 30        |
| II.2.2. Préparation d'éthyl 2-(4-formyl-2-méthoxy phenoxy) butanoate.....                    | 30        |
| II.2.3. Préparation de 4-benzyloxy-3-méthoxy benzaldéhyde.....                               | 30        |
| <b>II.3. Nitration des éthers de vanilline.....</b>  | <b>31</b> |
| II.3.1. Préparation de 2-(4-formyl-2-méthoxy-5-nitrophenoxy) acétate d'éthyle.....           | 31        |
| II.3.2. Préparation d'éthyle 2-(4-formyl-2-méthoxy-5-nitrophenoxy) butanoate.....            | 31        |
| II.3.3. Préparation de 4-benzyloxy-5-méthoxy-2-nitro benzaldéhyde.....                       | 31        |
| <b>II.4. Préparation des dérivés de la quinoléine.....</b>                                   | <b>32</b> |
| II.4.1. préparation de 6-benzyloxy-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroacridine.....                 | 32        |
| II.4.2. Préparation de 7-benzyloxy-6-méthoxy-2-méthylquinoléine.....                         | 32        |
| II.4.3. Préparation de 1-(7-benzyloxy)-6-méthoxy-2-méthylquinolin-3-yl) éthan-1-one.....     | 32        |
| II.4.4. Préparation de 6-méthoxy-2-méthyl-7-phenethoxyquinoléine-3-carboxylate d'éthyle..... | 32        |
| II.4.5. Préparation de 7-benzyloxy-6-méthoxy-2-phenylquinoléine.....                         | 32        |
| II.4.6. Préparation de de 2-(4-chlorophenyl)-7-benzyloxy-6-méthoxyquinoline.....             | 32        |
| II.4.7. Préparation de 2-(2-hydroxy-4-méthoxyphényl)-7-benzyloxy-6-méthoxyquinoléine.....    | 32        |
| <b>II.5. Activité anti-inflammatoire.....</b>  | <b>33</b> |
| <b>Chapitre III : Partie expérimentale</b>   |           |
| <b>III.1. Objectifs du travail.....</b>  | <b>37</b> |
| <b>III.2. Synthèse.....</b>  | <b>37</b> |
| <b>III.2.1. Synthèse des éthers de la vanilline.....</b>                                     | <b>37</b> |
| III.2.1.a. 2-(4-formyl-2-méthoxy phenoxy) acétate d'éthyle.....                              | 37        |
| III.2.1.b. 2-(4-formyl-2-méthoxy phenoxy) butanoate d'éthyle.....                            | 38        |
| III.2.1.c. 4-benzyloxy-3-méthoxy benzaldéhyde.....   | 39        |
| <b>III.2.2. Synthèse des éthers nitrés.....</b>  | <b>40</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| III.2.2.a. 2-(4-formyl-2-méthoxy-5-nitrophenoxy) acétate d'éthyle.....        | 40        |
| III.2.2.b. 2-(4-formyl-2-méthoxy-5-nitrophenoxy) butanoate d'éthyle.....      | 40        |
| III.2.2.c. 4-benzyloxy-5-méthoxy-2-nitro benzaldéhyde.....                    | 41        |
| <b>III.3. Réduction.....</b>  | <b>42</b> |
| <b>III.4. Synthèse de quelques dérivés de la quinoléine .....</b>             | <b>43</b> |
| III.4.1. 6-benzyloxy-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroacridine.....                | 43        |
| III.4.2. 7-benzyloxy-6-méthoxy-2-méthylquinoléine .....                       | 44        |
| III.4.3. 1-(7-benzyloxy-6-méthoxy-2-méthylquinolin-3-yl) éthanone.....        | 44        |
| III.4.4. 7-benzyloxy-6-méthoxy-2-méthylquinoline-3-carboxylate d'éthyle ..... | 45        |
| III.4.5. 7-benzyloxy-6-méthoxy-2-phenylquinoléine .....                       | 45        |
| III.4.6. 7-(benzyloxy)-2-(4-chlorophenyl)-6-méthoxyquinoléine.....            | 46        |
| III.4.7. 2-(2-hydroxy-4-méthoxyphényl)-7-benzyloxy-6-méthoxyquinoléine.....   | 46        |
| <b>III.5. Activité anti-inflammatoire.....</b>                                | <b>47</b> |
| <b>Conclusion générale.....</b>   | <b>50</b> |
| <b>Références bibliographique.....</b>  | <b>51</b> |
| <b>Annexe</b>   |           |

## **Listes des figures**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Figure 1</b> : Structure chimique de la quinoléine.....  | <b>2</b>  |
| <b>Figure 2</b> : Méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine.....                              | <b>3</b>  |
| <b>Figure 3</b> : Dérivés de la quinoléine antipaludique.....   | <b>14</b> |
| <b>Figure 4</b> : Dérivés de la quinoléine anti-arythmique.....                                       | <b>15</b> |
| <b>Figure 5</b> : Dérivés de la quinoléine antirétrovirale.....                                       | <b>15</b> |
| <b>Figure 6</b> : Dérivés de la quinoléine à activité cardiovasculaire.....                           | <b>16</b> |
| <b>Figure 7</b> : Dérivés de la quinoléine anticancéreuse.....  | <b>17</b> |
| <b>Figure 8</b> : Dérivés de la quinoléine antifongique.....  | <b>18</b> |
| <b>Figure 9</b> : Dérivés de la quinoléine antioxydant.....   | <b>18</b> |
| <b>Figure 10</b> : Dérivés de la quinoléine antibactérienne.....                                      | <b>19</b> |
| <b>Figure 11</b> : Dérivés de la quinoléine antiparasitaire.....                                      | <b>20</b> |
| <b>Figure 12</b> : Dérivés de la quinoléine anti-inflammatoire.....                                   | <b>21</b> |
| <b>Figure 13</b> : Les signes cliniques de l'inflammation.....  | <b>21</b> |
| <b>Figure 14</b> : Le stress oxydant est la cause ou la conséquence de l'inflammation.....            | <b>22</b> |
| <b>Figure 15</b> : Pourcentage de protection des globules rouges humains par les produits testés..... | <b>34</b> |
| <b>Figure 16</b> : Incubation des mélanges d'essai.....   | <b>36</b> |
| <b>Figure 17</b> : Protection des globules rouge humains par les produits testés.....                 | <b>37</b> |
| <b>Figure 18</b> : Structure de 2-(formyl-2-méthoxy phenoxy) acétate d'éthyle.....                    | <b>38</b> |
| <b>Figure 19</b> : Structure de 2-(4-formyl-2-méthoxy phenoxy) butanoate d'éthyle.....                | <b>39</b> |
| <b>Figure 20</b> : Structure de 4-benzyloxy-3-méthoxy benzaldéhyde.....                               | <b>39</b> |
| <b>Figure 21</b> : Structure de 2-(4-formyl-2-méthoxy-5-nitrophenoxy) acétate d'éthyle.....           | <b>40</b> |
| <b>Figure 22</b> : Structure de 2-(4-formyl-2-méthoxy-5-nitrophenoxy) butanoate d'éthyle.....         | <b>41</b> |
| <b>Figure 23</b> : Structure de 4-benzyloxy-5-méthoxy-2-nitro benzaldéhyde.....                       | <b>42</b> |
| <b>Figure 24</b> : Structure chimique de 2-amino-4-benzyloxy-5-méthoxy benzaldéhyde.....              | <b>43</b> |
| <b>Figure 25</b> : Structure de 6-benzyloxy-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroacridine.....                 | <b>43</b> |
| <b>Figure 26</b> : Structure de 7- benzyloxy-6-méthoxy-2-méthylquinoléine.....                        | <b>44</b> |
| <b>Figure 27</b> : Structure de 1-(7-benzyloxy-6-méthoxy-2-méthylquinolin-3-yl) éthanone.....         | <b>44</b> |
| <b>Figure 28</b> : Structure de 7-benzyloxy-6-méthoxy-2-méthylquinoline-3-carboxylate d'éthyl.....    | <b>45</b> |
| <b>Figure 29</b> : Structure de 7-benzyloxy-6-méthoxy-2-phenylquinoléine.....                         | <b>45</b> |
| <b>Figure 30</b> : Structure de 7-(benzyloxy)-2-(4-chlorophenyl)-6-méthoxyquinoléine.....             | <b>47</b> |
| <b>Figure 31</b> : Structure de 2-(2-hydroxy-4-méthoxy phényl)-7-benzyloxy-6-méthoxyquinoléine.....   | <b>47</b> |

## **Liste des schémas**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Schéma 1</b> : Approches synthétiques des dérivés de la quinoléine à base d'aniline.....   | <b>4</b>  |
| <b>Schéma 2</b> : Synthèse de Skraup.....   | <b>5</b>  |
| <b>Schéma 3</b> : Synthèse de Doebner et Von Miller.....                                      | <b>5</b>  |
| <b>Schéma 4</b> : Synthèse de Combes.....   | <b>6</b>  |
| <b>Schéma 5</b> : Synthèse de Comrad-Limpack.....   | <b>6</b>  |
| <b>Schéma 6</b> : Synthèse de Knorr.....  | <b>7</b>  |
| <b>Schéma 7</b> : Synthèse de Could- Jacobs.....  | <b>8</b>  |
| <b>Schéma 8</b> : Approches synthétiques de la quinoléine non basé sur l'aniline.....         | <b>8</b>  |
| <b>Schéma 9</b> : Synthèse de Friedlander.....  | <b>9</b>  |
| <b>Schéma 10</b> : Synthèse de Pftizinger.....  | <b>9</b>  |
| <b>Schéma 11</b> : Synthèse de Borsche.....   | <b>10</b> |
| <b>Schéma 12</b> : Synthèse de Niementowski.....  | <b>10</b> |
| <b>Schéma 13</b> : Synthèse assistée par micro-onde.....                                      | <b>11</b> |
| <b>Schéma 14</b> : Synthèse catalysée par le nickel.....                                      | <b>12</b> |
| <b>Schéma 15</b> : Réaction multi-composante.....   | <b>12</b> |
| <b>Schéma 16</b> : Réaction photo-catalytique.....  | <b>13</b> |
| <b>Schéma 17</b> : Synthèse de Dévi.....  | <b>13</b> |
| <b>Schéma 18</b> : Rétro synthèse des dérivés de la quinoléine.....                           | <b>25</b> |
| <b>Schéma 19</b> : Synthèse générale des dérivés de la quinoléine.....                        | <b>26</b> |
| <b>Schéma 20</b> : Synthèse des éthers de vanilline.....                                      | <b>26</b> |
| <b>Schéma 21</b> : Mécanisme de la synthèse des éthers de vanilline.....                      | <b>27</b> |
| <b>Schéma 22</b> : Synthèse de 4-alkyloxy-5-méthoxy-2-nitrobenzaldéhyde.....                  | <b>28</b> |
| <b>Schéma 23</b> : Mécanisme de la synthèse de 4-alkyloxy-5-méthoxy-2-nitrobenzaldéhyde.....  | <b>28</b> |
| <b>Schéma 24</b> : Synthèse de 2-amino -4-benzyloxy-5-méthoxy-benzaldéhyde.....               | <b>30</b> |
| <b>Schéma 25</b> : Mécanisme de la synthèse 2-amino de 4-benzyloxy-5-méthoxybenzaldéhyde..... | <b>30</b> |
| <b>Schéma 26</b> : Synthèse de 2-amino -4-benzyloxy-5-méthoxy-benzaldéhyde.....               | <b>31</b> |
| <b>Schéma 27</b> : Synthèse des dérivés de la quinoléine.....                                 | <b>31</b> |
| <b>Schéma 28</b> : Mécanisme de la synthèse des dérivés de la quinoléine.....                 | <b>32</b> |

## **Liste des tableaux :**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tableau 1 :</b> Caractéristiques des éthers de vanilline.....                                  | <b>27</b> |
| <b>Tableau 2 :</b> Caractéristiques des éthers nitrés.....  | <b>29</b> |
| <b>Tableau 3 :</b> Caractéristiques des dérivés de la quinoléine.....                             | <b>33</b> |
| <b>Tableau 4 :</b> Pourcentage de protection des globules rouges humains des produits testés..... | <b>35</b> |

## **Liste des abréviations**

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>%</b>               | Pourcentage   |
| <b>Δ</b>               | Chauffage   |
| <b>δ</b>               | Déplacement chimique                                  |
| <b>AcOEt</b>           | Acétate d'éthyle                                      |
| <b>APTS</b>            | Acide para-toluène sulfonique                         |
| <b>Ar</b>              | Aryle   |
| <b>°C</b>              | Degré Celsius   |
| <b>CCM</b>             | Chromatographie sur couche mince                      |
| <b>CSA</b>             | Acide camphosulfonique                                |
| <b>DMF</b>             | N, N-diméthyle formamide                              |
| <b>Eq</b>              | Equivalent  |
| <b>Et</b>              | Ethyle  |
| <b>Et<sub>2</sub>O</b> | Ether diéthylique                                     |
| <b>EtOH</b>            | Ethanol   |
| <b>H</b>               | Heure   |
| <b>LED</b>             | Diode Electroluminescente                             |
| <b>m</b>               | masse   |
| <b>MCR</b>             | Multi-Component Réactions ou Réaction Multi-Composant |
| <b>MeOH</b>            | Méthanol  |
| <b>mn</b>              | Minute  |
| <b>MW</b>              | Micro-ondes   |
| <b>[O]</b>             | Oxydation   |
| <b>OH</b>              | Groupe hydroxyde                                      |
| <b>Ph</b>              | Phényle   |
| <b>ppm</b>             | Partie par million                                    |
| <b>Rdt</b>             | Rendement   |
| <b>Rf</b>              | Rapport frontal                                       |
| <b>RMN</b>             | Résonance Magnétique Nucléaire                        |
| <b>SN<sub>2</sub></b>  | Substitution nucléophile d'ordre 2                    |
| <b>T</b>               | Température   |
| <b>T<sub>a</sub></b>   | Température ambiante                                  |
| <b>T<sub>f</sub></b>   | Température de fusion                                 |
| <b>TFA</b>             | Acide trifluoroacétique                               |
| <b>UV</b>              | Ultra-Violet  |
| <b>VIH</b>             | virus d'immunodéficience humaine                      |
| <b>W</b>               | Watt  |

# **Introduction générale**

## Introduction générale

Les **hétérocycles** sont des composés chimiques dont la chaîne carbonée, cyclique, comporte un ou plusieurs atomes autres que le carbone (hétéroatome). Ils occupent une place chaque jour plus importante dans la chimie organique. Ces hétérocycles peuplent abondamment les séries des composés naturels les plus divers, d'origine animale ou végétale, et la chimie des médicaments naturels ou de synthèse leur est redevable de ses plus belles réussites<sup>[1]</sup>. Toutefois, la présence de l'hétéroatome confère une réactivité particulière qui amène certains composés hétérocycliques à se comporter différemment du point de vue chimique ou biologique par rapport à leurs analogues carbocycliques.

La plupart des composés biologiquement actifs doivent leurs propriétés à la présence d'hétéroatomes, surtout sous la forme d'hétérocycles. Une grande majorité des produits naturels connus sont hétérocycliques. Il n'est dès lors pas surprenant que plus de la moitié de toutes les études chimiques publiées traitent de tels composés, de leur synthèse, de leur isolement et de leurs inter-conversions. Les hétérocycles qui jouent un rôle hyper-important dans plusieurs domaines sont présents aussi dans les alcaloïdes particulièrement les hétérocycles azotés naturels issus des **plantes médicinales** ou **toxiques** et dont le goût est amer ; connus parfois depuis l'Antiquité, ils ont joué un rôle important dans la découverte des **médicaments chimiques** (**morphine**, **quinine**, **cocaïne**, **atropine**...) et dans le développement de l'industrie pharmaceutique à la fin XIX<sup>e</sup> siècle<sup>[2]</sup>. Cela ne les empêche pas d'être encore d'actualité en thérapeutique et de constituer d'importants réactifs biologiques. Bien que le terme « **alcaloïde** », aujourd'hui classique, ait été assez peu utilisé au XIX<sup>e</sup> siècle au profit d'« **alcali végétal** », « **base végétal** », puis « **alcali organique** », de nombreuses substances s'y rapportant ont été isolées, surtout dans la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle, grâce aux progrès des méthodes de séparation et d'analyse structurale<sup>[3]</sup>.

La chimie hétérocyclique est un vaste domaine ; l'étude que nous avons entreprise dans le cadre de ce sujet « **Synthèse et évaluation de l'activité anti-inflammatoire de quelques dérivés de la quinoléine par la méthode de Friedlander** » a pour objectif de traiter ces dérivés-là, de même que les méthodes qui permettent de les synthétiser ainsi que leurs activités biologiques relatives notamment l'activité anti-inflammatoire

Le travail réalisé a été reparté en trois chapitres :

**Le premier chapitre** porte sur les méthodes de préparation des dérivés de la quinoléine et leurs activités biologiques (**méthodes anciennes et méthodes récentes**) via une étude bibliographique afin d'accéder aux différents types de composés recherchés.

**Le deuxième chapitre** concerne les résultats et discussions sur la synthèse des dérivés de la quinoléine cibles par la méthode de **Friedlander**, ainsi que les résultats des tests anti-inflammatoire réalisés

## Introduction générale

---

Le **troisième chapitre** traite les différents modes opératoires permettant d'accéder à des dérivés de la quinoléine recherchés, ainsi que le protocole suivi pour la réalisation des résultats des tests anti-inflammatoire.

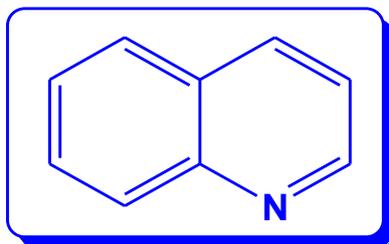
# **Chapitre I**

Méthodes de préparation des dérivés de la quinoléine et activité  
biologique

### I.1. Introduction

La **quinoléine**, également nommée **leucoline**, **1-azanaphthalène**, **1-benzazine**, ou **benzo[b]pyridine**, est un composé organique aromatique N-hétérocyclique de formule chimique  $C_9H_7N$ . Elle fait partie de la famille des alcaloïdes naturels, elle a été introduite pour la première fois en 1834 sous le nom de Leukol par Friedlieb Ferdinand Runge.

La **quinoléine** peut être décrite schématiquement comme étant formée par la "soudure" d'une molécule de benzène et d'une molécule de pyridine <sup>[4]</sup>. (**Figure 1**)



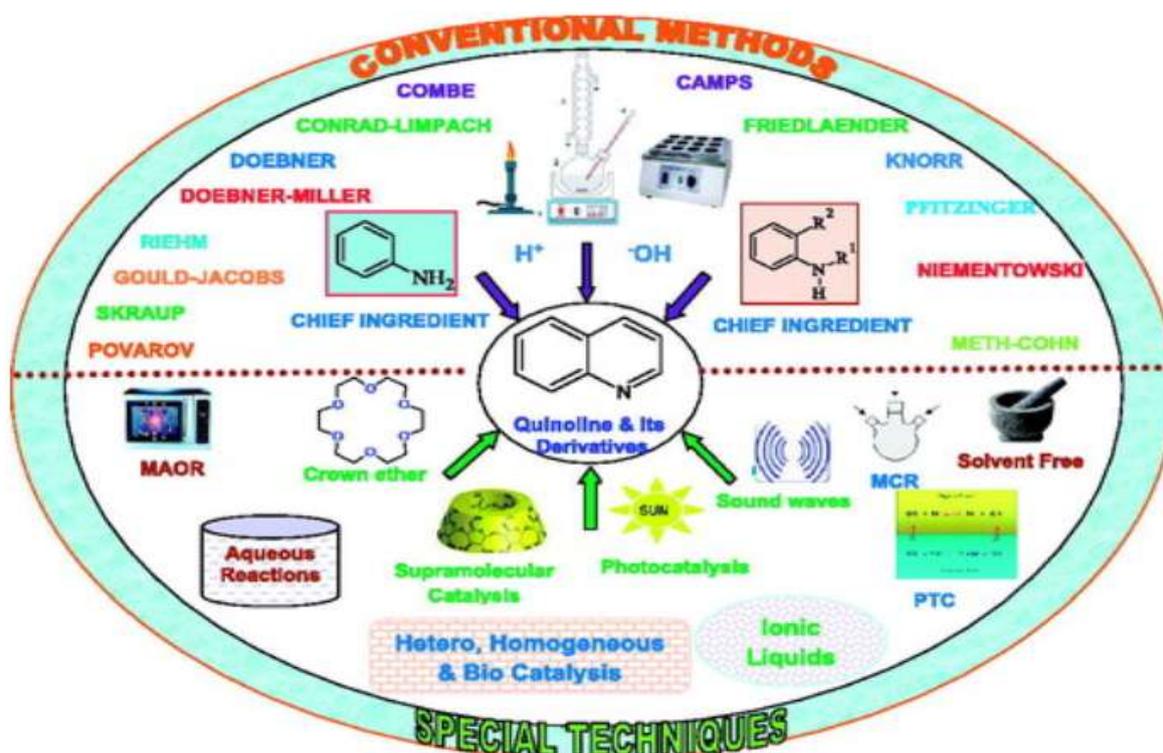
**Figure 1** : Structure chimique de la quinoléine

Motivés par l'activité biologique avérée des quinoléines, plusieurs méthodes (**anciennes et récentes**) ont été conçues pour la synthèse des dérivés de la quinoléine selon des stratégies simples et efficaces <sup>[5]</sup>.

### I.2 Méthodes de Préparation des dérivés de la quinoléine :

Compte tenu de l'importance des quinoléines dans les différents domaines, des efforts de recherche intensifs ont été déployés pour concevoir des stratégies de synthèses efficaces, notamment à l'échelle industrielle, qui soit rentable et respectueuse de l'environnement <sup>[7]</sup>.

La figure ci-dessous montre les différentes méthodes de synthèse de la quinoléine **conventionnelle et celles utilisant des techniques spéciales** (méthodes récentes) : synthèse assistée par micro-ondes, les synthèses assistée par les ultrasons, les réactions multi-composants, les conditions de réaction sans solvant, réactions utilisant les liquides ioniques(IL), synthèses utilisant des catalyseurs de transfert de phase (PTC), photo-catalyseur, catalyseurs hétérogène et biocatalyse ).<sup>[8]</sup> (**Figure 2**)



**Figure 2** : Méthodes de synthèse de la quinoléine

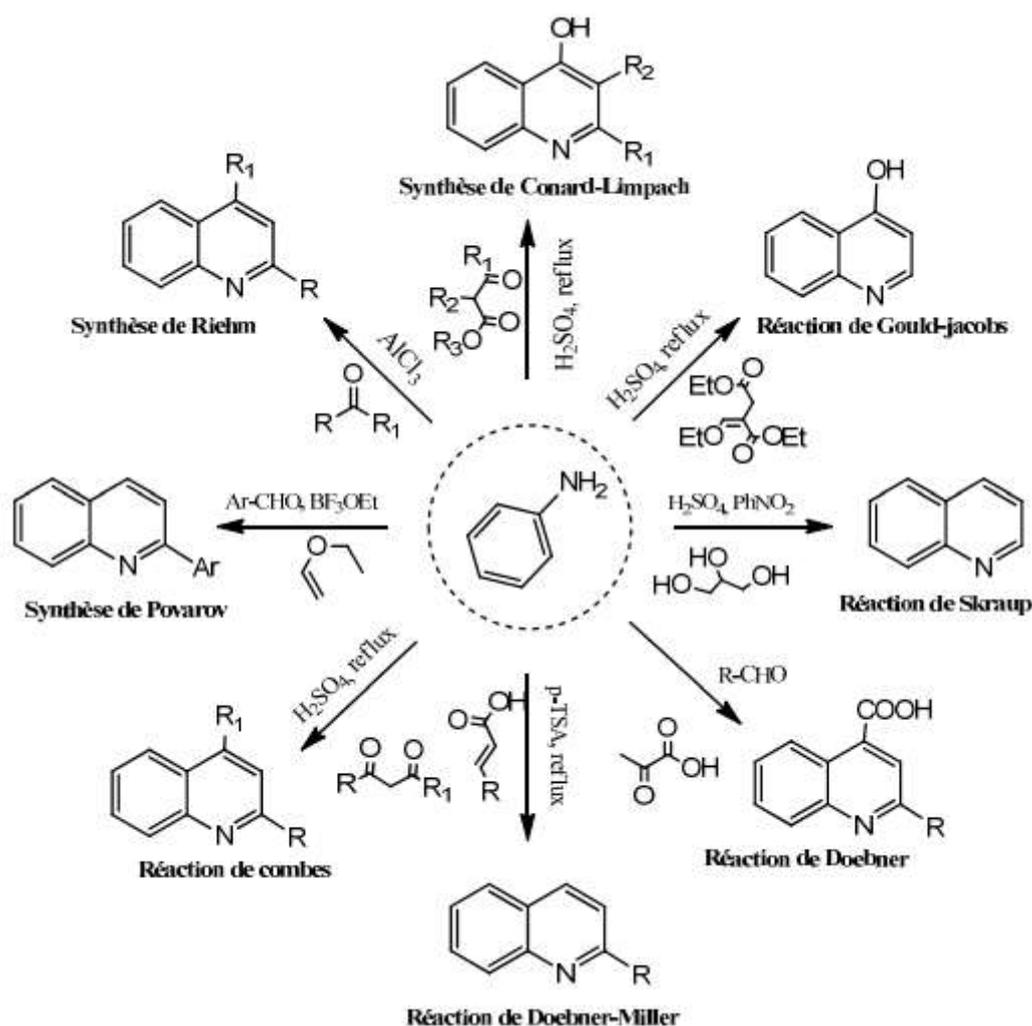
### I.2.1 Les méthodes de préparation anciennes (classiques)

La quinoléine a été synthétisée pour la première fois en 1879 par Koenigs, dès lors, une multitude de voies de synthèse ont été développées<sup>[9]</sup>. Cependant, la plupart de ces méthodologies impliquaient des conditions de réaction difficiles, des procédures de traitement fastidieuses, des températures élevées, des catalyseurs et des solvants dangereux ou toxiques, de longues durées de réaction et une régiosélectivité médiocre.

Au cours des dernières décennies, de nombreux rapports ont été documentés dans la synthèse des quinoléines. Les méthodes classiques, y compris **Skraup**, **Friedlander**, **Doebner-Von-Miller**, **Conrad-Limpach**, **Knorr**, **synthèse de quinoléine Pfitzinger**, etc..., sont les méthodes bien connues pour construire l'échafaudage principal de quinoléine avec plusieurs avantages et limitations. La synthèse de **Friedlander** reste l'une des méthodes de synthèse les plus simples et les plus attrayantes des quinoléines poly substituées<sup>[10]</sup>. L'utilisation de cette dernière nous a permis d'élaborer notre sujet de recherche.

#### I.2.1.1. Synthèse à partir d'arylamines

Diverses variations de méthode classique permettant la synthèse des dérivés de la quinoléine sont figurées ci-dessous :

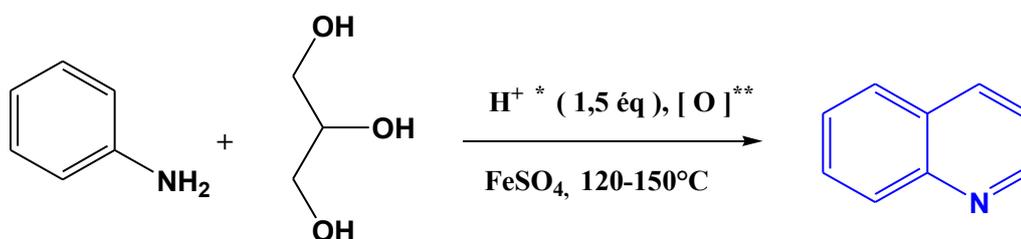


**Schéma 1** : Approches synthétiques des dérivés de la quinoléine à base d’aniline

Deux méthodes de synthèse des quinoléines mettent en jeu les réactions entre une arylamine primaire et des aldéhydes ou des cétones  $\alpha, \beta$ -insaturés. La synthèse de Skraup et celle de Doebner et Von Miller diffèrent par l’emploi de l’acroléine synthétisée in situ, pour la première, et des cétones ou aldéhydes  $\alpha, \beta$ -insaturés pour la seconde.

a. **Méthode de Skraup** :

En 1880, le chimiste tchèque Zdenko Hans Skraup a chauffé l’aniline et le glycérol avec un oxydant dans de l’acide sulfurique concentré, c’est une méthode qui est encore couramment utilisée pour la production de quinoléines hétérocycliques. Le rendement de cette réaction peut aller jusqu’à 91%. [11]



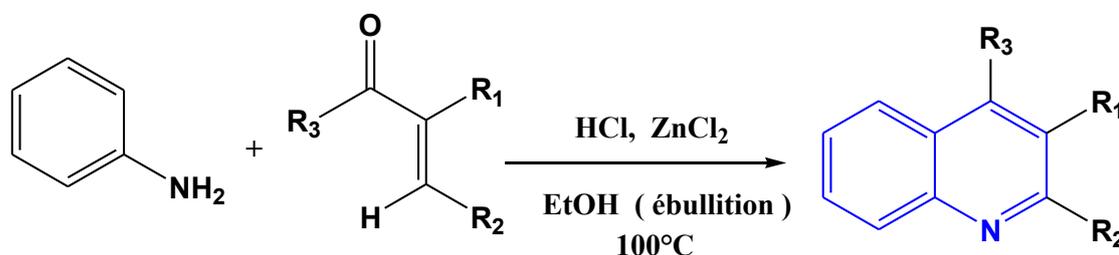
\* :  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{BO}_3$

\*\* :  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ ,  $\text{AsO}_5$

**Schéma 2** : Synthèse de Skraup

### b. Méthode de Doebner- Von Miller :

Une variante de la procédure de Skraup a été introduite en 1881 et utilise des aldéhydes ou des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturés pour obtenir des quinoléines 2 et 4 substituées dans des conditions acides. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 24h pour donner les quinoléines désirées avec des rendements allant jusqu'à 83%.<sup>[12]</sup>



$\text{R}_1, \text{R}_3$  : Alkyl, Aryl, H

$\text{R}_2$  : Alkyl, Aryl

**Schéma 3** : Synthèse de Doebner Von Miller

### c. Synthèse de Combes

La méthode de Combe (1888) consiste en la synthèse de quinoléines 2,4-disubstituées via la condensation d'une aniline (ou dérivé) sur une  $\beta$ -dicétone, suivie d'une étape de cyclisation en présence d'acide sulfurique.

Outre la grande acidité du milieu, le principal inconvénient de la réaction de Combes est le manque de régiosélectivité. Les anilines substituées en position méta- ou disubstituées en position 3 et 4 conduisent à un mélange de régioisomères difficiles à séparer. L'emploi de dicétones dissymétriques ( $\text{R} \neq \text{R}'$ ) limite l'obtention de produits purs. Cette réaction donne des rendements allant jusqu'à 89%<sup>[13]</sup>

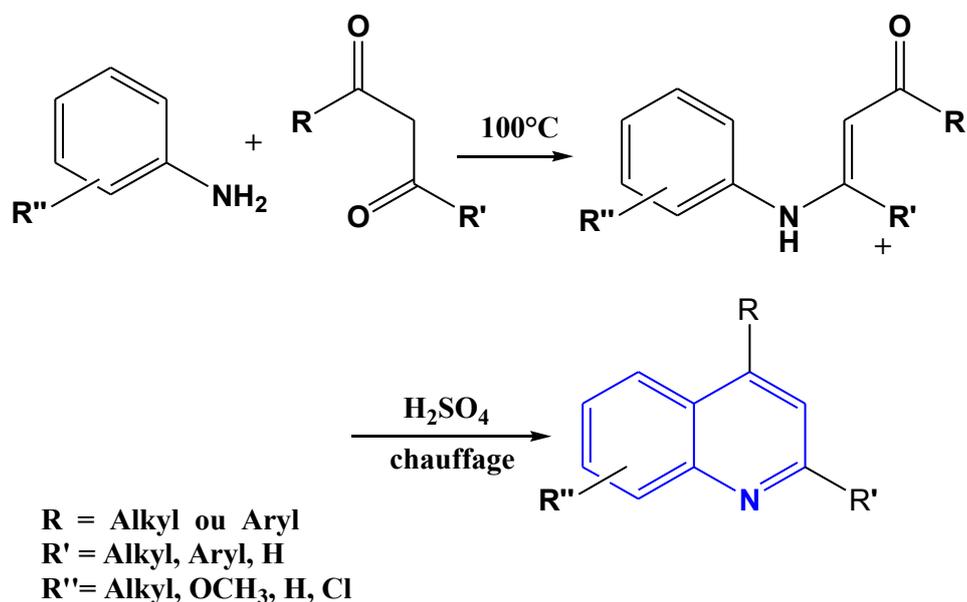


Schéma 4 : Synthèse de Combes

## d. Synthèse de Conrad-Limpach

La réaction de Conrad-Limpach fut reportée en 1887, et consiste en la synthèse de 4-quinolones qui s'isomérisent en 4-hydroxyquinolines, via une condensation thermique à 25°C de l'amine primaire sur la fonction cétone du β-cétoester. Cette étape est suivie d'une cyclisation intramolécule (240-280°C) de la base de Schiff formée. Cette réaction donne des rendements allant jusque'à 92% [14]

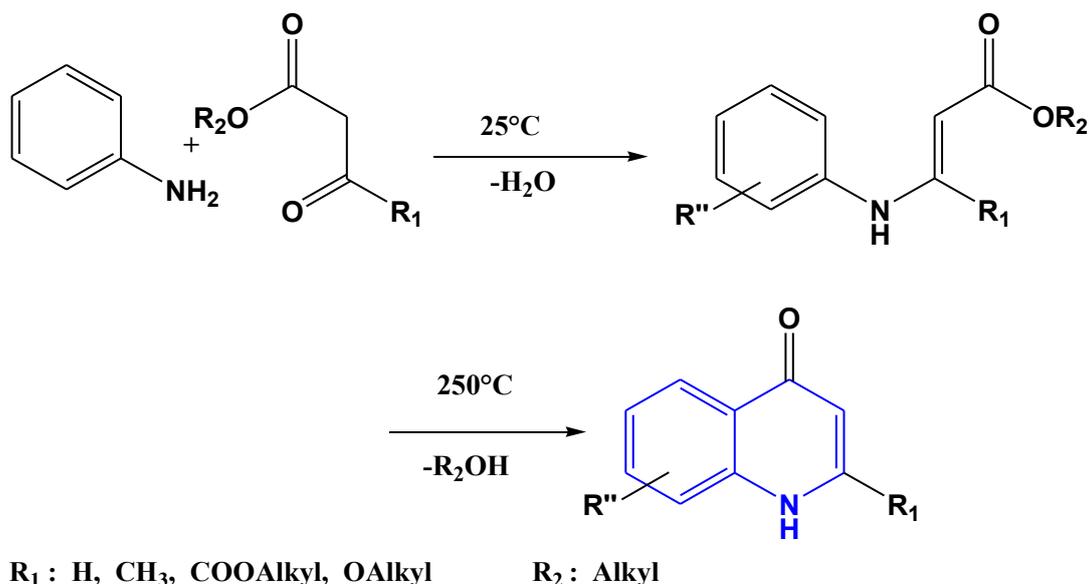
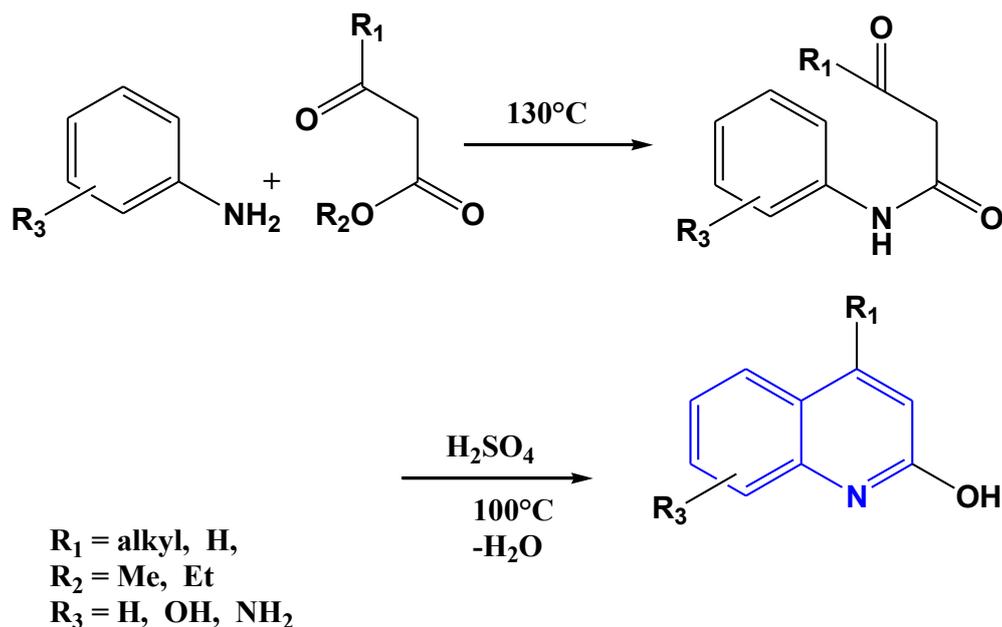


Schéma 5 : Synthèse de Conrad Limpach

A l'instar de la réaction de Doebner-Von-Miller, la réaction de Conrad-Limpach est sensible aux groupements présents sur l'aniline de départ. En effet, la présence d'un groupement électro-attracteur sur le cycle aromatique de l'aniline rend la cyclisation plus difficile. [15]

#### e. Synthèse de Knorr

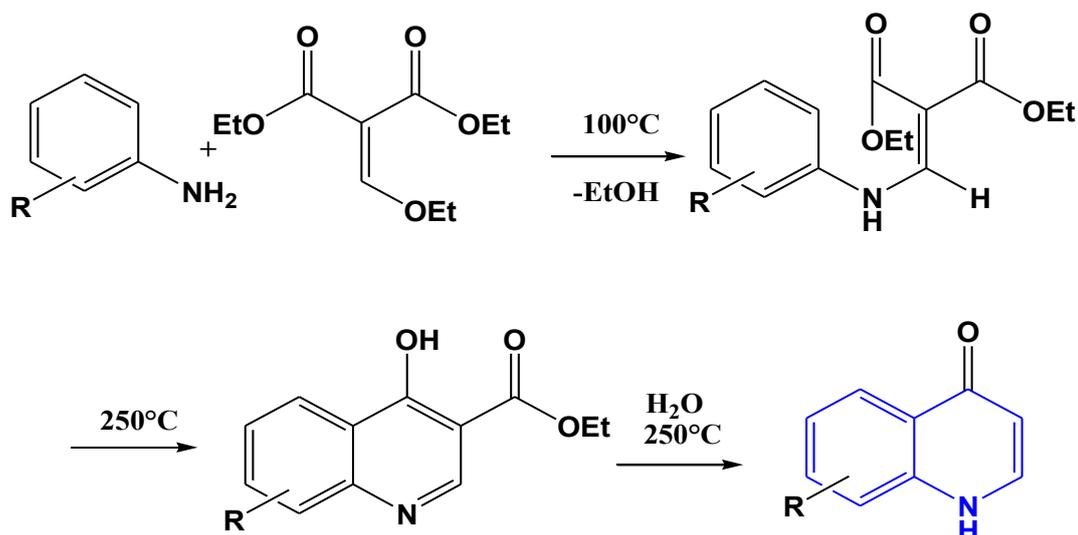
La réaction de Knorr a été réalisée en 1886 pour synthétiser les 2-quinolones ou les 2-hydroxyquinoléines à une température de **100°C à 150°C**, à partir d'une condensation entre l'aniline et le  $\beta$ -cétoester, en milieu acide fort. Ces conditions opératoires favorisent l'obtention des produits thermodynamiquement stables. [16]



**Schéma 6** : Synthèse de Knorr

#### f. Synthèse de Gould-Jacobs

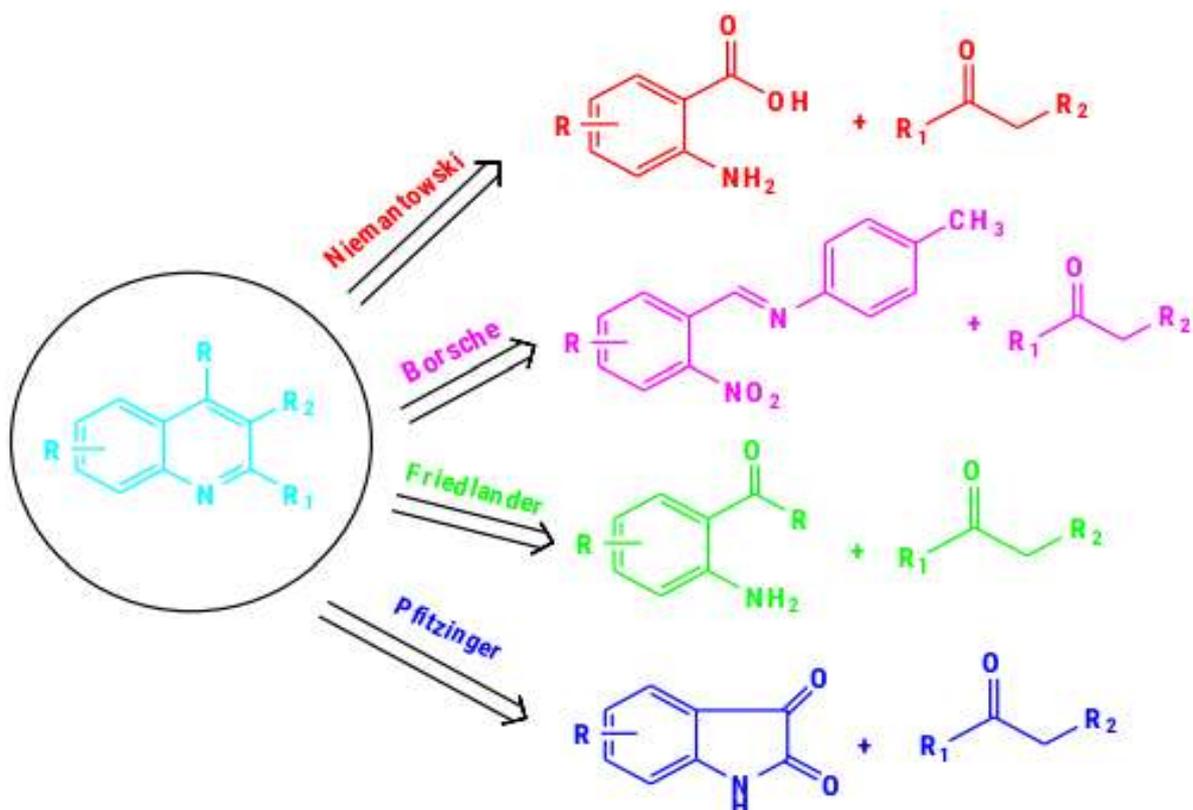
Gould-Jacobs a réalisé la synthèse de dérivés de la 4-hydroxyquinoléine à partir de dérivés d'aniline et d'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle. Cette méthode conduit à la formation de l'intermédiaire dicarbonylé qui subit une cyclisation intramoléculaire, pour donner la quinoléine correspondante avec des rendements qui varient entre 30 et 80%. [16]



**Schéma 7 :** Synthèse de Gould-Jacobs

### I.2.1.2. Synthèses à partir d'o-acylanilines

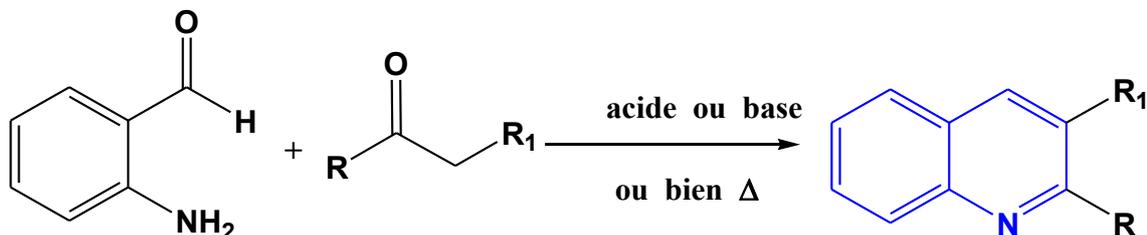
Les inconvénients de cette méthode sont d'une part l'instabilité de l'ortho amine aldéhyde qui peut facilement subir une réaction d'auto condensation (dimérisation), et d'autre part l'accès difficile aux ortho-aminobenzaldéhyde. Les synthèses de *Friedlander* (1857-1923) de *Pfizinger* (1886), *Niemantowski* (1894) et de *Borsche* (1943) ont apporté quelques améliorations.<sup>[17]</sup>



**Schéma 8 :** Approches synthétiques de la quinoléine non basés sur l'aniline simple

## a. Synthèse de Friedlander

Friedlander et al. ont mis au point une synthèse simple de la quinoléine, en réalisant la condensation du  $\alpha$ -amino benzaldéhyde avec différents composés carbonyles, en présence d'une base, cette réaction donne des rendements allant jusqu'à 80%. [18]

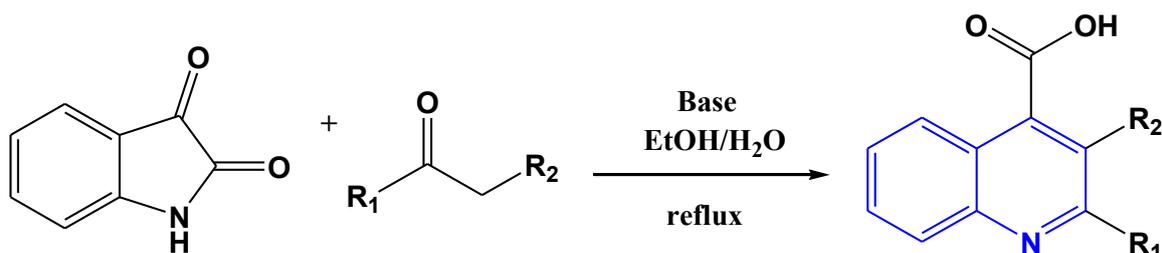


$\text{R} = \text{Alkyl, H.}$        $\text{R}_1 = \text{Alkyl, COOMe, COMe, COOEt}$   
 acide TFA,  $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$   
 base =  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$

**Schéma 9:** Synthèse de Friedlander

## b. Synthèse de Pfitzinger

La réaction de Pfitzinger (1886) est une méthode qui permet de synthétiser des acides quinoléine-4-carboxyliques par réaction de l'isatine avec divers composés carbonyles présentant un groupe méthylène en  $\alpha$ , en présence d'une base, cette réaction donne de bons rendements allant jusqu'à 96%. [19]



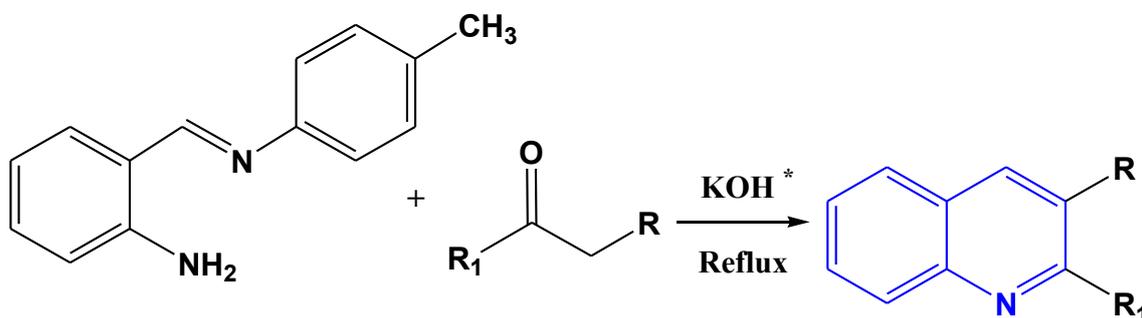
$\text{R}_1 = \text{Alkyl, Aryl, H, OH, COOH}$   
 $\text{R}_2 = \text{Aryl, Alkoxy, ester, cyano, H...}$   
 Base =  $\text{KOH}$ ,  $\text{NaOH}$

**Schéma 10 :** Synthèse de Pfitzinger

## c. Synthèse de Borsche

Borsche a modifié le procédé de synthèse de Friedlander en remplaçant l' $\alpha$ -amino benzaldéhyde par une imine qui réagit avec un dérivé carbonyle présentant un groupe méthylène en  $\alpha$ , en présence

d'un catalyseur basique (KOH, NaOH, pipéridine). La réaction se fait dans l'éthanol à reflux et donne des rendements allant jusqu'à 65%. <sup>[20]</sup>



R = H, Me

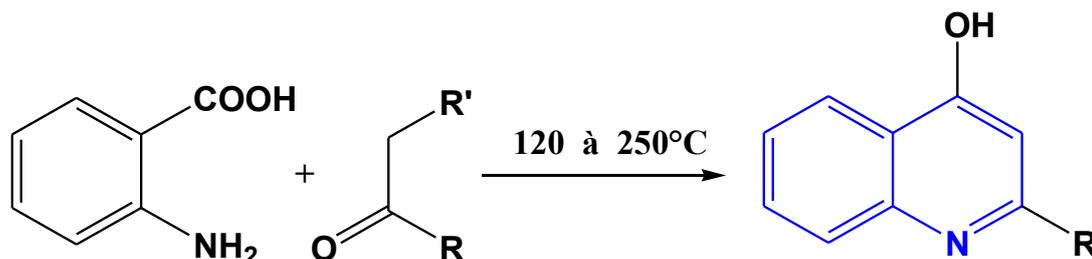
R<sub>1</sub> = Me, Et, Ph, H

\* : NaOH, pipéridine

**Schéma 11** : Synthèse de Borsche

#### d. Synthèse de Niementowski

C'est une synthèse qui fait réagir les dérivés de l'acide anthranilique avec des aldéhydes ou cétones pour préparer les dérivés  $\gamma$ -hydroxyquinoléiques. Le rendement de cette réaction peut aller jusqu'à 80%. <sup>[21]</sup>



R = Alkyl, Aryl, HCOOEt, H

**Schéma 12** : Synthèse de Niementowski

Les conditions opératoires sont parfois violentes (grandes quantités d'acides sulfurique concentré, et chauffage au-delà de 100°C).

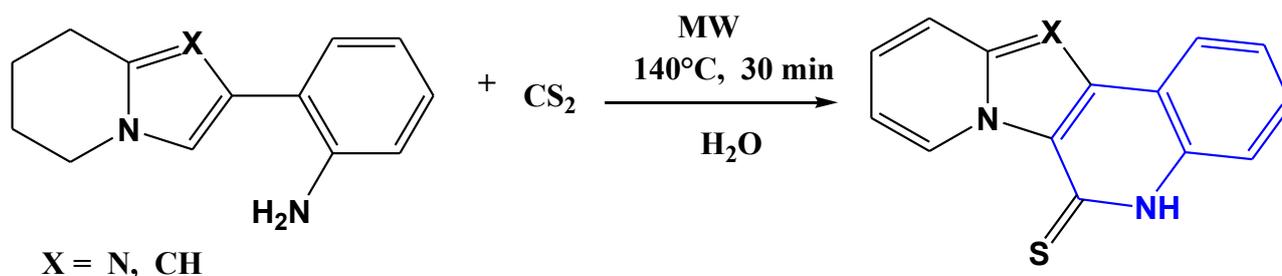
#### I.2.2. Les méthodes récentes :

L'application de ces méthodes récentes permet d'améliorer les conditions opératoires et le développement de nouvelles méthodologies respectueuses de l'environnement parmi lesquelles : Les

Réactions multicomposants, les réactions basées sur les couplages catalysés par les métaux de transition, les réactions effectuées sous irradiation micro-onde, ultrasons....<sup>[22]</sup>

#### a) Synthèse assistée par micro-ondes

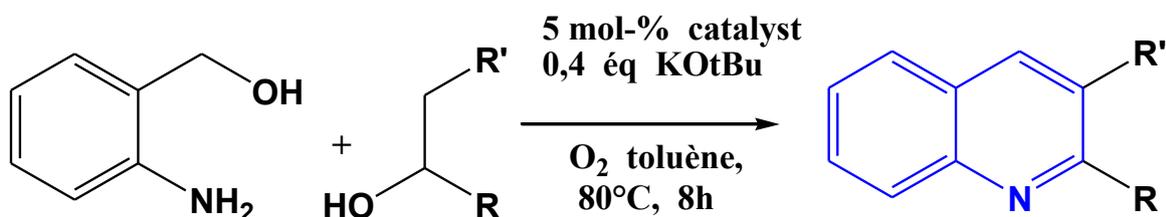
En 2020 Li et Liang, XX. ont rapporté un protocole micro-ondes pour la production d'une quinoléine fusionnée en faisant réagir des ortho-hétéroaryl anilines et du disulfure de carbone ( $\text{CS}_2$ ) en présence de solvants verts comme l'eau par une  $6\pi$ -électrocyclisation à  $140^\circ\text{C}$  pendant 30 mn. Le produit souhaité a été obtenu avec un rendement élevé allant de 99% par simple filtration.<sup>[23]</sup>



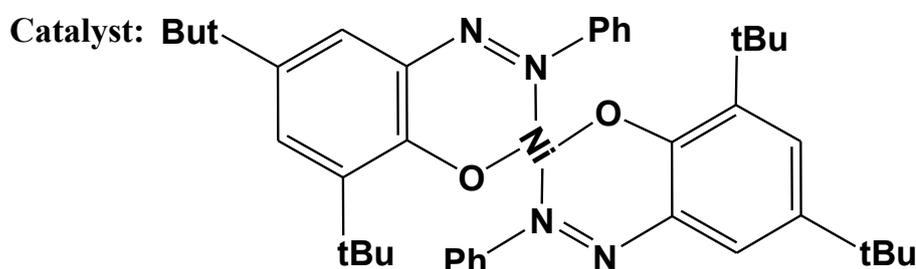
**Schéma 13** : Synthèse assistée par micro-onde

#### b) Synthèse catalysée au nickel

En 2020, AK Bains, V.Singh ont proposé une réaction catalysée au nickel pratique et écologique de la quinoléine et de la quinoxaline via un double couplage déshydrogénéatif à partir de l'alcool 2-aminobenzyle/1-phényléthanol et de la diamine/diol, respectivement, cette réaction donne de bons rendements dans des conditions relativement douces. Le catalyseur moléculaire défini est à bon marché et peut facilement être régénéré sous oxydation aérobie.<sup>[24]</sup>



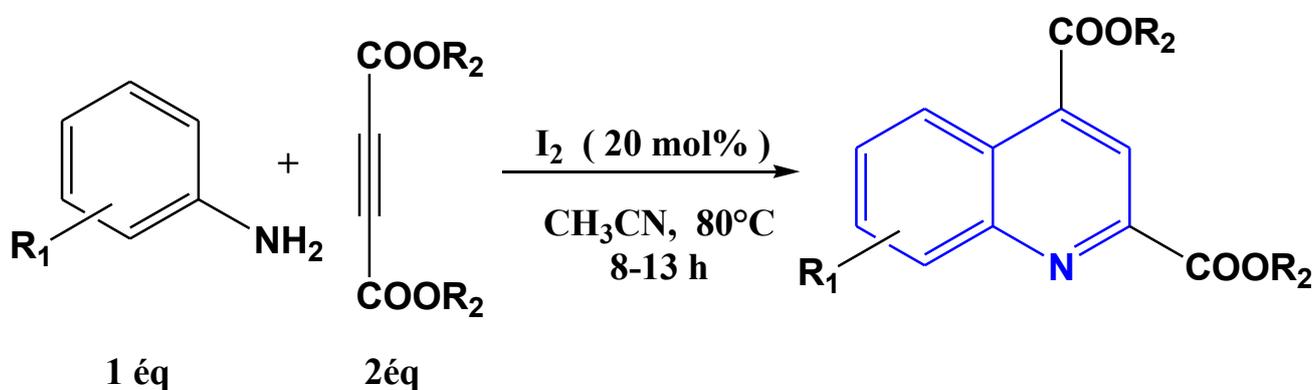
R = Ar, Alkyl  
R' = H



**Schéma 14** : Synthèse catalysée au Nickel

c) **réaction multi-composante**

En 2021, Saghir Ali et Abu T. Khan ont rapporté une synthèse dont le protocole efficace, utile et unique pour la synthèse d'échafaudages de quinoléine-2,4-dicarboxylate, cette synthèse est réalisée à partir d'arylamines et de diméthyle/diéthylacétylène dicarboxylates en utilisant 20% en moles d'iode moléculaire comme catalyseur dans l'acétonitrile à 80°C. Les avantages notables de cette méthode sont la non-implication d'un catalyseur métallique évitant ainsi la génération de déchets, l'utilisation d'un catalyseur à faible coût et respectueux de l'environnement, la facilité de manipulation, la régiosélectivité élevée, un temps de réaction plus court. Le rendement de cette réaction est de 74-88% <sup>[25]</sup>



**Schéma 15** : Réaction multi-composante



## d) Synthèse photocatalytique (UV-visible)

En 2021, Julia Talvitie et Evgueni Boulatov ont proposé la synthèse photocatalytique de quinoléines polysubstituées utilisant la 9,10-phénanthrènequinone (PQ\*) comme photocatalyseur pour la synthèse de quinoléines via l'électrocyclisation de 2-vinylarylimines. Les quinoléines 2,4-disubstituées ont été obtenus après 1h d'excitation avec des LED bleues à température ambiante avec des rendements quantitatifs jusqu'à 99%.<sup>[26]</sup>

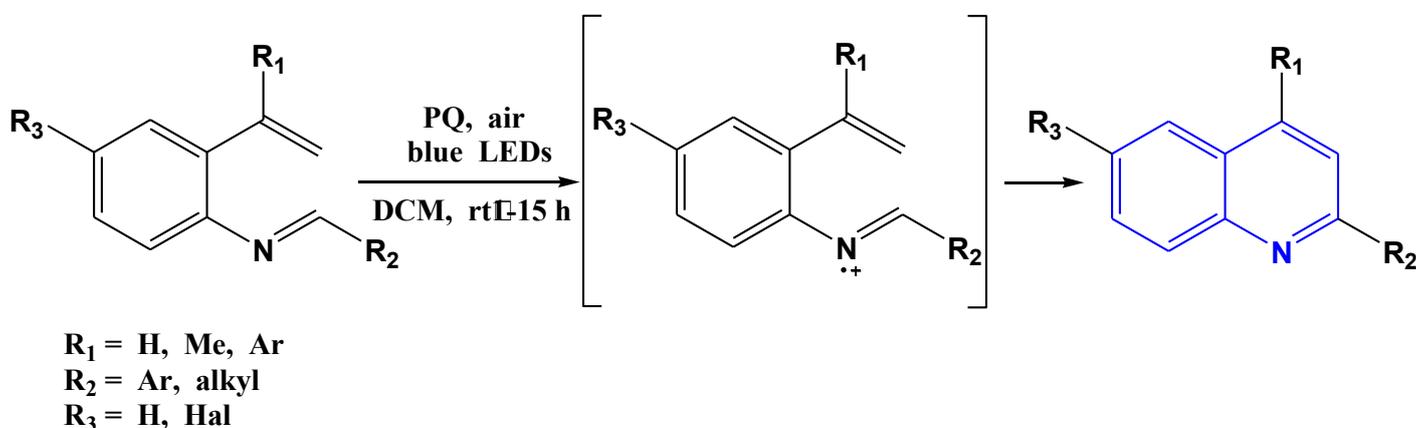


Schéma 16 : Synthèse photo-catalytique

## e) Synthèse de Dévi

En 2020, Dévi et al ont développé un protocole économique, très précieux et durable pour la synthèse de dérivés de 2-méthyl-5-oxo-hexahydroquinoléine-3-carboxylate via une réaction one-pot multi-composants de divers benzaldéhydes, 1,3-cyclohexanedione, acétoacétate de benzyle et l'acétate d'ammonium dans l'éthanol sous irradiation ultrasons à température ambiante. Cette approche donne des rendements compris entre 92 et 98% dans des temps de réaction courts (< 10 min).<sup>[27]</sup>

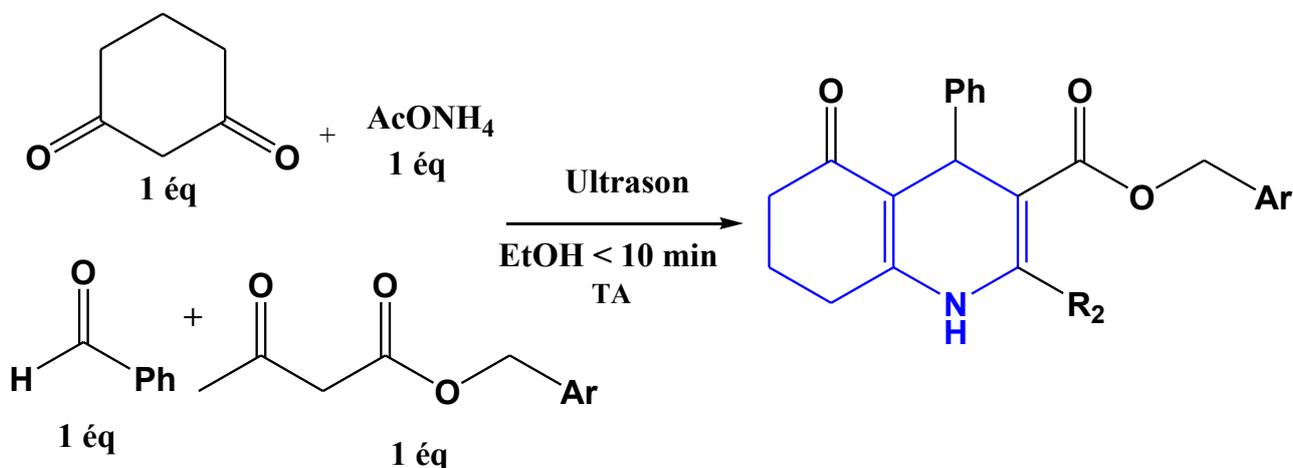


Schéma 17 : Synthèse de Dévi

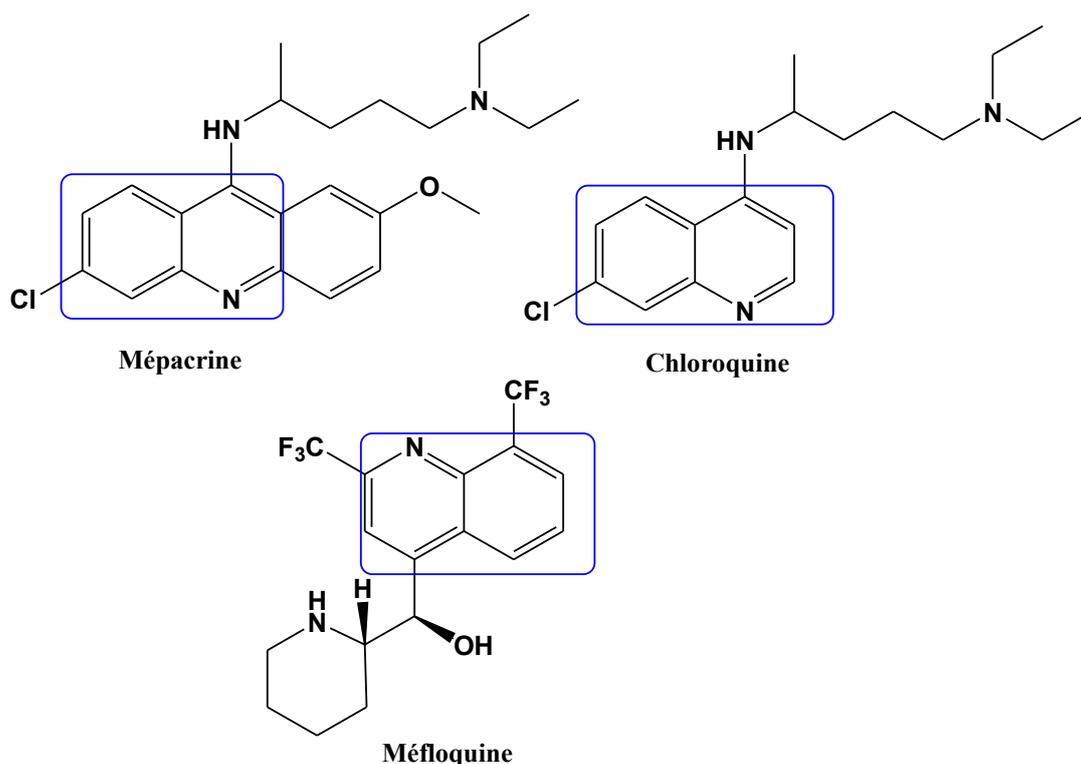
## I.2 Activités biologiques des dérivés de la quinoléine :

Le système cyclique quinoléine est l'un des hétérocycles les plus répandus dans les domaines de la chimie médicinale et industrielle, formant l'échafaudage de composés d'une grande importance. Ceux-ci comprennent les médicaments antipaludiques, les agents anti-inflammatoires, anti-tumoraux, antibactériens, antifongiques, antituberculeux et activités anti-hypertensives, et même des diodes électroluminescentes organiques, etc. La présence de l'échafaudage quinoléine dans une vaste gamme de contextes médicaux et industriels peut être attribuée principalement à sa polyvalence et à son large potentiel de fonctionnalisation. [28]

### a- Activité antipaludique

Le paludisme est une maladie infectieuse causée par des parasites (*plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*), il est responsable de la mort de plusieurs millions de personnes chaque année. Plusieurs substances à base du noyau quinoléique comme la quinine, quinidine, chloroquine, méfloquine, mépacrine, etc... sont utilisées dans la prévention et le traitement du paludisme, dont certaines sont extraites des **plantes** et d'autres par voie de **synthèse**.

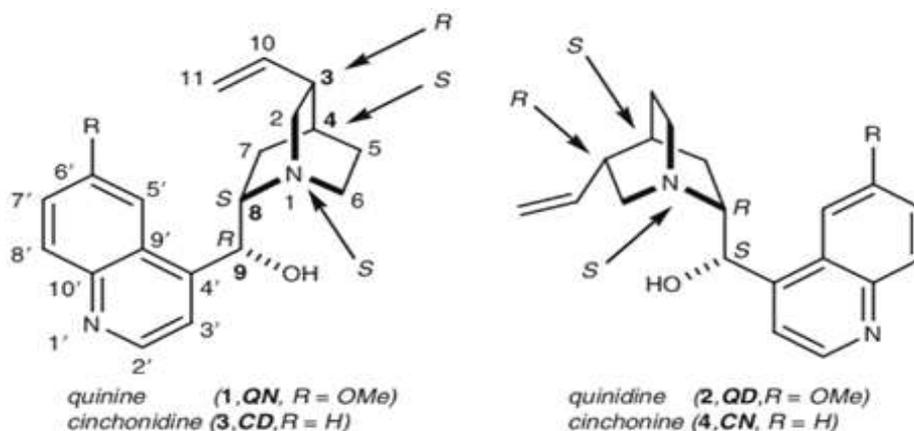
Notons cependant, que la chloroquine et l'hydroxychloroquine ont été récemment utilisés contre la Covid-19. [29][30]



**Figure 3** : Dérivés de la quinoléine antipaludique

b) **Activité anti-arythmique**

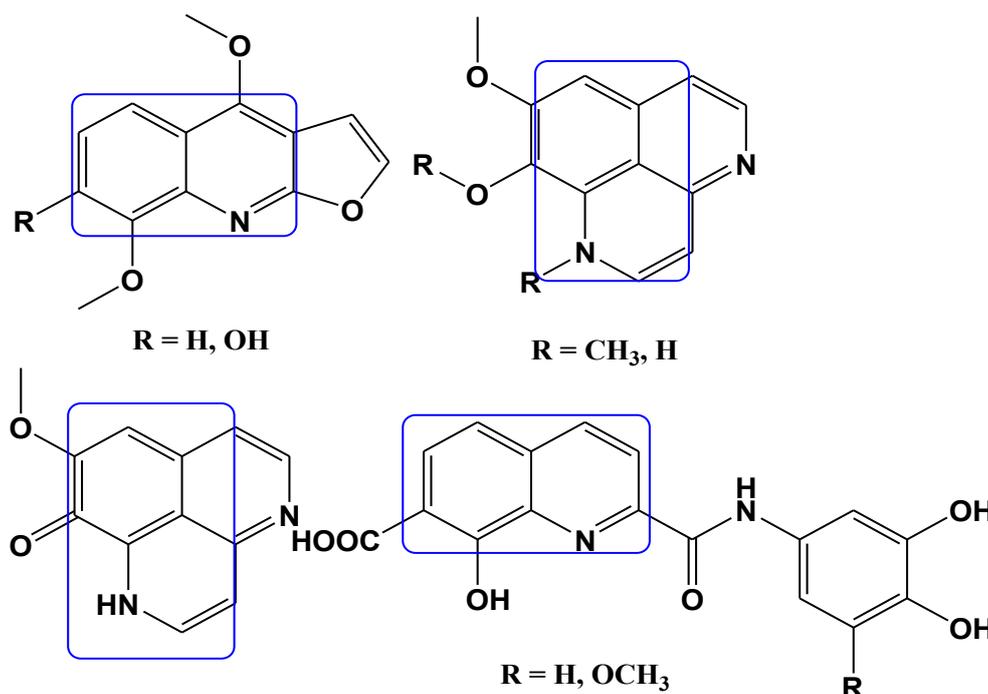
En 1833, Henry et Delondre découvrent la **quinidine** énantiomère de la **quinine** qui possède les mêmes propriétés pharmacologiques que cette dernière. Elle est utilisée comme médicament particulièrement dans le traitement du rythme cardiaque. [31]



**Figure 4** : Dérivés de la quinoléine anti-arythmique

c) **Activité antirétrovirale**

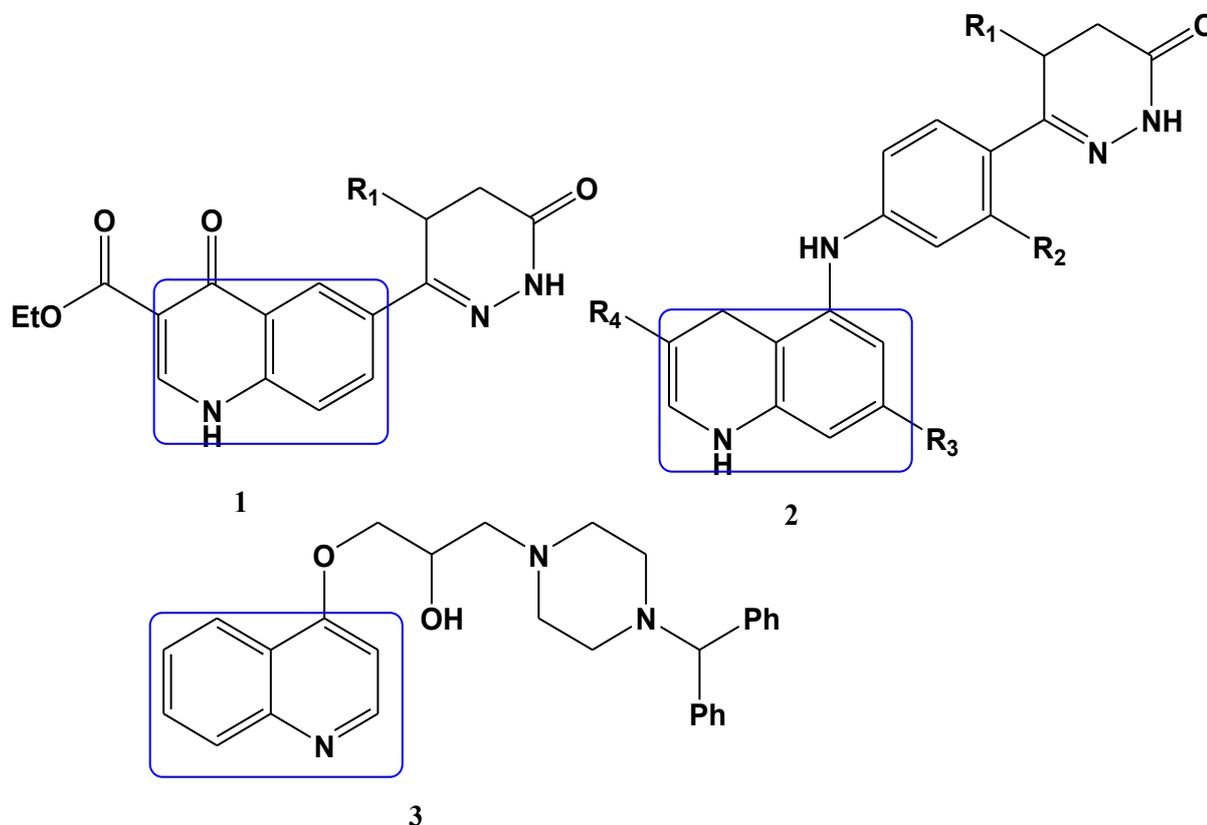
Quelques dérivés quinoléiques appartenant à la classe de médicaments appelés inhibiteurs de la protéase sont utilisés en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'infection par le VIH (**Figure 5**). [32]



**Figure 5** : Dérivés de la quinoléine antirétrovirale

d) **Activité cardiovasculaire**

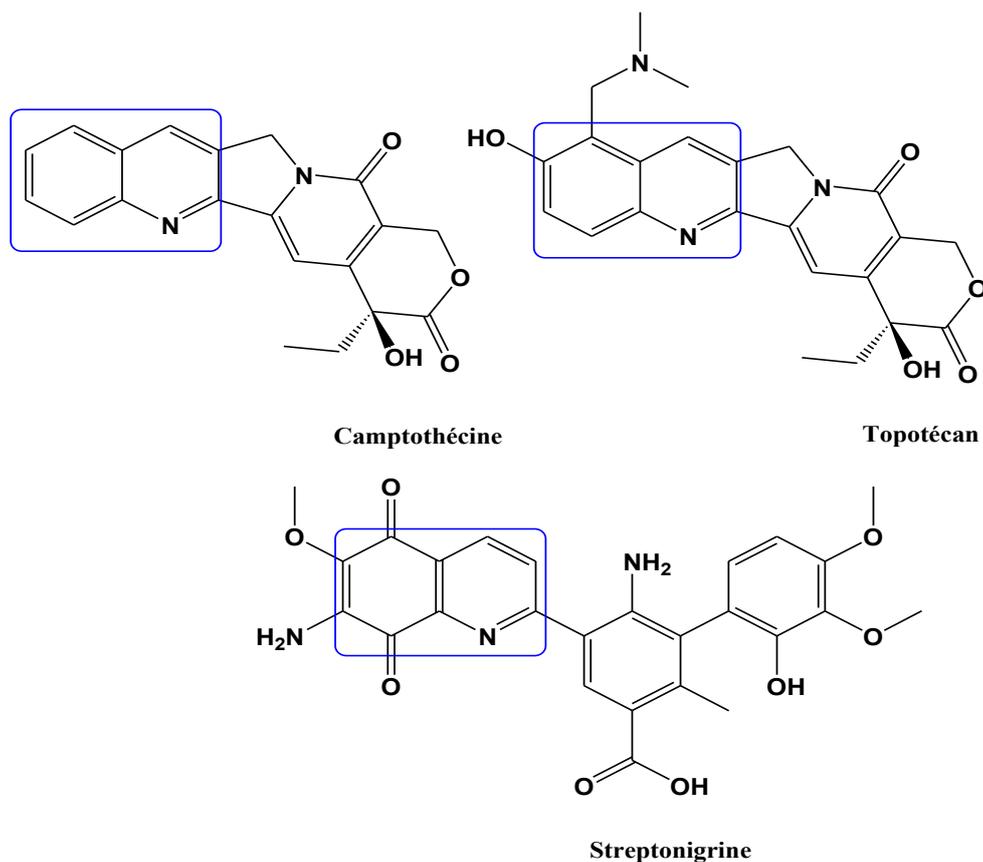
Certains nouveaux dérivés du 4-(diphénylméthyl)- $\alpha$ -((4-quinolinyloxy) méthyl)-1-pipérazinéthanol (**3**), ont présenté une activité cardiovasculaire sur le cœur de rat isolé et perfusé, et cochon d'Inde. <sup>[33]</sup> et d'autres dérivés (**1** et **2**) ont présenté également une activité vasorelaxante modérée par rapport au médicament standard à la Milrinone. <sup>[34]</sup>



**Figure 6** : Dérivés de la quinoléine anti cardiovasculaire

e) **Activité anticancéreuse**

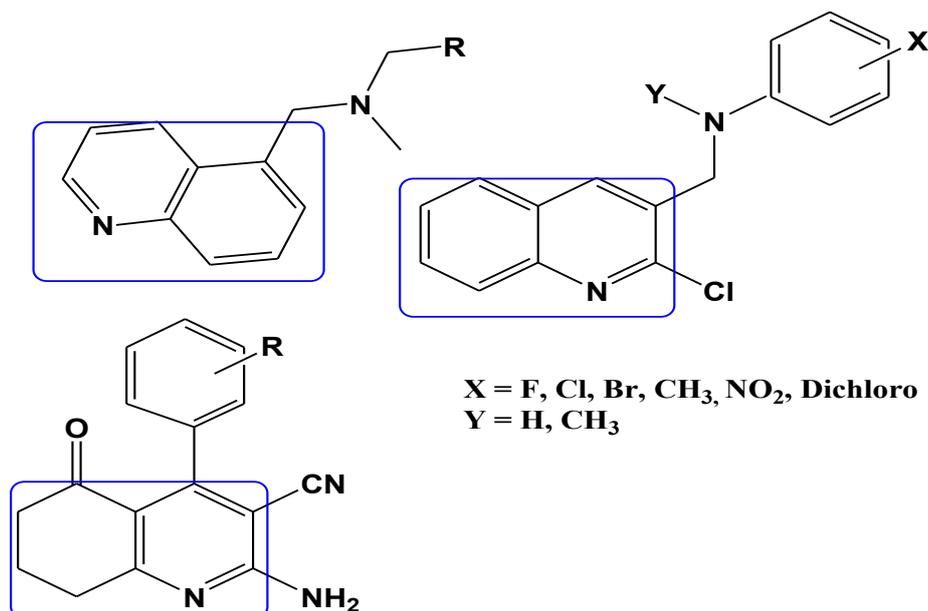
Plusieurs composés poly hétérocycliques portant le noyau quinoléique sont utilisés dans le traitement de diverses maladies particulièrement le cancer dont certains sont issus de plantes (Camptothecin) et d'autres par voie de synthèse (Lavendamycine), le Topotécan est un dérivé de la camptothécine commercialisé sous le nom d'Hycamtin® utilisé dans le traitement du cancer de l'ovaire (**Figure 7**). <sup>[35]</sup>



**Figure 7** : Dérivés de la quinoléine anticancéreux

#### f) Activité antifongique

Dans le domaine de l'agrochimie certains composés à base du noyau quinoléique sont également utilisés. L'Imazaquine est un herbicide très puissant pour la lutte curative contre la cuscute dans les cultures de soja [Worthing, 1987], Halacrinat et le Quinclorac sont aussi employés (**Figure 8**).<sup>[36]</sup>

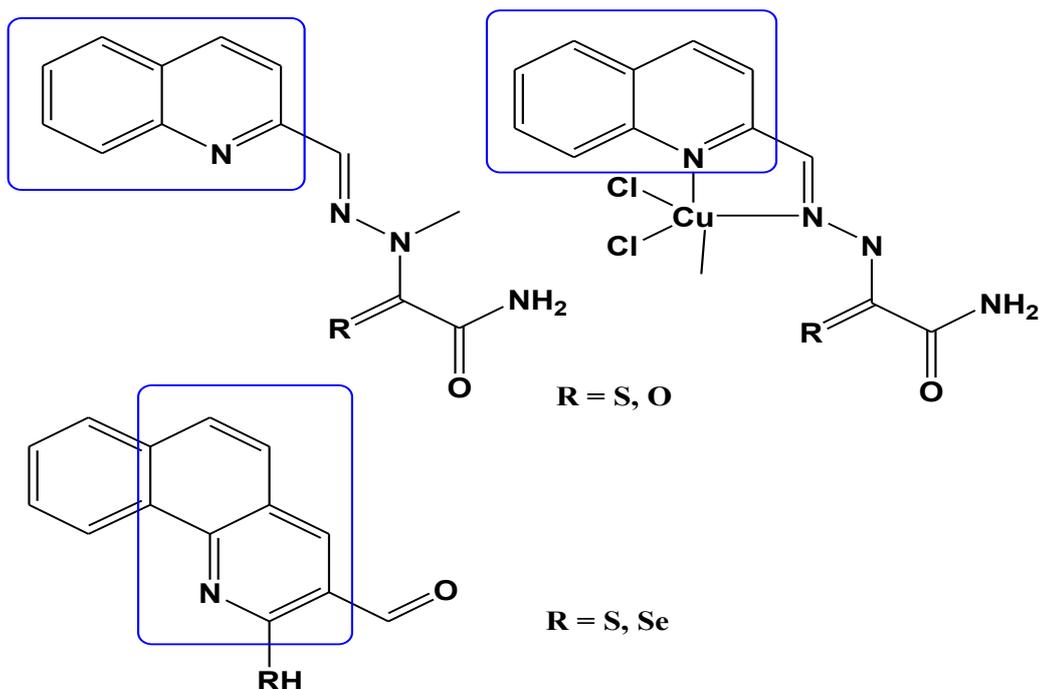


$R = 4\text{-Cl, 4-F, 3-NO}_2, 4\text{-CH}_3, 2\text{-Cl, 3,4,5-(OCH}_3)_3$

**Figure 8** : Dérivés de la quinoléine antifongique

**g) Activité antioxydante**

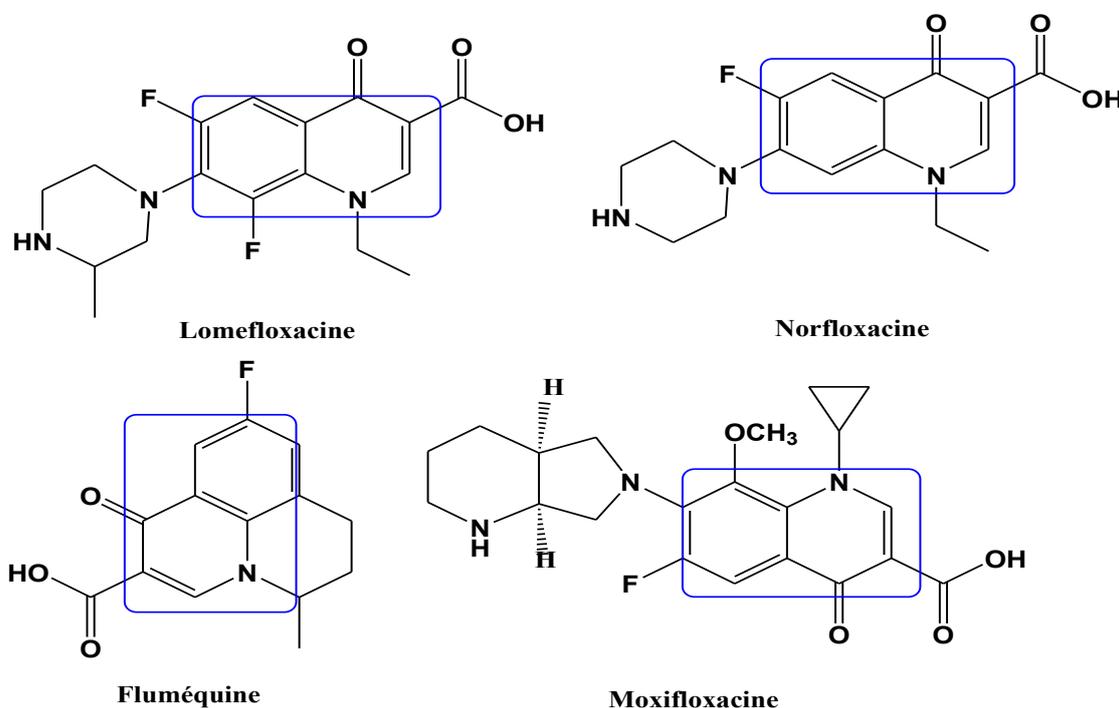
Les dérivés quinoléiques possédant l'activité antioxydante permettent la prévention du stress oxydant par chélation des métaux (Cu, Fe...). Les composés à fort potentiel oxydant, sont constamment produits en situation physiologique au sein de l'organisme (Figure 9).<sup>[37]</sup>



**Figure 9** : Dérivés de la quinoléine antioxydante

h) **Activité antibactérienne**

Depuis 1962, dans le domaine de la médecine vétérinaire certains dérivés d'acide quinolone-3-carboxylique ont été cliniquement utilisés comme agents antibactériens dans le monde entier. Les résultats ont révélé que diverses quinolones et quinoléines porteuses des fonctions d'acide carboxylique ont montré de meilleures activités antibactériennes que les dérivés aldéhydiques ou amides. (Figure 10)<sup>[38]</sup>

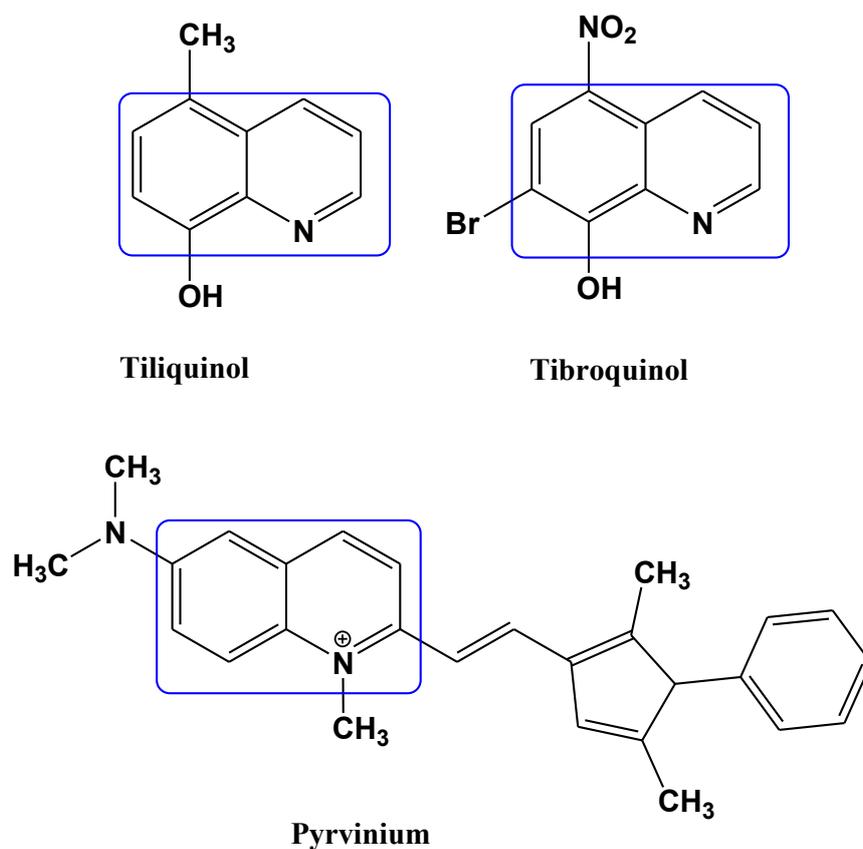


**Figure 10** : Dérivés de la quinoléine antibactériens

i) **Activité antiparasitaires**

Certains composés porteurs d'un noyau quinoléine sont également efficaces vis-à-vis d'autres infections parasitaires. C'est le cas du pyrvinium (Povanyl®) qui est utilisé pour traiter l'oxyurose, parasitose intestinale due à *Enterobius vermicularis*.

Le Tiliquinol et le Tibroquinol sont utilisés en association dans la spécialité Intetrix® comme amoebicides de contact. Ils permettent de soigner les infections intestinales dues à *Entamoeba histolytica*. (Figure 11).<sup>[39]</sup>



**Figure 11 :** Dérivés de la quinoléine antiparasitaires

#### d- Activité anti-inflammatoire :

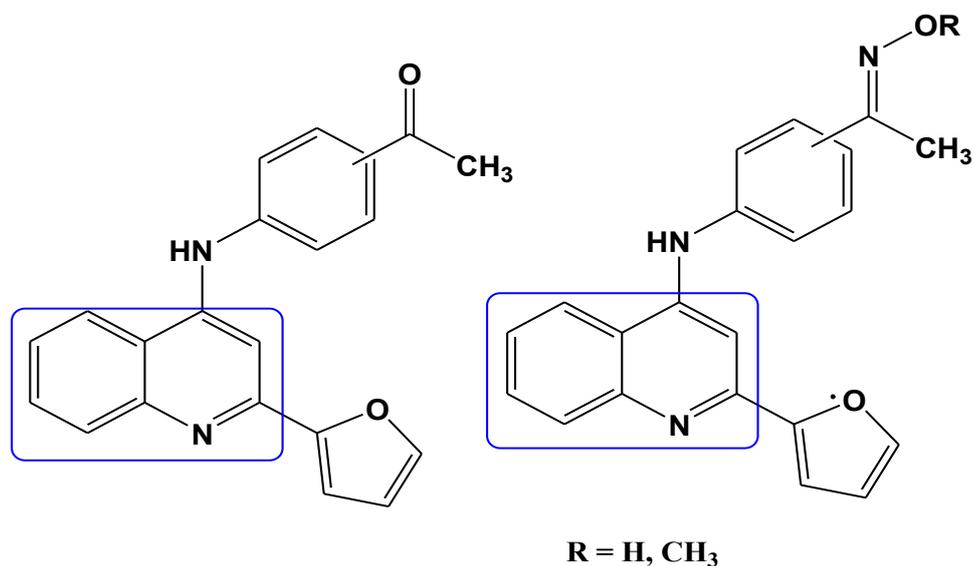
Certains médicaments quinoléiques sont utilisés dans le traitement de l'inflammation (arthrite rhumatoïde, l'athérosclérose, etc...) qui antagonisent les processus inflammatoires.

L'activité anti-inflammatoire a pour but d'inhiber la dénaturation des protéines provoquées thermiquement. <sup>[40]</sup>

Les dérivés de 2-(furan-2-yl)-4-phénoxyquinoléine développés par Chen et al réagissent comme des inhibiteurs du lysozyme et de la libération de la  $\beta$ -glucuronidase. **(Figure 12).** <sup>[41]</sup>

Parmi les anti-inflammatoires, les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens sont les plus utilisées actuellement dans le traitement de l'inflammation vu leur efficacité mais en revanche, elles présentent le plus souvent des effets indésirables qui peuvent gêner leur utilisation à long terme. <sup>[42]</sup>

L'objectif de notre travail dans cette partie est d'évaluer les produits synthétisés par la méthode in vitro par l'étude de l'inhibition de la dénaturation protéique, la stabilisation de la membrane des globules rouges.

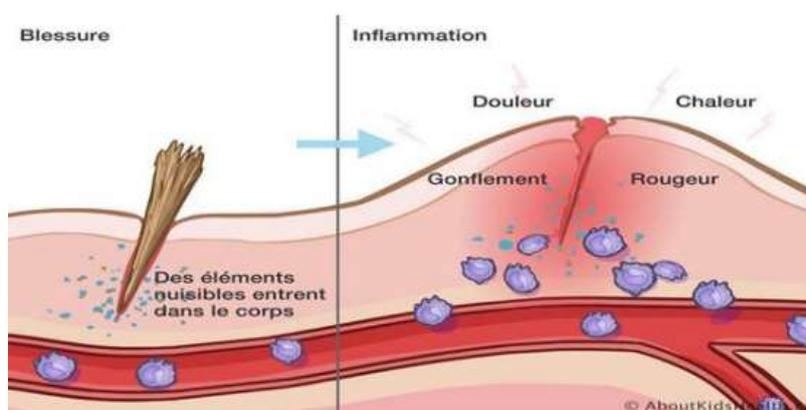


**Figure 12 :** Dérivés de la quinoléine anti-inflammatoire

## 1. L'inflammation

### a) Définition :

L'inflammation est un processus de défense immunitaire de l'organisme se caractérisant par l'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'augmentation de la dénaturation de protéines et l'altération de membranes cellulaires. [43] La chaleur, rougeur, gonflement et douleur sont dus aux différentes étapes de la réponse inflammatoire. (Figure 13).



**Figure 13:** Les signes cliniques de l'inflammation

**b) Cause de l'inflammation**

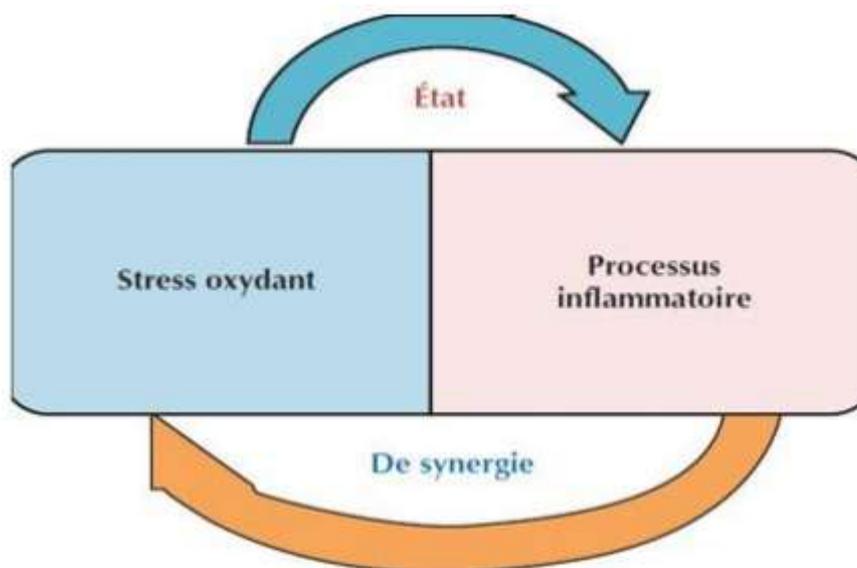
Elle peut être causée par la présence des éléments physiques (brûlure, gelure, les rayonnements ionisants) et des éléments solides exogènes ou endogènes (composés issus de la réaction immunitaire, les pathogènes microbiens, les produits de dégradation tissulaire, les produits chimiques toxiques etc.).<sup>[44]</sup>

**c) Les types de l'inflammation**

Il y'a deux types d'inflammation :

- L'inflammation aiguë qui est une réponse courte de l'organisme à un agent agresseur ;
- L'inflammation chronique ou prolongée définie par la présence de cellules immunitaires<sup>[45]</sup>

Les **médiateurs d'inflammation** (chimiques, pro ou anti-inflammatoires) contrôleurs de la réponse inflammatoire peuvent être des substances protéiques plasmatiques, présentes dans le sang circulant, ou proviennent de cellules telles que les mastocytes, les thrombocytes, les neutrophiles, les monocytes et les macrophages<sup>[46]</sup>. Cependant, le stress oxydatif est le plus souvent la conséquence de l'inflammation, dans la mesure où des médiateurs de l'inflammation activent directement les PNN (polynucléaires neutrophiles) et que ceux-ci, libérant des ROS (espèces réactives d'oxygène) conduisent à des lésions cellulaires.<sup>[47]</sup>



**Figure 14 :** Le stress oxydant est la cause ou la conséquence de l'inflammation

**Conclusion :**

A la lumière de tout ce qui précède nous pouvons conclure que les dérivés de la quinoléine présentent une richesse toute particulière, tout du point de vue de la synthèse, que de la réactivité des dérivés de la quinoléine. Les études effectuées sur ces dérivés ont montré que la modification structurale permet d'améliorer son profil pharmacologique lui conférant tout particulièrement des propriétés présentant un large spectre d'activités biologiques.

## **Chapitre II**

### **Résultats et discussions**

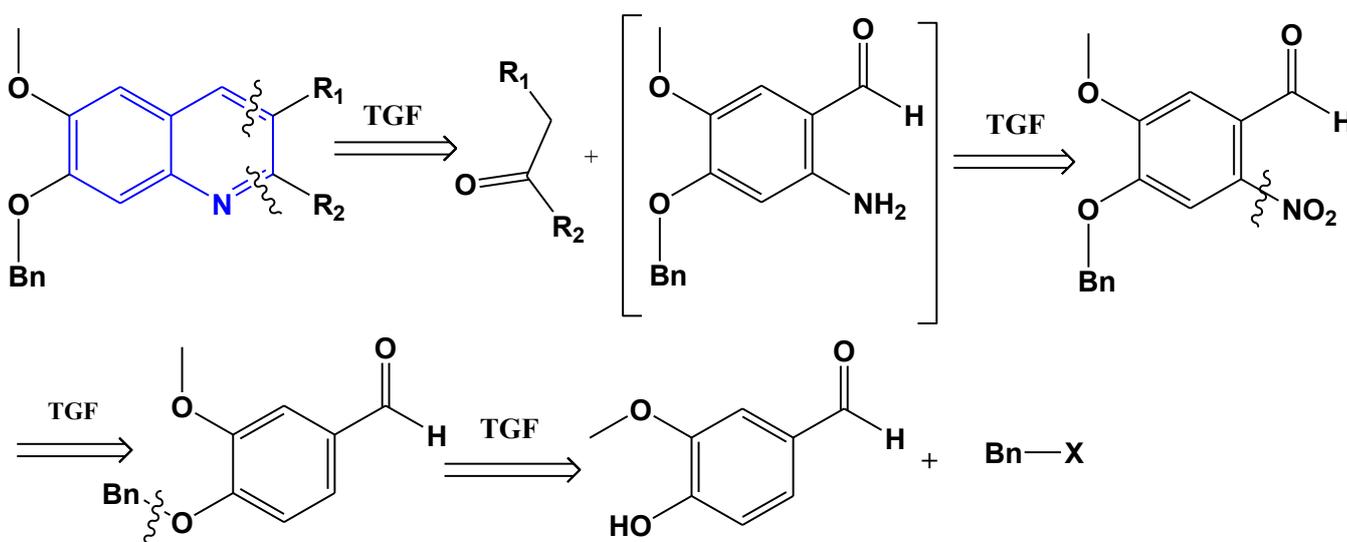
## Chapitre II

## II.1. Objectif du travail

Compte tenu de la grande importance des dérivés de la quinoléine dans plusieurs domaines, nous nous sommes proposé de les étudier et d'en préparer par voie de synthèse classique.

Nous avons la méthode convenable à cette synthèse qui est celle de Friedlander parcequ'elle est pratique, pour se faire une retro-synthèse (**Schéma18**) est nécessaire. Cette dernière permet d'indiquer la démarche à suivre dans la synthèse.

Les dérivés de la quinoléine sont obtenus à partir de 2-amino-4-benzyloxy-5-méthoxy benzaldéhyde, ce dernier a été préparé *in-situ* à partir de 4-benzyloxy-5-méthoxy-2-nitrobenzaldéhyde. Ce composé nitré est formé à partir de 5-benzyloxy-3-méthoxy benzaldéhyde, lui-même obtenu à partir de la vanilline.



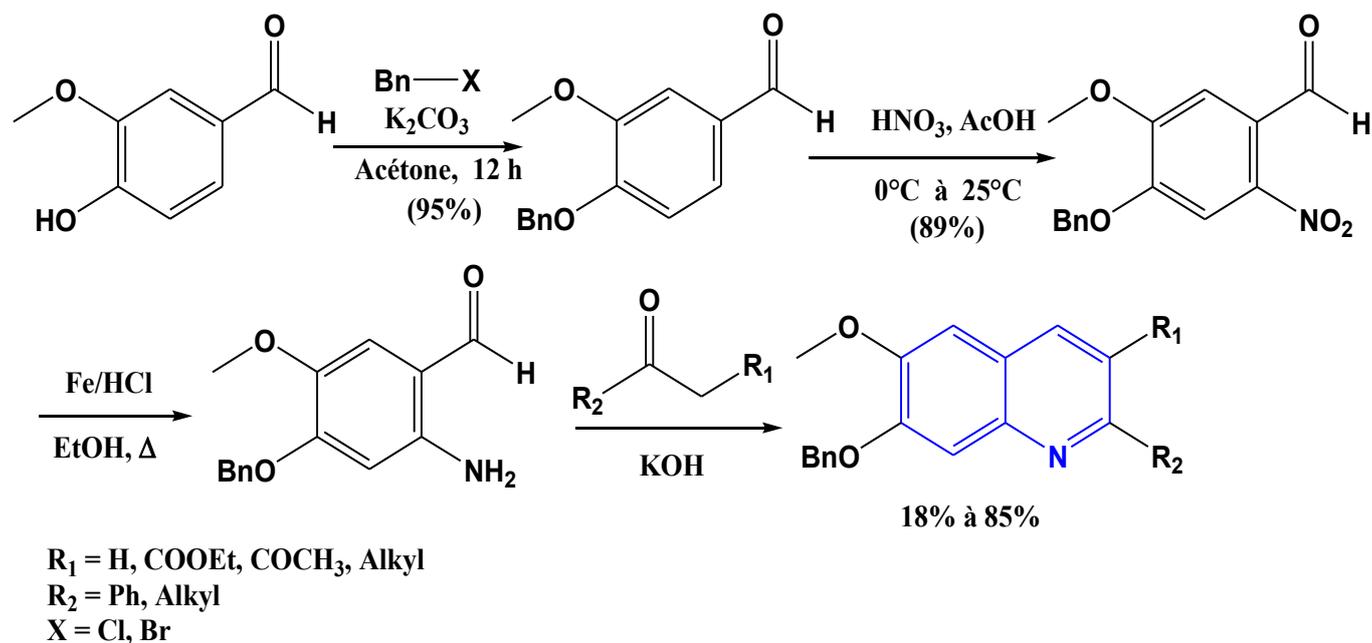
X = Cl, Br

R<sub>1</sub> = H, COOEt, COCH<sub>3</sub>, Alkyl

R<sub>2</sub> = Ph, Alkyl

**Schéma 18** : retro synthèse des dérivés de la quinoléine

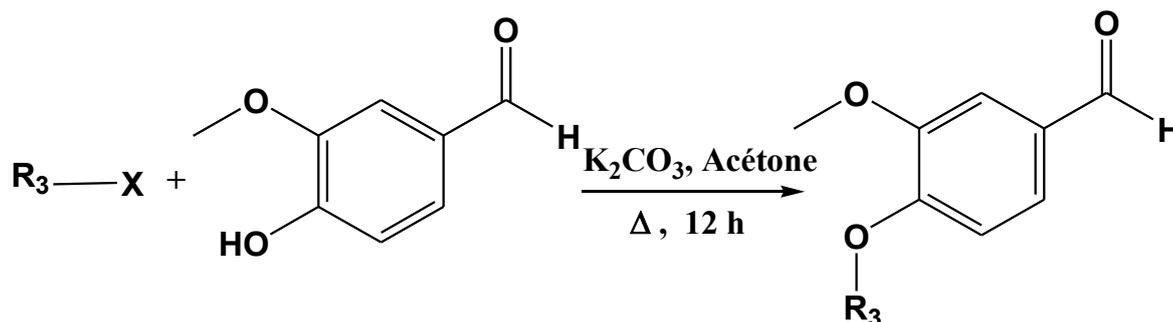
La synthèse des dérivés de la quinoléine débute par la préparation de 4-benzyloxy-3-méthoxy benzaldéhyde à partir de la vanilline et de bromure de benzyle par la méthode d'éthérisation de Williamson suivi d'une réaction de nitration par substitution électrophile sur le noyau aromatique conduisant à la formation de 4-alkyloxy-5-méthoxy-2-nitrobenzaldéhydes. Le 4-benzyloxy-5-méthoxy-2-aminobenzaldéhyde est préparé *in-situ* par la réaction de réduction du groupe nitro (NO<sub>2</sub>). Enfin une réaction de Friedlander intervient conduisant à la formation des hétérocycles souhaités (dérivés de la quinoléine). (**Schéma19**)



**Schéma 19** : synthèse générale des dérivés de la quinoléine

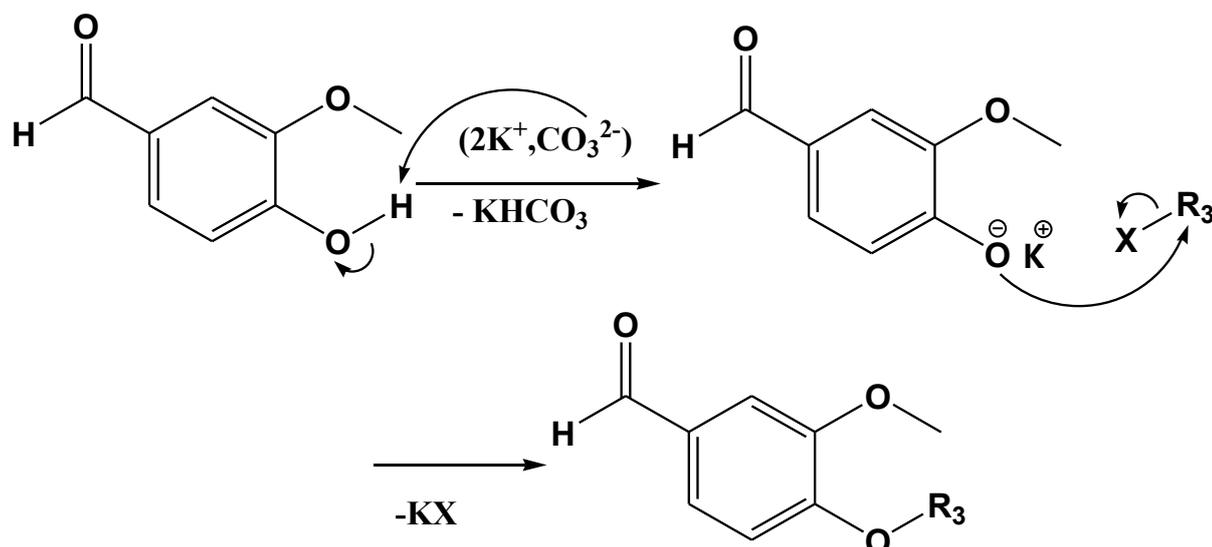
**Etape 1** : Formation des éthers de vanilline selon la méthode d'éthérisation de Williamson à partir de la vanilline et d'halogénure d'alkyl correspondant par chauffage en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans l'acétone. Cette réaction donne de bon rendement allant jusqu'à 95%.

$R_3 = \text{Alkyl}$



**Synthèse 20** : Synthèse des éthers de vanilline

Le mécanisme de la réaction implique la formation d'un ion alcoolate suite à une déprotonation du groupe hydroxyle (OH) porté par la vanilline en présence d'une base ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ). Ce dernier réagit avec un halogénure d'alkyle, par une  $\text{S}_{\text{N}}2$ .

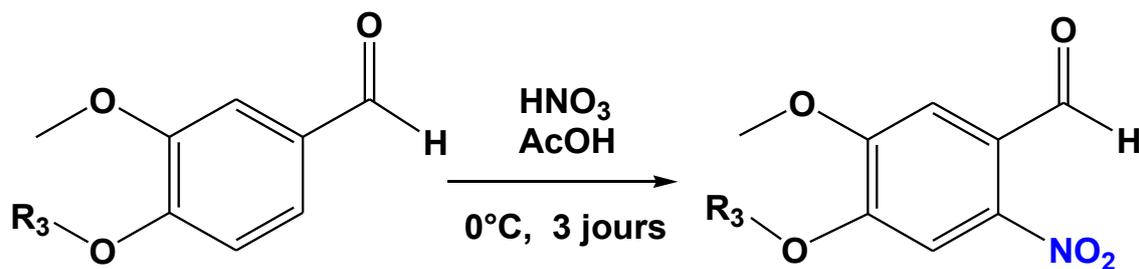


**Schéma 21** : Mécanisme de la synthèse d'éther de vanilline

**Tableau 1** : Caractéristiques des éthers de vanilline

| Composé | Aspect            | Rdt | $T_{fus}$ | $R_f$                                       |
|---------|-------------------|-----|-----------|---|
| <br>AR1 | Solide blanc      | 72% | 43°C      | 0,77<br>Eluant : (1/1)<br>AcOEt/Cyclohexane |
| <br>AR2 | Huileux<br>marron | 95% |           | 0,66<br>Eluant : (1/1)<br>AcOEt/Cyclohexane |
| <br>AR3 | Solide blanc      | 91% | 57°C      | 0,69<br>Eluant : (1/1)<br>AcOEt/Cyclohexane |

**Etape 2** : Formation des composés nitrés ortho-carbonylés en présence de l'acide nitrique et l'acide acétique à 0°C.

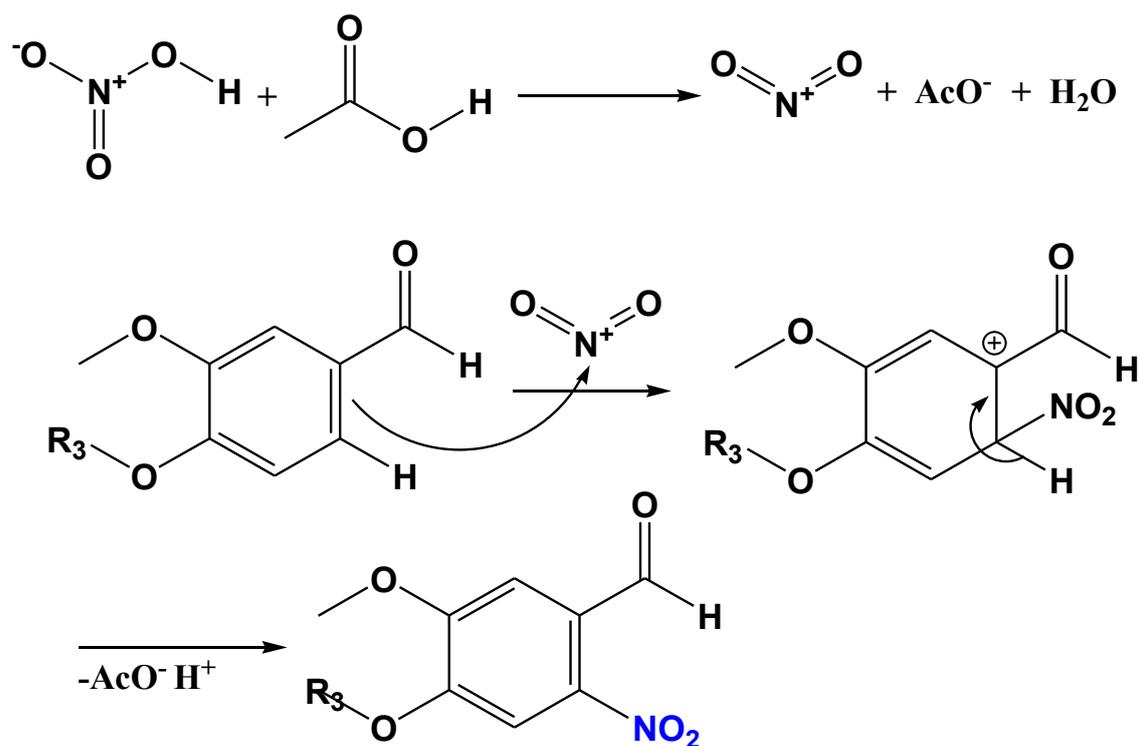


**Schéma 22** : Synthèse de 4-alkyloxy-5-méthoxy-2-nitro benzaldéhyde

Le mécanisme de cette réaction commence en premier lieu par la formation d'un électrophile fort (ion nitronium) par activation de l'acide nitrique (HNO<sub>3</sub>) avec de l'acide acétique (AcOH), comme l'ion nitronium est un bon électrophile, il est attaqué par le noyau benzylique pour produire des composés nitrés.

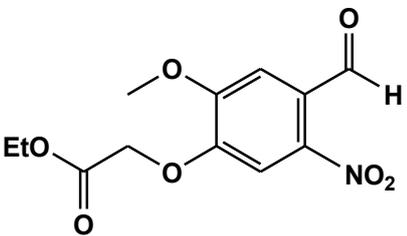
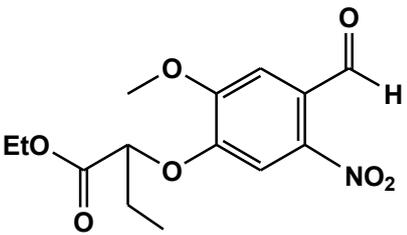
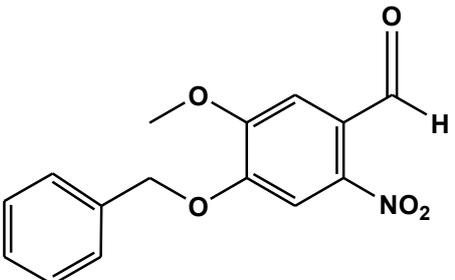
Les **produits** sont obtenus avec des bons rendements allant de 76% jusqu'à 89%.

R<sub>3</sub> = Alkyl

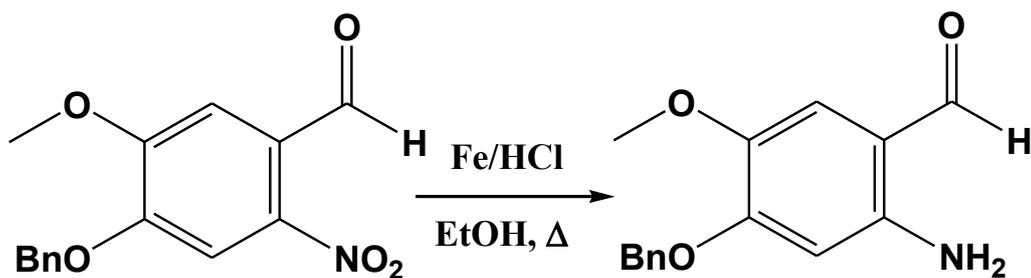


**Schéma 23** : Mécanisme de la synthèse de 4-alkyloxy-5-méthoxy-2-nitrobenzaldéhydes

**Tableau 2** : Caractéristiques des éthers nitrés

| Composé  | Aspect              | Rdt        | Tfus         | Rf   |
|--|---------------------|------------|--------------|--|
| <b>AR<sub>4</sub></b><br>   | Poudre<br>jaune vif | <b>76%</b> | <b>137°C</b> | <b>0,11</b><br>Eluant :<br>AcOEt/MeOH/AcOH<br>(6/4/5gouttes) |
| <b>AR<sub>5</sub></b><br>  | Poudre<br>jaune vif | <b>81%</b> |              | <b>0,46</b><br>Eluant :<br>AcOEt/Cyclohexane<br>(5/5)        |
| <b>AR<sub>6</sub></b><br> | Poudre<br>jaune vif | <b>89%</b> | <b>129°C</b> | <b>0,69</b><br>Eluant :<br>AcOEt/Cyclohexane<br>(7/3)        |

**Etape 3** : Formation de 2-amino-4-alkyloxy-5-méthoxy benzaldéhyde *in-situ* en utilisant le fer en poudre comme réducteur et le HCl comme source de proton, cette méthode est appelée la réduction de Béchamp.

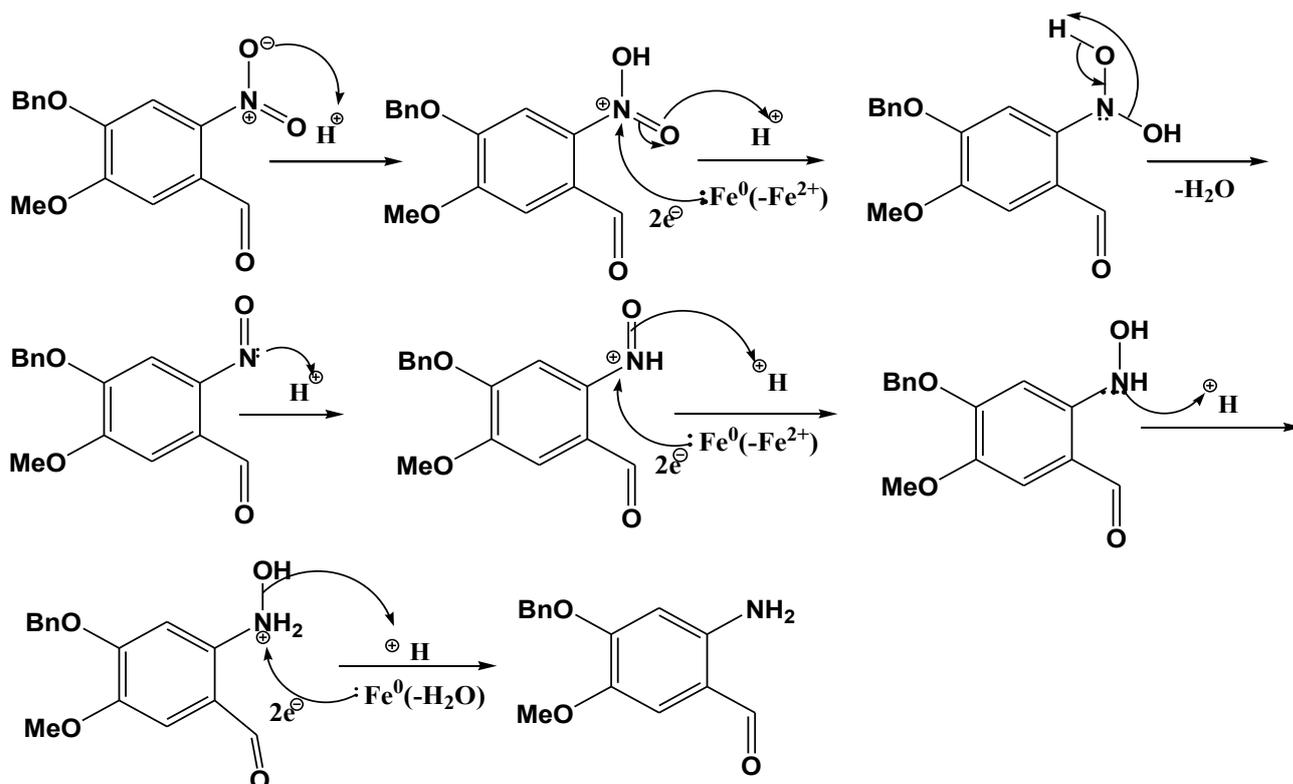


**Schéma 24** : Synthèse de 2-amino-4-benzyloxy-3-méthoxybenzaldéhyde

Le mécanisme de la réduction du groupe nitro (-NO<sub>2</sub>) en amine (-NH<sub>2</sub>) se déroule en deux étapes principales :

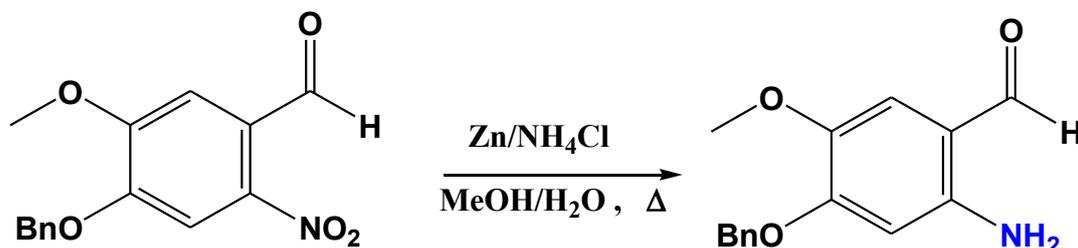
1 : le groupe (-NO<sub>2</sub>) est réduit en hydroxylamine (-NHOH) par un échange à 4 électrons, avec le groupe nitroso comme intermédiaire.

2 : le groupe hydroxylamine est réduit en amine (-NH<sub>2</sub>) par un échange à 2 électrons.



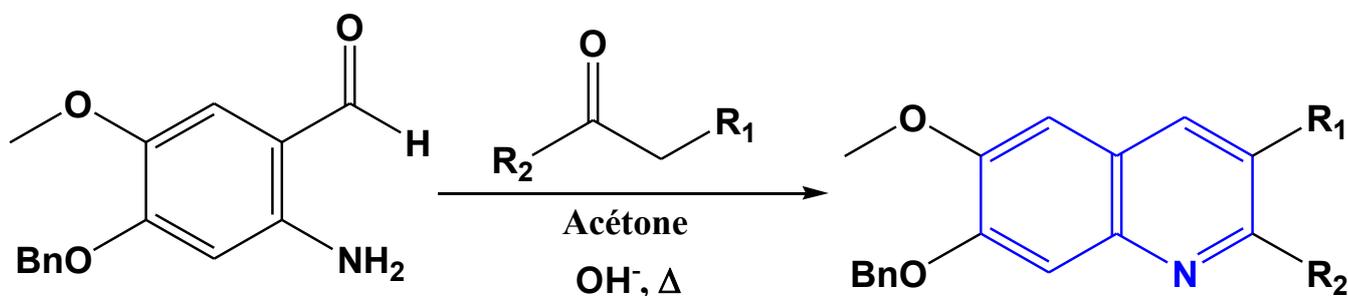
**Schéma 25** : Mécanisme de la synthèse de 2-amino-4-alkyloxy-3-méthoxy benzaldéhyde

Dans le but de confirmer les rendements, cette réaction a été réalisée séparément en utilisant d'autres conditions opératoires : utilisation du Zinc en poudre comme réducteur et du  $\text{NH}_4\text{Cl}$  comme source de proton. Dans cette réaction le mélange réactionnel a été chauffé à reflux pendant 1h dans un mélange hydroalcoolique pour donner l'amine correspond avec un rendement de 85%.



**Schéma 26:** Synthèse de 2-amino-4-benzyloxy-3-méthoxybenzaldéhyde

**Etape 4 :** Formation des différents dérivés de la quinoléine selon la méthode de Friedlander à partir de 2-amino-4-benzyloxy-3-méthoxy benzaldéhyde préparé *in-situ* et le composé carbonyle ayant un groupe méthylène en  $\alpha$  du carbonyle.



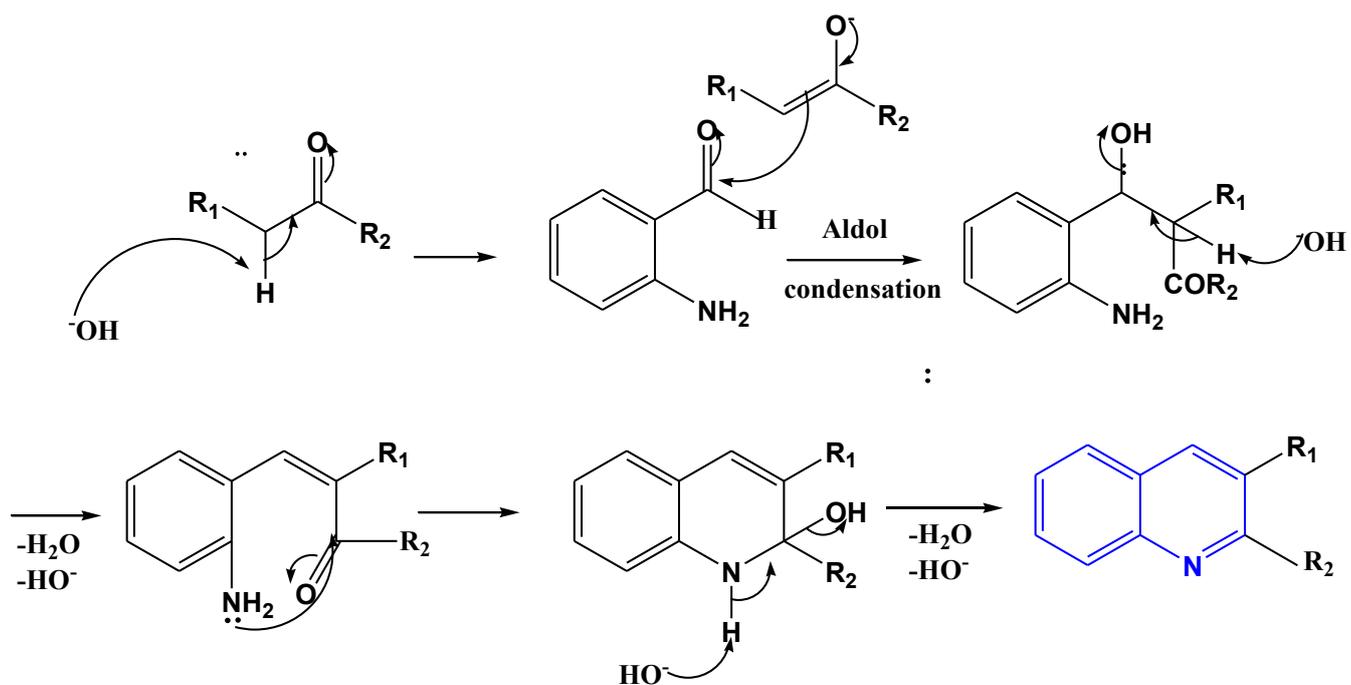
$R_1 = \text{H}, \text{COOEt}, \text{COCH}_3, \text{Alkyl}.$

$R_2 = \text{Ph}, \text{Alkyl}$

**Schéma 27 :** synthèse des dérivés de la quinoléine

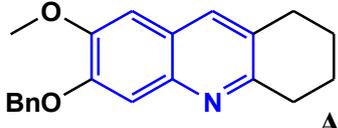
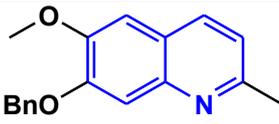
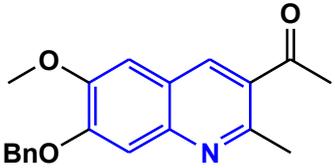
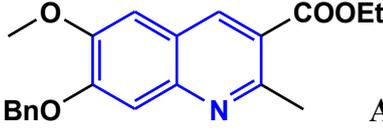
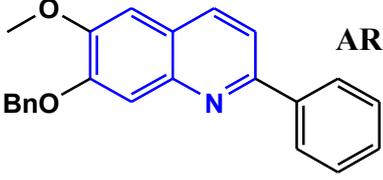
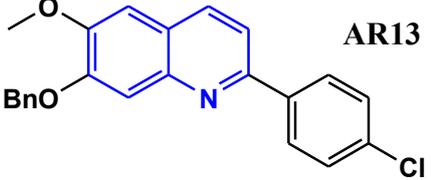
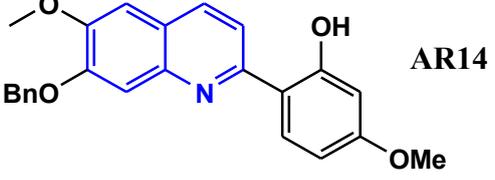
Le mécanisme de la réaction se fait comme suit :

Le dérivé substitué du 2-aminobenzaldéhyde et le composé carbonyle se condensent (aldolisation) dans une étape cinétiquement limitante pour former l'adduit aldol. Celui-ci perd ensuite une molécule d'eau (crotonisation) pour former une énone  $\alpha,\beta$ -insaturée, qui perd à nouveau une molécule d'eau par une réaction de formation d'imine produisant la quinoléine.



**Schéma 28** : Mécanisme de la synthèse des dérivés de la quinoléine

**Tableau 3** Caractéristiques des dérivés de la quinoléine

| Composé   | Aspect             | Rdt (%) | T <sub>fus</sub> (°C) | R <sub>f</sub>                              |
|---|--------------------|---------|-----------------------|---|
| <br>AR8    | Poudre marron      | 85%     | 131°C                 | 0,4<br>Eluant : (7/3)<br>AcOEt/Cyclohexane  |
| <br>AR9    | Pate marron        | 68%     | 78°C                  | 0,57<br>Eluant : (5/5)<br>AcOEt/Cyclohexane |
| <br>AR10  | Huile Orange       | 57%     | goudron               | 0,63<br>Eluant : (5/5)<br>AcOEt/Cyclohexane |
| <br>AR11 | Cristaux marron    | 73%     | 94°C                  | 0,77<br>Eluant : (5/5)<br>AcOEt/Cyclohexane |
| <br>AR12 | Poudre marron      | 18%     | gomme                 | 0,7<br>Eluant : (3/7)<br>AcOEt/Cyclohexane  |
| <br>AR13 | Poudre orange pale | 25%     | 156°C                 | 0,63<br>Eluant : (3/7)<br>AcOEt/Cyclohexane |
| <br>AR14 | Solide Jaune       | 34%     | 135°C                 | 0,85<br>Eluant : (5/5)<br>AcOEt/Cyclohexane |

D'après les résultats obtenus de ces dérivés de la quinoléine synthétisés on a constaté que les rendements des composés portant la cétone aliphatique sont acceptables par rapport à ceux réalisés avec des cétones aromatiques et cela conformément à la littérature <sup>[47]</sup>. De cela, on peut déduire que la synthèse des dérivés de la quinoléine par la méthode de Friedlander utilisant les cétones aromatiques n'est pas applicable.

## II.5. Tests anti-inflammatoires

L'objectif de ces tests est d'évaluer les produits synthétisés par la méthode in vitro par l'étude de l'inhibition de la dénaturation protéique, la stabilisation de la membrane des globules rouges.

Afin d'évaluer l'effet anti-inflammatoire de ces produits, un test de stabilisation membranaire de globules rouges humains a été réalisé. Ce test consiste à incuber une suspension de globules rouges humains, traitée avec une solution hypotonique à 37°C pendant 30 mins.

Après l'incubation de ces mélanges d'essai, on les a centrifugés à 3000 tr /min pendant 20 mins. Le liquide surnageant a été séparé et la teneur en hémoglobine a été estimée par un spectrophotomètre à 560 nm. Le pourcentage d'hémoglobine a été estimé en supposant que l'hémolyse produite dans le contrôle était 100% <sup>[48]</sup>.

Relation entre **anti-inflammatoire**, **inflammation**, **dénaturation protéique**, **hémolyse**, **précipitation**,

**Les anti-inflammatoires** permettent de lutter contre l'**inflammation** quelle que soit la cause de l'inflammation. La **dénaturation protéique** est l'une des causes des maladies inflammatoires, la plupart des protéines perdent leur fonction biologique lorsqu'elles sont dénaturées <sup>[49]</sup>. Les anti-inflammatoires possèdent une activité inhibitrice puissante contre une variété d'enzymes telles que la protéine kinase C, la protéine tyrosine kinase et la phospholipase A2 <sup>[50]</sup>.

**L'hémolyse = précipitation**, qui est due à la destruction des globules rouges présents dans le sang. L'hémoglobine (protéine des globules rouges) libérée lors de cette destruction colore le sérum ou le plasma, plus ou moins fortement selon son degré, en rouge orange <sup>[51]</sup>.

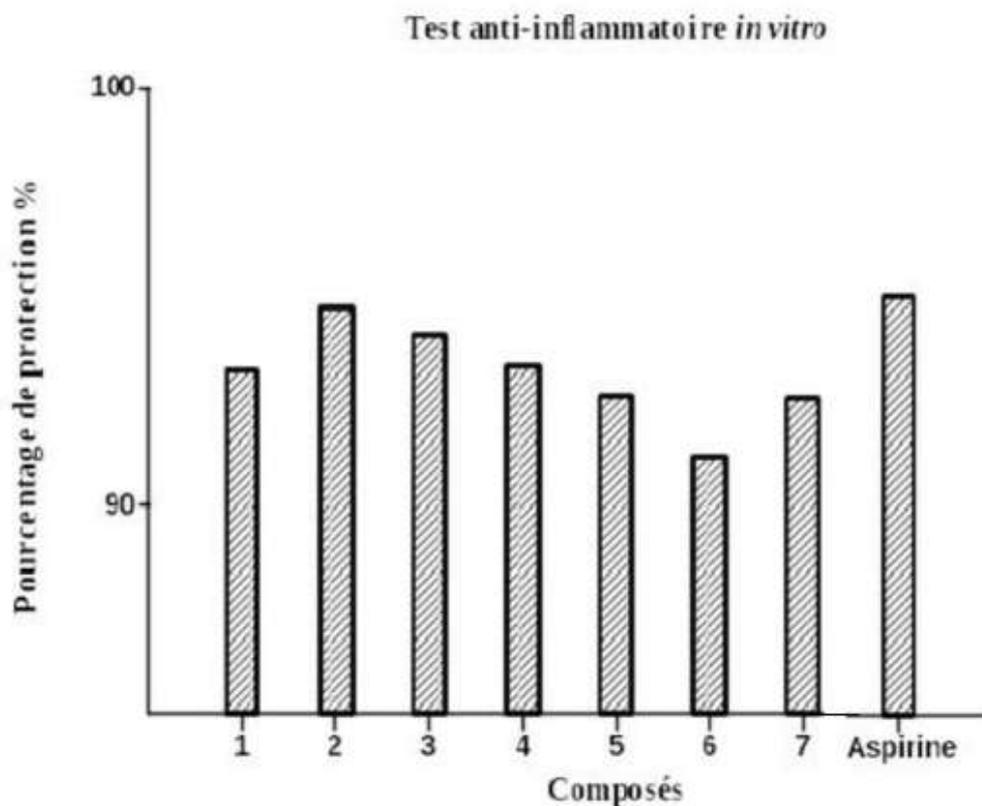
Le pourcentage de stabilisation ou de protection de la membrane HRBC a été calculé en utilisant la formule suivante :

**Pourcentage de protection =  $[100 - (A_{\text{solution d'essai}} / A_{\text{solution contrôlée}}) \times 100]$**

**Tableau 4:** Pourcentage de protection des globules rouges humains des produits testés

| <b>Produits</b>            | <b>Pourcentage de protection (%)<br/>(moyenne <math>\pm</math> écart type)</b> |
|----------------------------|--|
| <b>AR<sub>12</sub> = 1</b> | <b>93,22 <math>\pm</math> 0,39</b>   |
| <b>AR<sub>13</sub> = 2</b> | <b>94,72 <math>\pm</math> 0,48</b>   |
| <b>AR<sub>8</sub> = 3</b>  | <b>94,04 <math>\pm</math> 0,82</b>   |
| <b>AR<sub>9</sub> = 4</b>  | <b>93,28 <math>\pm</math> 0,20</b>   |
| <b>AR<sub>10</sub> = 5</b> | <b>92,60 <math>\pm</math> 0,16</b>   |
| <b>AR<sub>14</sub> = 6</b> | <b>91,11 <math>\pm</math> 0,18</b>   |
| <b>AR<sub>11</sub> = 7</b> | <b>92,55 <math>\pm</math> 0,57</b>   |
| <b>Aspirine</b>            | <b>95,00 <math>\pm</math> 0,07</b>   |

La stabilisation des membranes des globules rouges enregistré par les composés testés semble être due à la capacité de stabiliser les membranes lysosomales et l'inhibition de la libération de leurs constituants. Ces résultats suggèrent que ces composés possèdent une activité anti-inflammatoire par l'inhibition de l'hémolyse des globules rouges.



**Figure 15** : Pourcentage de protection des globules rouges humains par les produits testés

L'évaluation du pourcentage de protection montre que l'aspirine possède une efficacité très importante par l'inhibition de l'hémolyse des globules rouges.

Les résultats représentés dans l'histogramme de la figure montrent que le pourcentage de protection des composés testés est similaire et légèrement inférieur au médicament standard ( $95,00 \pm 0,07\%$ ).

On observe que le pourcentage de protection du composé 2 (**AR<sub>13</sub>**) est légèrement supérieur à celui des autres composés, avec un pourcentage d'inhibition très prononcé de  $94,72 \pm 0,48\%$ .

Le composé 6 (**AR<sub>14</sub>**) présente l'effet le moins important ( $91,11 \pm 0,18\%$ ) comparativement aux autres composés

## **Chapitre III**

### **Partie expérimentale**

## Appareillage utilisé au cours de ce travail

### Chromatographies

#### a) Chromatographie sur couche mince (CCM)

Elle a été effectuée sur gel de silice en aluminium (Merck 60 F<sub>254</sub>, épaisseur : 0,2 mm) et a été révélée à l'aide d'une lampe UV réglée à (254 et 366 nm). Toutes les réactions ont été évaluées pour suivre leur avancement afin de contrôler l'épuisement du produit de départ et déduire les rapports frontaux (Rf).

#### b) Chromatographie sur colonne

Méthode de purification permettant de séparer le produit de ses impuretés. Elle a été effectuée sur colonne de gel de silice en utilisant l'éluant le mieux adapté au mélange susceptible à la séparation.

#### Point de fusion

Il permet de faire passer le produit synthétisé de son état solide à l'état liquide en se basant sur la température afin de contrôler sa pureté et la comparer à celle publiée dans la littérature. L'appareil utilisé est un fusiomètre de marque BUCHI MELTING POINT B-540.

#### Evaporateur rotatif (Rotavap)

C'est un appareil destiné pour une distillation simple ou sous vide. Il permet d'éliminer les solvants. L'appareil utilisé est un évaporateur rotatif de marque (Meating Bath B-491)

#### Résonance magnétique nucléaire :

Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été enregistrés à la température ambiante sur des appareils : Bruker avance DP 250 (250 MHz), Bruker 62,9 MHz pour le <sup>13</sup>C du département de chimie de l'université Mentouri-Constantine.

Les déplacements chimiques sont donnés en échelle  $\delta$  et exprimés en partie par million (ppm), le TMS étant utilisé en référence interne ( $\delta = 0$ ). Les spectres sont enregistrés dans le diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO).

Les abréviations suivantes ont été utilisées :

S = Singulet

q = quadruplet       $j$  = constante de couplage en Hz

d = doublet

quint = quintuplet

t = triplet

dd = doublet de double

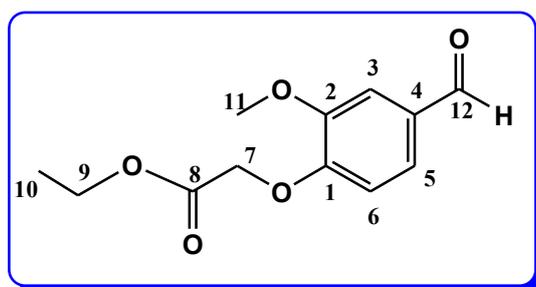


**III.1. Objectif :**

Notre travail a pour but de synthétiser quelques dérivés de la quinoléine à partir de **4-benzyloxy-5-méthoxy-2-nitro benzaldéhyde** et de la **cétone** comme produits de départ selon quatre étapes.

- Formation des éthers de la vanilline à partir de la vanilline et d'halogénure d'alkyl par la méthode d'éthérisation de Williamson
- Réaction de nitration (substitution électrophile aromatique)
- Réaction de réduction
- Réaction de Friedlander conduisant aux dérivés de la quinoléine souhaités.

Les produits obtenus sont évalués par la suite de notre travail par les tests anti-inflammatoires dans le but de limiter la réponse inflammatoire. Les globules rouges sont choisis dans ces tests selon la méthode in vitro.

**III.2. Synthèse****III.2.1. Synthèse des éthers de vanilline**
**2-(4-formyl-2-méthoxy phenoxy) acétate d'éthyle (AR<sub>1</sub>)**


**Figure 16 :** Structure de 2-(formyl-2-méthoxy phenoxy) acétate d'éthyle

**Mode opératoire**

Un mélange de vanilline (5 g ; 32,86 mmol ; 1éq) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9 g ; 65,12 mmol ; 2éq) et de chloroacétate d'éthyle (6ml ; 42,76 mmol ; 1,3éq) dans 70 ml d'acétone est chauffé à reflux pendant 8h.

A la fin de la réaction le solvant est évaporé et le résidu qui se forme est dissous dans 100ml d'eau, le produit est extrait par l'AcOEt (4x25 ml) et la phase organique est lavée par de l'eau, du brine puis séchée sur du MgSO<sub>4</sub> anhydre.

La phase organique est évaporée et l'huile visqueuse qui se forme est triturée à froid dans du cyclohexane. Après filtration le produit est récupéré sous forme de solide blanc (**m = 5,65 g**)

**Rdt = 72%**

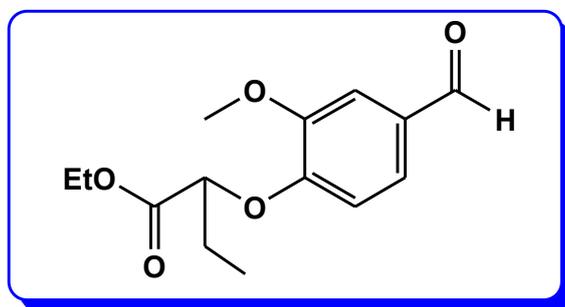
**R<sub>f</sub> = 0,77** « éluant : cyclohexane/AcOEt (5/5) »

**T<sub>fus</sub> = 43°C**

**RMN <sup>1</sup>H** : δ<sub>ppm</sub> (250 MHz ; DMSO, d<sub>6</sub>) 1,3 (3H ; t ; H<sub>10</sub>) ; 3,9 (3H ; s ; H<sub>11</sub>) ; 4,2 (2H ; q ; H<sub>9</sub>) ; 4,95 (2H ; s ; H<sub>7</sub>) ; 7,1 (1H ; d ; J = 8Hz ; H<sub>6</sub>) ; 7,44 (1H ; d ; J = 2 Hz ; ; H<sub>3</sub>) ; 7,52 (1H ; dd ; J<sub>1</sub>= 8 Hz ; J<sub>2</sub> = 2 Hz ; H<sub>5</sub>) ; 9,9 (1H ; s ; H<sub>12</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** : δ<sub>ppm</sub> (63 MHz ; DMSO,d<sub>6</sub>) 14,05 (C<sub>10</sub>) ; 55,65 (C<sub>11</sub>) ; 60,84 (C<sub>9</sub>) ; 65,05 (C<sub>7</sub>) ; 110,18 (C<sub>3</sub>) ; 112,60 (C<sub>6</sub>) ; 125,52 (C<sub>5</sub>) ; 130,32 (C<sub>4</sub>) ; 149,24 (C<sub>2</sub>) ; 152,35 (C<sub>1</sub>) ; 168,20 (C<sub>8</sub>) ; 191,47 (C<sub>12</sub>).

2-(4-formyl-2-méthoxy phenoxy) butanoate d'éthyle (**AR<sub>2</sub>**)



**Figure 17 :** Structure de 2-(4-formyl-2-méthoxy phenoxy) butanoate d'éthyle

### Mode opératoire

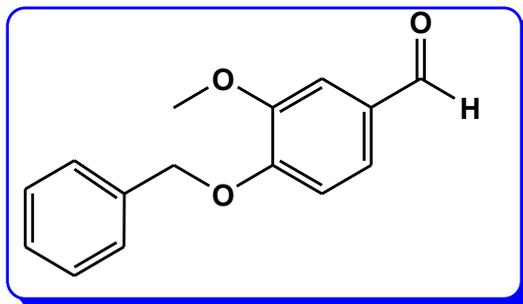
Une solution de vanilline (2 g ; 13 mmol ; 1éq), d'éthyle-2-bromobutyrate (2 ml), de carbonate de potassium (3,64 g ; 26,4 mmol ; 1,8éq) dans le DMF (20 ml) est porté à une température ambiante pendant 12 h.

A la fin de la réaction, le mélange est dissous dans 50 ml d'eau. Le produit est extrait par l'AcOEt (20 ml\*5), la phase organique est lavée par H<sub>2</sub>O, solution saturée de NaCl puis séchée par MgSO<sub>4</sub> anhydre et évaporée pour obtenir un produit huileux beige. (**m** = 3,27 g)

**Rdt = 95%**

**R<sub>f</sub> = 0,66** (AcOEt/Cyclohexane (5/5))

**R<sub>fus</sub> = huile**

4-benzyloxy-3-méthoxy benzaldéhyde (AR<sub>3</sub>)**Figure 18** : Structure de 4-benzyloxy-3-méthoxy benzaldéhyde**Mode opératoire**

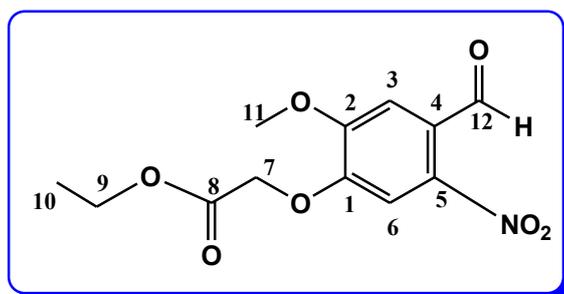
Un mélange de vanilline (10g, 65,72 mmol ; 1éq), de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,1 g) et du bromure de benzyle (7,8 ml, 65,45 mmol ; 0,9 éq) dans de l'éthanol (150 ml) est agité à reflux pendant 6-7h.

A la fin de la réaction le solvant est évaporé et l'huile visqueuse qui se forme est triturée à froid dans du cyclohexane. Le produit est ensuite récupéré par filtration sous forme de solide blanc (**m** = 14,45 g)

**Rdt** = 91%

**R<sub>f</sub>** = 0,69 « AcOEt/Cyclohexane (5/5) »

**T<sub>fus</sub>** = 57°C

**III.2.2. Nitration des éthers de vanilline**2-(4-formyl-2-méthoxy-5-nitrophenoxy) acétate d'éthyle(AR<sub>4</sub>)**Figure 19** : Structure de 2-(4-formyl-2-méthoxy-5-nitrophenoxy) acétate d'éthyle

**Mode opératoire**

Une solution de HNO<sub>3</sub> concentré (68%, 25 ml) sous agitation à 0°C est ajoutée de l'AcOH (2,5 ml) et du composé **AR<sub>1</sub>** lentement sous forme solide (1,5 g ; 6,3 mmol). Le mélange est agité à 0°C pendant 2 h puis à température ambiante pendant 24 h.

Le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacé (125 ml) et P<sup>H</sup> est ajusté à 3-4 par NaOH et la solution est saturée par NaCl.

La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt et la phase organique est séchée par MgSO<sub>4</sub> puis évaporée. (**m** = 1,36 g)

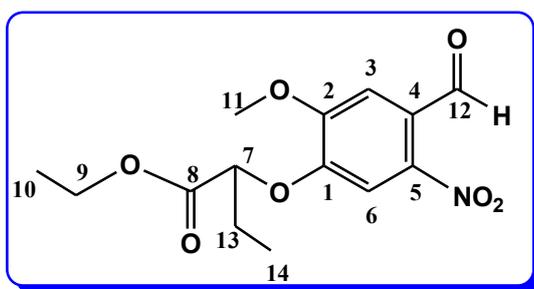
**Rdt** = 76%

**R<sub>f</sub>** = 0,11 « AcOEt/MeOH/HCl (6/4/2 à 5 gouttes) »

**T<sub>fus</sub>** = 137°C

**RMN <sup>1</sup>H** : δ<sub>ppm</sub> (250MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) : 1,2 (3H, t, H<sub>10</sub>) ; 3,9 (3H, s, H<sub>11</sub>) ; 4,2 (2H, q, H<sub>9</sub>) ; 5 (2H, s, H<sub>7</sub>) ; 7,45 (1H, s, H<sub>3</sub>) ; 7,65 (1H, s, H<sub>6</sub>)

2-(4-formyl-2-méthoxy-5-nitrophenoxy) butanoate d'éthyle (**AR<sub>5</sub>**)



**Figure 20:** Structure de 2-(4-formyl-2-méthoxy-5-nitrophenoxy) butanoate d'éthyle

**Mode opératoire**

Une solution de **AR<sub>2</sub>** (3.27g ; 12.28mmol), dans l'AcOH (50ml) à 0°C est ajoutée goutte à goutte HNO<sub>3</sub> 65% (12 ml), la solution est agitée à cette température pendant 2 h puis laissée 3 jours à température ambiante.

À la fin de la réaction le mélange réactionnel est versé sur un mélange eau/glacé (75 ml). Le produit est extrait par l'AcOEt (4x20ml), la phase organique est lavée par une solution saturée à NaCO<sub>3</sub>, à l'eau, à une solution de NaCl puis séchée sur du MgSO<sub>4</sub> anhydre et enfin évaporée pour obtenir le produit sous forme solide jaune orangé (**m** = 3,1 g)

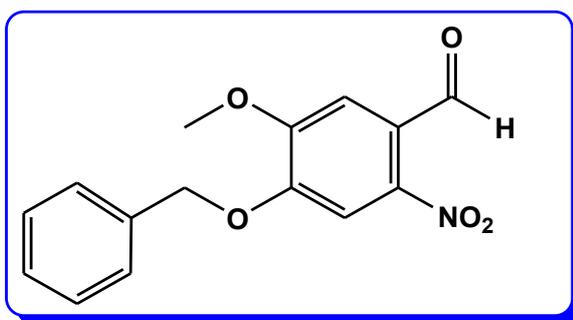
**Rdt** = 81%

$R_f = 0,46$  « Eluant : AcOEt/Cyclohexane (5/5) »

$T_{fus} =$

**RMN  $^1\text{H}$**  :  $\delta_{ppm}$ (400 MHz ; DMSO, $d_6$ ) 1,01 (3H, t,  $H_{10}$ ) ; 1,2 (3H, t,  $H_{14}$ ) ; 1,96 (2H, Quint,  $H_{13}$ ) ; 3,9 (3H, s,  $H_{11}$ ) ; 4,2 (2H, q,  $H_9$ ) ; 5,17 (1H, s,  $H_7$ ) ; 7,41 (1H, s,  $H_3$ ) ; 7,61 (1H, s,  $H_6$ ) ; 10,21 (1H, s,  $H_{12}$ )

**4-benzyloxy-5-méthoxy-2-nitro benzaldéhyde (AR<sub>6</sub>)**



**Figure 21** : Structure de 4-benzyloxy-5-méthoxy-2-nitro benzaldéhyde

**Mode opératoire**

A un mélange d'acide acétique (30 ml) et d'acide nitrique 65% (8 ml) à 0°C est ajouté graduellement **AR<sub>3</sub>** (2 g, 8,255mmol) sous agitation. Le mélange est agité à la même température pendant 2h puis laissée 3 jours à température ambiante

A la fin de la réaction le mélange réactionnel est versé sur un mélange eau/glace (120 ml) sous forte agitation.

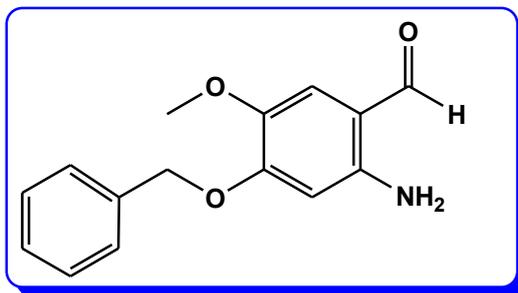
Le précipité qui se forme est filtré puis lavé plusieurs fois à l'eau froide pour obtenir le produit sous forme d'un solide jaune vif ( $m = 2,1\text{g}$ ).

**Rdt** = 89% ;

**R<sub>f</sub>** = 0,69 « AcOEt/Cyclohexane (7/3) » ;

**T<sub>f</sub>** = 129°C

## III.3.Réduction

2-amino -4-benzyloxy-5-méthoxy benzaldéhyde (AR<sub>7</sub>)

**Figure 22 :** Structure chimique de 2-amino-4-benzyloxy-5-méthoxy benzaldéhyde

**Mode opératoire**

Un mélange de AR<sub>6</sub> (1 g ; 3,478 mmol ; 1éq), de zinc en poudre (2,32 g ; 34,78mmol ; 10éq) et de NH<sub>4</sub>Cl (2,79g ; 52,19 mmol) dans un mélange méthanol/eau (15 ml/5,4 ml) est chauffé à reflux pendant 1 h.

A la fin de la réaction le mélange réactionnel est filtré sur de la célite, le résidu est lavé avec de l'eau et du méthanol, le filtrat est concentré pour éliminer le méthanol, et le produit est extrait par l'AcOEt (4x15 ml), les phases organiques sont combinées, lavées par une solution saturée en NaCl puis évaporée. Le produit est purifié sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt/Cyclohexane (8/2)), pour obtenir le produit sous forme de solide marron (**m** = 0,76 g)

**Rdt** = 85%

**R<sub>f</sub>** = 0,55

**T<sub>fus</sub>** = 128°C

**III.4. Synthèse de quelques dérivés de la quinoléine par la méthode de Friedlander :****Mode opératoire**

Une solution de AR<sub>4</sub> (0,5 g ; 1,74 mmol) dans l'EtOH (10 ml) est ajouté graduellement du fer en poudre (0,38 g ; 6,96 mmol ; 4éq), du HCl 0,1 M (1 ml) et le mélange est agité à reflux pendant 2 h.

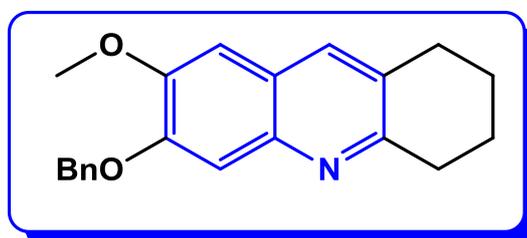
A la fin de la réaction de réduction, la cétone (1,74 mmol ; 1éq) et le KOH (117 mg ; 2,09 mmol ; 1,2éq) sont ajoutés en petite portion et le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 5 h.

A la fin de la réaction le mélange réactionnel est filtré sur de la célite, le résidu est lavé par H<sub>2</sub>O (2x15 ml) puis par l'AcOEt (2x15 ml).

Le produit est extrait par l'AcOEt (4x25 ml) et la phase organique est lavée par H<sub>2</sub>O (2x15 ml), solution saturée de NaCl (2x15 ml) puis séchée sur du MgSO<sub>4</sub> anhydre.

Le produit est purifié sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt/Cyclohexane (8/2))

**6-benzyloxy-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroacridine (AR<sub>8</sub>)**



**Figure 23 :** Structure de 6-benzyloxy-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroacridine

**Caractéristiques du produit**

**Aspect :** poudre marron ;

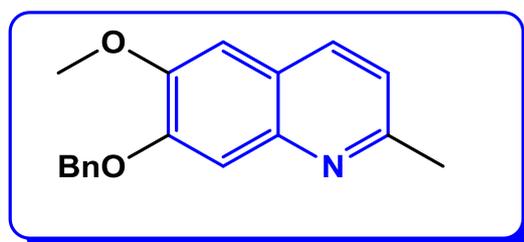
**m** = 0,47 g

**Rdt** = 85%

**Rf** = 0,4

**Tfus** = 131°C

**7-benzyloxy-6-méthoxy-2-méthylquinoléineAR<sub>9</sub>**



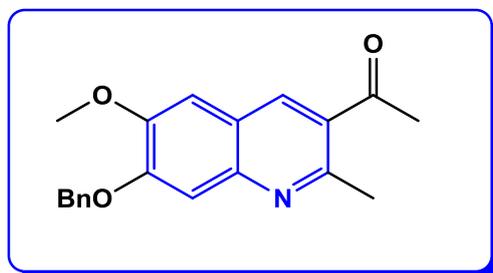
**Figure 24 :** Structure de 7-benzyloxy-6-méthoxy-2-méthylquinoléine

**Caractéristiques du produit :**

**Aspect** = pâteux marron ;

**m** = 0,33 g

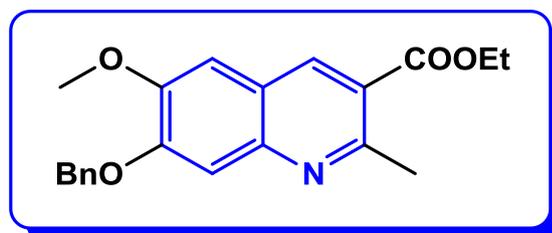
**Rdt** = 68%

$R_f = 0,57$  $T_{fus} = 78^\circ\text{C}$ 1-(7-benzyloxy)-6-méthoxy-2-méthylquinolin-3-yl) éthanone AR<sub>10</sub>**Figure 25** : Structure de 1-(7-benzyloxy-6-méthoxy-2-méthylquinolin-3-yl) éthanone**Caractéristiques du produit :**

Aspect : huileux orange pale ;

 $m = 0,32 \text{ g}$ 

Rdt = 57%

 $R_f = 0,63$  $T_{fus} =$  huile7-benzyloxy-6-méthoxy-2-méthylquinoline-3-carboxylate d'éthyle AR<sub>11</sub>**Figure 26** : Structure de 7-benzyloxy-6-méthoxy-2-méthylquinoline-3-carboxylate d'éthyle**Caractéristiques du produit :**

Aspect = cristaux marron

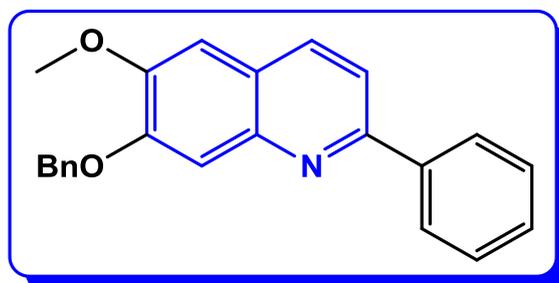
$m = 0,77 \text{ g}$

$Rdt = 73\%$

$Rf = 0,77$

$Tfus = 94^\circ\text{C}$

7-benzyloxy-6-méthoxy-2-phenylquinoléine AR<sub>12</sub>



**Figure 27** : Structure de 7-benzyloxy-6-méthoxy-2-phenylquinoléine

**Caractéristiques du produit :**

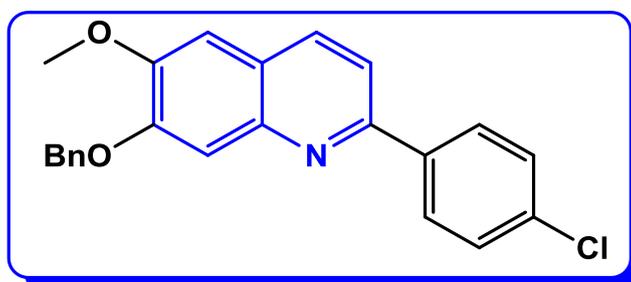
$m = 0,09 \text{ g}$

$Rdt = 18\%$

$Rf = 0,7$

$Tf = \text{gomme (marron)}$

7-(benzyloxy)-2-(4-chlorophenyl)-6-méthoxyquinoléine AR<sub>13</sub>



**Figure 28** : Structure de 7-(benzyloxy)-2-(4-chlorophenyl)-6-méthoxyquinoléine

**Caractéristiques du produit :**

**Aspect** : poudre orange pale ;

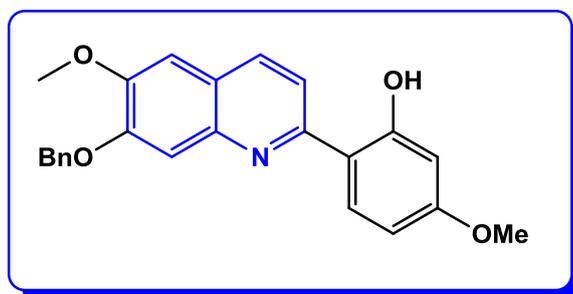
$m = 0,16 \text{ g}$

$\text{rdt} = 25\%$

$\text{Rf} = 0,63$

$\text{Tf} = 156^\circ\text{C}$

2-(2-hydroxy-4-méthoxy phényl)-7-benzyloxy-6-méthoxyquinoléine AR14



**Figure 29** : Structure de 2-(2-hydroxy-4-méthoxyphényl)-7-benzyloxy-6-méthoxyquinoléine

### Caractéristiques du produit :

**Aspect** : Poudre jaune vif

$m = 0,21 \text{ g}$

$\text{Rdt} = 31\%$

$\text{Rf} = 0,85$  « AcOEt/Cyclohexane (5/5) »

$\text{T}_{fus} = 135^\circ\text{C}$

## III.5. Etudes de l'activité anti-inflammatoire des dérivés de la quinoléine synthétisés

### 5.1. Stabilisation de la membrane des globules rouges humain

L'activité anti-inflammatoire (in vitro) des dérivés de la quinoléine a été effectuée selon la méthode de stabilisation de la membrane des globules rouges humains.

#### 5.1.1. Manipulation

##### a. Préparation des réactifs

###### ➤ Solution d'Alsevers

2 g dextrose, 0,8 g citrate de sodium, 0,05 g d'acide citrique et 0,42 g ce chlorure de sodium ont été dissous dans l'eau distillée. Le volume final a été préparé jusqu'à 100 ml avec l'eau distillée.

###### ➤ Saline hypotonique

0,36 g de chlorure de sodium dissous dans 100 ml d'eau distillée.

➤ **Saline isotonique**

0,85 g de chlorure de sodium dissous dans 100 ml d'eau distillée.

➤ **Tampon phosphate (PH = 7,4 ; 0,15 M)**

2,38 g d'hydrogène phosphate de sodium, 0,19 g de dihydrogène phosphate de potassium et 8 g de chlorure de sodium ont été dissous dans 100 ml d'eau distillée.

**b. Préparation de la suspension des globules rouges humains (HRBC)**

Le sang a été recueilli auprès d'un volontaire humain qui n'avait pas pris des anti-inflammatoires pendant 2 semaines avant l'expérience et a été mélangé avec un volume égal de la solution Alsevers stérilisée. Cette solution de sang a été centrifugée à 3000 tr/min à 10 mins et les cellules emballées ont été séparées. Ces dernières ont été lavées avec une solution d'iso saline et une suspension à 10 v/v a été préparée avec de l'iso saline <sup>[52]</sup>.

Les solutions suivantes ont été utilisées :

- **Solution d'essai** : composée de 1 ml tampon phosphate, 2 ml solution saline hypotonique, 0,5 ml des produits testés de concentration 1000 µg et 0,5 ml des globules rouges humains à 10% v/v cellules.
- **Solution de contrôle** : composée de 1 ml de tampon phosphaté et 2 ml d'eau et 0,5 ml des globules rouges humains 10% v/v dans une solution saline isotonique.
- **Solution standard** : composée de 1 ml de tampon phosphaté, 2 ml de solution salée hypotonique, 0,5 ml d'aspirine de concentration 1000 µg / ml et 0,5 ml des globules rouges humains à 10% v/v cellules.

Tous les mélanges d'essai ont été incubés à 37°C pendant 30 min (Figure).



**Figure 30 :** incubation des mélanges d'essai.

Puis centrifugé à 3000 tr / min pendant 20 min. Le liquide surnageant a été séparé et la teneur en hémoglobine a été estimée par un spectrophotomètre à 560 nm.

Le pourcentage d'hémolyse a été estimé en supposant que l'hémolyse produite dans la solution de contrôle était 100%. Le pourcentage de stabilisation ou de protection de la membrane HRBC a été calculé en appliquant la formule suivante.

$$\text{Pourcentage de protection} = [100 - (A_{\text{solution d'essai}} / A_{\text{solution contrôlée}}) \times 100]$$



**Figure 31** : Protection des globules rouge humains par les produits testés.

La **figure 31**, montre que les tubes traités avec les produits étudiés ont marqué l'absence d'hémolyse avec l'apparition d'une précipitation des globules rouges au fond des tubes. Cela est observé dans tous les tubes.

**Conclusion**

**Générale**

## Conclusion générale

---

### Conclusion générale

Ce travail a été réalisé dans le but d'élaborer les composés hétérocycliques à motif quinoléique (dérivés de la quinoléine) visant l'effet thérapeutique dans les infections variées, notamment l'activité anti-inflammatoire. C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à les synthétiser et à évaluer leur activité en inflammation.

Dans un premier temps ce travail nous a mené à de recherches bibliographiques sur la synthèse et l'activité biologique particulièrement l'activité anti-inflammatoire de ces composés afin de veiller notre connaissance dans la suite du travail.

La synthèse des dérivés de la quinoléine peut être effectuée, selon deux voix (classique et récente) ; cependant, la voix classique a été étudiée.

En second lieu on a synthétisé une série des dérivés de la quinoléine par la méthode de Friedlander qui débute par la préparation des produits nitrés à base de la vanilline protégée par une réaction d'éthérisation de Williamson de la fonction OH et par la suite on a fait une purification de ces dérivés sur colonne chromatographique.

L'activité anti-inflammatoire a été choisie pour évaluer les produits synthétisés par la méthode in vitro des globules rouges humains afin d'exercer leur effet en inhibant la lyse membranaire de ces derniers.

## **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

- [1] Jacques METZGER, « Hétérocycles », *Encyclopaedia Universalis* [ en ligne ], consulté le 26 février 2022. URL: <https://WWW.universalis.fr/encyclopedie/heterocycles>
- [2] K. Peter C. Vollhardt, Neil E. Schore-*Organic Chemistry. Structure and function, 4<sup>th</sup> edition First published in the United States by W.H. Freeman and Co., New York and Basingstoke* © 2003 by W.H. Freeman and Co. All Rights Reserved.
- [3] Jacques E POISSON, « ALCALOIDES », *Encyclopaedia Universalis* [ en ligne ], consulté le février 2022. URL : <https://WWW.universalis.fr/encyclopedie/alcaloides/>
- [4] Runge, F. Quinoline. *PoC. Ann.* 1834, p. 68-72
- [5] KEDJADJA Allaoua : Maitre de Chimie Organique Département de tronc commun, Faculté des Science de la nature et de la vie, université Abderrahmane Mira Bejaia 6000, Algérie. Laboratoire de chimie Appliquée, Faculté des Mathématiques et des Sciences de la Matière, Université 08 Mai 45 Guelma 24000, Algérie.
- [6] Shivali Mishra, Rajnish Kumar, Avijit Mazumder, Ajay Kumar, *Journal international de recherche pharmaceutique*, Janvier-Mars 2021, vau 13, Numéro 1.
- [7] RH Manske, *chimiedesquinoléines. Chim. Rév.* 1942, 30, 113-144, doi : 10.1021/cr60095a006. Raman, Géorgie ; Cowen progrès récents dans la synthèse de quinoléines sans métal. *Molécules* 2016, 21 (8), 986, <https://doi.org/10.3390/molecules21080986>
- [8] Basavarajaiah Suliphuldevara Matada, Nagesh Gunavanthrao Yernale ; *les recettes synthétiques contemporaines pour accéder aux hétérocycles polyvalents de la quinoléine* ; <https://doi.org/10.1080/00397911.2021.1876240>; 24 févr. 2021 ; 1133-1159.
- [9] Wim Dehaen, Département de chimie et biochimie, Université de Denver, CO 80208, Etats-Unis, *Molécules* 2016, 21 (8), 986 ; <https://doi.org/10.3390/molecules21080986>
- [10] Ajay Kumar Dhiya, Aparna Monga, Anuj Sharma ; *frontières de la chimie organique* 8(7) synthèse de quinoléines par la lumière visible ; doi : 10.1039/D0QO01387k ; Janvier 2021. Ginelle A Raman, Bryan J. Cowen ; Progrès récents dans la synthèse de quinoléine sans métal ; doi : 10.3390/molecules21080986 ; Juillet 2016. *Molécules* 21 (8) : 986
- [11] Skraup, Z.H., *Eine, synthese des chinolins*, *Berichte*, 13, (1880), 2086
- [12] Danemark, SE ; Venkatraman, S. Sur le mécanisme de la synthèse de quinoléine Skraup-Doebner-Von Miller. *J. Org. Chim.* 2006, 71, 1668-1676.
- [13] Combes, A., Sur les synthèses dans la série quinoléique au moyen de l'acétylacétone et de ses dérivés. *Bull. Soc. Chim.* fr 1888, 49, 89-92.
- [14] Conrad, M.; Limpack, L., Ueber das  $\gamma$ -Oxychinaldin und dessen Derivate. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1887, 20, 948-959.

## Références bibliographiques

- [15] Conrad, M., Limpach, L., *Synthese von Chinolinderivaten mittelst Acetessigester*. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24 (2), 2990-2992.  
Conrad, M., *Berichte*, 20, (1887)
- Chandrasekhar, B., Prasad, A.S.R., Eswaraiah, S., and Venkateswaralu, A., Development of an Efficient Process for 4,5,7-Trichloroquinoline, A key Intermediate for *Agrochemical synthesis*. *Organic Process Research & Development*, 6, (2002), 242-245.
- [16] Could, R. Gordon; Jacobs, Walter A. **1939**. *J. Am. Chem. Soc.* 61 (10) 2890-2895.
- [17] Friedlander, Ber, **1882**, 15, 2572, Pfitzinger, WJ. *Prakt. Chem.*, **1886**, 33, 100, Pfitzinger, WJ. *Prakt. Chem.* , **1888**, 38, 582584, Borsche, W. ; Ried, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* ; **1943**, 554, 269 ; Niementowski, *Chem Ber.* , **1894**, 27, 13941403.
- [18] Friedlander, P.; Gohring, C. F. *Ber.* **1883**, 16 (2), 1833-1839.
- [19] Pfitzinger, W., *J. Prakt. Chem.*, **1886**, 33, 100.
- [20] Vicente J, Chicote MT, and Jes A. *About the intermediacy of 1, 2-dihydroquinazolinium salts in the Friedlander-Borsche synthesis of quinolinium salts in acidic medium* *Tetrahedron Letters*. 52, 47, (2011), 6298-6302. Ceng C C, and Yan SJ. *The Friedlander Synthesis of quinolines*. *Organic Reactions*. 28, (2004), 37-201.
- [21] R H. Manske, *Chemistry Reviews* 30 (1942) 127.
- [22] Ginelle A Raman, Bryan J. Cowen ; *Molécules* 21 (8) : 986 ; Doi : 10.3390/molecules21080986
- [23] Li, XY ; Liu, Y. ; Chen, XL ; Lu, XY ; Liang, XX ; Zhu, SS ; Wei, CW ; Qu, LB ; Yu, B. *Green Chem.* **2020**, 22, 4445-4449. [Référence croisée], [Web of Science®], [Google Scholar]
- [24] AK Bains, V. Singh, D. Adhikari, J. *Org. Chim.* , **2020**, 85, 14971-14979.
- [25] Saghir Ali et Abu T. Khan ; *Org. Biomol. Chim.* , **2021**, 19, 7041-7050; <https://doi.org/10.1039/D10B01188J>;
- [26] Julia Talvitie, Evgueni Boulatov, Juho Koivula ; *Org. Lett.* **2022**, 24, 1, 274-278 <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c03934>
- [27] Dévi L, Rovert A R, Ganja H, Maddila S, and Jonnalagadda SB. *A rapid, sustainable and environmentally friendly protocol for the catalyst-free synthesis of 2-methyl-5-oxo-hexahydroquinoline-3-carboxylate via ultrasonic irradiation*. *Chemical Data Collections*. 28, **2020**, 100432.
- [28] Ginelle A. Raman et Bryan J. Cowen ; *Département de chimie et de biochimie, Université de Denver, Denver, CO 80208, Etats-Unis*, *Molécules* **2016**, 21 (8), 986 ; <https://doi.org/10.3390/molecules21080986>.

## Références bibliographiques

Ginelle, A Raman ; Bryan J. Cowen ; *Progrès récents dans la synthèse de quinoléine sans métal* ; doi : 10.3390/molecules21080986 ; Juillet **2016**.

[29] Lee P. W., Liu C.T., Rampao H.S., Rosario V.E., Shaio M.F., *Malar. J.*, **2010**,9,26.

[30] World F Health Organisation (WHO)., *World Malaria Report.*, **2005**, <http://rbm.who.int/iris/handle/10665/43213>.

[31] Ivanov, E. V., Ponomarjeva T.V., MerkusevG.N., Dubur G.J., Bisenieks A.E., Dauvarte A.Z., Pilscik E.M., *Radiother*, **1990**,31,69.

[32] [Mekouar et coll., **1998**], [Polanski et coll., **2002**] et Zouhiri et coll., **2005**]

[33] McCall, J.M. ; Brink, R.E. ; Kamdar, B.V. ; Ska-Letzky, L.L. ; Perricone, S.C. ; Piper, R.C. ; Delehonty, P.J.*J.Med.Chem.*, **1986**, 29, 133-137.

[34] Abouzid, K. ; Hakeem, M.A. ; Khalil, O. ; Maklad, Y. *Med. Chem.*, **2008**, 16, 382-389

[35] Wall et Coll; *Camptothecin*, **1966** ;Behforouz et Coll, *Lavendamycin*, **2007**;

[36] [Worthing, **1987**, *Imazaquine*]; [Grossmann, **1998**, *Quinclorac*, *Halacrinat*e]

[37] Adsule S, Barve V, Chen D, Ahmed F, Dou QP, Padhye S, and Sarkar FH. Novel Schiff base copper complexes of quinoléine-2-carboxaldehyde as proteasome inhibitors in human prostate cancer cells. *Journal of medicinal chemistry*. 49, 24, (**2006**), 7242-7246.

Liu ZC, Wang BD, Yang ZY, Li Y, Qin DD, and Li TR. *Synthesis, crystal structure, DNA interaction and antioxidant activities of two novel water-soluble Cu (2+) complexes derivated from 2-oxo-quinoline-3-carbaldehyde Schiff-bases*. *European journal of medicinal chemistry*, 44, 11, (**2009**), 4477-4484.

[38] Rouge, VG ; Kanth, R.S., Maitresse, D., Narsaia,B. ; Rao, PS ; Kishore, KH ; Murthy, NOUS ;Ravi,B., Ashok,Ko ; Parthasarathy, TConcevoir,*la synthèse,structure-activité relation antibactérienactivitésériederomanimidazofusionnéquinolonecarboxamides*. *EUR.J.Avec.Chim.*, **2009**, 44, 1570-1578

[39] [Bouchaud et Coll, *activité antiparasitaire à base du noyau quinoleique*, **2006**]

[40] Govindappa et Poojashri, **2011** ; Karthik et al., **2013**

[41] Chen, Y., Zhao, Y., Lu, C., Wang, J.P., *Bioorg.Med.Chem*, **2006**, 14, 4373-4378

[42] Rahmani et al., *Evaluation de l'activité anti-inflammatoire d'extraits aqueux de feuilles Limoniastrum feei (Plumbaginacea)*, **2016**. J. Algerian journal of arid environment. Vol. 6, n°C1, p. 80-86.

[43] Scott , A., Khan, K. M., Cook, J. L., & Duronio, V. (**2004**). *What is "inflammation" ? Are ready to move beyond Celsus ?* . *British journal of sports medicine*, 38(3), 248-249.

[44] Diebold et al., (**1995**). *Les expressions morphologiques de la réaction inflammatoire*. *Revue francaise des laboratoires*, **1995** (276), 21-26.

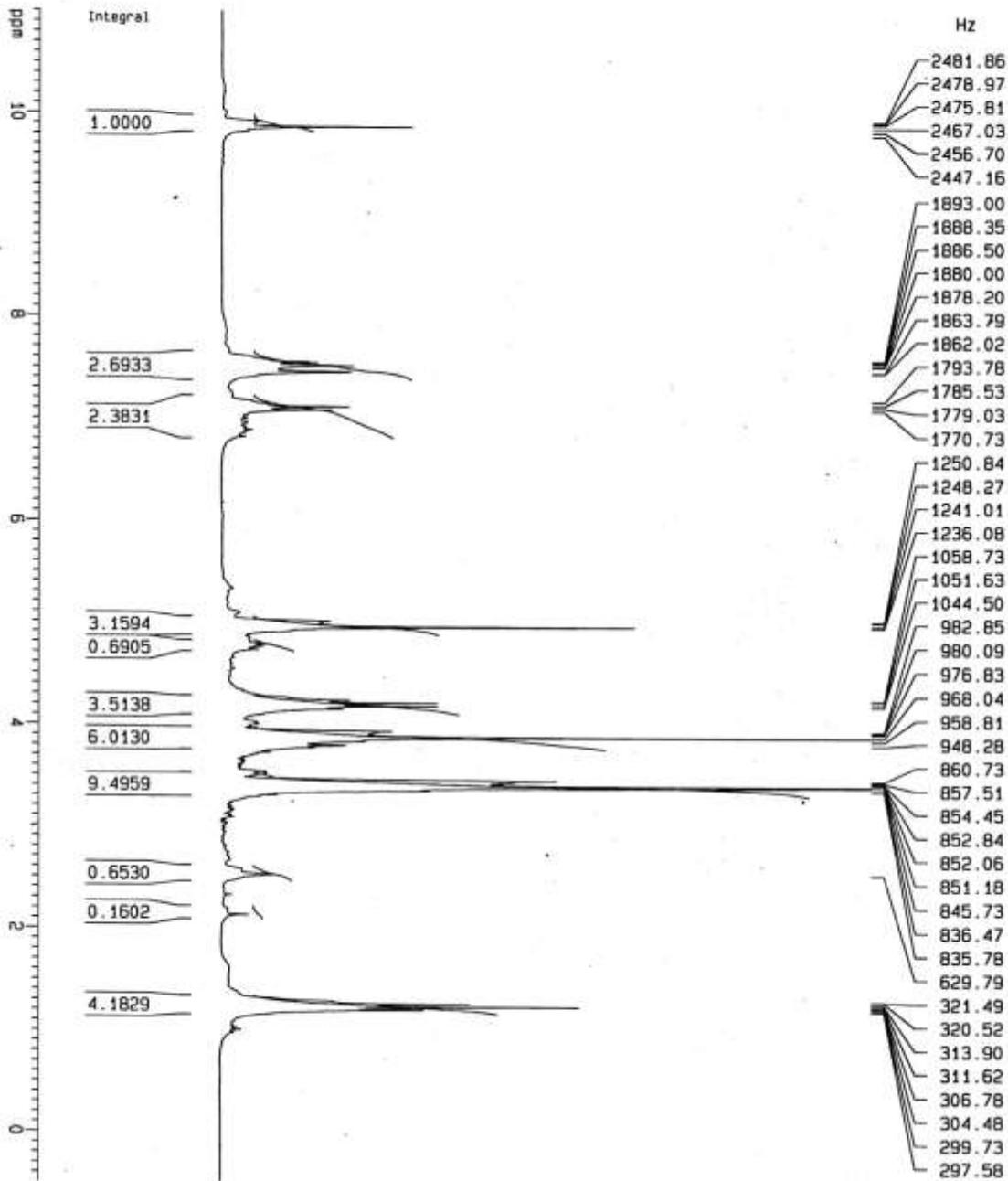
## Références bibliographiques

---

- [45] Weill, B., & Batteux, F. (2003). *Immunopathologie et réactions inflammatoires* : De Boeck Supérieur.
- [46] Pasquier, C. (1995). *Stress oxydatif et inflammation. Revue française des laboratoires*, 1995 (276), 87-92.
- [47] Li, A.-H. ; Ahmed, E. ; Chen, X. ; Cox, M. ; Crew, A. P. ; Dong, H.-Q. ; Jin, M. ; Ma, L. ; Pancker, B. ; Siu, K. W. ; Steinig, A.G. ; Stolz, K.M. ; Tavares , P. A. R., Volk, B. ; Weng, Q. ; Werner, D., Mulvihill, M. j. *Org.Biomom. Chem.* 2007, 5, 61
- [48] Habibur, R., Chinna, M.E., Dutta, A.M (2015). *In-vitro Anti-inflammatory and Anti-arthritis Activity of Oryza sativa Var, Joha Rice (An Aromatic Indigenous Rice of Assam)*, American-Eurasian J. Agric.& Environ. Sci ; 15(1) :115-121, 2015.
- [49] Mishra et al., 2011. Anti-arthritis activity of *Glycyrrhiza glabra*, *Boswellia serrata* and their synergistic activity in combined formulation studied in Freund's adjuvant induced arthritic rats. *J.pharm Educ Res.* 2(2) : 92-98.
- [50] Parvin et al., 2015. Evaluation of in vitro anti-inflammatory and antibacterial potential of *Grescentiacujete* Leaves and stem bark. *BMC Research Notes*, (8) : 412.DOI : 10.1186/s13104-015-1384-5.
- [51] C TREVES. Octobre 2016 *BioPAN* Hémolyse
- [52] Rahman, H., C.M. Eswaraiah, K. Vakati and P. Madhavi, 2012. In-vitro Studies Suggest Probable Mechanism Of Eucalyptus Oil For *Anti-inflammatory And Anti-Arthritis Activity*. *International Journal of phytopharmacy*, 2(3) : 81-85.

**Annexe**

Spectre RMN<sup>1</sup>H : AR<sub>1</sub>



BM10 1H

Current Data Parameters  
 NAME BM10  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

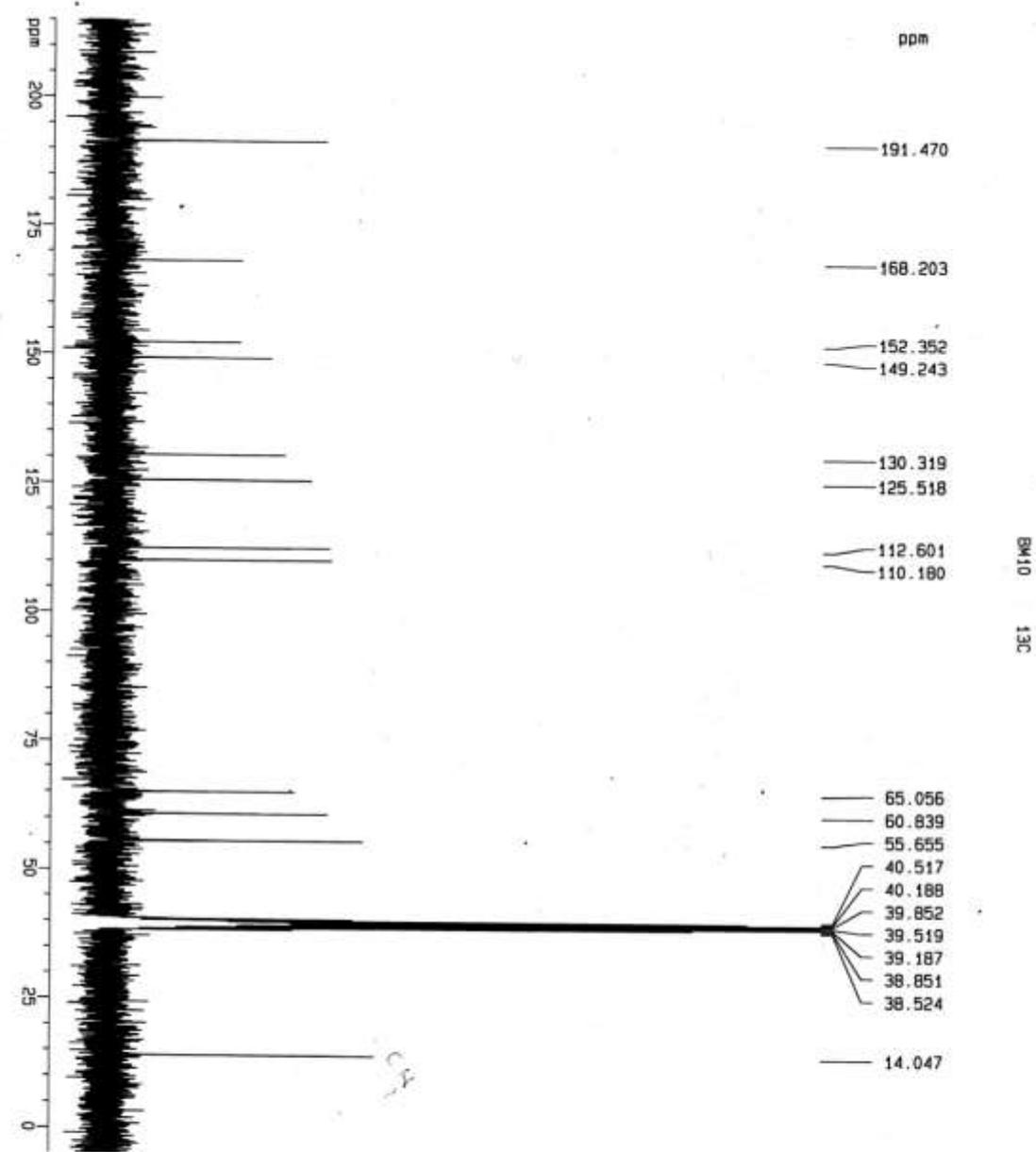
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20210707  
 Time 9.54  
 INSTRUM spect  
 PROBNM 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 64  
 DS 0  
 SMI 12531.328 Hz  
 FIDRES 0.382426 Hz  
 AQ 1.3074932 sec  
 RG 101.6  
 DW 39.900 usec  
 DE 7.50 usec  
 TE 300.0 K  
 O1 1.00000000 sec

\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 1H  
 P1 35.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SF01 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 250.1300000 MHz  
 KIDM EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 11.000 ppm  
 F1 2751.43 Hz  
 F2P -0.500 ppm  
 F2 -125.07 Hz  
 PRNCH 0.57500 ppm/cm  
 HZCM 143.82474 Hz/cm

**Spectre RMN<sup>13</sup>C : AR<sub>1</sub>**



```

Current Data Parameters
NAME      BM10
EXPNO    2
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20210707
Time     10.00
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm QNP 1H
PULPROG zgpg30
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        383
DS        4
SWH       22075.025 Hz
FIDRES   0.339639 Hz
AQ        1.484440 sec
RG        4095
DM        22.030 usec
DE        7.50 usec
TE        300.0 K
D1        2.00000000 sec
d11       0.03000000 sec
d12       0.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1      13C
P1        7.00 usec
PL1       -6.00 dB
SFO1      92.5021320 MHz

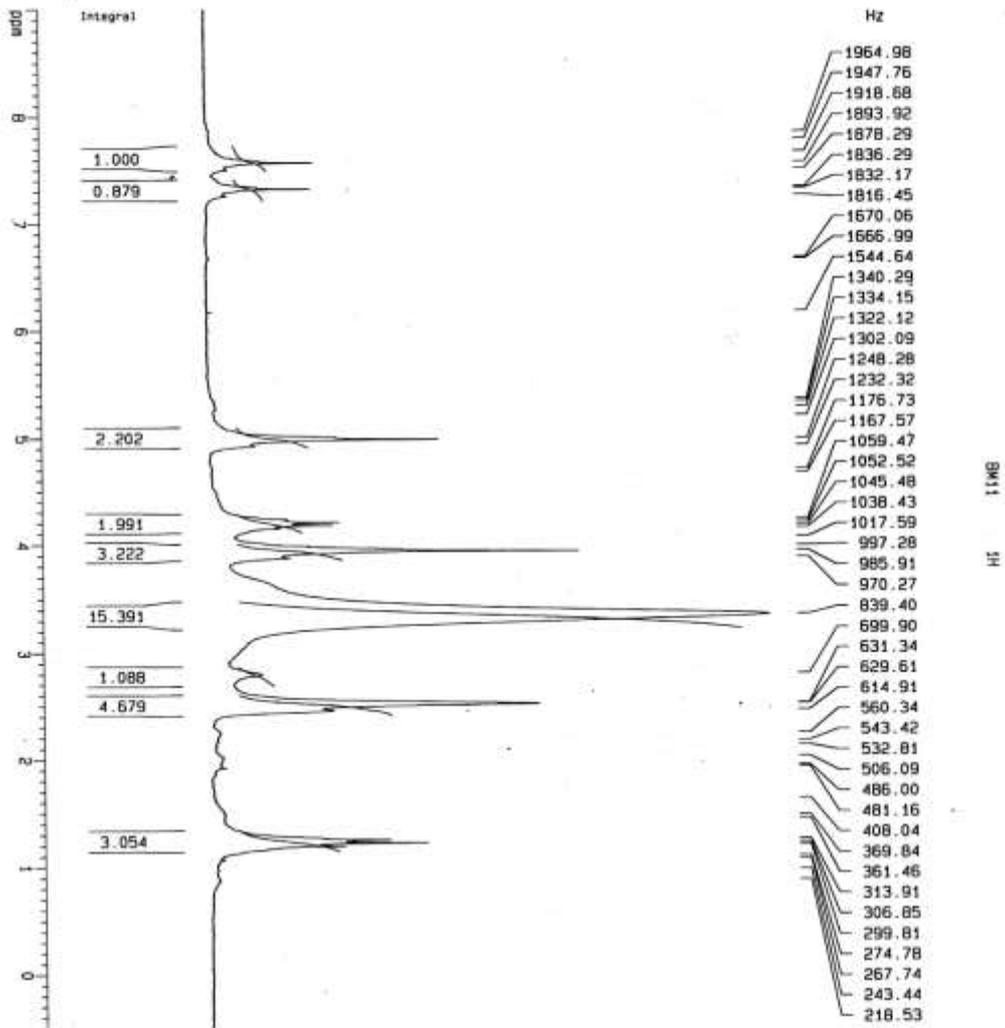
***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2  waltz16
NUC2      1H
PCPD2     100.00 usec
PL2       -6.00 dB
PL12      18.00 dB
PL13      18.00 dB
SFO2      200.1310000 MHz

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        82.6959986 MHz
KOH       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40

1D NMR list parameters
CX        20.00 cm
F1P       215.000 ppm
F1        13022.46 Hz
F2P       -5.000 ppm
F2        -314.48 Hz
PNUC1    11.00000 ppm/cm
HDCM     891.84795 Hz/cm
    
```



# Spectre RMN<sup>1</sup>H : AR<sub>4</sub>



Current Data Parameters  
 NAME: RM11  
 EXPNO: 1  
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_: 20210707  
 Time: 11:56  
 INSTRUM: spect  
 PROBRG: 5 m DNP 1H  
 PULPROG: zg30  
 TO: 32788  
 SOLVENT: DMSO  
 NS: 64  
 DS: 0  
 SWH: 12631.388 Hz  
 FIDRES: 0.386485 Hz  
 AQ: 1.3074892 sec  
 RG: 724.1  
 DM: 39.500 usec  
 DE: 7.50 usec  
 TE: 300.0 K  
 D1: 1.00000000 sec

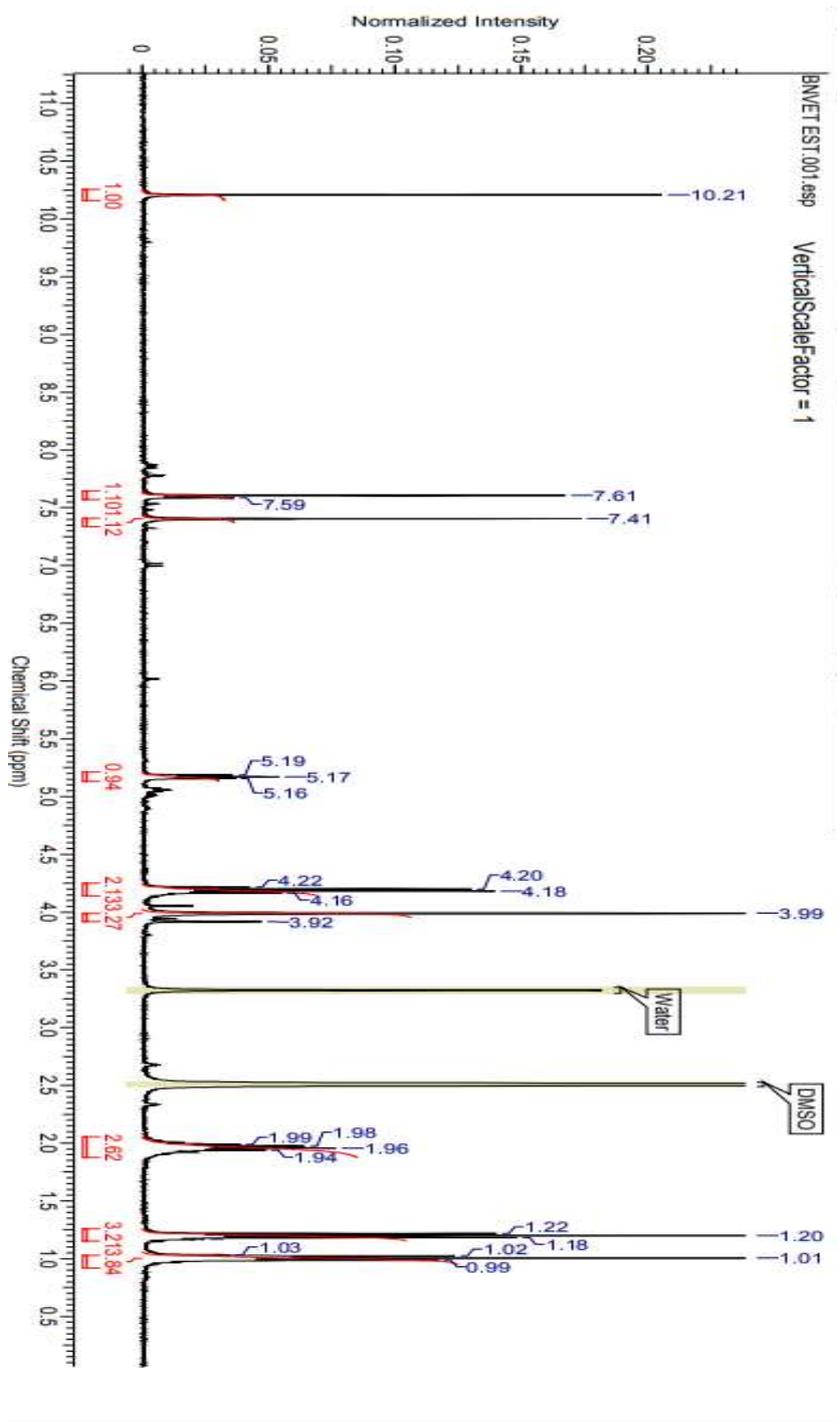
\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1: 1H  
 P1: 26.00 usec  
 PL1: -6.00 dB  
 SFO1: 250.1319447 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI: 32788  
 SF: 250.1300000 MHz  
 KW: EM  
 SSB: 0  
 LB: 0.30 Hz  
 GB: 0  
 PC: 1.00

10 MHz plot parameters  
 CX: 20.00 cm  
 FIP: 5.000 ppm  
 F1: 2281.17 Hz  
 F2P: -0.500 ppm  
 F2: -125.07 Hz  
 PPM/CM: 0.47505 ppm/cm  
 HDZM: 118.81175 Hz/cm



**Spectre RMN<sup>1</sup>H : AR<sub>5</sub>**



## ملخص:

مشتقات الكينولين تشكل ثروة بالنسبة للكيمياء العضوية وخاصة في الحلقات غير المتجانسة لأنها هياكل متواجدة بكثرة في المنتجات الطبيعية والصيدلانية ذات أنشطة بيولوجية مثيرة للاهتمام ، وهذا هو السبب في أن موضوع البحث هذا يمثل مصدر اهتمامنا.

الهدف من هذا العمل هو تطوير سلسلة من هذه المشتقات بالطريقة التقليدية وفقاً لطريقة فريدلاندر وتقييم النشاط المضاد للالتهابات للمنتجات التي تم تصنيعها في المختبر باستخدام كريات حمراء بشرية.

يتضمن تطبيق طريقة فريدلاندر لتشكيل مشتقات الكينولين التفاعل بين 4-benzyloxy-5-methoxy-2-nitrobenzaldehyde والكيبتونات المختلفة. يعتمد مردود التفاعل على طبيعة هذه الأخيرة ، فهو جيد في حالة الكيبتونات الأليفاتية وسيئ للكيبتونات العطرية. من هذا يمكن القول أن طريقة فريدلاندر لا تنطبق على الكيبتونات العطرية.

**الكلمات المفتاحية:** فريدلاندر ، كينولين ، نشاط بيولوجي ، اختبارات مضادة للالتهابات ، اختبارات في المختبر.

## Abstract :

Quinoline derivatives are useful in organic chemistry and particularly in heterocyclics because they are ubiquitous structures in natural and pharmaceutical products with interesting biological activities, which is why this research topic represents our concern.

The objective of this work is the development of a series of these derivatives by traditional way according to the method of Friedlander and the evaluation of the anti-inflammatory activity of the products synthesized in vitro using human red corpuscles.

The application of Friedlander's method to form quinoline derivatives involves the reaction between 4-benzyloxy-5-methoxy-2-nitrobenzaldehyde and various ketones. The yield of the reaction depends on the nature of the latter, it is good in the case of aliphatic ketones and bad for aromatic ketones. From this, it can be said that Friedlander's method is not applicable to aromatic ketones.

**Keywords:** Friedlander, quinoline, biological activity, anti-inflammatory, in-vitro tests.

## Résumé :

Les dérivés de la quinoléine présentent une richesse en chimie organique et particulièrement dans les hétérocycliques car ce sont des structures omniprésentes dans les produits naturels et pharmaceutiques présentant des activités biologiques intéressantes, c'est pourquoi ce sujet de recherche représente notre préoccupation.

L'objectif de ce travail est le développement d'une série de ces dérivés par voie classique selon la méthode de Friedlander et l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des produits synthétisés in vitro utilisant des globules rouges humains.

L'application de la méthode de Friedlander pour former des dérivés de quinoléine implique la réaction entre le 4-benzyloxy-5-méthoxy-2-nitrobenzaldéhyde et diverses cétones. Le rendement de la réaction dépend de la nature de ces derniers, il est bon dans le cas des cétones aliphatiques et mauvais pour les cétones aromatiques. De ce là, on peut dire que la méthode de Friedlander n'est pas applicable aux cétones aromatiques.

**Mots clés :** Friedlander, quinoléine, activité biologique, anti-inflammatoire, tests *in-vitro*.