

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
Université de JIJEL



Faculté des Sciences et de Technologie
Département de Génie des Procédés

Projet de fin d'étude

MA652

Pour l'obtention de Diplôme de master II en génie de procédés
Option : Génie de l'environnement

Thème

Synthèse, Fonctionnalisation
et Caractérisation de quelques dérivés de la quinoléine

Encadré par:
Mme : .F. BELFERDI

présenté par :

GUEMRAOUI SIHAM
TALEB FATEN

PROMOTION 2014

Remerciement

Au terme de reconnaissance et des sciences, nous remerciant tout d'abord, notre dieu le tout puissant qui nous a donné la force, la volonté et la patience pour accomplir ce modeste travail.

Nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet de fin d'étude.

Nous exprimons notre plus grande gratitude à notre encadreur M^{me} BELFERDI. F. Nous tiens à la remercier pour la confiance qu'elle nous a accordée, pour nous avoir dirigées et conseillées, le travail avec elle a été à la fois très enrichissant scientifiquement et facile humainement, A sa compréhension et sa gentillesse durant toute la période de réalisation de ce mémoire.

Nous remercions également à l'ensemble des enseignants du département de Génie des procédés, la présidente du jury pour l'honneur qu'elles ont fait par sa présence ainsi que les membres du jury qui ont accepté d'évaluer notre travail.

Nous remercions aussi le chef des laboratoires Khadidja, ainsi que tous les techniciens surtout Riad et Samira.

Enfin, nous remercions notre famille pour leurs valeurs et leur soutien. Et vifs remerciements

A tous nos amis qui nous ont toujours soutenues et encouragées.

Je dédie ce travail :

*A ceux qui m'a transmis la vie, l'amour, le courage, à
vous chère maman et papa toutes mes joies, mon
amour et ma reconnaissance.*

A mon cher époux et sa famille

A mon frère, sœurs, ces époux et ces enfants

A mes oncles maternel et paternel

*Au étudiant de la promo 2014 Génie de
l'environnement*

À tous mes amis et qui m'aime

siham

Je dédie ce travail :

*A ceux qui m'a transmis la vie, l'amour, le courage, à
vous chère maman et papa toutes mes joies, mon
amour et ma reconnaissance.*

A mon cher époux et sa famille

A mes frères, sœurs, ces époux et ces enfants

A mes oncles maternel et paternel

*Au étudiant de la promo 2014 Génie de
l'environnement*

À tous mes amis et qui m'aime

Faten

Introduction général

Chapitre I : Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine

I. Introduction.....	1
I.1. Propriétés physiques et chimiques de la quinoléine	2
I.2. Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine	3
I.2.1. Activité Anticancéreux	3
I.2.2. Activité Anti tuberculosique	6
I.2.3. Activité antibactérienne	8
I.2.4. Activité anti diarrhéique	10
I.2.5. Activité anti VIH et anti rétroviral	10
I.2.6. Activité anti malarique	11
I.2.7. Activité anti Parkinson	16
I.2.8. Activité Anti leishmaniose	16
I.2.9. Activité anti rhumatismales	17
I.2.10. Activité antiamibien et anti microbienne	18
I.2.11. Activité antiseptiques	20
I.2.12. Activité Dans le traitement de l'asthme.....	22
I.2.13. Activité Activité anti inflammatoire.....	23
I.2.14. Activité dans la médecine vétérinaire	24
I.2.15. comme colorant alimentaire	25

Chapitre II : Méthodes de synthèse de la quinoléine et ses dérivés

II.1. La synthèse de Skraup 1880	26
II.2. Synthèse de Doebner-Von Miller.....	26
II.3. Synthèse de Bayer.	27
II.4. La synthèse de Combes	28
II.5. La méthode Conrad-Limpach	28
II.6. La synthèse de Friedländer.....	29
II.7. Synthèse de friedländer modifiée	29
II.8. synthèses de Meth et Cohn.	29

Sommaire

II.9. synthèse de STYA PAUL et Coll.....	30
II.10. synthèse de Fukuyama et ses collègues.....	30
II.11. synthèse d'Ila et ses collègues.....	31
II.12. Synthèse d'aza-Diels–Alder.....	31
II.13. Synthèse de Hegedus et collègues.	32
II.14. synthèse de Gao.....	32
II.15. Synthèse de Martinez et autres.	32
II.16. Synthèse de Zhou et collègues.	33
II.17. Synthèse de Ghassamipour et Sardarian	33
II.18. Synthèse de Niementowski.....	34
II.19. Synthèse de Wangs :.....	34
II.20. Synthèse Conrad-Limpach,Gould et Jacobs	34
II.21. Synthèse d'Ila et coll	35
II.22. Synthèse de Moley et Simpstone	35
II.23. Synthèse d'Adams et coll	35
II.24. Synthèse de Ranu et coll	36
II.25. Synthèse de Pfitzinger	36
II.26. Synthèse de M.Narasimhulu et coll.....	37
II.27. Synthèse de Povarov	37
II.28. Synthèse de Rajanna et coll.....	38
II.29. Synthèse de P.Satya et R.Gupta	39
II.30. Synthèse de R.R. Ameresh et P. T. Pemmam	39
II.31. Synthèse de M.A.Zolfigol et coll:	39
II.32. Synthèse de M.J.Tomaszewski et coll:.....	40
II.33. La synthèse de Razzaq et coll	40
II.34. La synthèse d'E. J. Lathan et S. P. Stanforth :	42
II.35. La synthèse de O. Meth- cohn et B. Narine	42
II.36. La synthèse de K. Koh-park et J. Joolee :	42

Chapitre III : synthèse des molécules cible (résultat et discussions)

III.1. Synthèse des dérivés de la quinoléine selon la méthode de pfitzinger	43
III.1.1. Synthèse de l'acide 2-méthyl quinoléine-4-carboxylique (1).....	44
III.1.2. Synthèse de l'acide 2,3-diméthyle quinoléine-4-carboxylique (2).....	45

III.2. Fonctionnalisation de l'acide 2-methyl quinoléine-4-carboxylique Par	
Estérification	45
. Méthode(A) :.....	47
. Méthodes (B).....	48
III.3. Fonctionnalisation del'acide 2-methyl quinoléine-4-carboxylique	
Par amidation.....	49
Chapitre IV :partie expérimentales	
IV.1. Méthodes d'analyse et matériels utilisés.....	51
IV.1.1. Spectrométrie infrarouge (IR).....	51
IV.1.2. Chromatographie	51
IV.1.2 .a. Les chromatographies sur colonne.....	51
IV.1.2 .b. Chromatographie sur couche mince.....	51
IV.1.3. Résonance magnétique nucléaire.....	51
IV. 1.4. Mesure des points de fusion.....	51
IV.2. Synthèse du 2-methyl quinoline-4-carboxylic acid	52
IV.3. Synthèse du 3-amino-4-méthyl benzoate de méthyle	52
IV.3.1. Méthode A	53
IV.3.2. Méthode B.....	53
IV.4. Synthèse du 3- amino-4-chloro benzoate de methyle	54
IV.4.1. Méthode A	54
IV.4.2. Méthode B.....	54
IV.5. Synthèse du 3-ethyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-8-methyl-2-oxoquinoline	
-5-carboxylate de methyle.....	55
IV.6. Synthèse du 1,2-dihydro-4-hydroxy-8-methyl-2-oxoquinoline-5-	
carboxylate de methyle	56
IV.7. Synthèse du 2-phenyl quinoléine -4- carboxylate de methyle	57
IV.8. Synthèse du 7-chloro - 2-phenyl quinoléine -4- carboxylate de methyle ..	58
IV.9. Synthèse du N-((2-chloro-7-methoxyquinolin-3-yl)methylene)	
benzenamine	59
IV.10.Synthèse du 3-chloro-N-((2-chloro-7-methoxyquinolin-3-yl)	
methylene) benzenamine.....	60

Sommaire

IV.11. Synthèse du 3-((2,7-dimethoxyquinolin-3-yl)méthylèneamino) -4-chlorobenzoïc acide	61
---	----

Conclusion générale

La liste d'abréviation :

Ar	Aryle
Bz	Benzoyle
°C	Celcus
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
CH ₂ Cl ₂	Dichloromethane
CH ₃ OH	Méthanol
C ₂ H ₅ OH	Ethanol
CO ₂	Dioxyde du carbone
CTAB	Cetyltriméthyle ammonium bromide
Δ	Chauffage
DMF	Dimethylformamide
EtOH	Ethanol
F	Température de fusion.
h	Heure
H ₂ O	Eau
H ₂ SO ₄	Acide sulfurique
HCl	Acide chloridrique
Hz	Hertz
IR	Infra-rouge
I ₂	Iode
K ₂ CO ₃	Carbonate de bipotassium
KOH	Hydroxyle de potassium
m	Méta
Me	Methyl
MeOH	Méthanol
MW	Micro-ondes
NH ₂	Amine
NH ₃	Amoniaque
NaOH	Hydroxyle de sodium
Na ₂ SO ₄	Sulfate de bisodium

Ph	Phényle
POCl	Oxychlorure de phosphore
PPm	Partie par millions
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SOCl ₂	Dichorosulfoxyde
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SSRI	Inhibiteurs sélectifs de reprise de sérotonine
T.a	Température ambiante
T°	Temperature
UV	Ultra visible
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
éq	Equivalent
min	Minute
mm	Millimètre
ml	Millilitre
nm	Nano mètre
g	Gramme
α	Alpha
β	Bit
o	Ortho
γ	Gama



Introduction générale

Introduction général

La nécessité de développement de nouveaux produits et nouveaux médicaments toujours est spécifique et performant répand aux besoins sans cesse croissant de l'humanité pour la prise en charge de nombreux maladie et la qualité de la vie longévité des individus.

Cette situation pousse depuis longtemps les chercheurs à s'intéresser au développement de nouvelle de méthodes de synthèses de moins couteuse et investir de la nature.

L'histoire de la famille quinoléique remonte à des temps lointains et la découverte de la quinine et le développement de son utilisation comme un remède contre la malaria représente un pas dans l'histoire des antiparasites dérivés naturels.

Dans ce manuscrit, nous avons montré dans le premier chapitre, l'importance et la riche implication des structures quinoléiques dans différents domaines. Le deuxième chapitre rassemble les résultats d'une recherche bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse des quinoléines. Dans le troisième chapitre, nous avons exposé les synthèses des molécules cible ainsi que la discussion sur les rendements. Enfin le quatrième chapitre regroupe les protocoles expérimentaux ayant été suivis ainsi que les résultats de caractérisation (lecture des spectres IR, RMN ^1H).

Une conclusion générale, références bibliographiques ayant servi de base dans l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'une annexe contenant les spectres réalisés viennent finaliser ce mémoire.

Chapitre I

intérêt biologique
de la quinoléine

Introduction :

La quinoléine est un composé organique aromatique hétérocyclique de formule Chimique C_9H_7N , Elle peut être décrite schématiquement comme étant formée par la "soudure" d'une molécule de benzène et d'une molécule de pyridine.

C'est un liquide incolore hygroscopique possédant une odeur forte, La quinoléine est peu soluble dans l'eau, mais sa solubilité dans les solvants organiques est bonne.

Lorsqu'elle est exposée à la lumière, elle devient jaune, puis brune, La quinoléine est toxique. Une exposition courte à ses vapeurs peut entraîner une irritation du nez, des yeux et de la gorge, ainsi que des vertiges et la nausée, Les effets à long terme sont moins bien connus, mais des études ont mis en évidence un lien entre la quinoléine et des affections du foie. Elle pourrait également avoir un effet cancérigène et mutagène.

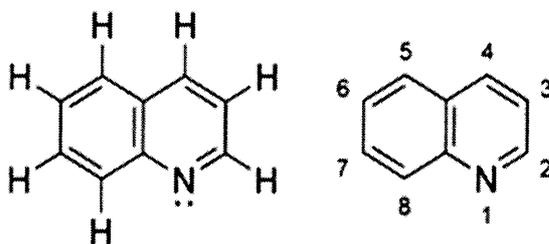
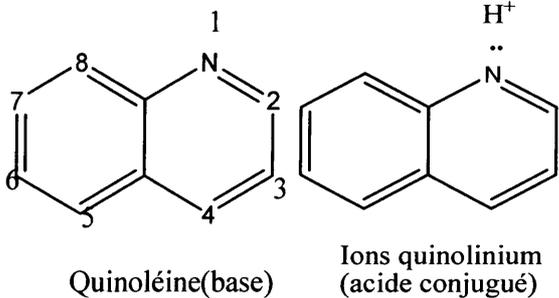


Figure 1 : structure de la quinoléine

I-1-Propriété physico-chimique de la quinoléine :

Nom	Quinoléine
Autres noms	1-Azanaphtalène, 1-benzanine, 1-benzine, benzopyridine, 2,3benzopyridine, chinoléine, leucoline
Principale classe chimique ou utilisation	N-hétérocycles (aza-arènes)
Formule chimique	C_9H_7N

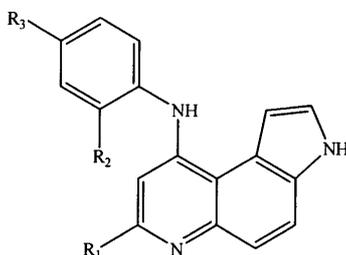
Structure chimique	 <p style="text-align: center;">Quinoléine(base) Ions quinolinium (acide conjugué)</p>
Masse moléculaire	129,16 g/mol
Point de fusion (°C)	-15
Point d'ébullition (°C)	237,7
Densité (g/cm ³)	1.1 à 20 °C
Masse volumique	1,093 g•ml ⁻¹ à 25 °C

I-2-Intérêt biologique des dérivés de la quinoléine :

La quinoléine constitue le motif structural principal d'un grand nombre de molécules présentant des propriétés pharmacologiques, et qui ont trouvé leur utilisation dans le domaine thérapeutique

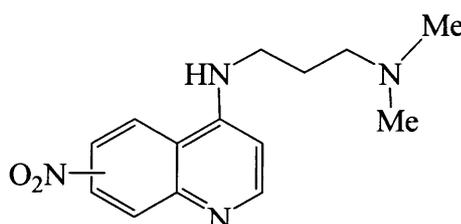
I-2-1 Activité Anticancéreuse :

Vaincre un cancer est un sujet de préoccupation. Pour ceci, plusieurs structures poly Hétérocycliques ont été synthétisées et plus particulièrement des structures pyrroloquinoléiques. En effet, **Ferlin et coll.** ont pu synthétiser plusieurs dérivés pyrroloquinoléiques, qui ont une action cytotoxique sur certains cancers de la prostate et Des mélanomes malins. [1].



Structure des pyrroloquinoléiques

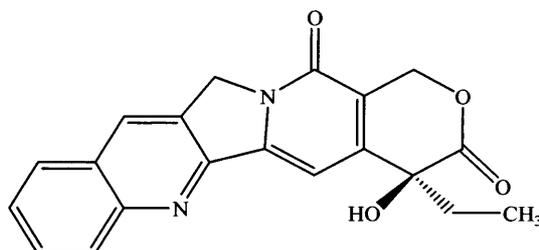
L'activité anti-tumorale de dérivés quinoléiques a été aussi révélée dans la Littérature. Parmi les molécules actives on peut citer les dérivés 4-[(3- diméthylamino) propylamino] nitroquinoléine. [2]



4-[(3-diméthylamino)propylamino] nitroquinoléine

-La camptothecine:

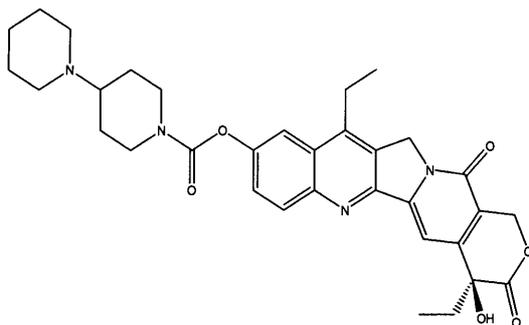
La camptothecine est un composé pentacyclique extrait initialement de la plante chinoise, *Camptotheca acuminata*. La découverte de cet alcaloïde a suscité un très grand intérêt au sein de la communauté scientifique, en raison de ses propriétés anti-tumorales et anti-leucémiques remarquables. Suite à des effets indésirables sévères, son développement a été arrêté en phase II lors des essais cliniques. [1]



Camptothecine

En raison de son intérêt pharmacologique, d'autres composés ont été développés. L'**irinotécan** et le **topotécan**. L'irinotécan est obtenu par héli-synthèse à partir de la camptothéicine en 1983, il est utilisé sous la dénomination de campto. En 1989, est obtenu un

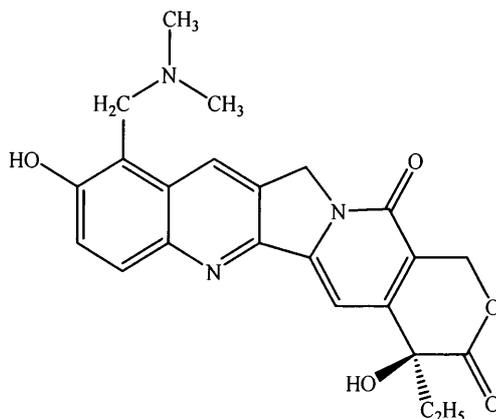
deuxième dérivé hémi synthétique de la camptothécine. Le topotécan est commercialisé sous le nom d'Hycamtin. [3]



Irinotécan

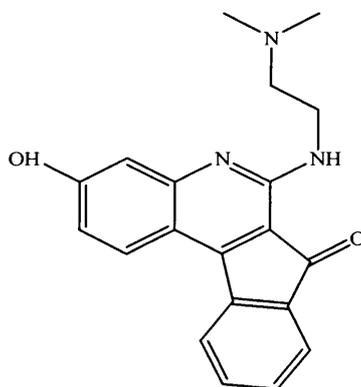
-Le Topotécan (TPT):

Est un dérivé de la camptothécine. Il est commercialisé sous le nom d'**Hycamtin**. Il est utilisé dans le traitement du cancer de l'ovaire et son indication dans le cancer du poumon à petites cellules s'affirme. [3]



Topotécan

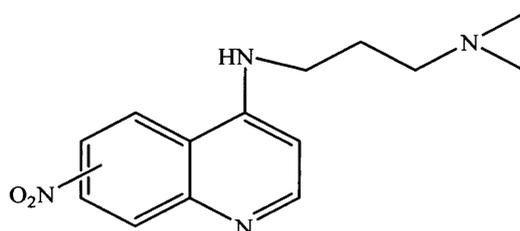
-Le TAS-103 : il montre des activités anti tumorales excellentes contre une vaste gamme de tumeurs humaines. [1]



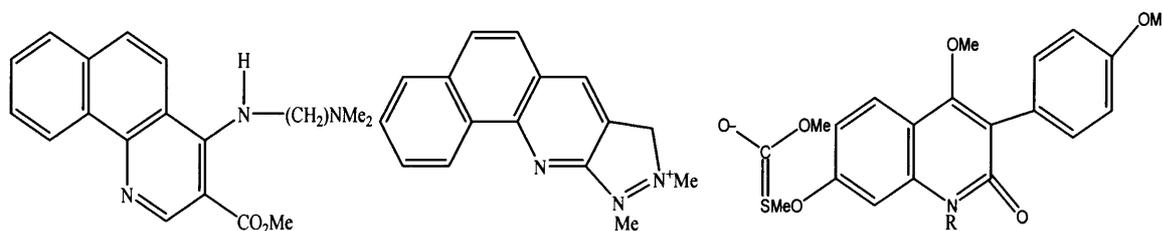
TAS -103

-Les aminoquinoléines :

Tels les dérivés de la 4-(3-diméthylamino) propylaminonitroquinoléine sont des composés utilisés pour la première fois en tant qu'agents anti-tumoraux. [4]

**4-(3-diméthylamino) propylaminonitroquinoléine**

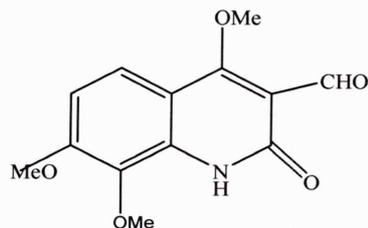
Les **Benzo[h]quinoléines** possèdent des propriétés biologiques intéressantes. Ils sont utilisés comme inhibiteurs de la topoisomérase et comme agents anti-tumoraux. Egalement, certains dérivés de **3-aryl -2-quinolone** présentent une activité anti-tumorale. [4]

**3-aryl -2-quinolone**

$R=CH_3$, $R=CH_2CO_2Et$, $R=CH_2CON(Et)_2$

-Glycoctridine:

Extrait des feuilles de glycosmis Citrifolia. [3]

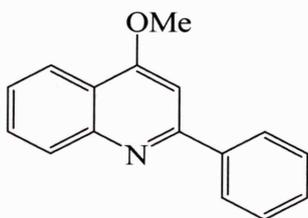


Glycoctridine

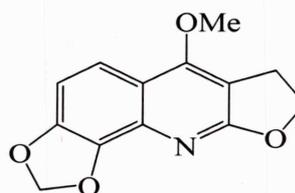
I-2-2- Activité Anti tuberculosique :

La tuberculose est classée au 2ème rang des principales maladies infectieuses au Monde. On recense entre 7 et 8 millions de nouveaux cas de tuberculose active chaque Année, ce qui engendre entre 2 et 3 millions de morts. Cette situation a été aggravée par L'émergence de multi souches résistantes de la tuberculose.

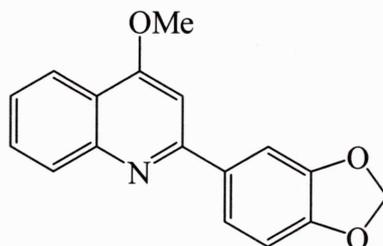
Les quinoléines : 4-méthoxy-2-phenylquinoléine, 7,8-méthylène dioxydictamine et 4-méthoxy-2-(3',4'-Méthylène dioxy)-phénylquinoléine, obtenues des feuilles de *Lunasia amara* (Rutacées) ont montré une activité inhibitrice. Ont montré une plus forte activité [5]



4- méthoxy-2-phenylquinoléine



7,8-méthylène dioxydictamine

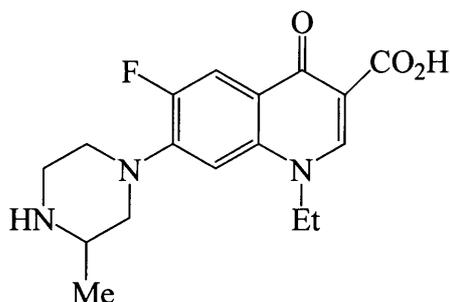
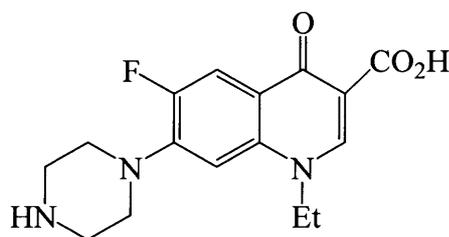


4-méthoxy-2-(3',4'-Méthylène dioxy)-phénylquinoléine

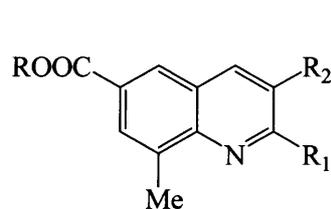


I-2-3 Activité antibactérienne :

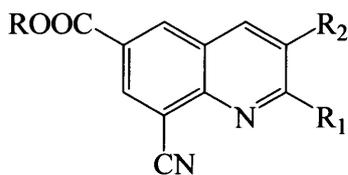
De nombreux agents antibactériens à base de la quinoléine ont été rapportés dans la littérature, notamment les quinolones possédant une fonction carboxylique en position 3, tels que : **la Lomofloxacin** et **la Norfloxacin**. Cette dernière présente une excellente efficacité anti-pathogène même dans les cas où la Pénicilline, les céphalosporines et les aminoglycosides restent sans action. [2]

**Lomofloxacin****Norfloxacin**

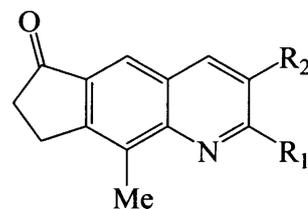
La croissance régulière des résistances bactériennes envers les médicaments existants, pose un grand problème en antibactériothérapie et nécessite de trouver une nouvelle classe d'agents antibactériens. Dans ce contexte Narender et coll. Ont synthétisé trois nouvelles séries de dérivés multisubstitués quinoléiques (**a**, **b**, **c**) représentées ci-dessous.

**(a)**

R1=H, COOMe, Ph; R2=Me,
4-COOEt, Ph; R=Me, Et,

**(b)**

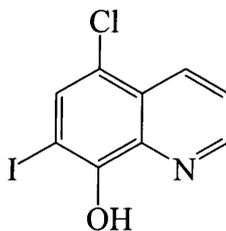
R1=H, Ph; R2=Me, Ph; R= Me, Et

**(c)**

R1=H, Ph, COOMe; R2= H,Me,ph

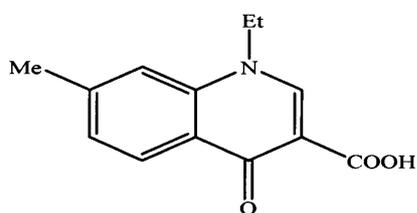
-Le Vioforme : (chloridoquine)

Est un antibactérien présenté en association avec l'hydrocortisone contre les affections cutanées :(eczéma, prurit ,impétigo, mycoses, etc.....) On l'utilise également, par voie orale ou musculaire, en association, comme antiseptique intestinal dans le traitement des dysenteries infectieuses ou parasitaires ,aigues ou chroniques. [7]

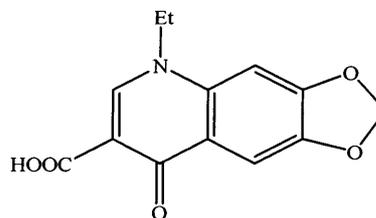


Chloroiodoquine

Les quinolones, qui constituent une autre classe de produits hautement actifs, sont des antibiotiques obtenus par voie synthétique. L'acide **nalidixique**, est l'un des premiers produits biologiquement actifs connus. Ce composé et certains dérivés proches tels l'acide **oxolinique**, par exemple, possèdent un effet antibactérien sur certaines souches telles que: l'*Eschérichia colis* ou la *Proteus Enterobacter*. [6]

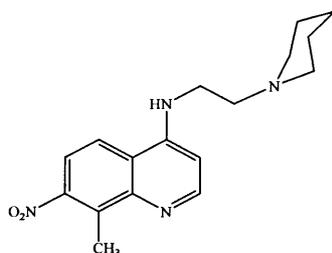


L'acide nalidixique



l'acide oxolinique

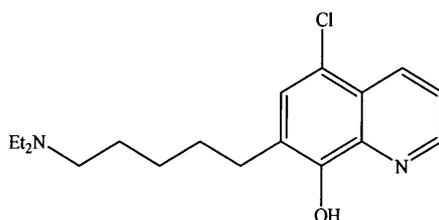
- **7-nitro-8-méthyl-4-[2'-(pipéridine)-aminoquinoléine** : est une alkyle aminoquinoléine de synthèse qui a montré une activité inhibitrice de la pompe d'efflux bactérienne. [7]



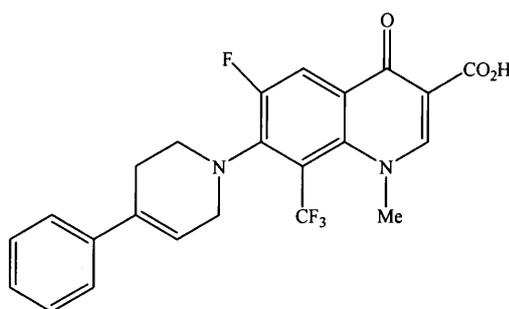
7-nitro-8-méthyl-4-[2'-(pipéridine)-aminoquinoléine

I-2-4 Activité anti diarrhéique :**-La Clamoxyquine :**

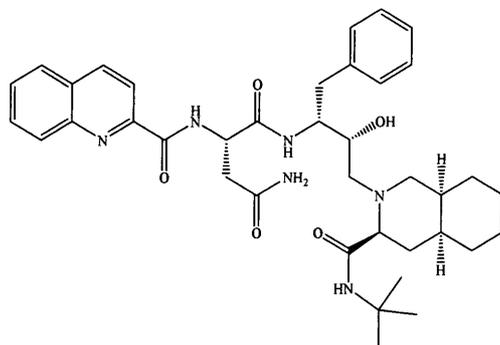
La Clamoxyquine est un médicament anti-diarrhéique. Il a été utilisé dans la médecine vétérinaire pour traiter le Saumon de l'infection avec le parasite Myxozoan, Myxobolus cerebralis et aussi antiambien. [7]

**Clamoxyquine****I-2-5 Activité anti VIH et anti rétroviral :**

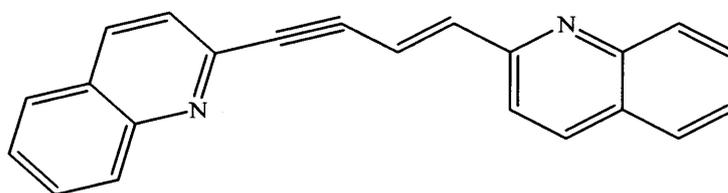
La découverte de nouveaux composés antiviraux est devenue une priorité pour la Recherche. Dans ce cadre, il est démontré que le dérivé quinoléique représenté ci-dessous possède une bonne capacité d'inhiber la réplication du virus de sida (HIV-1 : human immunodeficiency virus) dans les cellules infectées chroniquement. [2]

**-Le Saquinavir :**

Le Saquinavir est un agent antirétroviral (anti-VIH) appartenant à la classe de médicaments appelés inhibiteurs de la protéase. Il est utilisé en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'infection par le VIH (virus d'immunodéficience humaine). [7]

**Saquinavir**

Les quinoléines substituées en position 2 (exemple ci-dessous) ont, à côté de leur propriété anti-protozoaire, un pouvoir antirétroviral contre les cellules transformées des virus HIV-1, et HTLV-1. [4]

**(E)-2-(4-quinolin-2-yl) but-3-en-1-ynyl) quinoléine**

I-2-6 Activité antimalarique :

La malaria responsable de près d'un million de morts par an, est due à un parasite unicellulaire du genre Plasmodium, transmis à l'homme par des piqûres de moustiques infectés. Le moustique injecte le plasmodium qui gagne d'abord le foie (cycle hépatique) et s'y développe, puis libère dans la circulation sanguine des mérozoïtes qui vont s'installer dans les globules rouges (cycle érythrocytaire).

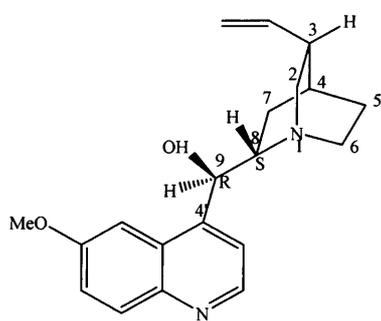
En 1820, P. Pellier et J. Caventou ont découvert la quinine qui est le principal alcaloïde extrait de l'écorce de Quinquina, (Arbuste du Pérou). Depuis lors, la quinine a été longtemps utilisée comme fébrifuge et dans le traitement du paludisme. Elle reste, jusqu' à aujourd'hui l'un des antipaludéens les plus utilisés dans le monde.

La **quinine (1)**, meilleur remède connu contre la malaria, est obtenue à partir de l'écorce de la racine séchée de *cinchona*. Elle est également utilisée dans le traitement de

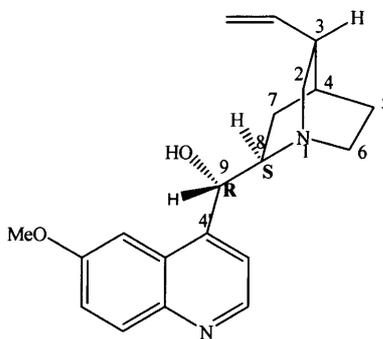
certaines maladies cardiaques, car elle régularise la circulation sanguine coronarienne, et aussi dans le traitement de certaines maladies relatives aux muscles cardiaques.

En 1833, Henry et Delondre découvrent la **quinidine (2)**, l'isomère optique de la quinine, qui possède les mêmes propriétés pharmacologiques que cette dernière. Elle appartient à la première classe de la famille des antiaritmiques.[6]

La quinidine, énantiomère de la quinine, est un régulateur du rythme cardiaque. Elle a pour effet de freiner l'entrée du sodium dans la cellule et de réduire par conséquent, la vitesse de dépolarisation cellulaire, c'est une substance anti arythmique. Le sulfate de la quinidine est employé dans le traitement des tachycardies et de l'arythmie. [6]



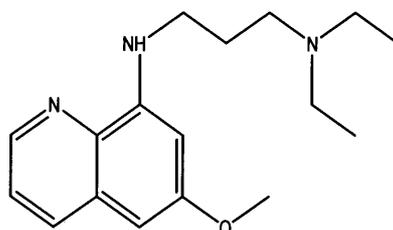
Quinine (8S, 9R)



Quinidine (8R, 9S)

Au niveau du cœur, la quinine diminue l'excitabilité, la conductibilité et la contractilité. Elle inhibe aussi la polymérisation de l'hème de l'hémoglobine et donc empêche la reproduction des plasmodiums. Elle inhibe la voie des schizontes et antipyrétique.

-Rhodoquine :



N, N- d'éthyle-N'-(6-méthoxyquinolin-8-yl) propane-1,3-diamine

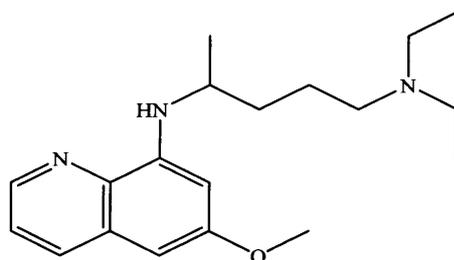
La rhodoquine, est un médicament antipaludéen utilisé dans les années 1930. La structure du premier antipaludique de la série des amino-8 quinoléines, la plasmoquine, ou pamaquine, n'est divulguée qu'en 1928. À cette époque, divers chercheurs britanniques,

français et russes ont déjà une idée des rapports qu'entretiennent la structure chimique et l'action antipaludique de ces dérivés de la quinoléine. Le laboratoire de chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur se met donc à la recherche d'un composé actif et, en 1930, Ernest Fourneau et ses collaborateurs synthétisent la rhodoquine.

En association cette fois avec la plasmoquine, elle est restée assez largement employée en France jusque dans les années 1980 sous le nom de Rhodopraequine. Elle n'est plus employée aujourd'hui, non plus que la plasmoquine. [8]

-La plasmoquine :

En 1881, Alphonse Laveran isole le parasite protozoaire qui cause le paludisme, et Paul Ehrlich, en 1891, remarque l'action antipaludique du bleu de méthylène. Par adjonction d'une chaîne diéthyl-aminoéthyle à la structure simplifiée de cette substance, les chercheurs développeront une nombreuse famille de médicaments antipaludéens. Mais il faut attendre 1926 pour que Wilhelm Roehl, élève d'Ehrlich, introduise le premier d'entre eux, la plasmoquine, synthétisée par Werner Schulemann. [8]



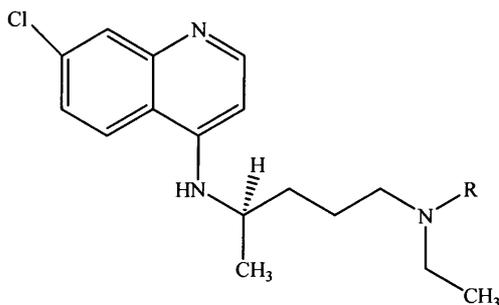
Cependant, elle est toxique pour le système nerveux, on a donc cherché à synthétiser des analogues n'ayant pas ce défaut :

- la chloroquine qui n'est pas efficace sur tous les plasmodiums ;
- la méfloquine, plus efficace mais aussi plus toxique ;

-La Chloroquine :

La Chloroquine découverte en 1940, c'est le premier anti malarique de synthèse, commercialisé sous forme de sulfate de chloroquine, sous le nom de Resochin. Avec la Sontochine (3-méthyl-chloroquine), elle appartient à une nouvelle classe d'antipaludéens, les amino-4-quinoléines, dont les avantages furent connus beaucoup plus tard. En France, elle a été mise sur le marché en 1949 sous le nom de Nivaquine. Elle a, outre son effet

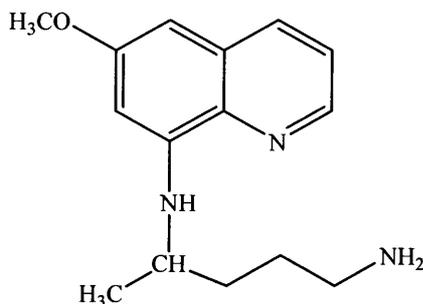
antipaludique, une activité anti amibiasique, en particulier au niveau des localisations hépatiques de l'amibe où elle se concentre dans le foie, en plus son dérivé le plaquenil (hydroxychloroquine) a une activité antirhumatismale, en particulier l'arthrite rhumatismale et le lupus érythémateux. [7]



$R=CH_2CH_3$ **Chloroquine**

$R=CH_2CH_2OH$ **Plaquenil**

- La Primaquine :



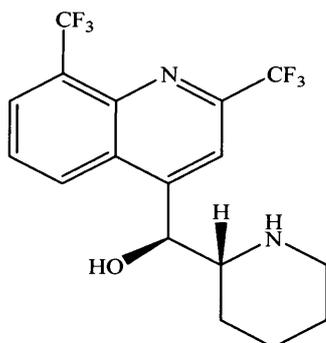
La Primaquine

-La Méfloquine : (LARIAM)

Introduite en 1971, ce dérivé fait partie de la famille des quinoléines méthanolés et possède une parenté chimique avec la quinine. Elle a été pour longtemps un bon médicament pour la prophylaxine antipaludique, mais l'apparition d'une résistance à grande échelle, en plus de divers effets secondaires indésirables, a réduit considérablement son utilisation.

La Méfloquine, commercialisé sous le nom LARIAM, est un agent anti malarique très efficace, mais très toxique. Plusieurs anti malariques ont été préparés tel que la Mécaprine qui

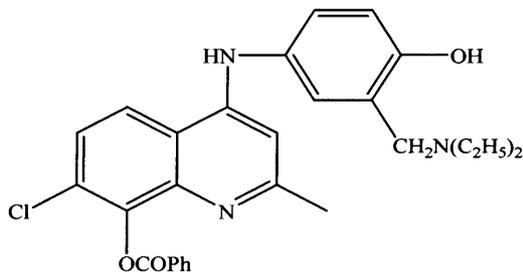
est un médicament très efficace contre la malaria malgré ces effets secondaires : nausée, couleur jaune de la peau, ...etc. [4]



Méfloquine

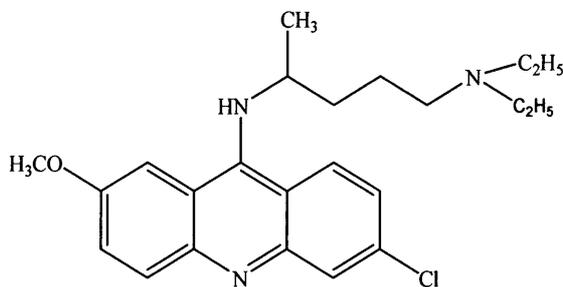
-La flavoquine :

La flavoquine est un traitement et une prophylaxie contre le paludisme.



Flavoquine

-La mépacrine : est un médicament très efficace contre la malaria malgré ses effets secondaires : nausée, couleur jaune de la peau. [6]

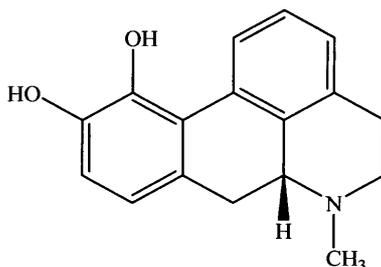


Quinacrine ou mépacrine

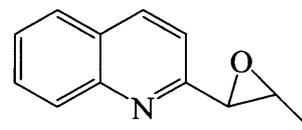
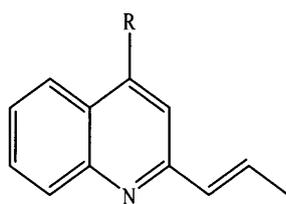
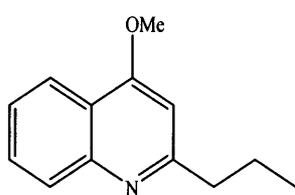
I-2-7 Activité anti Parkinson :

-Apomorphine :(UPRIMA).

Apomorphine ou chlorhydrate d'apomorphine est un dérivé alcaloïde. Elle a été découverte tardivement à l'état naturel dans le lotus bleu (nénuphar), alors désignée sous le nom de nuciférine. Il est indiqué pour le traitement de la maladie de Parkinson et traitement de l'impuissance. [8]

**Apomorphine****I-2-8 Activité Anti leishmaniose :**

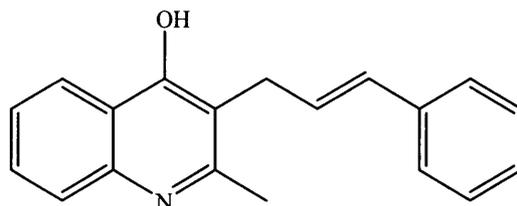
L'Évante est un arbuste de dix à quinze mètres de haut, connu uniquement en Bolivie Dans les forêts tropicales, est utilisé par les indiens Chimanes pour traiter leishmaniose. Quatre quinoléines isolée pour la première fois de cette plante appelées les chimanines en hommage aux Indiens Chimanes qui ont fourni l'information sur l'usage de cette espèce. [5]



R=H

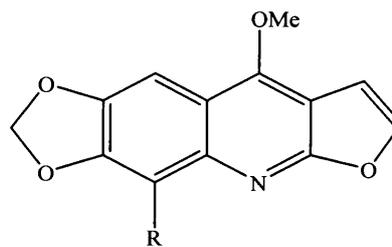
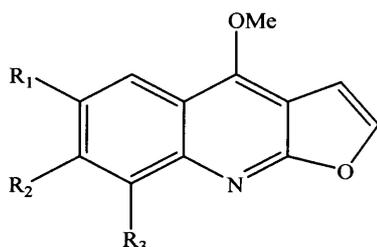
R= OMe

Structure des chimanines



2-méthyl-3-[(2E)-3-phénylprop-2-enyl] quinoléine-4-ol

Les alcaloïdes furoquinoléiques (**Skimmianine**, **Kokusagine**, **Maculine** et **Flindersiamine**) isolés des Rutacées ont montré que ce sont des molécules bioactives,



Skimmianine : R₁=H, R₂=R₃=OCH₃

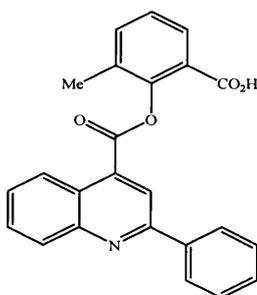
Kokusagine : R₁=R₂=OCH₃, R₃=H

Maculine: R=H

Flindersiamine: R=OCH₃

I-2-9 Activité anti rhumatismales :

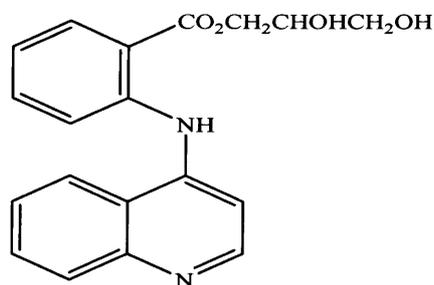
-**L'Atophan (Cénchophène)** : il a une place importante dans le traitement des affections rhumatismales notamment de la goutte (Crésophanyl). [7]



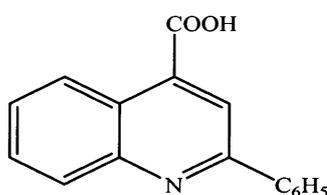
Cénchophène

-La Glafénine :

Est un antalgique actif sur toutes les douleurs articulaires, rhumatismales, névralgiques et viscérales. [7]

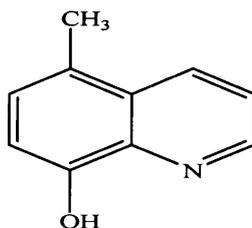
**Glafénine**

L'acide-2-phénylquinoléine-4-carboxylique (**Atophan**), de par son action sur l'excrétion urinaire de l'acide urique, est utilisé dans le traitement de la goutte et des rhumatismes. [6]

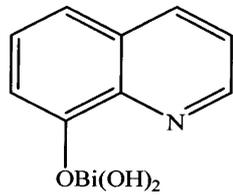
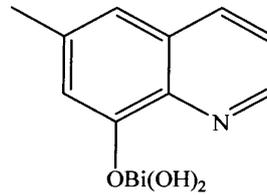
**Atophan**

I.2.10 Activité anti-amibien et anti-microbienne :

-Le **Tiliquinol (INTETRIX)** : est un anti-amibien de contact, l'action amoebicide de contact s'exerce sur les trophozoites d'*Entamoeba histolytica* forme minuta et forme kystique. [1]

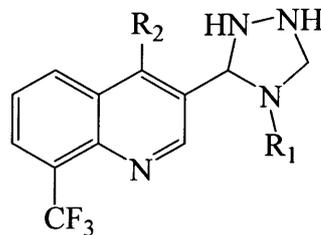
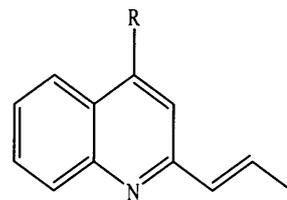
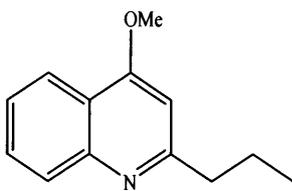
**Tiliquinol**

La 8-hydroxyquinoléine et ses dérivés, sont des dérivés amoebicides de contact, est très importante sans doute, en raison de l'emploi de son dérivé cuivrique en agriculture comme fongicide, et parfois en association avec le bismuth pour donner des produits diversement substitués qui sont utilisés soit comme antiseptique externe, soit par voie orale contre certaines parasitoses ou désordres intestinaux en cas de dysenterie à *Shigella*. [7]

**Binoxol****Diarétyl**

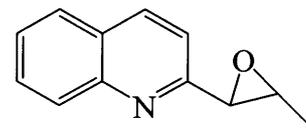
Ces produits sont préconisés dans le traitement de certaines affections gastro-intestinales (diarrhées infectieuse ou parasitaire) et dans le traitement de diverses parasitoses (oxyures, amibes, trichomonas).

Une autre série de dérivés quinoléiques portant un groupement 1,2,4-triazole a montré une activité antimicrobienne intéressante. [3]

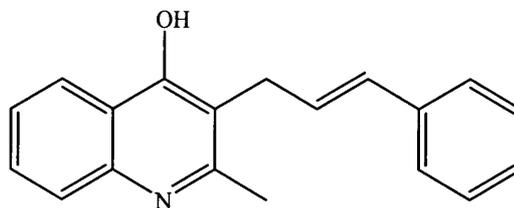
**Dérivés quinoléiques**R¹=amine substituéesR²=PH,BZ,CH₂CH₂OMe

R=H

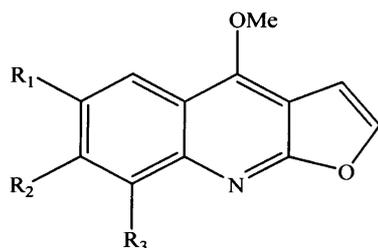
R= OMe



Structure des chimanines

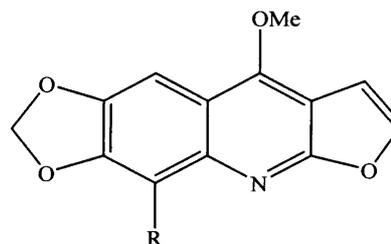
**2-méthyl-3-[(2E)-3-phénylprop-2-enyl] quinoléine-4-ol**

Les alcaloïdes furoquinoléiques (Skimmianine, Kokusagine, Maculine et Flindersiamine) isolés des Rutacées ont montré que ce sont des molécules bioactives,



Skimmianine : $R_1=H$, $R_2=R_3=OCH_3$

Kokusagine : $R_1=R_2=OCH_3$, $R_3=H$



Maculine: $R=H$

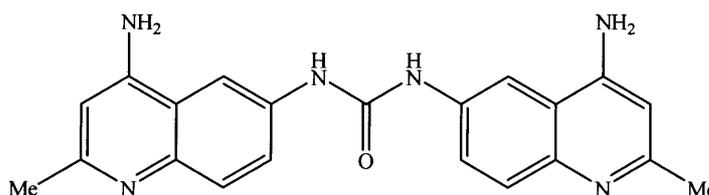
Flindersiamine: $R=OCH_3$

I-2-11 Activité antiseptiques :

-Le Surfène :

Appartient à la famille des urées substituées de poids moléculaires élevés, il est préconisé comme antiseptique à usage externe (solution à 1-2% : pommade, crème ...etc ...).

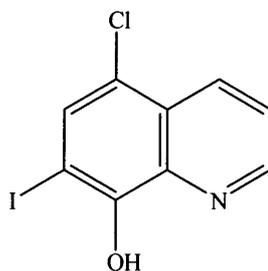
[7]



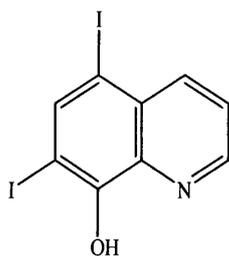
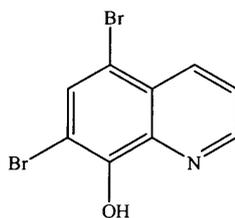
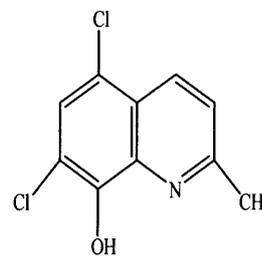
Surfène

- Clioquinol (chloroiodoquine) :

Un dérivé halogéné, le (5-chloro-7-iodo-8-hydroxyquinoléine) commercialisé sous le nom de Clioquinol (Pays Bas), Colicid (Suisse), Domform (USA) est un antiseptique intestinal très efficace. [4]

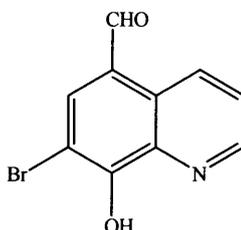


Clioquinol

**Direxiode****Colipar****Stérosan**

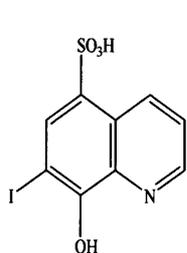
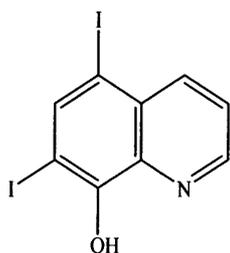
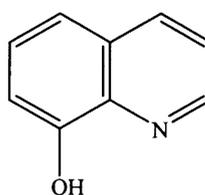
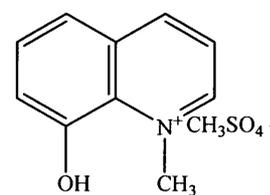
Ces produits présentent généralement deux indications principales. L'une consiste en une action antiseptique locale (donnant lieu à des préparations variées : crèmes, pommades, etc.), l'autre par voie buccale et consiste en une action antiseptique et antiparasitaire intestinale. [7]

-**La broxyquinoléine** utilisée comme antiseptique. [6]

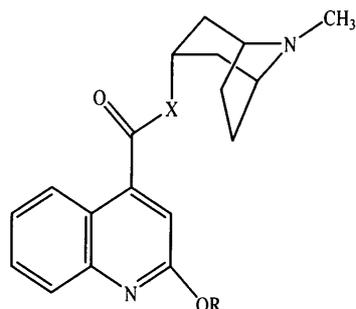


La broxyquinoléine

D'autres dérivés ont montré une excellente efficacité thérapeutique comme antiseptiques. Parmi ceux-ci on citera : l'**Oxyquinol**, le **Yatrène** et l'**Iodoquinol** [9] (ou **Direxiode** est préconisé contre les colites, l'amibiase, les trichomonas, diverses parasitoses intestinales, dysenteries) [7], l'**Uvéline**, par contre, a une utilisation plus spécifique, comme protecteur oculaire (yeux sensibles aux radiations ultraviolettes). [9]

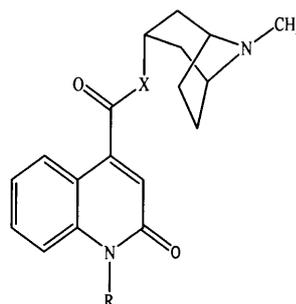
**Yatrène****Iodoquinol****Oxyquinol****Uvéline**

Les esters et les amides des acides 1-alkyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléine-4-carboxyliques, ou les acides 2-alkoxyquinoléine-4-carboxyliques sont des antagonistes des récepteurs sérotonine (5-HT₃) présents dans le cerveau et le cœur. Ils ont des rôles thérapeutiques en particulier dans la migraine, la schizophrénie et l'anxiété. [6]



R=CH₃, X=O.

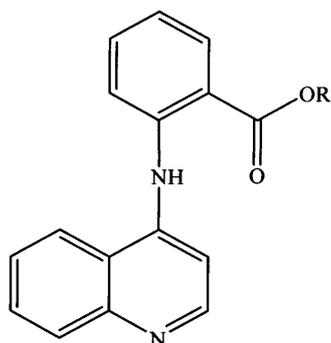
R=CH (CH₃)₂, X=O.



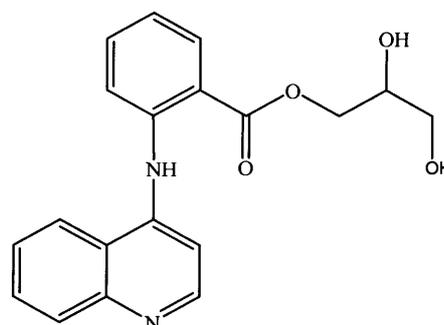
R=CH₃CH₂, X=O.

R=C₆H₅, X=N.

La Nicafenine, la Glafenine et la Floctafenine, possèdent des propriétés analgésiques. [6]



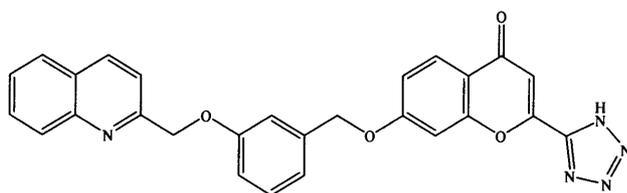
La Nicafenine



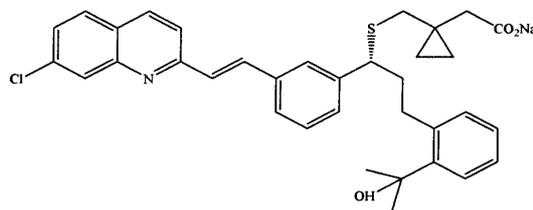
la Floctafenine

I-2-12 Dans le traitement de l'asthme

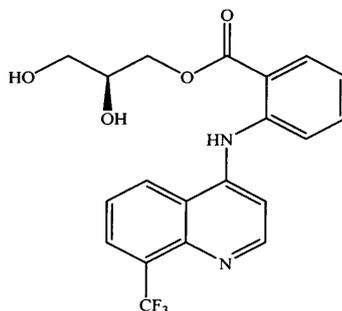
L'activité des quinoléines ne se limite pas au traitement du paludisme. Elles sont également utilisées dans le traitement de l'asthme.



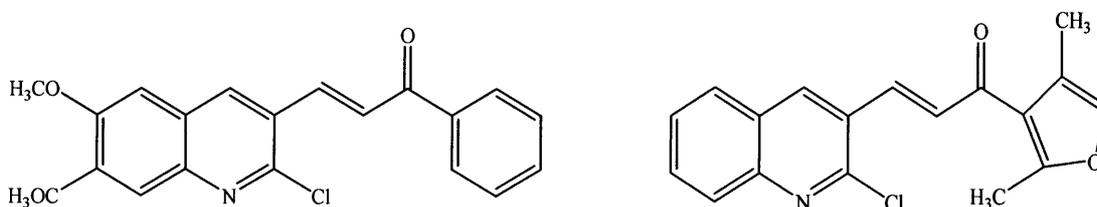
RG12553

**MK-476****I-2-13 Activité anti inflammatoire:****-La Floctafénine [1] :**

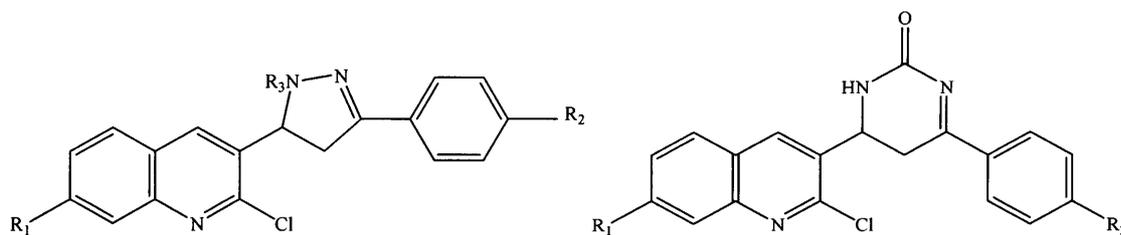
La Floctafénine fait partie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Elle a pour principal inconvénient le risque allergique. Ce médicament est prescrit dans le traitement à court terme des douleurs légères et modérés. Il agit en inhibant la production des substances chimiques qui contribuent à la douleur et à l'inflammation. [7]

**Floctafénine**

F. H. Herencia et Coll. ont étudié l'effet anti-inflammatoire des dérivés de la chalcone quinoléiniques et (Les tests portés sur ces composés aussi bien *in vivo* et *in vitro*, sur les macrophages du rat, ont démontré qu'ils sont susceptibles d'inhiber la production de deux enzymes en l'occurrence le cyclooxygénase (COX-2) et le nitric oxyde synthase (NOX) jouant un rôle capital dans les réactions inflammatoires. [6]

**Dérivés de la chalcone quinoléiniques**

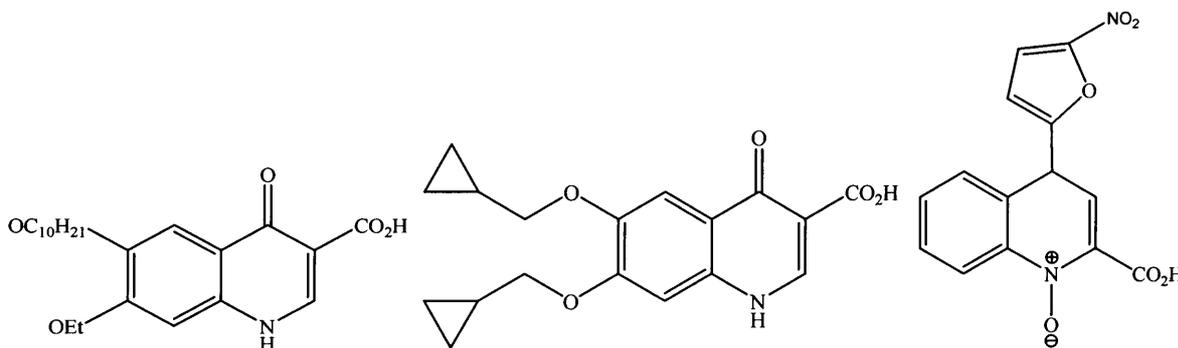
De nouveaux composés **pyrazoliques** et **pyrimidiques** contenant le motif quinoléique préparés par O. A. El-sayed et coll. possèdent une activité anti-inflammatoire. [4]

**Pyrazoliques****pyrimidiques**

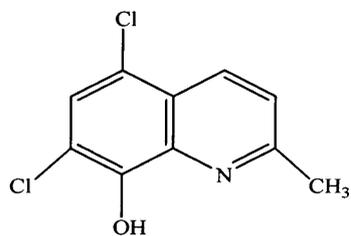
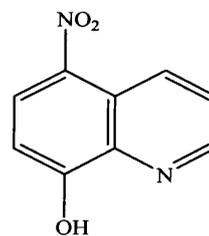
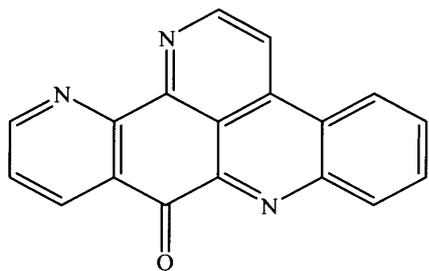
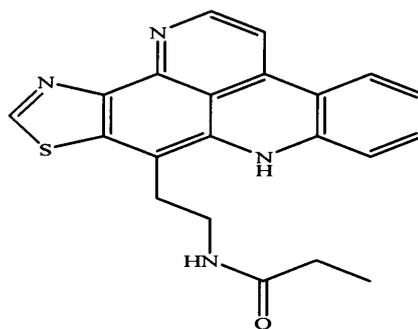
$R_1 = \text{H, OMe, } R_2 = \text{H, Br, } R_3 = \text{H, Ph}$

I-2-14 dans la médecine vétérinaire :

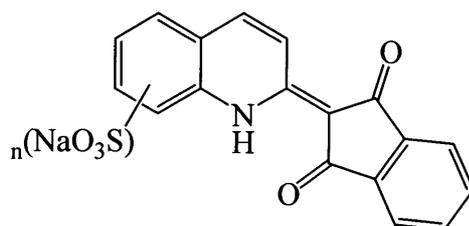
Dans le domaine de la médecine vétérinaire certains dérivés quinoléiques ont également des activités biologiques. On trouve les antiparasites (**Decoquinat** et **Cyproquinat**), (et les antibactériens (**Niferoquin**)). [6]

**Decoquinat****Cyproquinat****Niferoquin**

Plusieurs dérivés du **8-hydroxyquinoléine** possèdent des propriétés antibactériennes, comme le **Chloroquinaldol** (5,7-dichloro-2-méthyl-8-quinolinol), par exemple. Le plus connu de ces dérivés est le **Nibiol** (8-hydroxy-5-nitroquinoléine) qui est largement utilisé dans le traitement des infections urinaires. [9]

**Chloroquinaldol****Nibiol****Ascididemine****Kuanoiamine****I-2-15 comme colorant alimentaire :**

Le jaune de quinoléine est un composé organique aromatique hétérocyclique utilisé comme colorant alimentaire .

**Jaune de quinoléine**

Chapitre II

Méthode de synthèse de la quinoléine



II-Méthodes de synthèse des dérivés des quinoléines :

Il existe beaucoup de méthodes de synthèse de la quinoléine et ses dérivés, les méthodes les plus faciles, utilisent souvent les réactions de condensation des amines aromatiques et des dérivés carbonylés, suivies d'une cyclisation intramoléculaire et fermeture de l'hétérocycle. Les différents modes de préparation de la quinoléine sont représentés dans le schéma suivant :

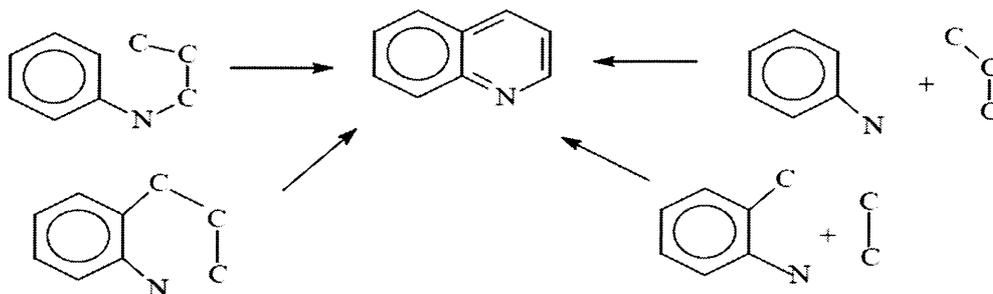


Schéma 1 : les différents modes de préparation de la quinoléine

La première préparation de la quinoléine a été effectuée En 1879 par Koenigs à partir des vapeurs des alkylanilines avec l'acroléine

II-1-La synthèse de Skraup :

La synthèse de skraup est basée sur le chauffage d'un dérivé d'aniline avec le glycérol en milieu acide en présence d'un oxydant On obtient pour cette réaction des rendements plutôt faibles [3]

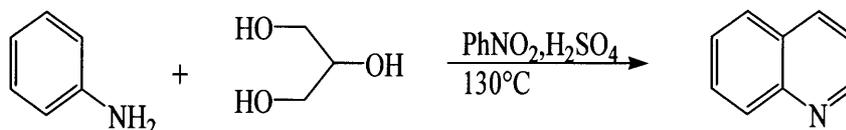


Schéma 2 : schéma général de la synthèse de Skraup

II-2-Synthèse de Doebner-Von Miller:

C'est une variante de la synthèse de Skraup où l'aniline(ou ses dérivés) sont directement mis en réaction avec les composés carbonylés α β -insaturés en présence de l'acide chlorhydrique et le chlorure de zinc dans l'éthanol à l'ébullition.[7]

L'oxydation par l'air étant limitée, il est difficile d'obtenir la quinoléine en quantité suffisante. C'est pourquoi l'utilisation d'un agent oxydant tel qu' AsO_5 permet d'augmenter la quantité de quinoléine au détriment de la dihydroquinoline. La réaction de Skraup-Doebner-Von-Miller est une extension de celle de Skraup. Elle permet d'obtenir des quinoléines substituées en position 2 à partir d'aldéhydes ou de cétones α, β -insaturés. [11]

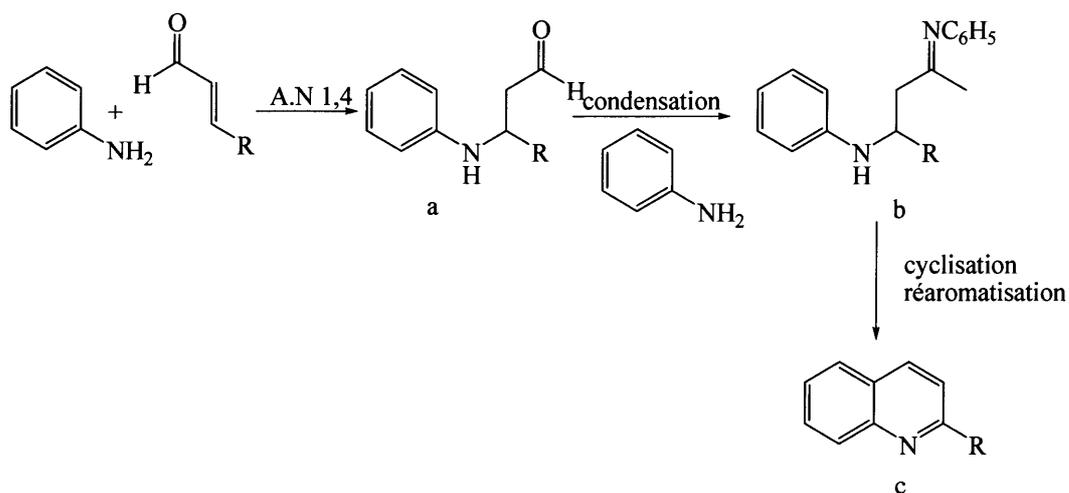


Schéma 3 : Synthèse de Skraup-Doebner-Von-Miller.

II-3- Synthèse de Bayer :

Il utilise une mole de méthyle cétone avec une mole d'aldéhyde pour aboutir à la quinoléine correspondante (2,4 bisubstituée)[13]

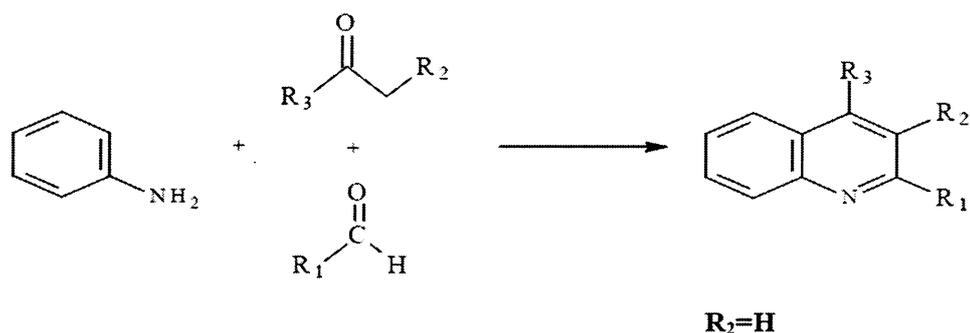


Schéma 4 : Synthèse de Bayer

II-4-La synthèse de Combes :

Consiste à faire condenser les β -dicétones ou les aldéhydes β -cétonique avec les arylamines, par chauffage à 100°C , pour former des β -aminoétones, en présence d'un acide fort, ce qui permet une substitution électrophile du cycle aromatiques pour donner les dérivés 2,4-dialkylquinoléiques. l'aniline réagit avec une 1,3-dicétone en présence d'un acide fort, le résultat est une quinoléine substituée en 2 et 4. [3]

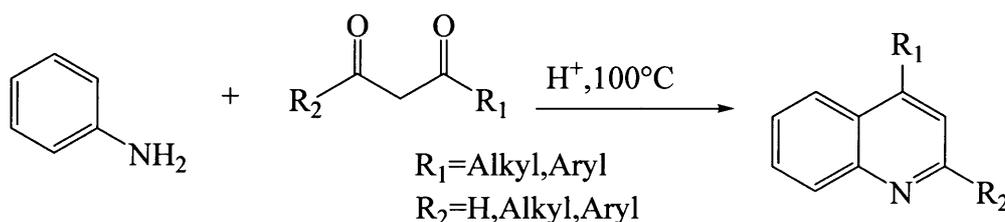


Schéma 5 : la synthèse de combes

II-5- La méthode Conrad-Limpach :

Elle exige la présence d'un β -cétoester avec l'aniline. Cette réaction peut mener à deux produits de quinolones différents [11] (Schéma 6):

A 100°C , la formation d'un 3-anilincrotonate qui est converti en 4-quinolone (produit cinétique)

A 160°C , la formation d'un acétoacétanilide qui est transformé en 2-quinolone (produit thermodynamique)

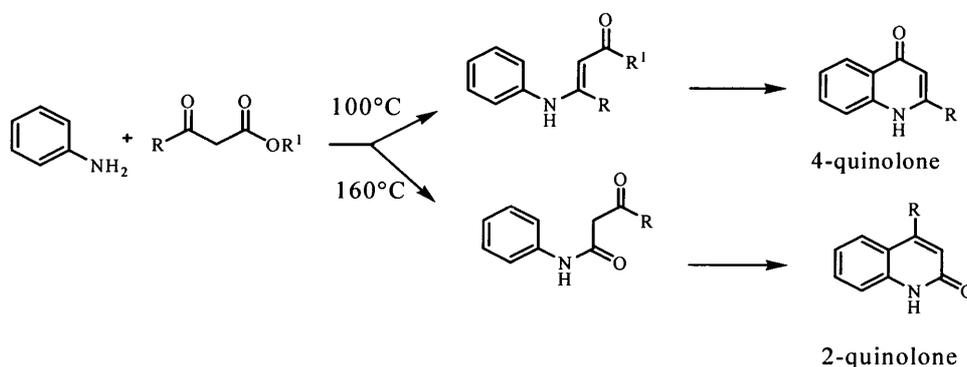


Schéma 6 : la réaction de Conrad-Limpach

II-6- La synthèse de Friedländer

Il fait réagir les O-aminobenzaldehydes réagissent avec les dérivés aldéhydiques ou cétoniques pour donner des quinoléines substituées [11] (Schéma 7).

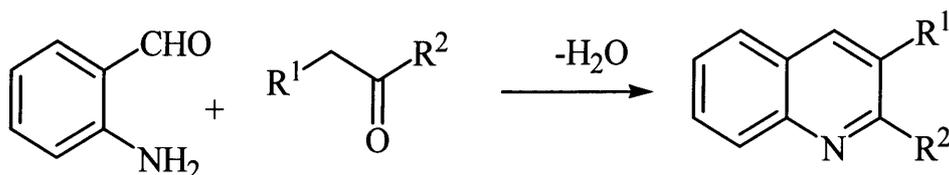


Schéma7 : la synthèse de Friedländer

II-7- Synthèse de friedländer modifiée (K. Taguchi & coll) :

Un autre procédé a été également montré par K. Taguchi & coll. Qui ont fait réagir l'alcool 2-aminobenzyle et l'acétophénone pendant 3h à 100°C, en présence d'une quantité catalytique de [IrCl(cod)]₂ ou IrCl₃ et base telle que KOH sans utiliser de solvant. [7]

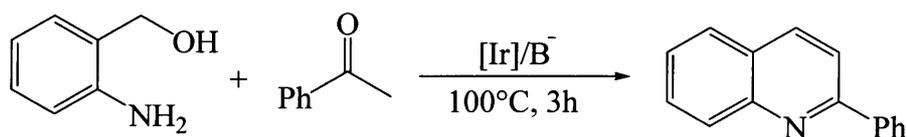


Schéma 8 : Synthèse de friedländer modifiée

II-8-synthèses de Meth et Cohn :

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

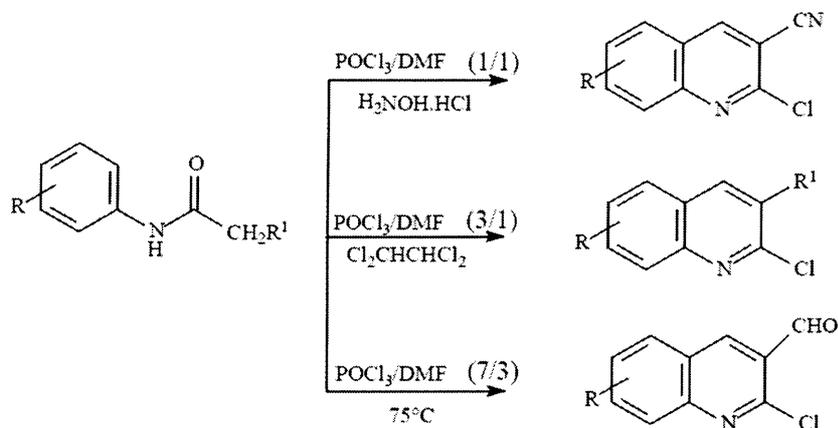


Schéma 9 : synthèses de Meth et Cohn

II-9-synthèse de STYA PAUL et Coll :

La méthode de METH et COHN 1981a été reprise récemment par STYA PAUL et Coll 2000 en utilisant le réactif de VILSMEIER: DMF/POCl₃ (13/9) dans le four à micro-onde à 117°C et sur le gel de silice comme support et les quinoléines sont obtenues après 2.5 mn.

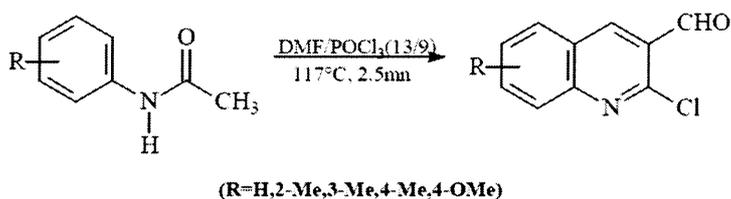


Schéma 10 : synthèse de STYA PAUL et Coll.

II-10-synthèse de Fukuyama et ses collègues :

Ils ont décrit un nouveau itinéraire pour synthétiser les quinoléines substituées par le traitement d'une aniline p-substituée avec p - TsCl ou MsCl et pyridine dans le dichlorométhane suivi d'une addition de Michael à l'acroléine. Le 3-(N-aryl-N-sulfonylamino) propionaldéhyde formé se cyclise dans des conditions acides et le traitement final avec KOH dans DMSO donne la quinoléine désirée [3] (Schéma 20).

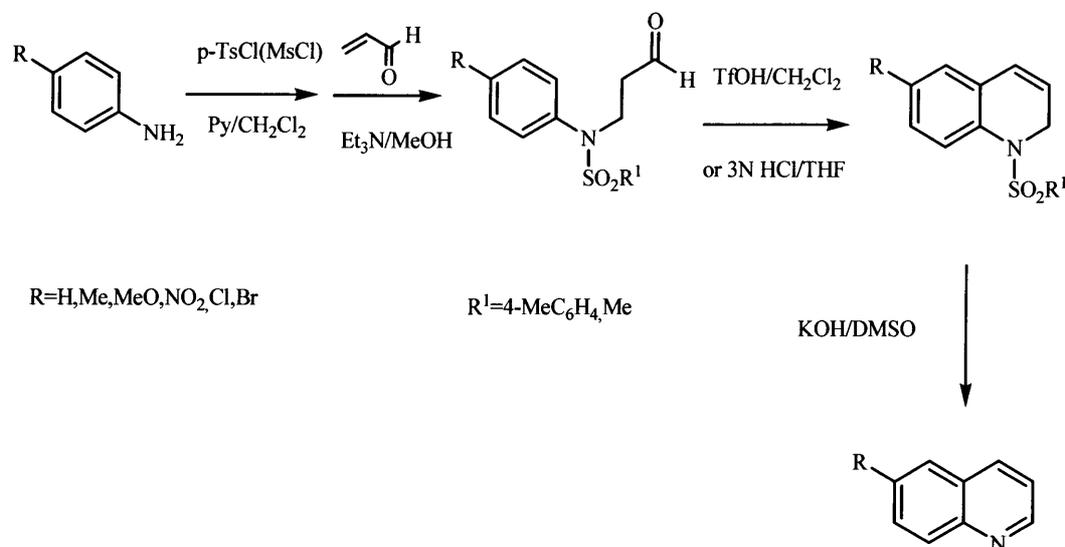


Schéma 11 : la réaction de Fukuyama

II-11-synthèse d'Ila et ses collègues :

Ils ont modifié la synthèse de Skraup en changeant l'acroléine simple par le 3,3-bis méthylsulfanylacroléine qui est préparé à partir d'acétate de vinyle [3]. Cette modification conduit à la formation de 2- méthylsulfanylquinoléine (Schéma 12).

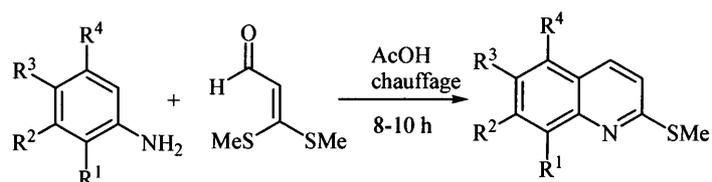


Schéma 12 : la réaction d'Ila

II-12-Synthèse d'aza-Diels–Alder :

La réaction d'aza-Diels–Alder des dérivés d'aldimine avec l'isoeugénol est décrite dans la préparation de nouvelles structures quinoléiques

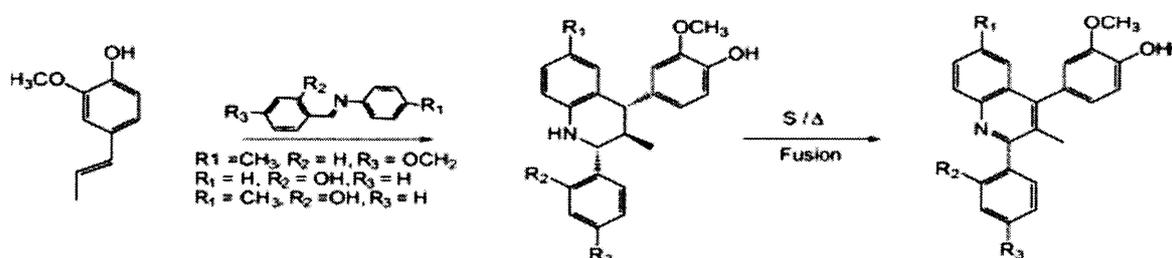


Schéma 13 : la réaction de Jones

II-13-Synthèse de Hegedus et collègues:

Ils ont synthétisé le dihydroquinoléine 2,4-Diphényl-2-méthyl-1,2 en employant l'aniline et l'acétophénone en présence d'un petit catalyseur de zéolite [11] (Schém14).

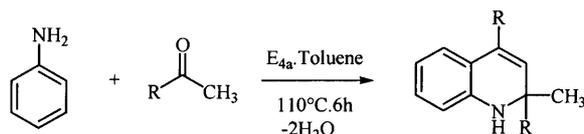


Schéma 14 : la réaction de Hegedus

II-14- synthèse de Gao :

C'est une réaction qui fait réagir les chlorures de benzimidoyl avec 1-(1-(allyloxy) prop-2-ynyl) benzène (1,6-ènynes) forme des dérivés de quinoléine par l'intermédiaire de l'accouplement palladium catalysé de Sonogashira suivie d'une cyclisation [11] (Schéma 15).

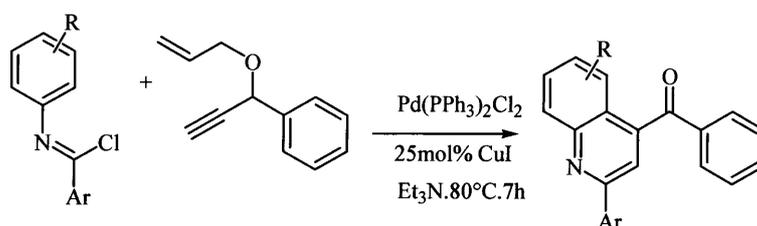
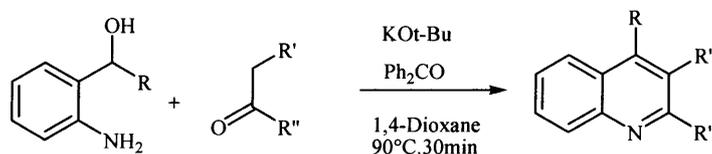


Schéma 15 : la réaction de Gao

II-15-Synthèse de Martinez et autres :

Ils ont rapporté une synthèse des quinoléines Poly-substituées par couplage des dérivés de l'alcool 2-aminobenzyle avec des cétones ou alcools en présence d'une base et de benzophénone comme un extracteur d'hydrure [5] (Schéma16).



R=H,Ph

R'=H,Aryl

R''=Alkyl,Aryl

Schéma 16 : la réaction de Martinez

II-16-Synthèse de Zhou et collègues :

La quinoléine 2,3,4-trisubstituée (Schéma 17) a été développée en 2008 par Zhou et collègues, en agitant une cétone aromatique 2-amino substituée et un composé carbonylé ayant un groupe α -méthylène réactif en présence d'éthyle du nitrate d'ammonium (EAN) [12].

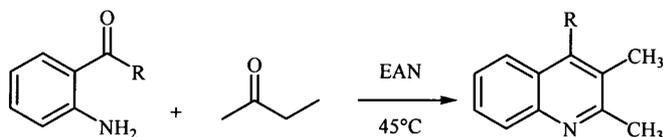


Schéma 17 : la réaction de Zhou

II-17-Synthèse de Ghassamipour et Sardarian :

Ils ont employé la cétone 2-aminosubstituée et la cétone comme réactifs pour synthétiser des quinoléines poly-substituées, dans des milieux aqueux et conditions exemptes de dissolvants en présence de dodécylphosphonique acide (DPA) comme catalyseur [11].

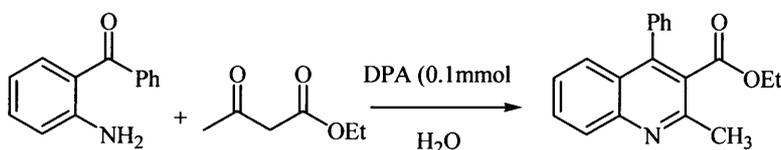


Schéma 18 : la réaction de Ghassamipour et Sardarian

II-18- Synthèse de Niementowski 2005 :

C'est une synthèse qui fait réagir les acides anthraniliques avec des aldéhydes ou cétones pour préparer les dérivés γ -hydroxyquinoléiques. [7]

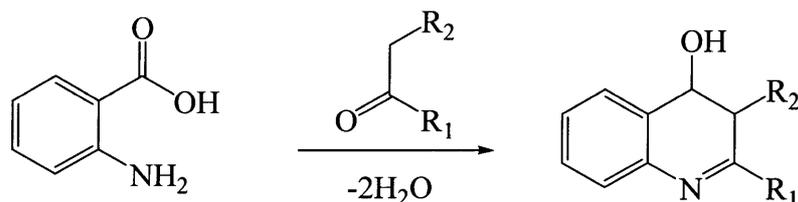


Schéma 19 : Synthèse de Niementowski

II-19-Synthèse de Wangs :

Wangs a synthétisé la 4-méthoxy-2-phénylquinoléine par condensation et cyclisation de 2-(2-triméthylsilyl)éthynyl) aniline avec des phénylcarbaldéhydes (Schéma 20).

La réaction est favorisée par la présence de l'acide sulfurique et du méthanol comme dissolvant [11].

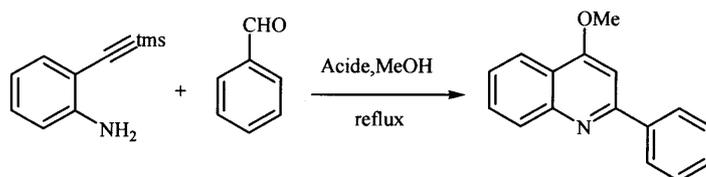


Schéma 20 : la réaction de Wangs

II-20-Synthèse Conrad-Limpach, Gould et Jacobs:

Parmi les méthodes les plus fréquemment utilisées pour la préparation de 4-quinolones, on citera la voie classique établie par Conrad-Limpach et la modification introduite par Gould et Jacobs. Ces deux réactions sont réunies dans le schéma ci-dessous (Schéma 21). [6]

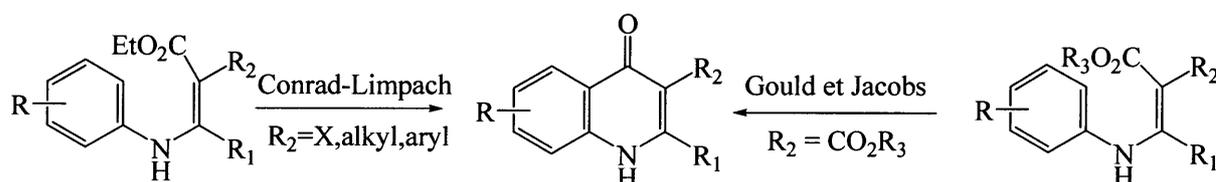
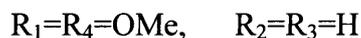
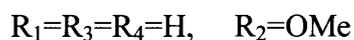
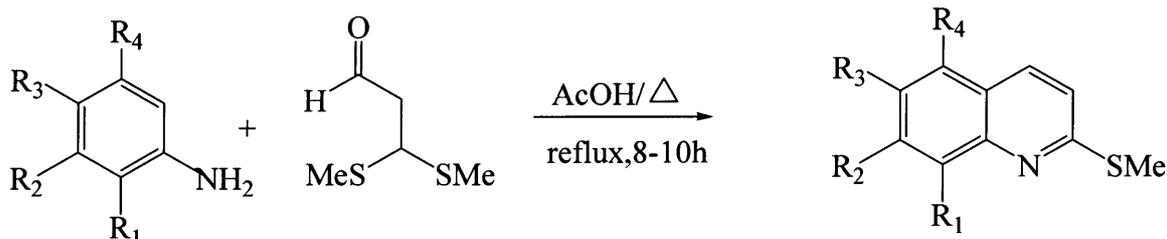


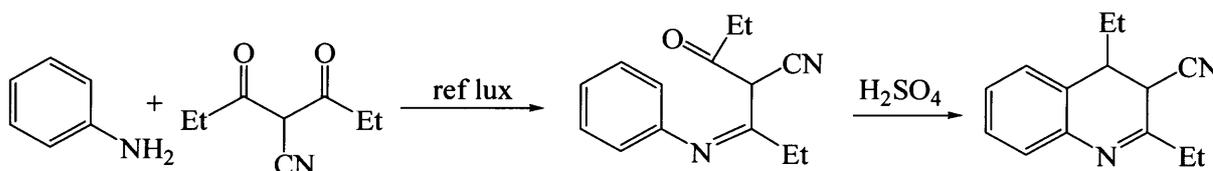
Schéma 21 : Synthèse Conrad-Limpach et Gould et Jacobs

II-21-Synthèse d'Ila et coll :

Ila et coll ont rapporté une synthèse douce et pratique des dérivés de 2-méthylsulfanylquinoléine en employant le 3,3-bis méthylsulfanylacroléine au lieu de l'acroléine simple utilisée dans la synthèse de Skraup. [7]

**Schéma 21: Synthèse d'Ila et coll****II-22-Synthèse de Moley et Simpstone :**

Moley et Simpstone, ont également utilisé la méthode pour préparer la 3-cyanoquinoléine à partir de 2-cyanomalondialdéhyde (schéma22): [6]

**Schéma 22 : Synthèse de Moley et Simpstone****II-23-Synthèse d'Adams et coll.:**

Il ont pu arriver aux dérivés quinoléiques substitués par la condensation d'esters insaturés sur les dérivés de l'aniline en présence du réactif de Vilsmeier (POCl3/DMF) (Schéma 23) : [6]

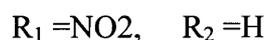
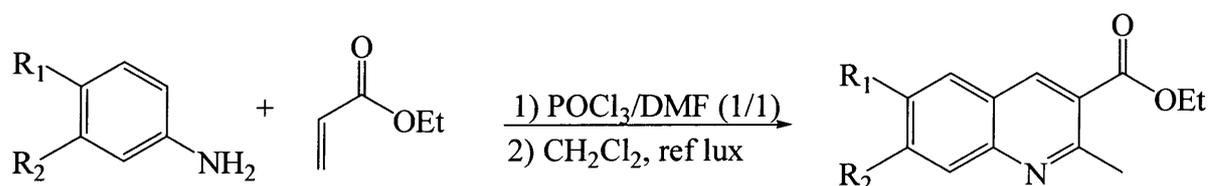


Schéma 23: Synthèse d'Adams et coll

II-24- Synthèse de Ranu et coll :

Consiste à synthétiser les dérivés quinoléïques par couplage de l'aniline et l'alkyl vinyle cétone en présence de chlorure d'indium(III) adsorbé sur gel de silice. [7]

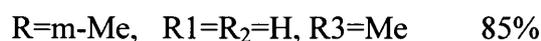
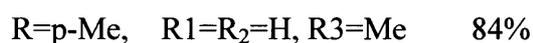
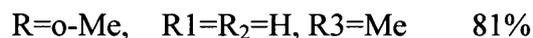
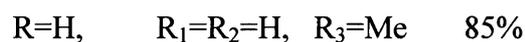
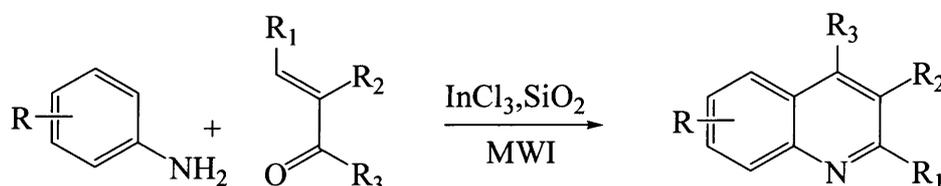


Schéma 24 : Synthèse de Ranu et coll

II-25-Synthèse de Pfitzinger (1886):

pfitzinger a modifié la synthèse de friedländer afin de synthétiser les acides quinoléïques. Cette modification se base sur l'utilisation de l'isatin qui est beaucoup plus stable que les intermédiaires o-aminoaryl. [7]

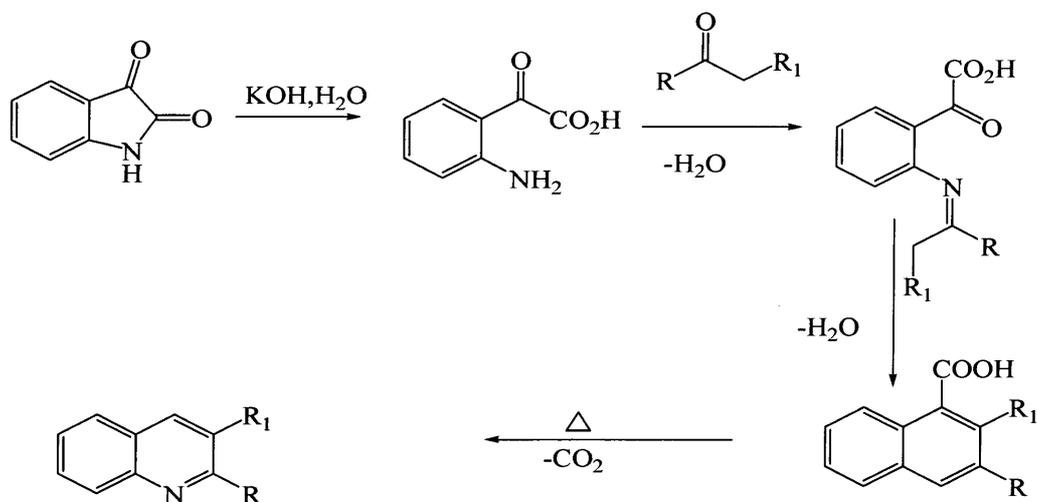


Schéma 25 : Synthèse de Pfitzinger

II-26-Synthèse de M.Narasimhulu et coll:

En modifiant la synthèse de friedländer, en utilisant le catalyseur ($\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$), conduit aux quinoléines désirées avec de bons rendements. [7]

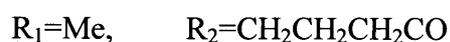
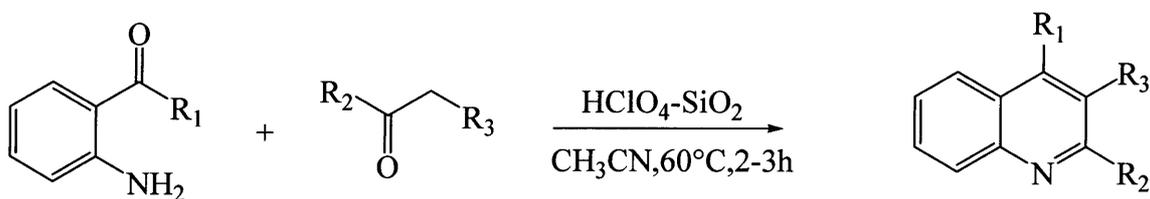
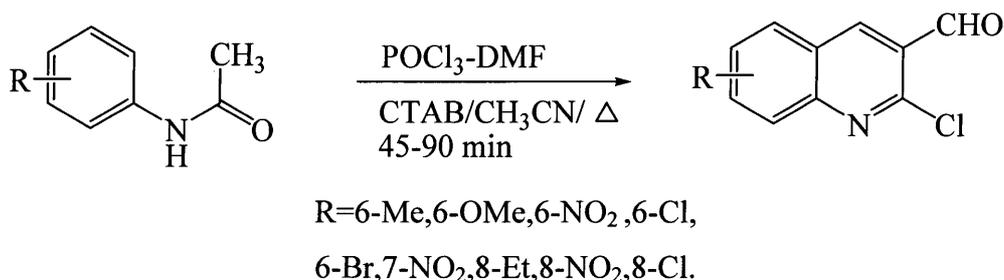


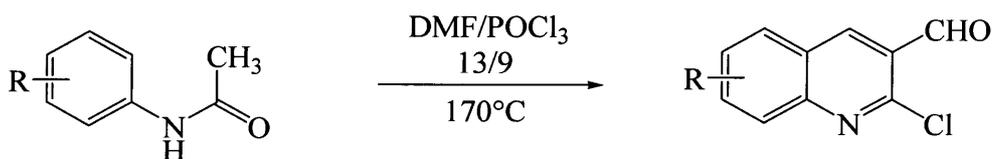
Schéma 26 : Synthèse de M.Narasimhulu et coll

II-27-Synthèse de Rajanna et coll :

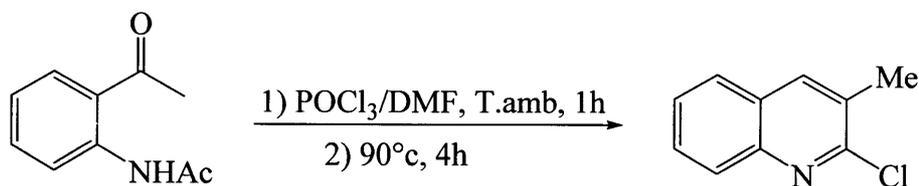
Ils ont montré que les acétanilides se cyclisent efficacement par le réactif de Vilsmeier-Haack en présence de Cetyltriméthyle ammonium bromide (CTAB) pour former les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine avec de bons rendements. [7]

**Schéma 27: Synthèse de Rajanna et coll****II-28-Synthèse de P.Satya et R.Gupta :**

Ont refait la synthèse de Meth-Cohn mais sous irradiation micro-onde et sur gel de silice comme réacteur support, ils ont obtenu les dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine avec de bons rendements. [7]

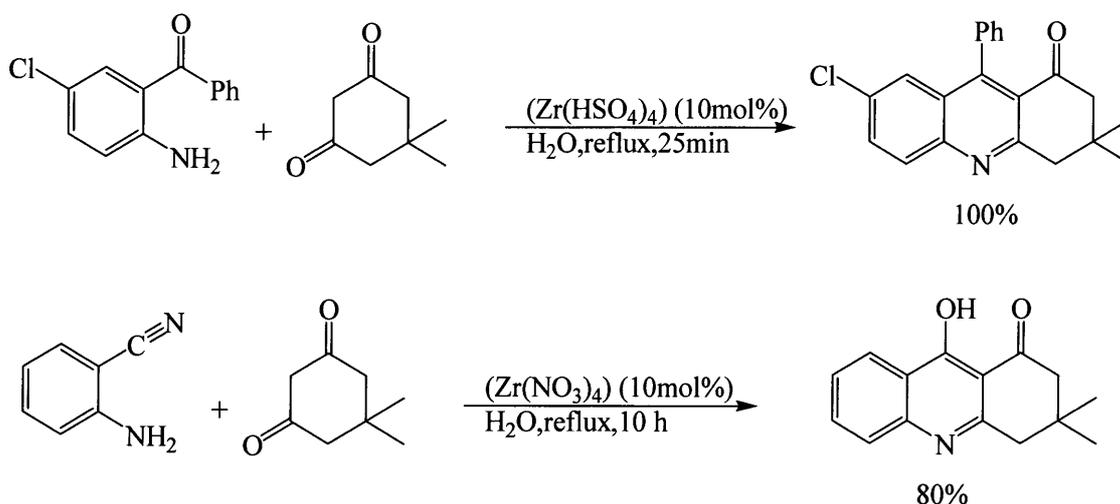
**Schéma 28: Synthèse de P.Satya et R.Gupta****II-29- Synthèse de R.R. Ameresh et P. T. Pemmam :**

R.R. Ameresh et P. T. Pemmam ont développé une méthode très efficace pour la préparation de la 4-chloro-3-méthylquinoléine à partir du N-2-propionylphényl acétamide en utilisant le réactif de Vilsmeier (schéma 30): [6]

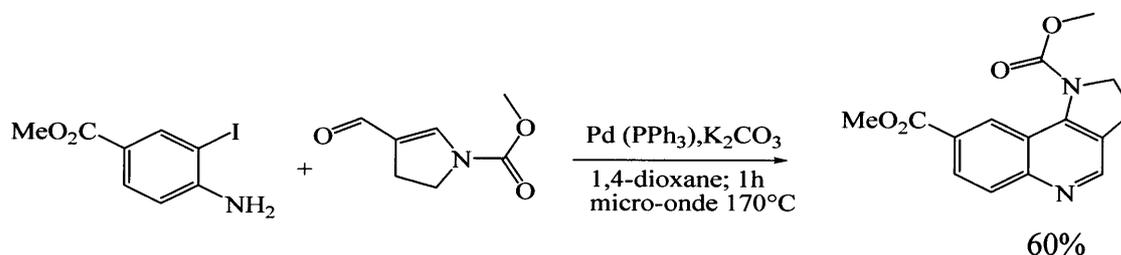
**Schéma 29 : Synthèse de R.R. Ameresh et P. T. Pemmam**

II-30-Synthèse de M.A.Zolfigol et coll:

Ils Ont développé un processus efficace pour préparer les dérivés quinoléiques par la condensation d'o-aminoaryle cétone ou bien les o-aminobenzonitriles avec les cétones ou β -dicétones en présences d'un acide de Lewis le $(Zr(HSO_4)_4)$ ou $(Zr(NO_3)_4)$. [7]

**II-31- Synthèse de M.J.Tomaszewski et coll:**

Ils Ont proposé une méthode pour la préparation des composés 2,3-dihydropyrrole [3,2-c]quinoléine, en additionnant les dérivés de 2-Iodo aniline avec les dérivés de 2,3-dihydropyrrole en présence de (0,1éq) Pd (PPh₃)et de (2éq) K₂CO₃ dans 1,4-dioxane, la réaction se fait dans un four à micro-ondes à 170°C durant 1 heure. [7]



II-32- La synthèse de Razzaq et coll:

La synthèse de **Razzaq et coll** est basé sur le contrôle thermique précis de microonde. Ils ont pu synthétiser le 4-hydroxy-6-méthyl-2-H-pyrano [3,2- c] quinoléine-2,5-(6H)-dione en utilisant les micro-ondes. Selon une cyclo-condensation de N-méthylaniline avec deux équivalents de malonate d'éthyle. L'éthanol formé au cours de la réaction est éliminé par la distillation fractionnelle. [5]

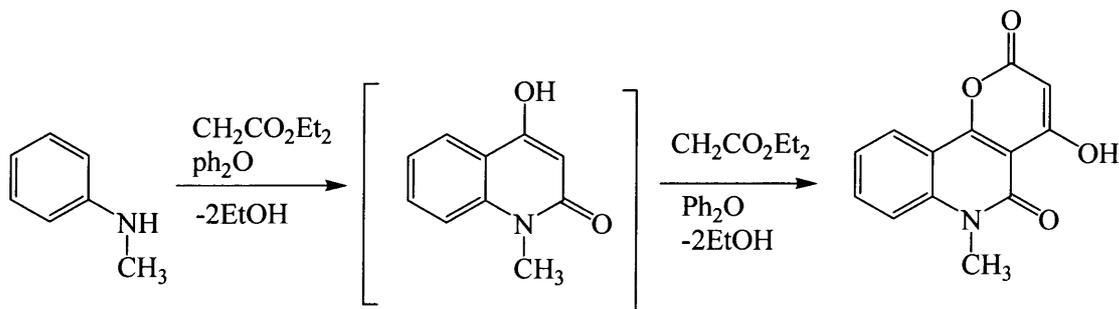


Schéma 32 : Synthèse de Razzaq et coll.

II-33- La synthèse de E. J. Lathan et S. P. Stanforth :

E. J. Lathan et S. P. Stanforth ont préparé la quinol-4-one par l'action des ylures de phosphore stabilisés sur le phénylacétamide selon la réaction de Wittig-Heck, suivie d'une cyclisation intramoléculaire en présence de l'acétate de palladium et de la triphénylphosphine. Cette réaction est illustrée dans le schéma suivant (schéma 34) :

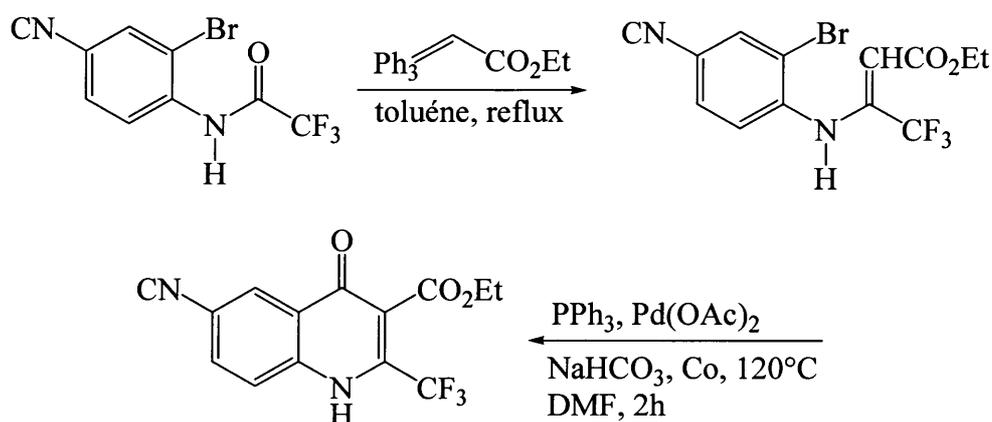
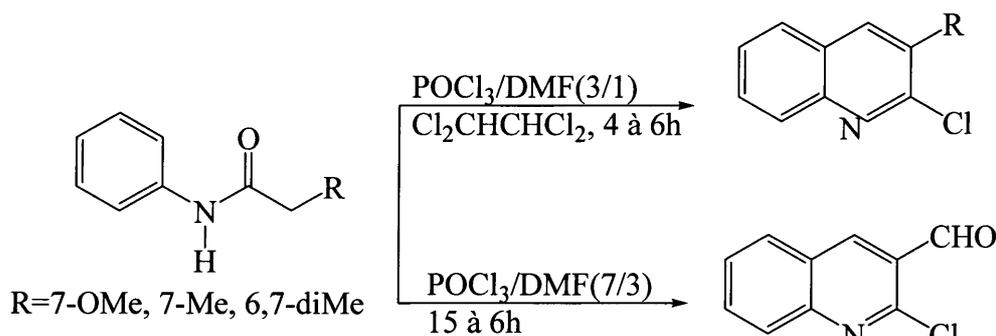


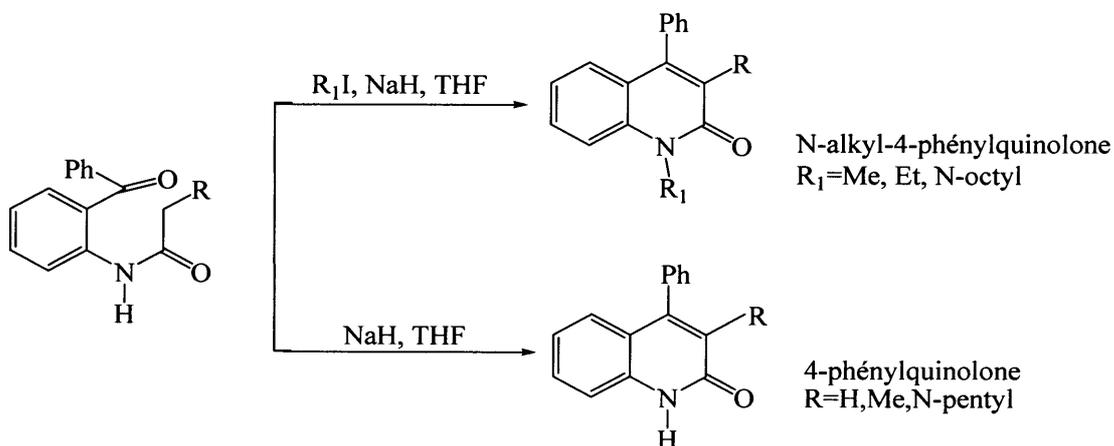
Schéma 33 : La synthèse de E. J. Lathan et S. P. Stanforth

II-34-La synthèse de O. Meth- cohn et B. Narine :

O. Meth- cohn et B. Narine, ont utilisé les acétanilides ($RC_2H_5NHC(O)CH_3$) pour préparer des dérivés de la quinoléine dont les 2-chloro-3-formylquinoléines. Ils ont traité l'acétanilide par le réactif de Vilsmeier (DMF/ $POCl_3$) dont la composition détermine la nature des produits (schéma 35). La synthèse des 2-chloro-3-formylquinoléines a été légèrement modifiée par la même équipe. Ils ont chauffé cette fois-ci les acétanilides à $75C^\circ$ avec le réactif de Vilsmeier (DMF/ $POCl_3$: 2.5/7). [6]

**Schéma 34: La synthèse de O. Meth- cohn et B. Narine****II-35- La synthèse de K. Koh-park et J. Joolee :**

K. Koh-park et J. Joolee ont synthétisé à partir des dérivés de N-acyloaminobenzophénone les 4-phénylquinoléin-2-ones avec des rendements variant entre 62% et 83% et ce par l'utilisation de l'hydrure de sodium (NaH) comme base, et les N-alkyl-4-phénylquinolones avec des rendements de l'ordre de 75% à 95%. Cette réaction se fait en présence d'iodure d'alkyle (alkyle= méthyle,éthyle,n-octyle).[6]

**Schéma 35 : La synthèse de K. Koh-park et J. Joolee**

Chapitre III

Résultats et discussion

Notre objectif de ce travail est :

1. la synthèse des dérivés de la quinoléine selon :
 - la méthode de Pfitzinger
2. fonctionnalisation de l'acide 2-méthylquinoléine-4-carboxylique par :
 - Estérification
 - Amidation

Dans ce chapitre, nous présenterons les synthèses de chacune des molécules cibles. Une éventuelle discussion sur les rendements, les conditions opératoires et la caractérisation des molécules finales a aussi été donnée.

III.1. Synthèse des dérivés de la quinoléine selon la méthode de Pfitzinger

Les dérivés de la *quinoléine-4-carboxylique* sont préparés selon la synthèse de Pfitzinger avec un bon rendement en faisant réagir l'isatin avec une cétone en présence de KOH selon le schéma général suivant : (schéma 1)

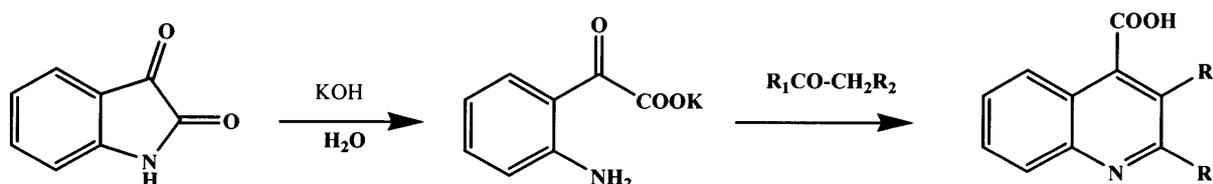


Schéma (1) : synthèse des dérivés de la quinoléine-4-carboxylique

Le mécanisme détaillé de cette réaction est représenté dans le schéma suivant : schéma (2)

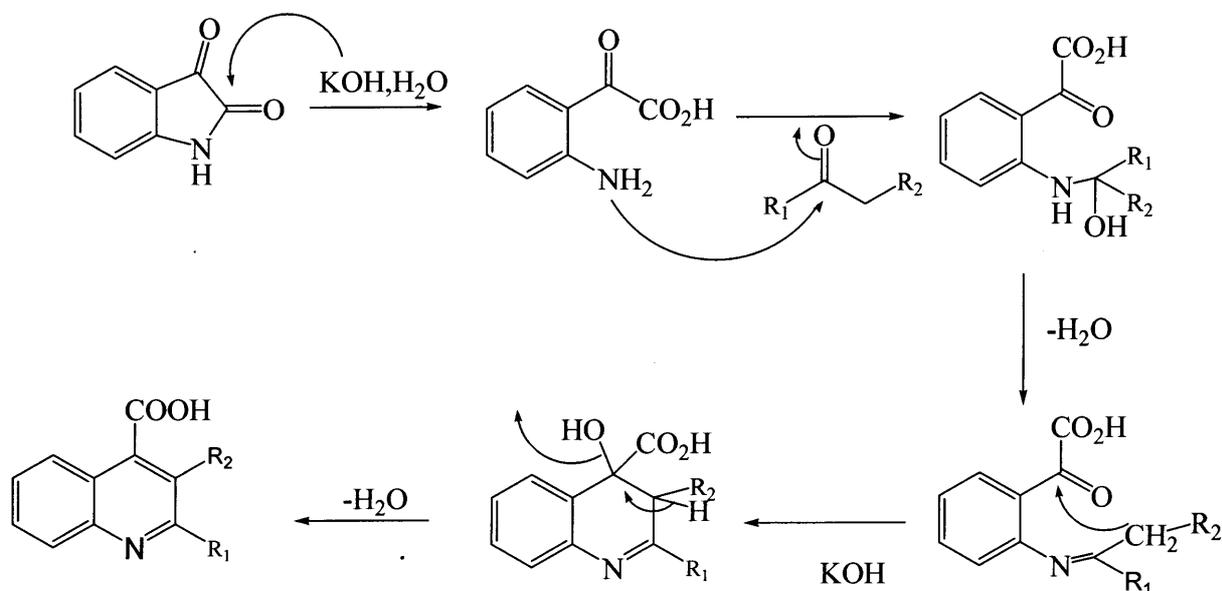


Schéma (2) : Mécanisme détaillé de synthèse des dérivés de la quinoléine-4-carboxylique

III.1.1 .Synthèse de l'acide 2-méthyl quinoléine-4-carboxylique (1)

Nous avons préparé l'acide 3-méthyl quinoléine-4-carboxylique (1) en faisant chauffer au reflux pendant 8 heures l'isatin avec l'acétone (propan-2-one). La quinoléine (1) a été obtenue avec un rendement de 78%. Le spectre IR montre la présence d'une bande large à (3480 cm^{-1}) qui correspond au groupe OH de l'acide, une bande intense vers 1680 cm^{-1} qui correspond à la fonction C=O.

Le mécanisme réactionnel de cette synthèse est représenté dans le schéma suivant :

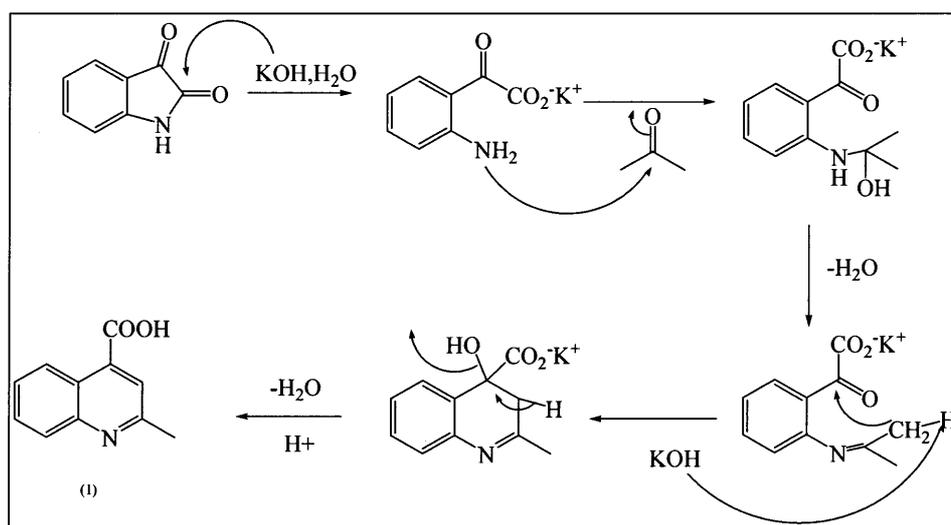


Schéma 3 : mécanisme détaillé de la préparation du 3-méthyle quinoléine-4-carboxylique

III.1.2. Synthèse de l'acide 2,3-diméthyle quinoléine-4-carboxylique (2)

L'acide 2,3-diméthyle quinoléine-4-carboxylique (2) a été préparé selon le schéma précédant (schéma 2) en faisant réagir l'isatin avec l'éthyleméthyle cétone (butan-2-one) avec un rendement de 56%.

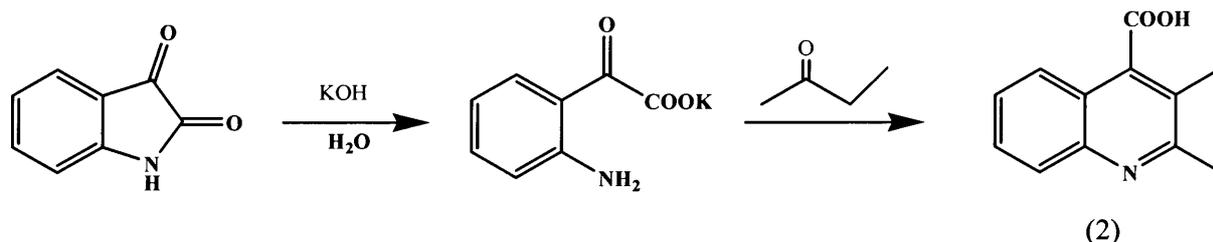


Schéma 4 : préparation du 2,3-diméthyle quinoléine-4-carboxylique

le spectre IR montre la présence d'une bande large à O-H (3480) qui correspond au groupe OH de l'acide, une bande intense vers 1680 cm^{-1} qui correspond à la fonction C=O.

III.1.3. Synthèse de l'acide 2-méthyl quinoléine-3,4-dicarboxylique (3)

L'acide 2-méthyl quinoléine-3,4-dicarboxylique (3) a été préparé en faisant réagir l'isatin avec l'acétoacétate d'éthyle avec un rendement de 57% selon le mécanisme réactionnel suivant :

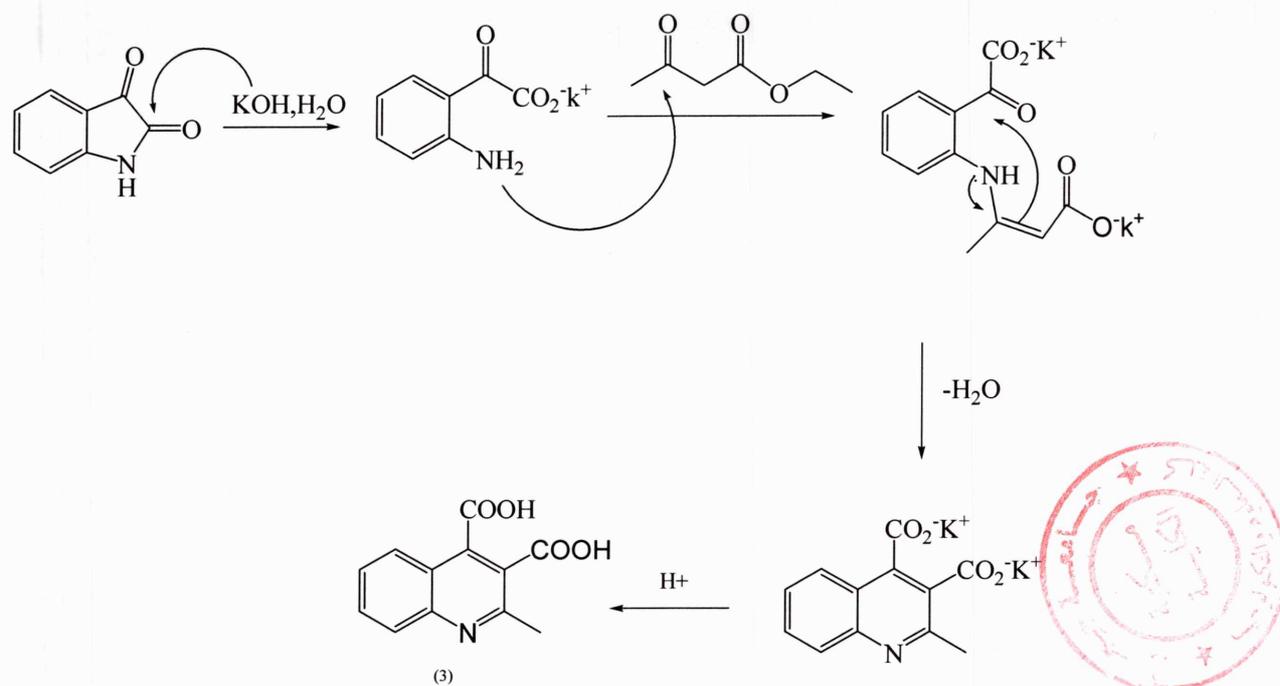


Schéma 5 : mécanisme détaillé de la préparation de l'acide 2-méthyl quinoléine -3,4-dicarboxylique

III.2. Fonctionnalisation de l'acide 2-méthyl quinoléine-4-carboxylique par estérification

L'estérification est une réaction de chimie organique au cours de laquelle un groupe fonctionnel ester $-COOR$ est obtenu par condensation d'un groupe acide carboxylique $-COOH$ et d'un groupe alcool $-OH$. La réaction de base est la condensation d'un alcool sur un acide carboxylique avec élimination d'une molécule d'eau, auquel cas la réaction est réversible (rétro-estérification) et renversable (saponification, mais elle peut s'effectuer à partir d'autres réactifs, en particulier à la place de l'acide carboxylique un de ses dérivés, chlorure d'acyle ou anhydride d'acide, changeant le type de réaction et son rendement.

Alors nous avons préparé une série des esters en faisant réagir l'acide 3-méthyl quinoléine 4-carboxylique (1) avec les alcools suivants : ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, et le tertiobutanol.

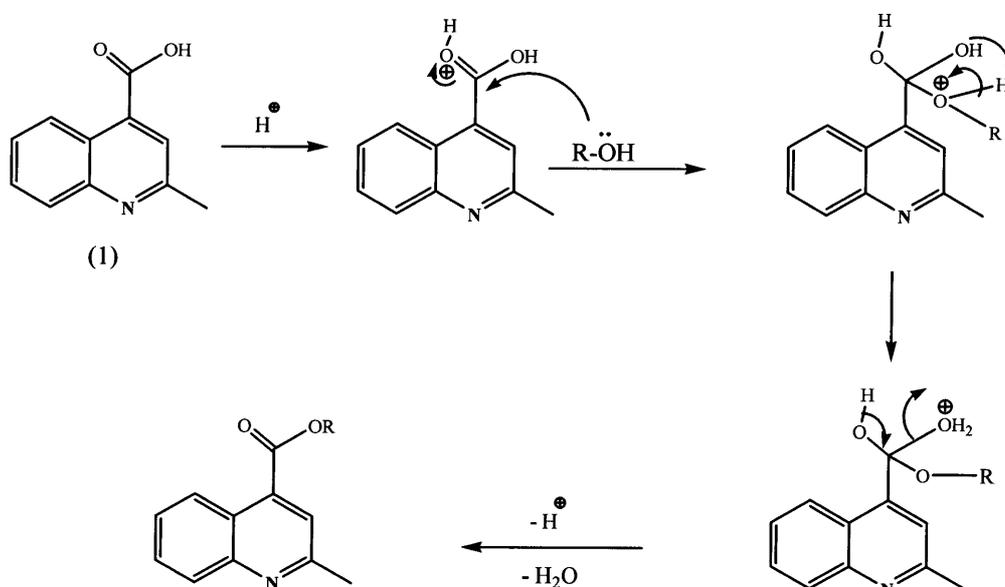
Les estérifications ont été réalisées selon deux méthodes :

- **Méthode A :**

C'est une estérification classique qui consiste à faire chauffer au reflux l'acide 3-méthylquinoléine -4-carboxylique(1) avec les différents alcools en présence d'un catalyseur qui est l'acide sulfurique. Schéma (6)

Schéma (6) : estérification de l'acide 3- +H₂O oxylique

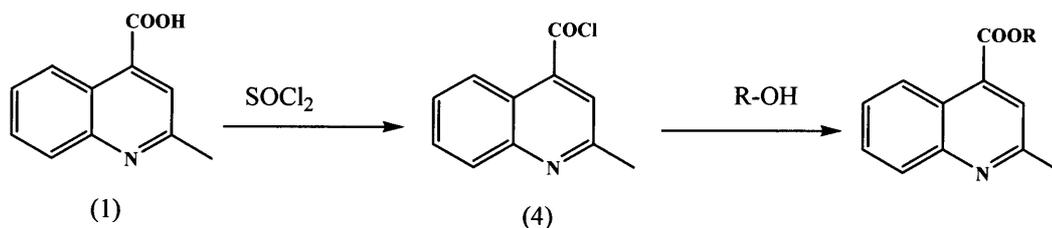
Le mécanisme détaillé est représenté dans le schéma suivant schéma (7)



Shéma(7) : mécanisme détaillé de l'estérification par la méthode A

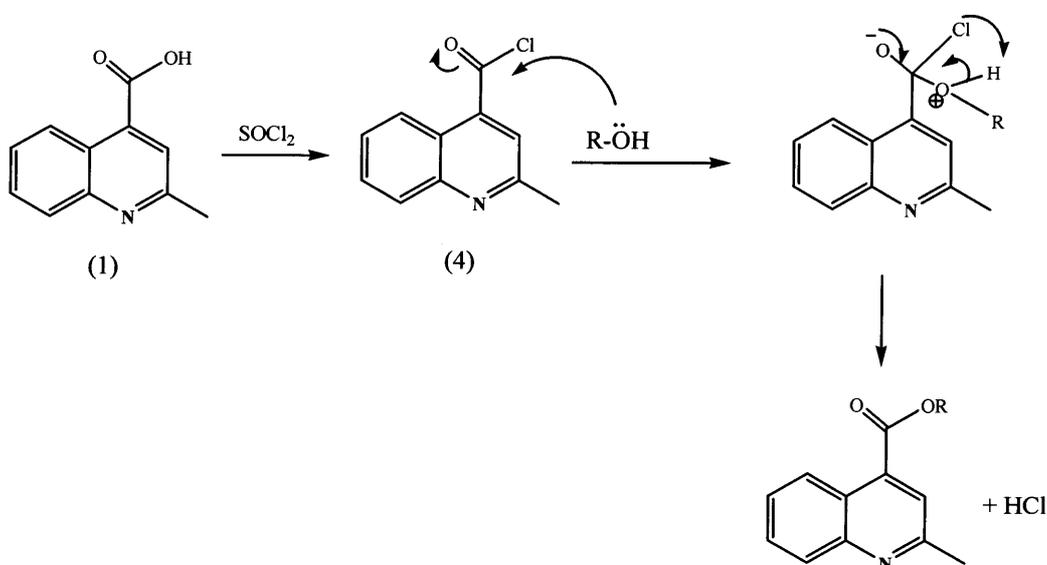
- **Méthode B**

Vu les faibles rendements obtenus avec la méthode A, nous avons penser d'activer d'abord l'acide (1) et cela en le faisant réagir avec le chlorure de thionyle pour obtenir un chlorure d'acide (4) qui est plus réactif que l'acide. Le chlorure d'acide obtenu est alors, réagit avec l'alcool correspondant pour donner l'ester.



Shéma (8) : Schéma général de l'estérification par la méthode B

Le mécanisme détaillé de cette estérification est représenté dans le schéma suivant :



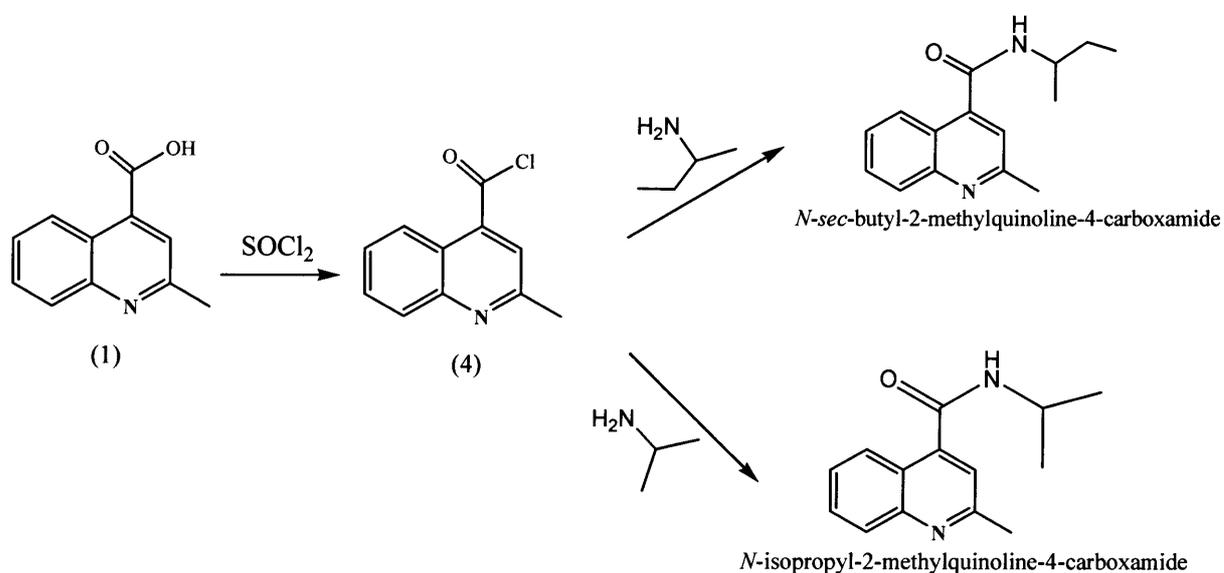
Shéma(9) : Mécanisme détaillé de l'estérification par la méthode B

III.3. Fonctionnalisation de l'acide 2-méthyl quinoléine-4- carboxylique par amidation

Vu l'intérêt biologique des amides quinoléine nous avons pensé de préparer des amides quinoléine en faisant réagir l'acide 2-méthylquinoléine-4-carboxylique(1) avec deux amines : iso butyle amine et sec butyle amine.

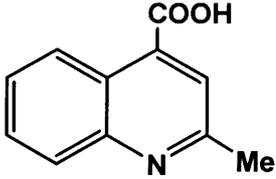
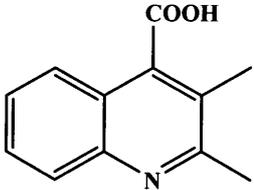
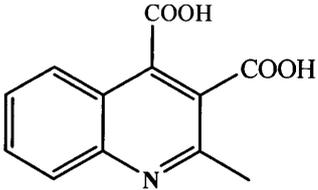
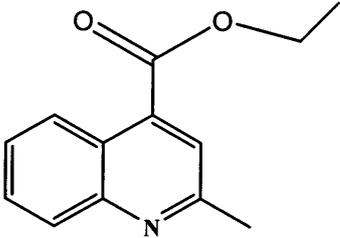
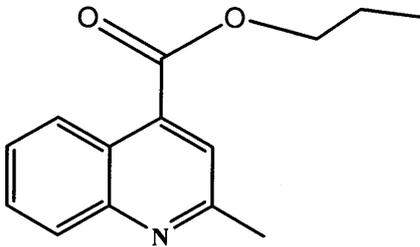
Ces amides ont été préparé en faisant réagir en premier lieu l'acide 2-méthylquinoléine-4-carboxylique avec le chlorure d'oxalyle pour former le chlorure d'acide (4), après l'amine correspond est ajoutée au milieu réactionnel et laisser sous agitation. A la fin de réaction nous avons évaporé le solvant et par faute de temps on n'a pas pu calculer le rendement.

La réaction d'amidation avec les deux amines est représentée dans le schéma suivant :



Shéma (10) : Schéma général de l'amidation

En résumé, les résultats des synthèses précédentes sont exposés dans le tableau ci-dessous, le détail des modes opératoires et les méthodes de caractérisation se trouvent dans le chapitre IV, la partie expérimentale.

Structure	rendement	Caractérisation
 <chem>Cc1c(C(=O)O)c2ccccc2n1</chem>	78 %	CCM PF IR RMN H
 <chem>Cc1c(C)c2c(C(=O)O)c3ccccc3n12</chem>	56 %	CCM PF IR
 <chem>Cc1c(C)c2c(C(=O)O)c3ccccc3n1C(=O)O2</chem>	57%	CCM PF IR
 <chem>CCOC(=O)C1=CC=C2C=CC(=N2)C1C</chem>	54.54 %	CCM PF IR RMN H
 <chem>CCCOC(=O)C1=CC=C2C=CC(=N2)C1C</chem>	55%	CCM PF IR RMN

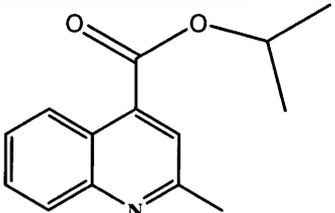
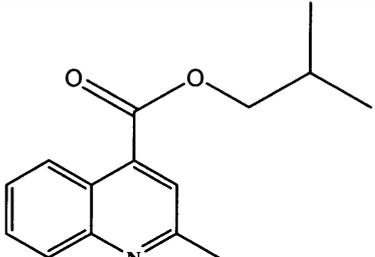
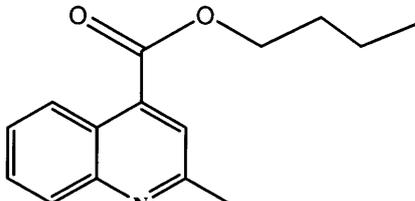
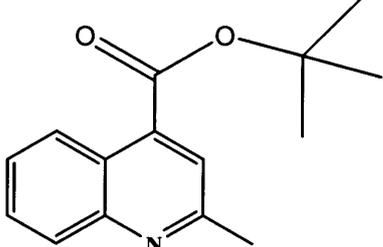
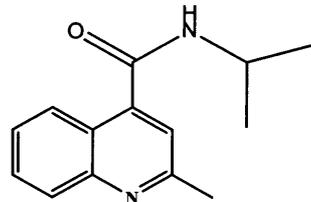
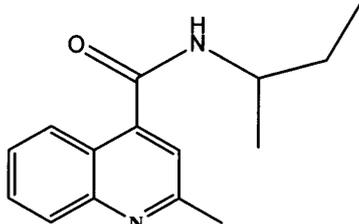
	76%	CCM PF
	54%	CCM PF
	54%	CCM PF IR RMN H
	69.64%	CCM PF IR
	Non calculé	CCM
	Non calculé	CCM

Tableau 1: Les résultats de la synthèse des dérivés de la quinoléine

Chapitre IV

partie expérimentale

GENERALITE EXPERIMENTALES:

La confirmation des structures des composés synthétisés a été réalisée par utilisation des méthodes physico-chimiques d'analyse suivantes : la spectrométrie infrarouge, la résonance magnétique nucléaire et la mesure du point de fusion.

IV.1. Spectrométrie infrarouge (IR) : les spectres infrarouges (IR) ont été réalisés en milieu solide, sur des pastilles de KBr, contenant environ 1% de produit. Les spectres ont été réalisés au laboratoire de phytochimie et de pharmacologie de l'université de Jijel, avec un spectromètre de marque SHIMADZU 8400, dans un intervalle de nombre d'onde compris entre 400 et 4000 cm^{-1} .

IV.2. Chromatographie sur couche mince :

La chromatographie sur couche mince a été effectuée sur des plaques d'aluminium recouvertes de gel de silice (mm) 60-f₅₂₄. (épaisseur 0,2 mm). Les phases mobiles utilisées sont l'acétate d'éthyle, et le cyclohexane. La révélation a été réalisée par une lampe UV réglée sur 254 à 254 et 366 nm. La CCM a été utilisée pour suivre l'état d'avancement des réactions, contrôler la pureté des composés synthétisés et déterminer les rapports frontaux R_f .

IV.3. Résonance magnétique nucléaire:

Les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés sur des appareils :

- Brüker avance DP 250 (250 MHz), au département de Chimie –université de constantine
- Brüker avance DP 250 (500 MHz), au département de Chimie –université de Reims - France
- Les déplacements chimiques sont donnés en échelle δ et exprimés en partie par million (ppm), le TMS étant utilisé en référence interne ($\delta = 0$).

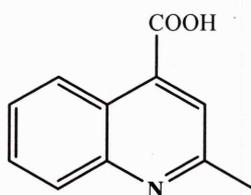
Les abréviations suivantes ont été utilisées:

s = singulet, d=doublet , t = triplet, q= quadruplet, cinq= cingtuple, sext=sextupletm = multiplet

IV.4. Mesure des points de fusion : nous avons utilisé un bankofler.

IV.5.Synthèse des dérivés de la quinoléine selon la méthode de Pfitzinger**Mode opératoire générale :**

Dans un ballon, on introduit de l'isatin (0.027 mol), et 13 ml de KOH dilué dans 26 ml du H₂O. On laisse le mélange sous agitation magnétique pendant 10 minutes après, on ajoute 30 ml de la cétone correspondante et on chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 8h. On ajoute ensuite du HCl (10%) jusqu'à un PH=5. Le précipité formé est filtré puis lavé avec l'eau et séché.

IV.5.1.Acide 2-méthyl quinoléine-4-carboxylique (1):

(1)

A partir de 4 g d'isatin, 13 ml de KOH dilué dans 26 ml du H₂O et 30 ml d'acétone et selon le mode opératoire générale on a obtenu 3.98 g d'une poudre blanche.

Caractérisation :

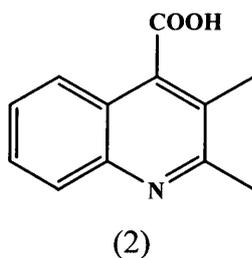
RF=0.48 (acétate d'éthyle / méthanol : 5/5)

Rd=78%

PF : 238 °C.

RMN¹H (300MHz, DMSO, δ en ppm): 13.82 (1H, S, 4-COOH), 8.6-7.63 (m, 5H aromatiques); 2.72 (3H, S, 2-CH₃).

IR (cm⁻¹): 3480 (OH), 1680 (C=O), 1400-1600 (C=C aroma); 1300 (C-N)

IV.5.2. Acide 2,3-diméthyle quinoléine-4-carboxylique (2) :

A partir de 2 g d'isatin, 6.5 g de KOH dilué dans 14 ml du H₂O et 30ml d'éthyleméthyle cétone et selon le mode opératoire générale on a obtenu 1.3 g d'une poudre

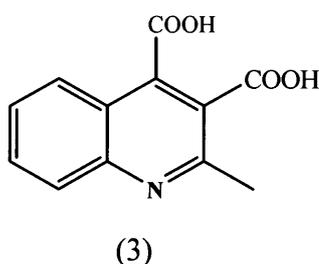
Caractérisation :

R_f=0.60(acétates d'éthyle/ méthanol (5/5))

Rd:56 %

PF:>260C

IR (cm⁻¹):3450 (OH), 1640(C=O), 1370(C-O) , 1400-1600 (C=C aroma) ; 1350 (C-N) .

IV.5.3. Acide 2-méthyl quinoléine-3,4-dicarboxylique (3)

A partir de 2 g d'isatin, 6.5 g de KOH dilué dans 14 ml du H₂O et 30 ml de acétoacétate d'éthyle et selon le mode opératoire générale on a 0.63g d'une poudre blanche .

Caractérisation :

Rf= 0.12 (acetate d'éthyle)

Rd= 57 %

PF :260°C

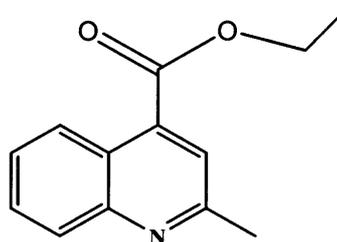
IR (cm^{-1}):3480 (OH), 1700(C=O), 1250(C-O), 1430-1600 (C=C arom) ; 1210 (C-N)

IV.6. Estérification :**Mode opératoire générale :****La méthode A :**

Dans un ballon de 100 ml nous avons introduit (0.0026 mol) de l'acide 3-methyl quinoléine-4-carboxylique, 25 ml du alcool et 1 ml H_2SO_4 . Le mélange est chauffé au reflux. Après l'excès de l'alcool a été évaporé, le mélange réactionnel a été neutralisé par une solution saturée de Na_2CO_3 , la phase organique a été extraite avec le chloroforme (ou l'acétate d'éthyle), séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée.

La méthode B :

Dans un ballon de 100 ml nous avons refroidit 0.5g de l'acide 3-methyl quinoléine-4-carboxylique et 40 ml du l'alcool à 0°C . nous avons ajouté ensuite goutte à goutte 2 ml du SOCl_2 , après l'addition, le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 4h, puis chauffé à reflux. Après évaporation, le solide formé est lavé avec l'étherdiéthylique puis séché. Les résultats expérimentaux des deux méthodes sont regroupés dans le tableau suivant :

IV.6.1.methylquinoline-4-carboxylate d'ethyle (5)

(5)

Après 10 heures de reflux et selon la méthode B nous avons obtenu l'ester (5) sous forme d'une poudre blanche.

Caractérisation :

Rd : 54.54%

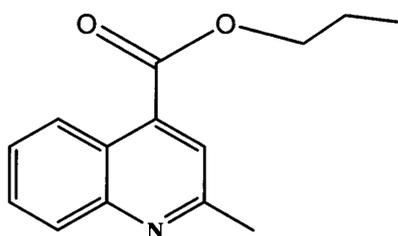
Rf:0.82(acétates d'éthyle/ cyclohexane (7 :3))

PF : 70°C

IR (cm⁻¹):3300(C-H arom.); 1700 (C=O); 13000 (C=N) ; 1110 (C-O)

RMN¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1.3 (t, 3H, CH₃) ; 4.4 (q, 2H, -O-CH₂) ; 7.4-8.5 (5H, m, Haromatiques)

IV.6.2. 2-methylquinoline-4-carboxylate de propyle (6)



(6)

Après 12 heures de reflux et selon la méthode B nous avons obtenu l'ester (6) sous forme d'une poudre marron.

Caractérisation :

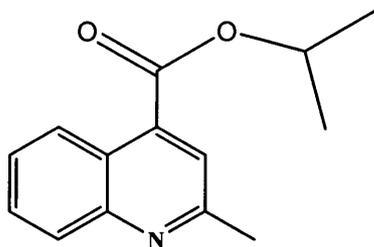
Rd :55%

RF:0.7 (acétates d'éthyle/ cyclohexane (7 :3))

PF : 120°

IR (cm⁻¹): 3300(C-H arom.) ; 1680 (C=O) ; 1250 (C=N) ; 1200 (C-O)

RMN¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1.3 (t, 3H, -CH₃) ; 2.5(sext, 2H, -CH₂-); 4.3(t, 2H, -O-CH₂)

IV.6.3.2-methylquinoline-4-carboxylate d'isopropyle (7)

(7)

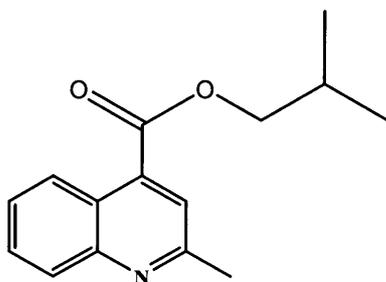
Après 13 heures de reflux et selon la méthode B nous avons obtenu l'ester (7) sous forme d'une poudre marron.

Caractérisation :

Rd : 76%

Rf : 0.84(acétates éthyle/ cyclohexane (7 :3)

PF >260°C.

IV.6.4.2-methylquinoline-4-carboxylate d'isobutyle (8)

(8)

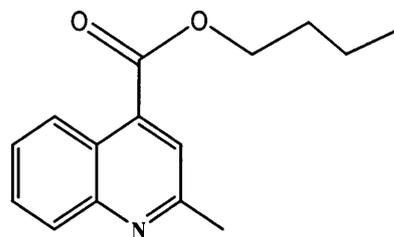
Après 12 heures de reflux et selon la méthode A nous avons obtenu l'ester (8) sous forme d'une poudre marron.

Caractérisation :

Rd : 54 %

Rf : 0.80 (acétates d'éthyie/ cyclohexane (7 :3)

PF :112°C.

IV.6.5.2-methylquinoline-4-carboxylate de butyle (9)**(9)**

Après 13 heures de reflux et selon la méthode B nous avons obtenu l'ester (9) sous forme d'une poudre blanche.

Caractérisation :

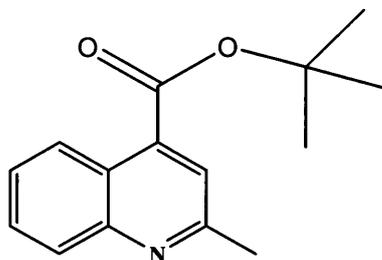
Rd : 50%

RF: 0.85 (acétates d'éthyle/ cyclohexane (7 :3))

PF:270°C.

IR (cm⁻¹): 3000-3400 (C-Harom.); 1690 (C=O); 1250 (C=N) ; 1210 (C-O)

RMN¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm): 0.9(t, 3H, -CH₃); 1.4(sext, 2H, -CH₂-); 1.7(cinq, 2H, -CH₂-); 4.3(t, 2H, -O-CH₂), 7.1-8.6(m, 5H, H aromatiques.)

IV.6.6.2-methylquinoléine-4-carboxylate de tertibuthyl (10)**(10)**

Après 7 heures de reflux et selon la méthode B nous avons obtenu l'ester (10) sous forme d'une poudre marron.

Caractérisation :

Rd : 69.64%

RF:0.7 (acétate d'éthyle/ cyclohexane (7 /3)

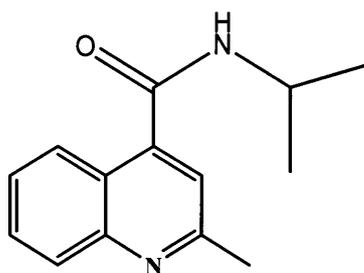
PF :248°C.

IR (cm⁻¹): 3300(C-Harom.); 7000 (C=O); 1360 (C=N) ; 1220 (C-O)

IV.7.Amidation de la quinoléine :**Mode opératoire générale :**

Dans un ballon de 100 ml on introduit (0.0016 mol, 1eq) de l'acide 2-méthylquinoléine -4-carboxylique, et 0.2ml de (COCl)₂, 6ml de THF et on laisse le mélange sous agitation à TA.

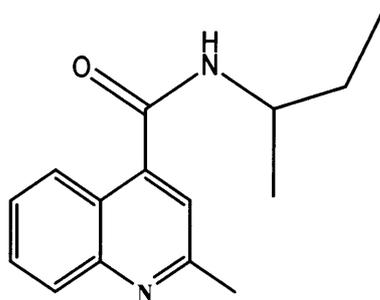
Après 2h d'agitation on ajoute (0.1g, 0.001mol, 2eq) de l'amine correspondant et on le laisse sous l'agitation toute la nuit.

IV.7.1.N-isopropyl-2-méthylquinoline-4-carboxamide (11)

N-isopropyl-2-méthylquinoline-4-carboxamide

A partir de 0.2 g de la quinoléine(1), 0.2ml de (COCl)₂, 6ml de THF, et 2ml d'iso pro NH₂ et selon le mode opératoire générale on a obtenu un liquide visqueux de couleur jaune foncé .

Rf= 0.41 (Acetate d'éthyle:méthanol 6/4)

IV.7.2. N-sec-butyl-2-methylquinoline-4-carboxamide (12)

N-sec-butyl-2-methylquinoline-4-carboxamide

A partir de 0.2 de la quinoléine(1) , 0.2ml de (COCl)₂, 6ml de THF, et 2ml de sec Butylamine et selon le mode opératoire générale on a obtenu un liquide visqueux de couleur marron.

Rf = 0.48 (Acetate d'ethyle : méthanol (6/4))

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans ce manuscrit, nous avons entrepris une recherche bibliographique sur l'intérêt biologique des substances à noyau quinoléique ainsi que leurs méthodes de synthèse.

Dans la partie expérimentale nous avons synthétisé trois dérivés de la quinoléine selon la méthode de pfitzinger :

- Acide 2-méthyl quinoléine-4-carboxylique ($R_d=78\%$)
- Acide 2,3-diméthyle quinoléine-4-carboxylique ($R_d=56\%$)
- Acide 2-méthyl quinoléine-3,4-dicarboxylique ($R_d=57\%$)

Nous avons aussi préparé des esters quinoléines en faisant réagir l'acide 2-méthyl quinoléine-4-carboxylique avec différents alcools (selon les produits disponibles au laboratoire) :

- ethanol
- propanol
- iso butanol
- butanol
- tertio butanol.

Nous avons aussi préparés des amides à partir des amines :

- iso pro NH_2
- sec Butyle amine

Les produits finaux ont été caractérisés par les méthodes d'analyse IR, RMN, CCM, PF.

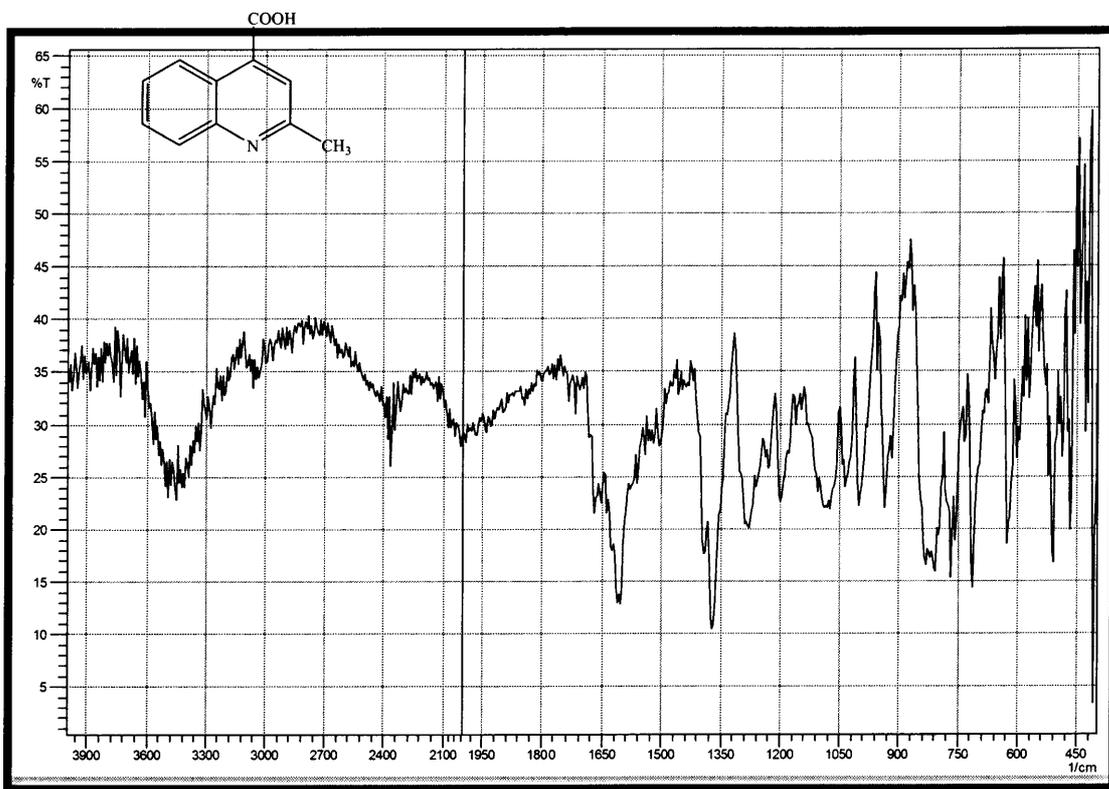


Figure 1 : spectre IR de l'acide 2-méthylquinoléine -4-carboxylique

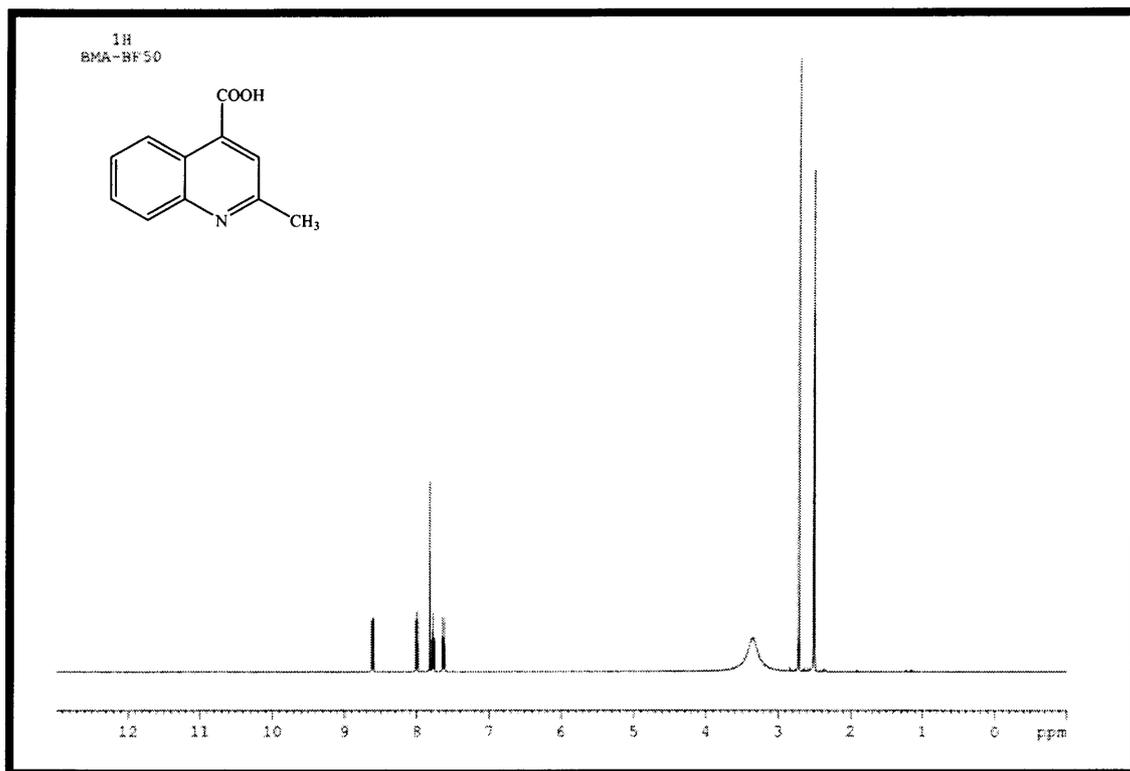
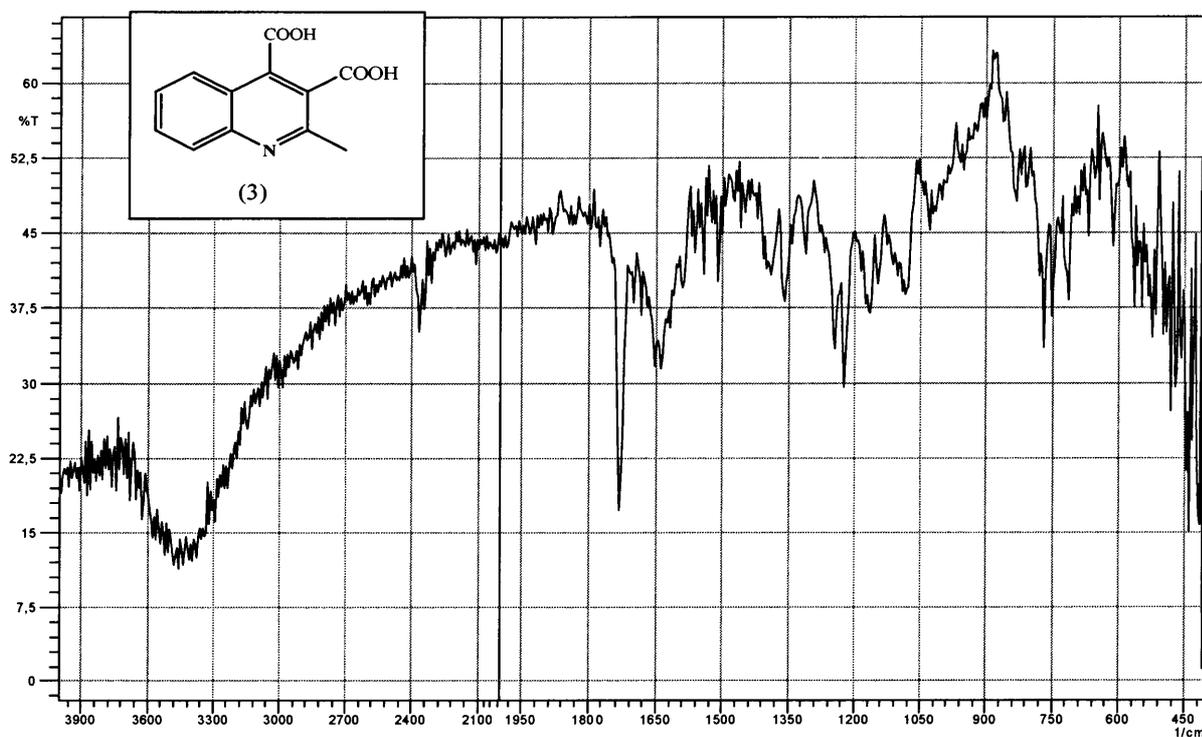


Figure 2 : spectre RMN H de l'acide 2-méthylquinoléine -4-carboxylique



Figur (3) :Acide 2-methyl quinoléine-3,4-dicarboxylique

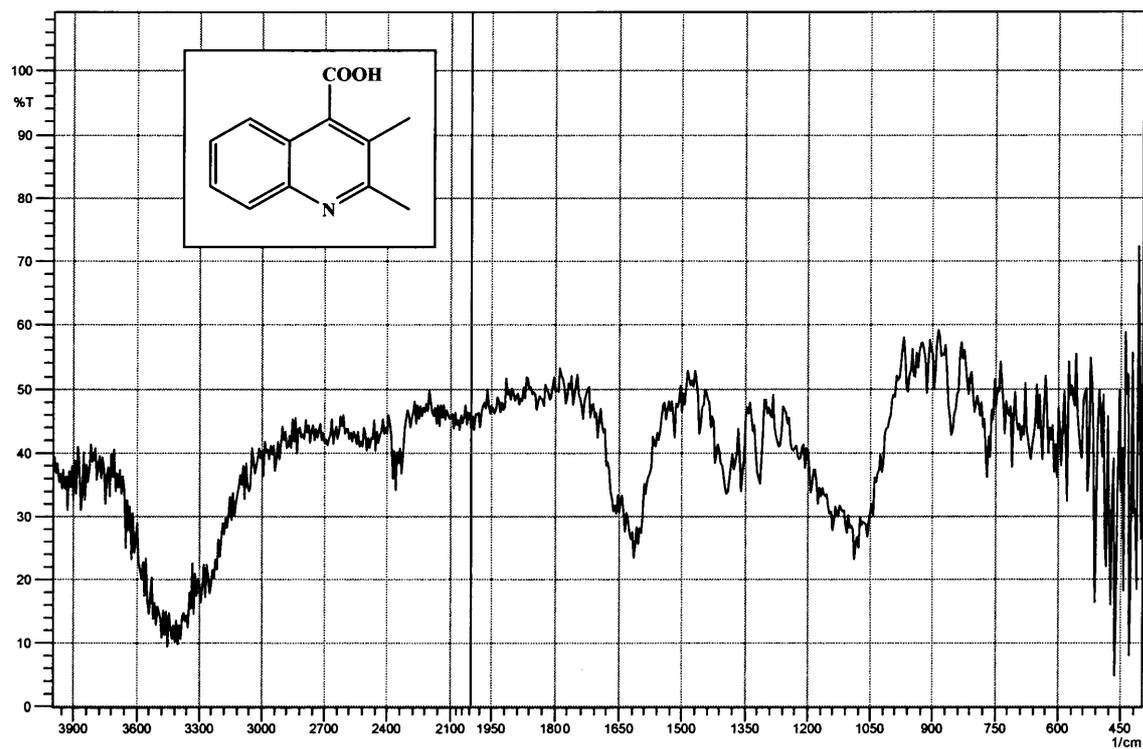
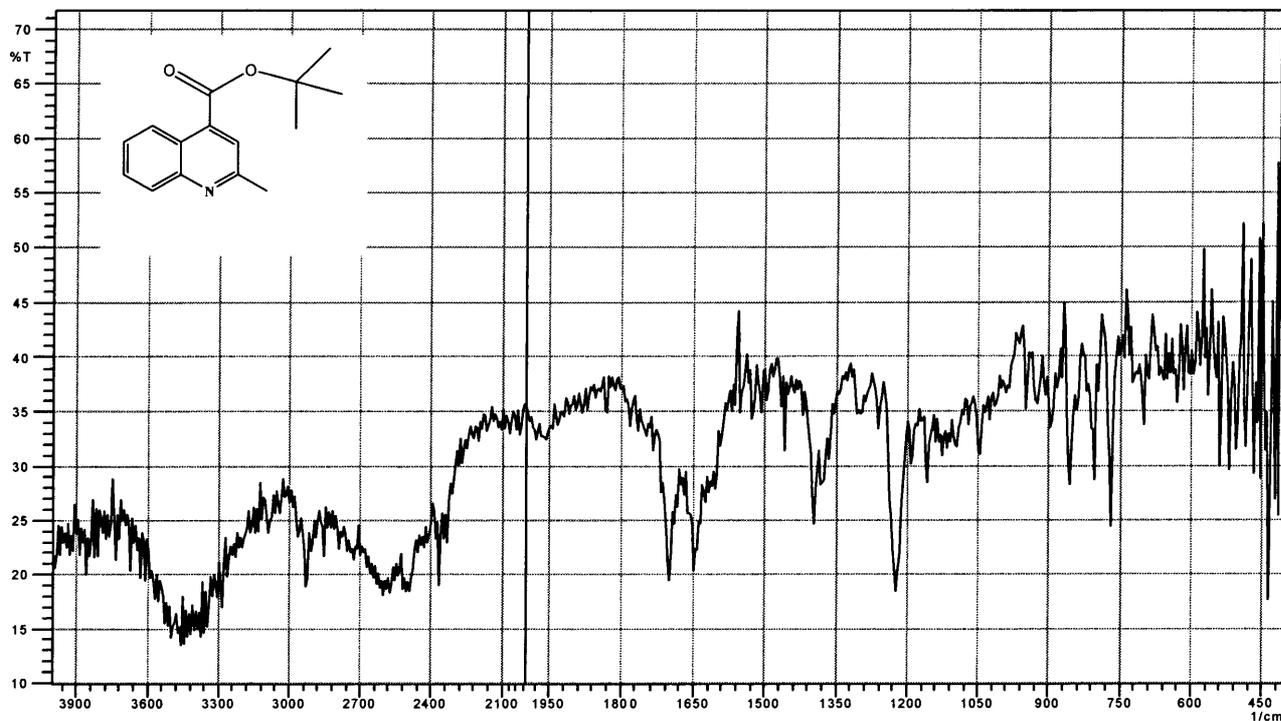
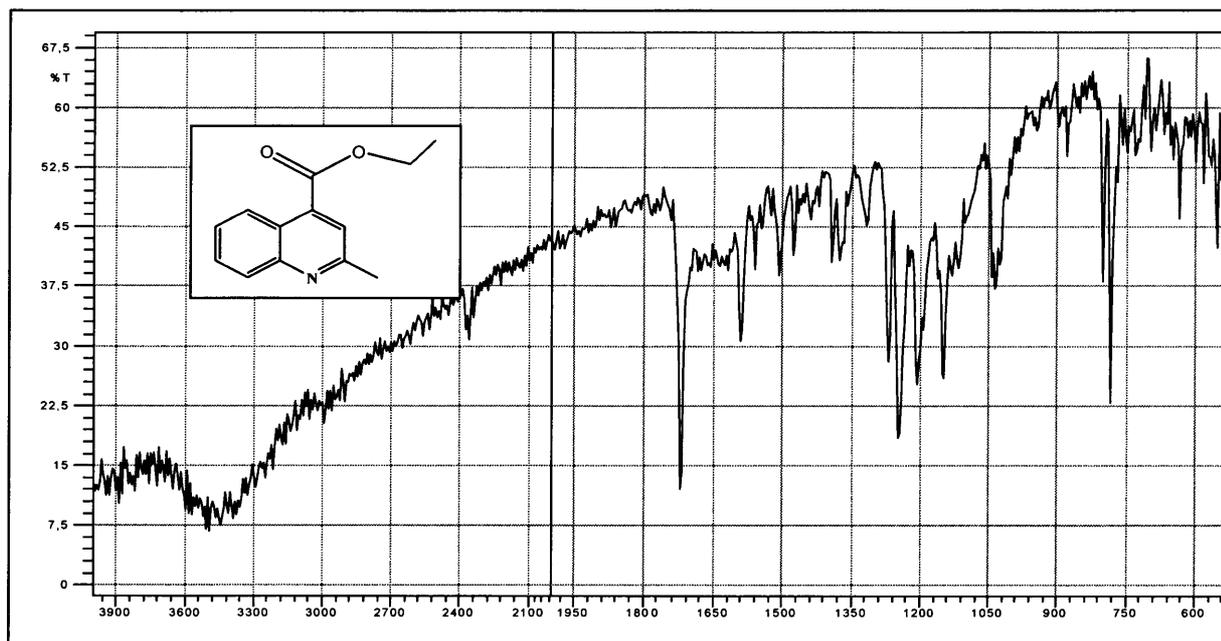


Figure (4) :Acide 2,3-diméthyle quinoléine-4-carboxylique



Figure(5) : 2-méthylquinoléine-4-carboxylate de tertibuthyl



Figure(6) : 2-méthylquinoline-4-carboxylate d'ethyle

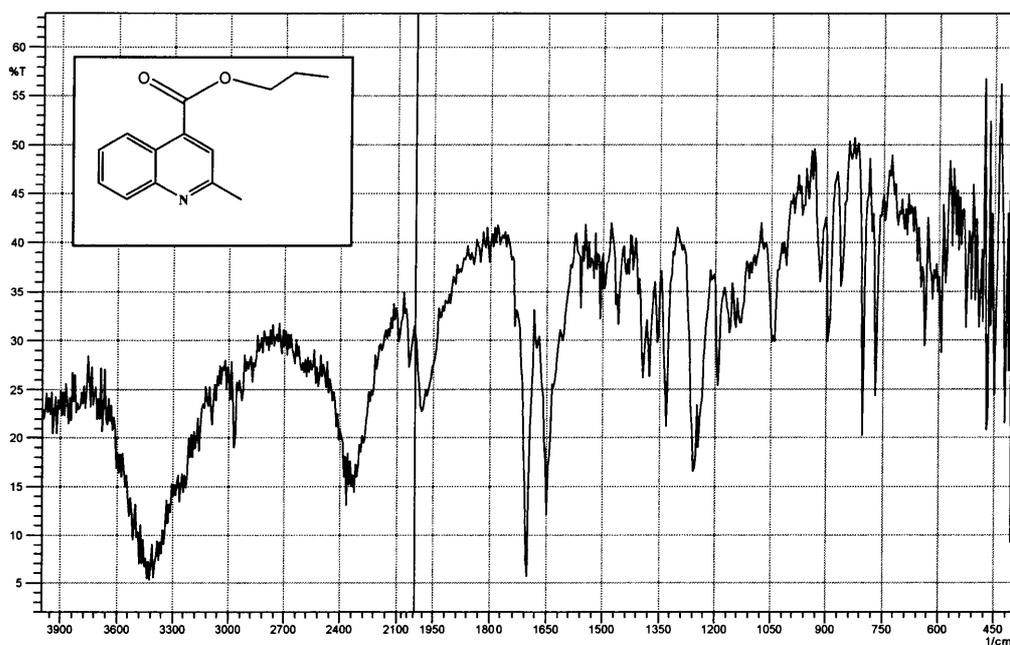
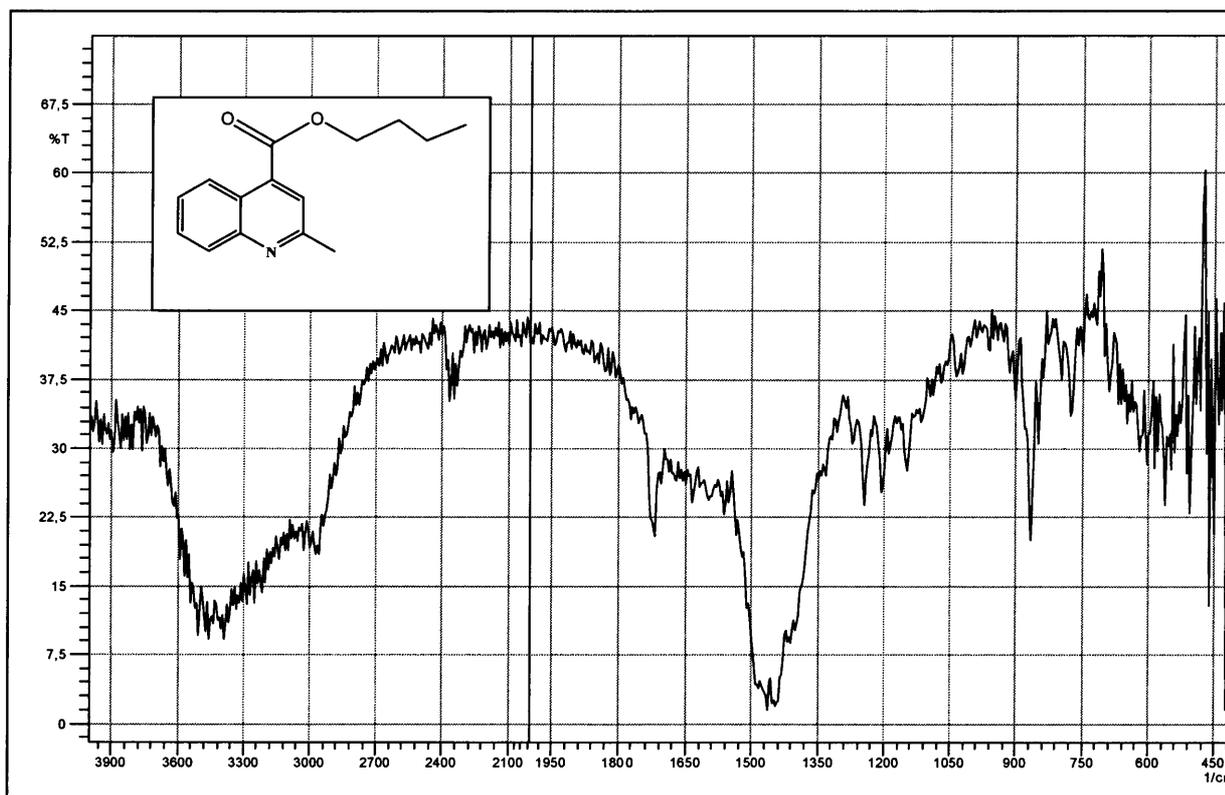
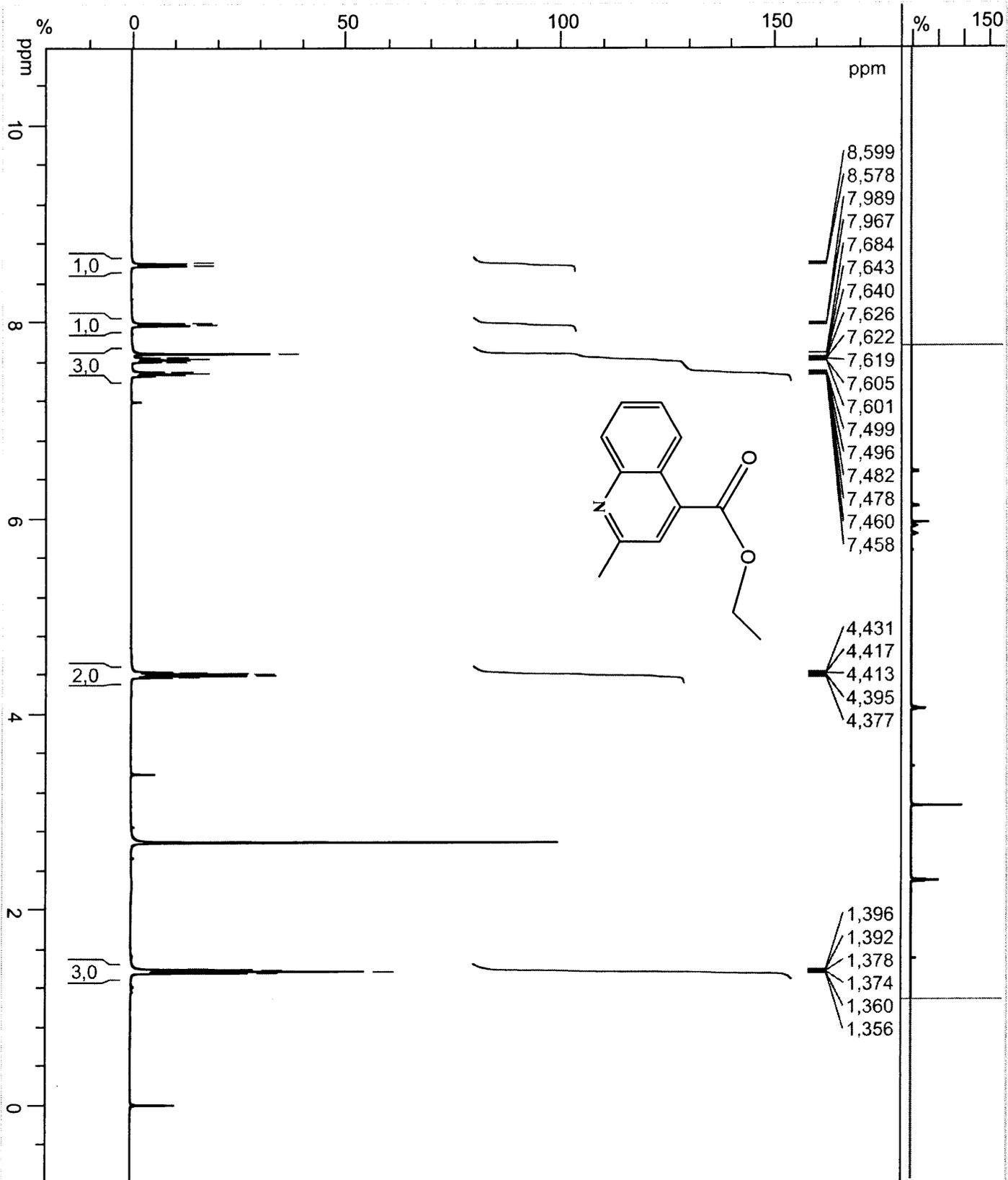


Figure (7) :2-methylquinoline-4-carboxylate de propyle



Figur(8) : 2-methylquinoline-4-carboxylate de butyle

BF131 10 (1D 1H) CDCl3 400MHZ



Parameters

BF131 10 (1D 1H)

F1 :

- Size : 65536 points complex
- Spectral Width : 7978.7236 Hz
- Carrier Frequency : 399.75247 MHz
- Nucleus : ¹H

Number of scans : 16

Type : 1D

Spectro : BRUKER 400 MHz

Probe : 5 mm PABBO BB/19F-1H/D Z-GRD Z1

Date : Wed Jun 11 00:45:19 CEST 2014

Temperature : 299.9983 K

Solvent : CDCl3

BF135 10 (1D 1H) CDCI3 400MHZ

Parameters

BF135 10 (1D 1H)

F1:

- Size : 65536 points complex
- Spectral Width : 7978.7236 Hz
- Carrier Frequency : 399.75247 MHz
- Nucleus : 1H

Number of scans : 16

Type : 1D

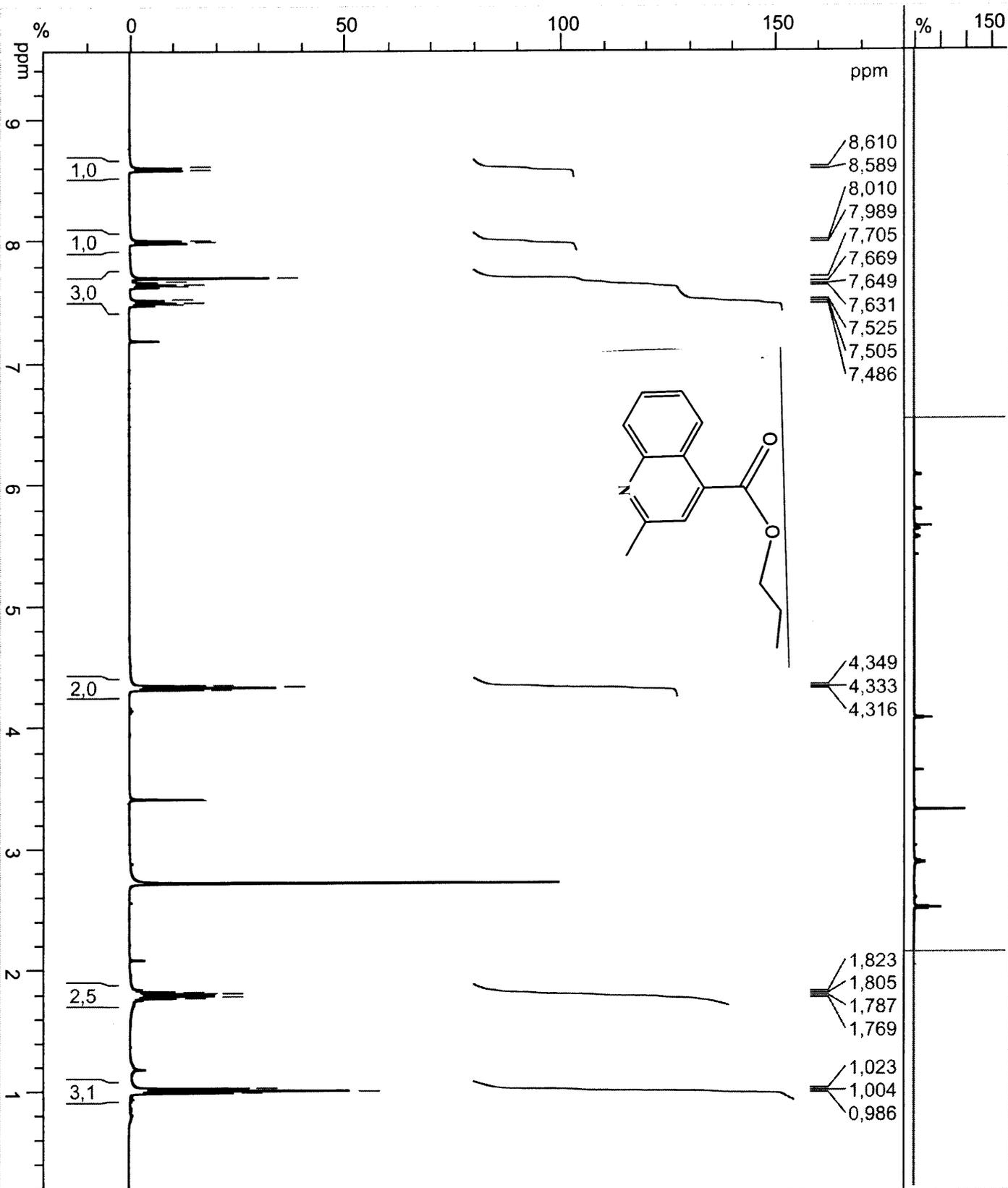
Spectro : BRUKER 400 MHz

Probe : 5 mm PABBO BB19F-1H/D Z-GRD Z1

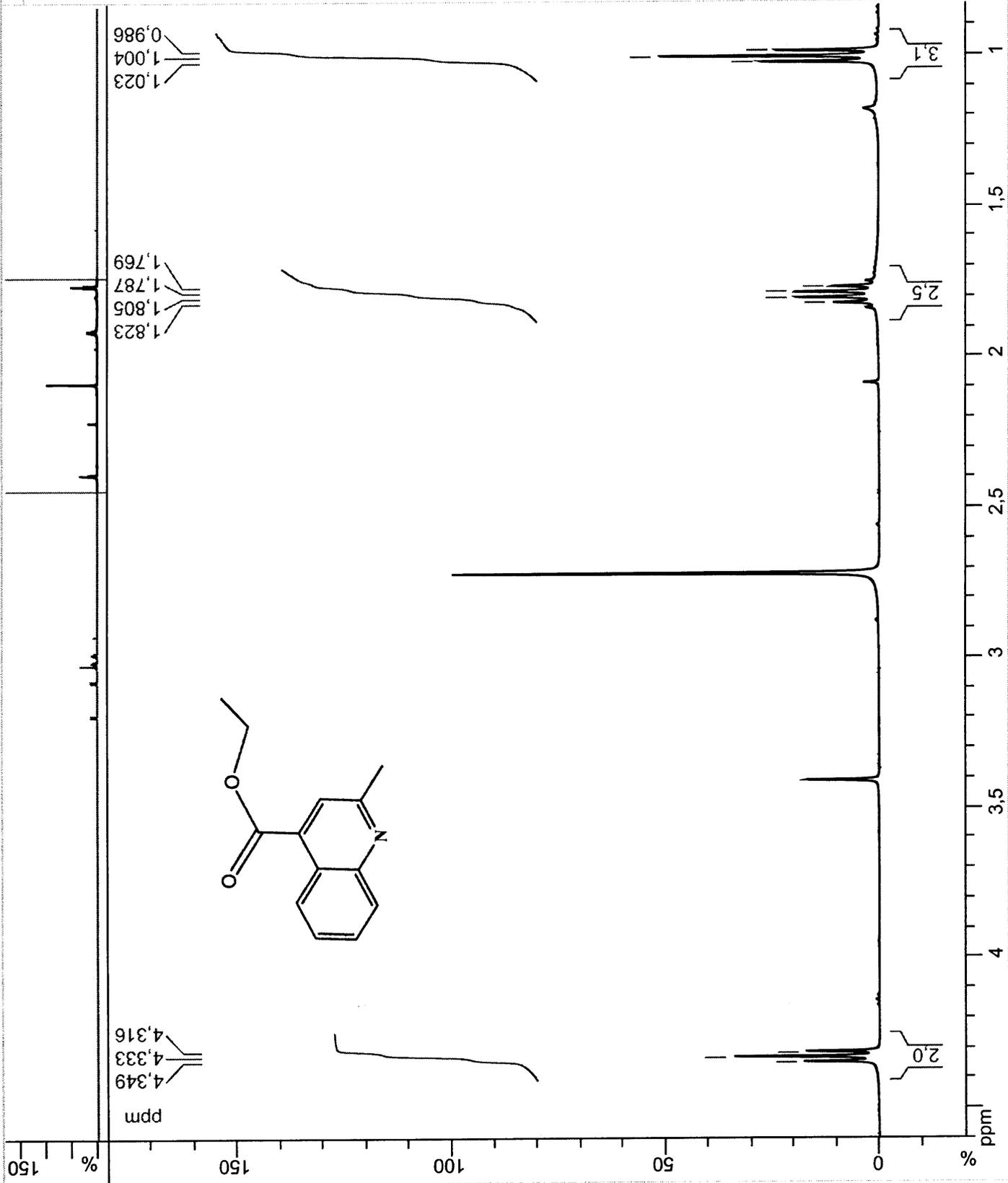
Date : Wed Jun 11 01:06:04 CEST 2014

Temperature : 300.0029 K

Solvent : CDCl3



BF135 10 (1D 1H) CDCI3 400MHZ



Parameters

BF135 10 (1D 1H)

F1:

- Size : 65536 points complex
- Spectral Width : 7978.7236 Hz
- Carrier Frequency : 399.75247 MHz
- Nucleus : 1H

Number of scans : 16

Type : 1D

Spectro : BRUKER 400 MHz

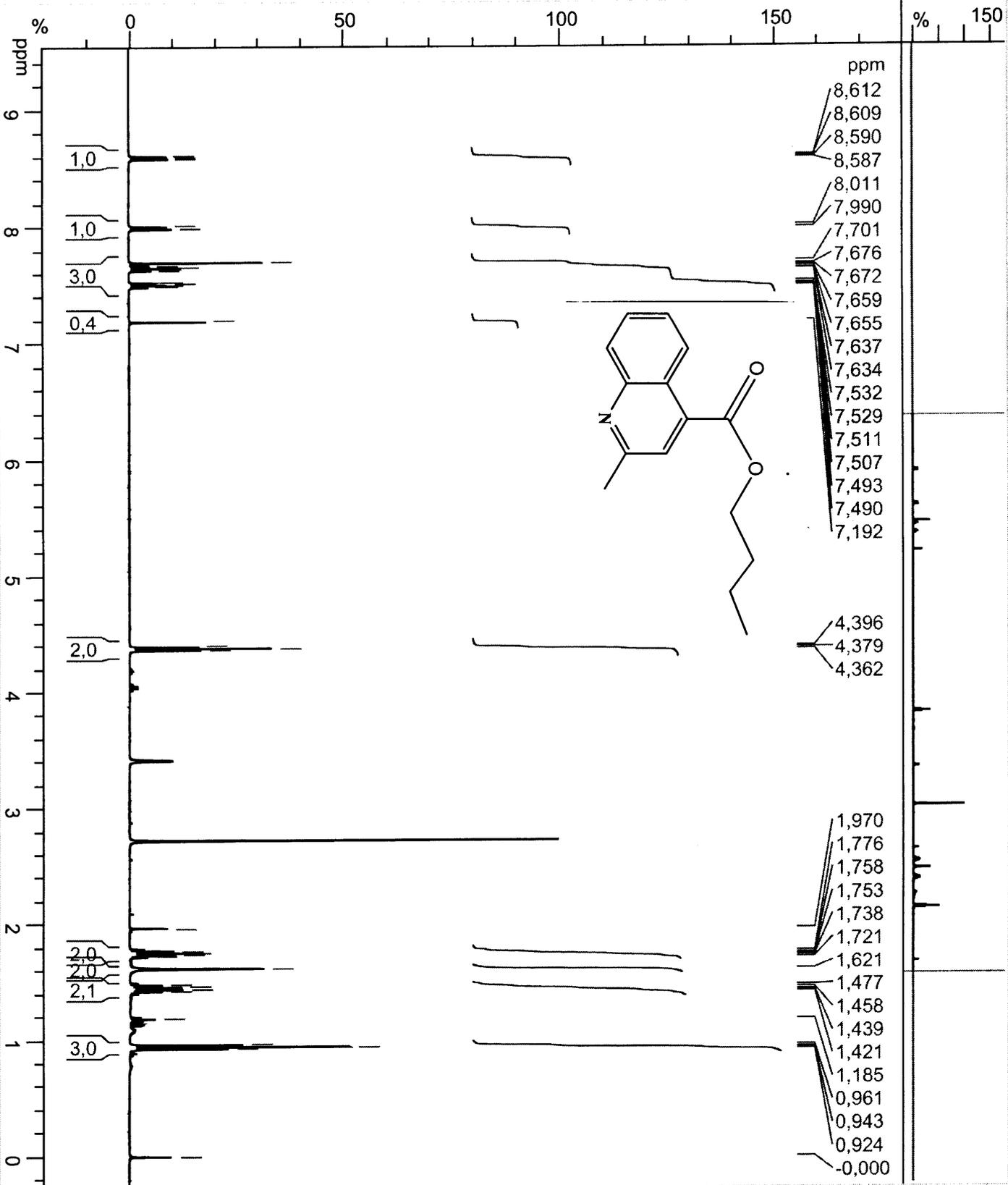
Probe : 5 mm PABBO BB/19F-1H/D Z-GRD Z1

Date : Wed Jun 11 01:06:04 CEST 2014

Temperature : 300.0029 K

Solvent : CDCl3

BF132 10 (1D 1H) CDCl3 400MHZ



Parameters

BF132 10 (1D 1H)

F1:

- Size : 65536 points complex
- Spectral Width : 7978.7236 Hz
- Carrier Frequency : 399.75247 MHz
- Nucleus : ¹H

Number of scans : 16

Type : 1D

Spectro : BRUKER 400 MHz

Probe : 5 mm PABBO BB/19F-1H/D Z-GRD Z1

Date : Wed Jun 11 01:26:45 CEST 2014

Temperature : 299.9994 K

Solvent : CDCl3

BF132 10 (1D 1H) CDCl3 400MHz

Parameters

BF132 10 (1D 1H)

F1 :

- Size : 65536 points complex
- Spectral Width : 7978.7236 Hz
- Carrier Frequency : 399.75247 MHz
- Nucleus : 1H

Number of scans : 16

Type : 1D

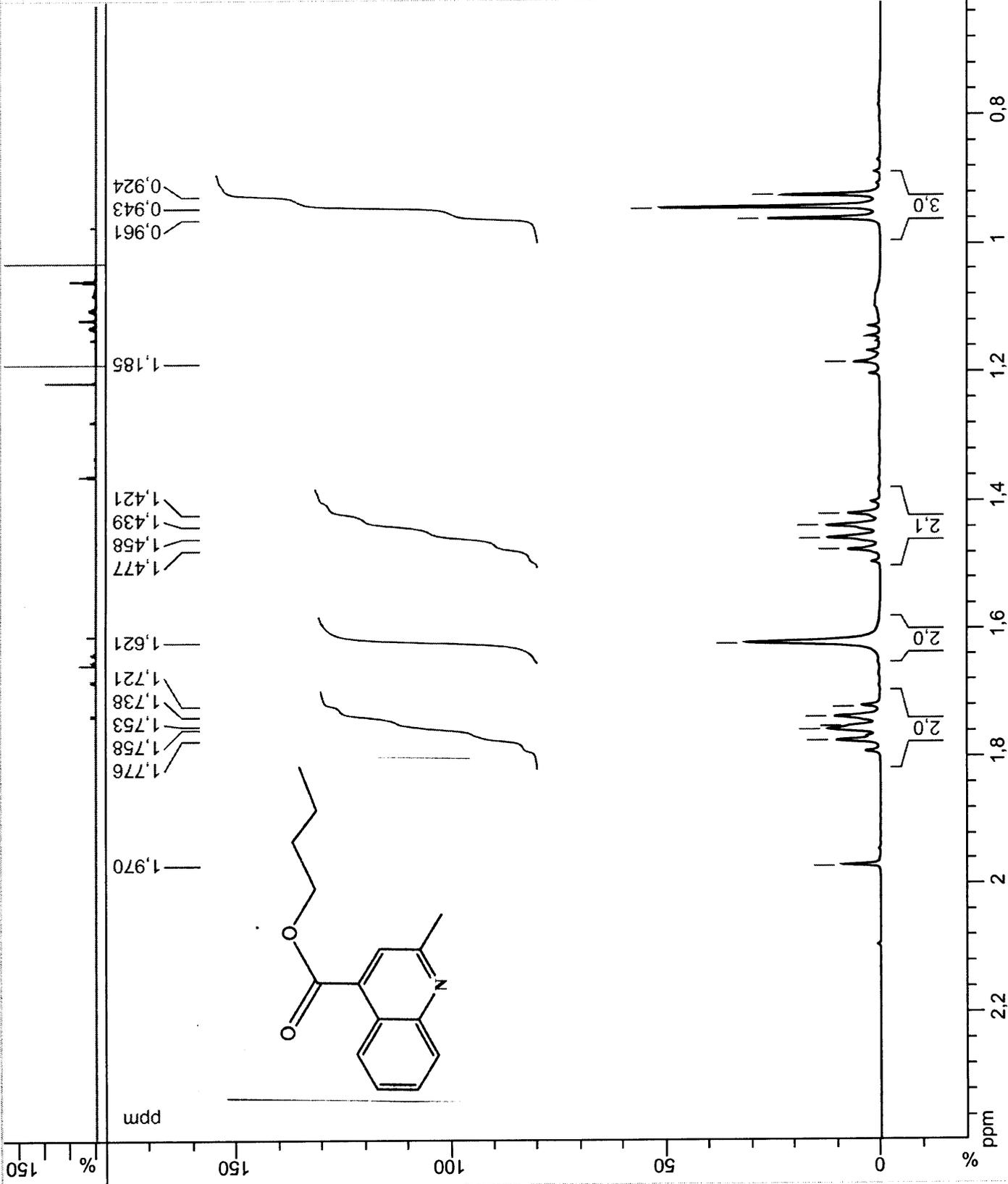
Spectro : BRUKER 400 MHz

Probe : 5 mm PABBO BB/19F-1H/D Z-GRD Z1

Date : Wed Jun 11 01:26:45 CEST 2014

Temperature : 299.9994 K

Solvent : CDCl3



Bibliographie

- [1] T. P. Forrest, G. A. Dauphinee, W. F. Miles, *Can. J. Chem.*, **1969**, 47, 2121.
- [2] W. Koning, *Ber. Ber. Chem.*, **1923**, 26B, 1853.
- [3] A. BOURAIYOU, synthèse d'hétérocycles quinoléiques à visée thérapeutique et d'analogues structuraux de produits naturels, thèse de doctorat, Université Mentouri-Constantine, 2009.
- [4] N. BELLOULA, synthèse et réactivité des dérivés de la quinoléine : préparation des isoxazoles et isoxazolines quinoléiques par des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires, Thèse de magister, université Mentouri-Constantine.
- [5] M. Conrad, C. Limpach, *Ber.* **1888**, 21, 523.
- [6] R. TAFER, Synthèse d'hétérocycles à intérêt biologique : Préparation des 3,4-dihydropyrimidinones quinoléiques et 4-aryl-1,4-dihydropyridines, Thèse de magister, université Mentouri-Constantine.
- [7] S. CHABANI, Synthèse d'azidoalcools et d'amines quinoléiques, Mémoire Présenté pour l'obtention du diplôme de Magister en Chimie, Université Hadj Lakhder Batna, 2008-2009.
- [8] Site web [www .scien-chimie.com](http://www.sciencchimie.com).
- [9] R. OUACHE, Synthèse de bromocétones quinoléiques précurseurs de Produits d'intérêt biologique, Mémoire de magister, Université Hadj Lakhder Batna, 2009/2010.
- [10] I. TOMASSOLI, Synthèse et évaluation de nouveaux dérivés quinoléiques impliqués dans les maladies neurodégénératives, thèse de doctorat, université de Franche-Cmté, 2010.
- [11] Z. H. Skraup, *Monatsh. Chem.*, **1880**, 316.
- [12] A. Combes, *Bull. Soc. Chem.* **1888**, 49, 89.
- [13] mémoire préparation des cyanohydrines silylées dérivées de quinoléine et leur utilisation pour la préparation d'aminoalcools ,
- [14] R. H. Manske, *Chemistry Reviews* 30(1942) 127.

Bibliographie

[15] M. Conrad, C. Limpach, *Ber.* **1888**, 21, 523.