

[Tapez le titre du document]

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mentouri de Constantine
Faculté des Sciences Exactes
Département de Chimie

Laboratoire de chimie moléculaire du contrôle de l'environnement et de mesures physico-chimiques

N° d'ordre :

Série :

Mémoire Présenté pour l'obtention du diplôme de

Magister en Chimie

Option : Cristallographie

Intitulé

**« Synthèse des dérivés de Benzoquinoléine et étude des
Caractérisations spectroscopiques et cristallographiques »**

Présenté par :

M^{lle} MOHAMEDI NACIRA

Devant le jury :

BOUAOUD.S.EDDINE	Professeur	Président
A. BOUCHOUL	Professeur	Examineur
K. DJABAR	Professeur	Examineur
A.BENBOUDIAF	Maître de conférence	Rapporteur

Soutenu le : 25/05/2010

DEDICACES

JE DÉDIE CE TRAVAIL À :

MES TRÈS CHERS PARENTS

À TOUS LES MEMBRES DE MA FAMILLE

TOUS MES PROFESSEURS

TOUS MES COLLÈGUES

ET MES AMIS

À TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

REMERCIEMENTS

Ce travail à été réalisé au laboratoire de Chimie Moléculaire, du Contrôle de l'Environnement et de Mesures Physico-chimiques à l'Université Mentouri de Constantine,

Mes remerciements. Vont avant tout, à DIEU pour la volonté, la santé et la patience qu'il ma donné durant toutes ces longues années d'études afin que je puisse arriver à ce stade.

Monsieur Le Professeur **S.E. BOUAOUD**, me fait un grand honneur d'accepter si gentiment de présider le Jury de cette Thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression sincère et permanente de mes vifs remerciements, ma profonde reconnaissance et l'expression distinguée de ma haute considération.

A Monsieur le Professeur **A. BENBOUDIAF**, mes sincères remerciements pour avoir accepté de diriger ce travail et d'être le Rapporteur, et qu'il me soit permet de le remercier et de lui exprimer ma profonde reconnaissance pour son aide constante au cours de ce travail, ses conseils et la confiance dont il a fait preuve à mon égard.

Ma profonde gratitude et ma reconnaissance les plus distinguée vont particulièrement à Monsieur le Professeur **A. BOUCHOUL**. Qui me fait un grand honneur d'avoir bien voulu accepter d'examiner ce travail. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression sincère de ma haute et respectueuse considération et de mes vifs remerciements.

Ma haute considération, ma profonde gratitude et mes remerciements les plus vifs et les plus distingués vont également à Monsieur le Professeur **K. DJEBBAR** Professeur à l'Université Mentouri de Constantine, qui m'honneur considérablement de sa présence au Jury en qualité d'Examineur.

Je ne saurai oublier de remercier Monsieur **A. BELLATAR** pour son aide et ses conseils

Je remercie **AHLEM, ASSAI, FATIMA, FATIHA HHADA. . KANZA** pour son aide et pour son encouragement

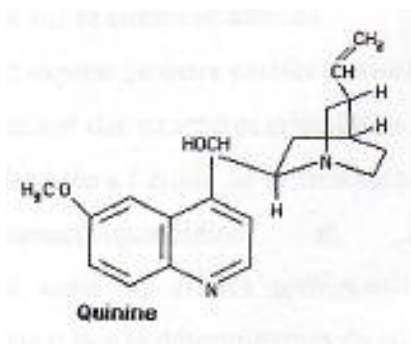
Je remercie M^{elle} A MERIEM . SOUHIELA

Introduction générale	05
CHAPITRE I	07
1-introduction	08
2-synthèses des dérivés de la quinoléine	09
a-Par la cyclisation de la chaîne latérale du noyau benzénique	09
b-par élargissement cyclique	14
3- réaction de la quinoléine	16
a- Addition sur l'atome d'azote	16
b- Substitution sur le carbone	17
c- Réaction avec les agents oxydants et réducteurs	19
d- Action des réactifs nucléophiles	20
e- Réaction des dérivés de la quinoléine préparés par la méthode Vilsmeier	21
4- intérêt biologique	23
CHAPITRE II	28
1-introduction	29
2-remarque structurales et physico- chimiques sur le composé intermédiaire	29
3-préparation du 2-chloroalkylbenzoquinoléine	38
4- schéma réactionnel	39
a- Préparation du 2-chloro-3-chlorométhyl benzo[h]quinoléine	41
b-préparation du 2-chloro-3-(2-chloroéthyl) benzo[h]quinoléine	43
5-conclusion	46
Partie expérimentale	47
a- Préparation des amides	48
b-préparation des dérivés de la benzo[h]quinoléine à partir des amides	50
CHAPITRE III	52
1-introduction	53
2- remarque chimique sur le composé intermédiaire	53
3- schéma réactionnel	59
4- préparation du benzo[h]quinoléine	60
a- Préparation 2- propyl-3- carboethoxybenzo[h] quinoléine	62
b-Préparation de 2- méthyl -3- carbométhoxybenzo[h] quinoléine	69
c- préparation du 3-naphtyl bi 1.8-N (éthyle crotonate)	71
5-conclusion	73
Partie expérimentale	74
a- -préparation de dérivés d'énamines	75
b-préparation des dérivés benzo[h]quinoléine à partir des énamines	76
CHAPITRE IV	78
1-Introduction	79
2- étude de 2-chloro-3-chlorométhyl benzo[h]quinoléine	79
a -description de la structure et discussion	86
3- étude de 2-chloro-3-(2-chloroéthyl benzo[h]quinoléine	89
b-description de la structure et discussion	97
4- étude structurale par diffraction R-X de C ₁₇ H ₁₅ NO ₂	99
a- Introduction	99
b- Etude confirmation structurale par DRX	100
5- interprétation par R-X	105
Conclusion générale	104
Annexe 1	109
Annexe 2	119

Introduction Générale

Depuis les débuts de la recherche pharmaceutique, les produits d'origine naturelle ont été pour les chimistes une source d'inspiration pour la création de nouvelles molécules bioactives. Ils ont été ainsi avec les alcaloïdes du quinquina dont le principal représentant est la quinine. Ce produit est à l'origine de toute une autre série de composés anti-malariques [1].

La quinine, $C_{20}H_{24}O_2N_2$ (poids moléculaire 324,4 g/mol), est découverte en 1820 par deux pharmaciens français, J. Pelletier et J. B. Caventou, c'est l'un des premiers alcaloïdes isolés [2]. Elle est en tête des alcaloïdes par sa consommation mondiale qui est des plusieurs centaines de tonnes par an. La découverte des propriétés de la quinine devait avoir de grands retentissements. En effet la quinine est un toxique protoplasmique, efficace surtout sur les éléments cellulaires peu différenciés (amibes, levures, psalmodies). Elle possède un noyau quinoléique, relié par une fonction alcool secondaire à un noyau quinuclidique portant une chaîne vinyle. Ceci lui confère des propriétés anti-malariques et rend particulièrement intéressant ses applications médicales à l'échelle internationale [3].



Après la découverte de la quinoléine par **Runge** en 1834 [4-5], les travaux orientés vers la synthèse de ses dérivés ont été largement développés. Les chercheurs se sont intéressés à son activité biologique, en premier pas, c'est l'extraction des substances naturelles [6].

Notre laboratoire a développé depuis quelque année, un axe de recherche consacré principalement à la synthèse de nouvelles molécules de noyau quinoléine, et au comportement de certains de ces composés vis-à-vis de nouvelles réactions, dans le but d'obtenir de nouveaux produits potentiellement actifs sur le plan thérapeutique et biologique.

Sur le plan de la synthèse, notre objectif est d'exploiter certaines réactions pour réaliser une série de dérivés de la benzoquinoléine en utilisant la méthode de **Vilsmeier**. Partant des dérivés synthétisés, on va essayer de compléter notre objectif par une étude spectroscopique. Cette étude nous permettra de déterminer leurs structures, et par conséquent, mettre en évidence la présence de produits originaux comparés à ceux déjà existants en littérature.

Notre travail se divise en quatre chapitres. Nous exposons, dans le premier lieu, les différentes voies de synthèse, ainsi que les grandes réactions qui caractérisent ces dérivés.

Le deuxième chapitre est consacré à la synthèse des deux dérivés de la benzo[h]quinoléine à partir des amides et leur étude spectroscopique par l'infrarouge (IR), la R.M.N.¹H et la R.M.N.¹³C, pour avoir une idée préliminaire sur le composé attendu.

Le troisième chapitre est consacré à la synthèse des dérivés de la benzo[h]quinoléine à partir des enamines et leur étude spectroscopique par l'infrarouge (IR), la R.M.N.¹H et la R.M.N.¹³C, masse pour confirmer les structures des composés attendus.

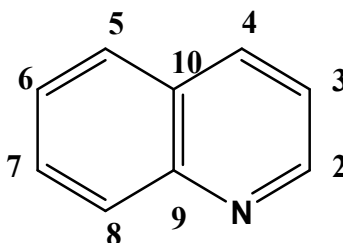
Le quatrième chapitre c'est une étude cristallographique

CHAPITRE I

LA QUINOLEINE ET SES DERIVES

1-Introduction

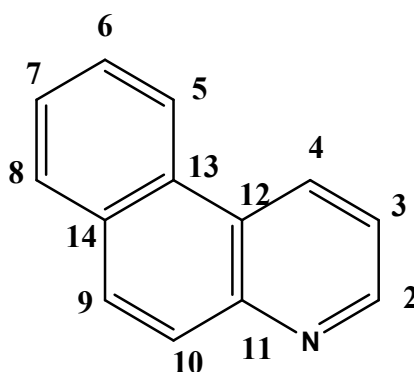
La quinoléine / Benzoquinoléine [7-8] Benzopyridine [9-10] ou azanaphtalène [11] est décrite comme étant une base hétérocyclique ayant une formule brute C_9H_7N . Elle résulte de la jonction d'un noyau benzénique et d'un noyau pyridique.



1

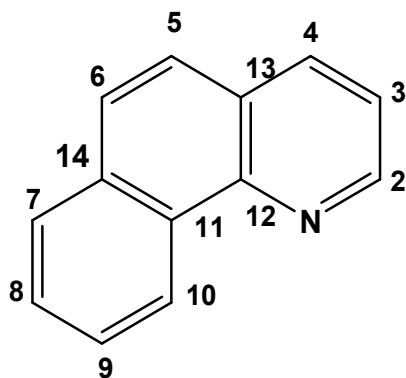
Alors que la benzoquinoléine ou la naphtopyridine (naphtoquinoléine) [12] est un nom donné à deux isomères α et β de formule brute $C_{13}H_9N$, ce composé résulte par d'un noyau de pyridine avec un un noyau naphthalène..

-Le premier isomère est le 13 -14benzoquinoléine (**benzo[f]quinoléine**)



2

Le deuxième isomère est le : 14-11 Benzoquinoléine (**Benzo[h] quinoléine**).



3

Depuis la découverte de la quinoléine, par Runge en 1834, et la connaissance de l'activité biologique de ses dérivés, les chimistes ne cessent pas de les synthétiser au niveau des laboratoires à partir des végétaux.

2. - Synthèse des dérivés de la quinoléine [13-14]

Depuis sa découverte par Runge en 1834 [4-5], la quinoléine et ses dérivés n'ont pas cessé d'être l'intérêt de plusieurs chercheurs. Ils sont intéressés par son activité biologique, son extraction à partir des substances naturelles et à sa synthèse [6]. La synthèse de la quinoléine s'effectue selon deux méthodes différentes:

a- Par la cyclisation de la chaîne latérale du noyau benzénique.

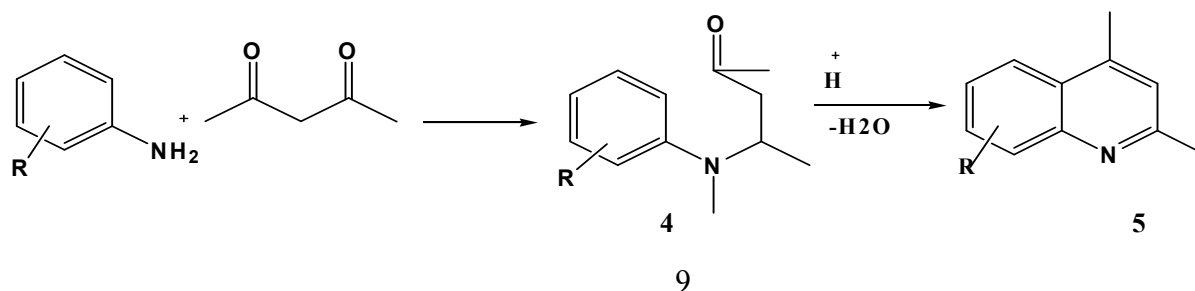
b- Par l'élargissement cyclique du cycle

a. - La synthèse cyclique

Quatre voies de synthèse basée sur l'aniline permettent d'obtenir la quinoléine

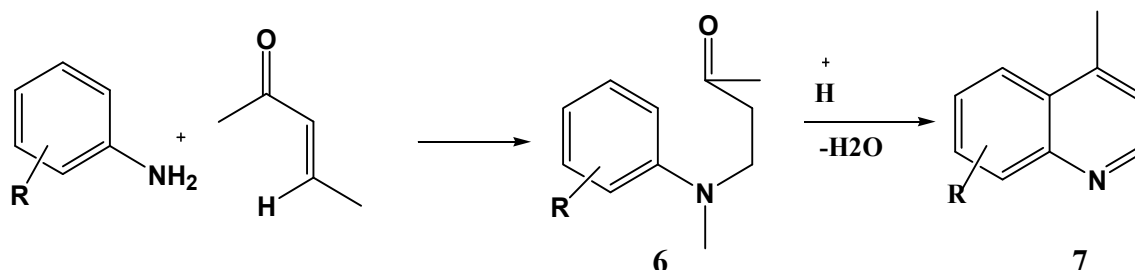
a.I. - A partir des composés 1,3 carbonylés [15]

La réaction de l'aniline avec les composés 1,3 carbonylés conduit à un composé intermédiaire (4), qui se cyclise dans un milieu acide pour aboutir au composé (5) suivant le schéma (1).



a.2. - A partir des composés carbonylés α,β insaturés [3]

L'aniline réagit avec les composés carbonylés α, β , insaturés en présence d'un agent oxydant pour donner des quinoléines correspondantes(7) suivant le schéma (2) :



SCHEMA:2

Les amines, substituées par des groupements électrodonneurs en position méta par rapport à la fonction amine, donnent des dérivés de la quinoléine substituée en position -7, Par contre, les amines .substituées par des groupements électroattracteurs, dans la même position (méta), donnent des dérivés de la quinoléine substituée en position -5.

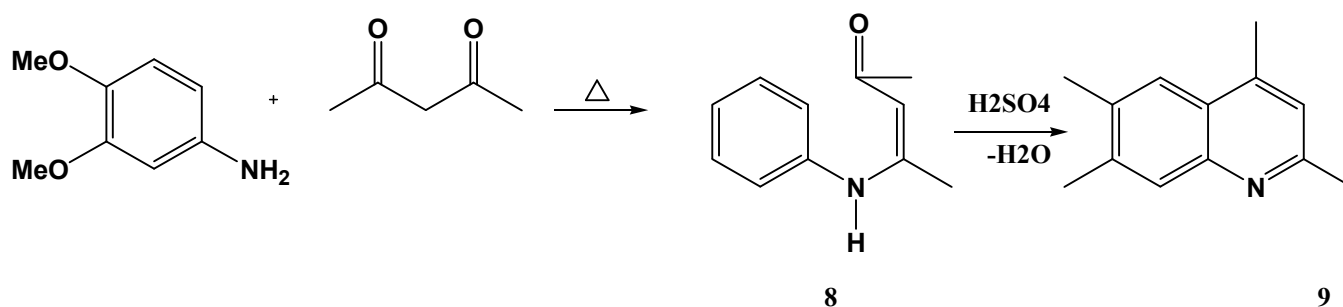
a.3. Les amines portant des groupements aryles dans la position ortho réagissent avec les cétones pour donner directement des quinoléines soit:

- A partir d'amines d'aryle et de composé 1,3di carbonylés •

Par exemple la synthèse suivante

*** La synthèse de Combs [15] :**

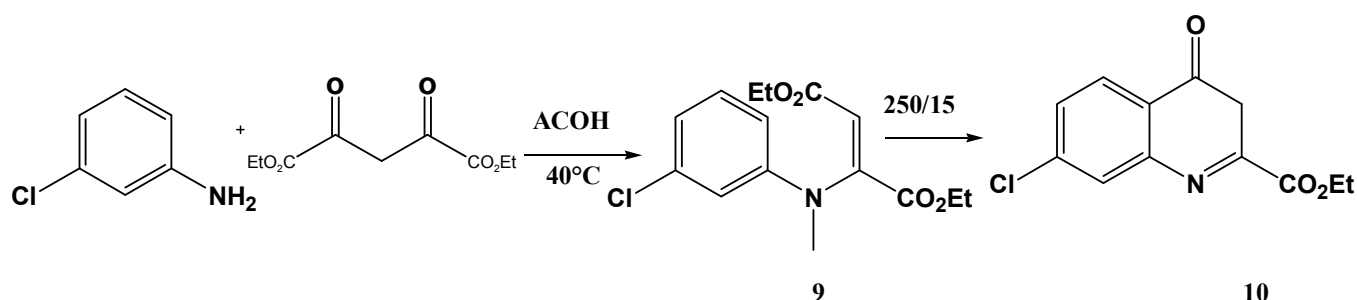
Les composés 1,3 dicarbonylés se condensent avec les amines d'aryle pour donner des énamines (8) avec de bons rendements, Ces derniers se cyclisent, ensuite, dans un milieu acide pour conduire au composé (9)



SCHEMA :3

• La synthèse de Conard-Limpach-Knorr [16-17] :

L'interaction entre l'aniline et les β céto-esters donne des quinoléines correspondantes (10).

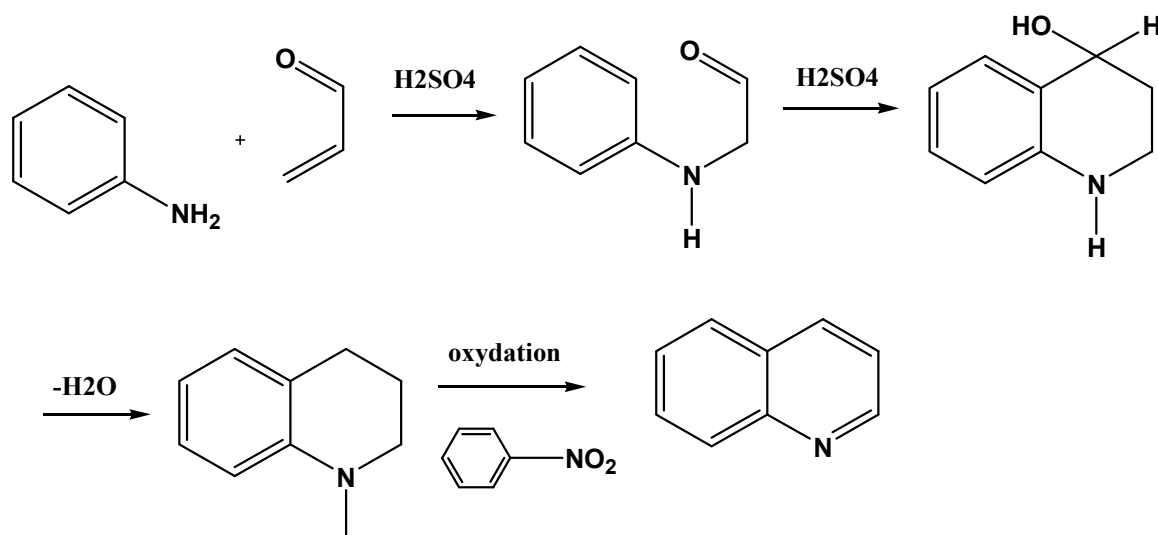


SCHEMA : 4

- *A partir des aryles amines et des composés carbonylés α , β -insaturés*

• La synthèse de Skraup [3] :

On peut obtenir la quinoléine en chauffant un mélange d'aniline et du glycérol en présence d'un agent moyennement oxydant en milieu acide. L'élimination d'une molécule d'eau du glycérol forme l'acroléine (10) qui réagit avec l'aniline pour former un composé intermédiaire qui se cyclise dans un milieu acide pour donner le 1,2 -dihydro quinoléine (11). L'oxydation de ce dernier conduit à la quinoléine.



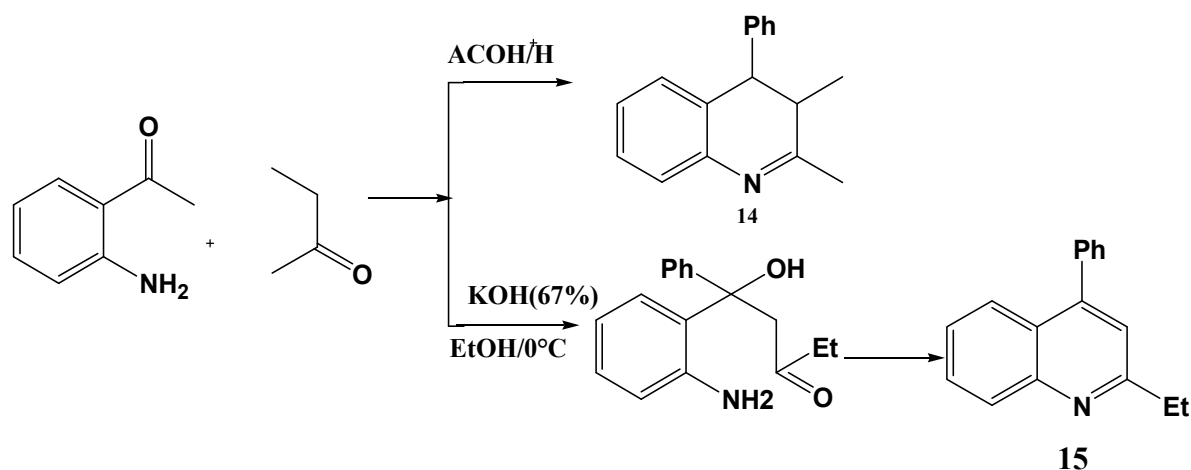
SCHEMA :5

La synthèse de Skraup est considérée comme meilleur moyen pour synthétiser des quinoléines non substituées sur l'hétérocycle.

- A partir d'ortho-acyle amine et de composé carbonylé

• La synthèse de Friedlander [18] :

Les anilines substituées en position ortho se condensent avec les cétones et les aldéhydes par la fonction acyle dans un milieu basique ou acide pour donner des quinoléines.



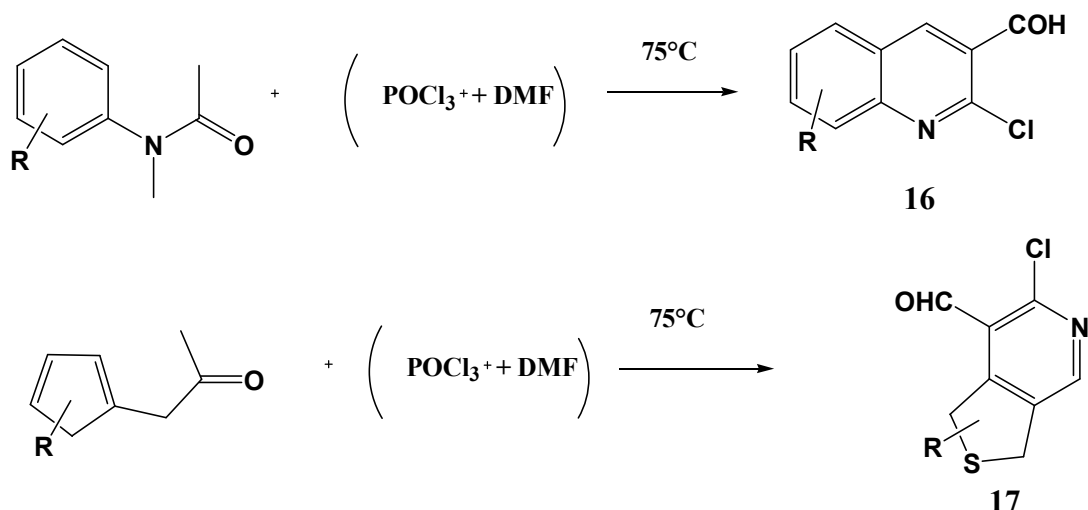
SCHEMA : 6

a.4. - La synthèse des quinoléines par la méthode de Vilsmeier

- A partir des anilides [19- 20]

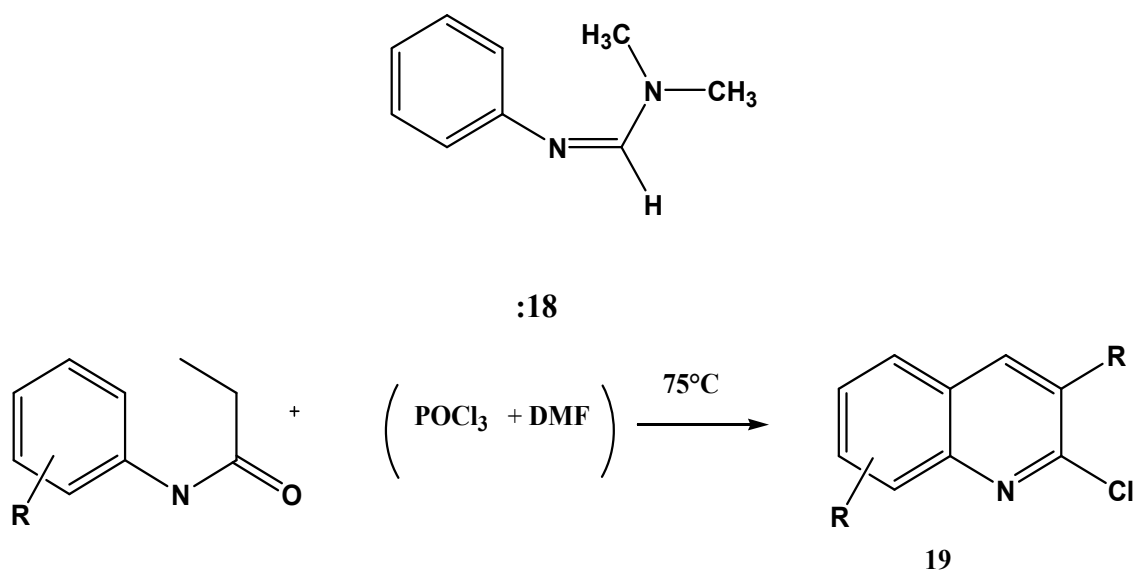
Depuis 1977, O-Meth-cohn et coll. ont mis au point une nouvelle technique de cyclisation des amides à partir du complexe de Vilsmeier. Ce complexe est préparé à partir de 7 moles de POCl_3 et 3 moles de DMF à froid et sous agitation pendant 30 minutes. Ensuite, on ajoute au mélange 1 mole d'acetanilide ; le tout est chauffé à 75°C pendant deux heures environ.

Cette réaction donne le 3-formyl quinoléine [21-22] (16) ou le 3- formol thino pyridine (17) (Schéma 7).



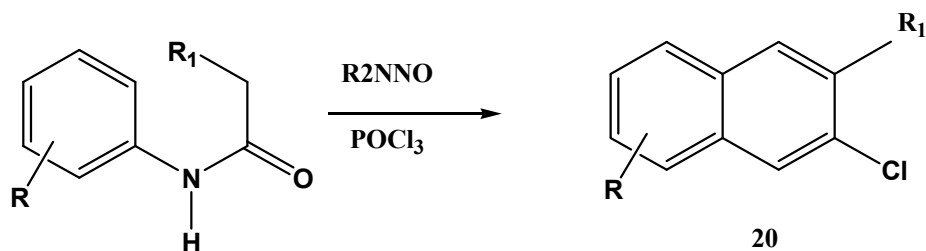
SCHEMA : 7

Dans le cas où le noyau aromatique des anilides serait non activé, on obtiendrait le formamidine (17) à la place des composés (18) et (19). la cyclisation ne se produit pas. Si on réduit le DMF de 3 à 1.5moles, gardant 7 moles de POCl_3 , on obtiendra 2-chloro-3.7-substitué quinoléine [23].



SHEMA : 8

En remplaçant le complexe de Vilsmeier par le N-nitro dialkyl amine, on obtiendrait dans les mêmes conditions, des quinoqualinates (20), mais avec un rendement faible.



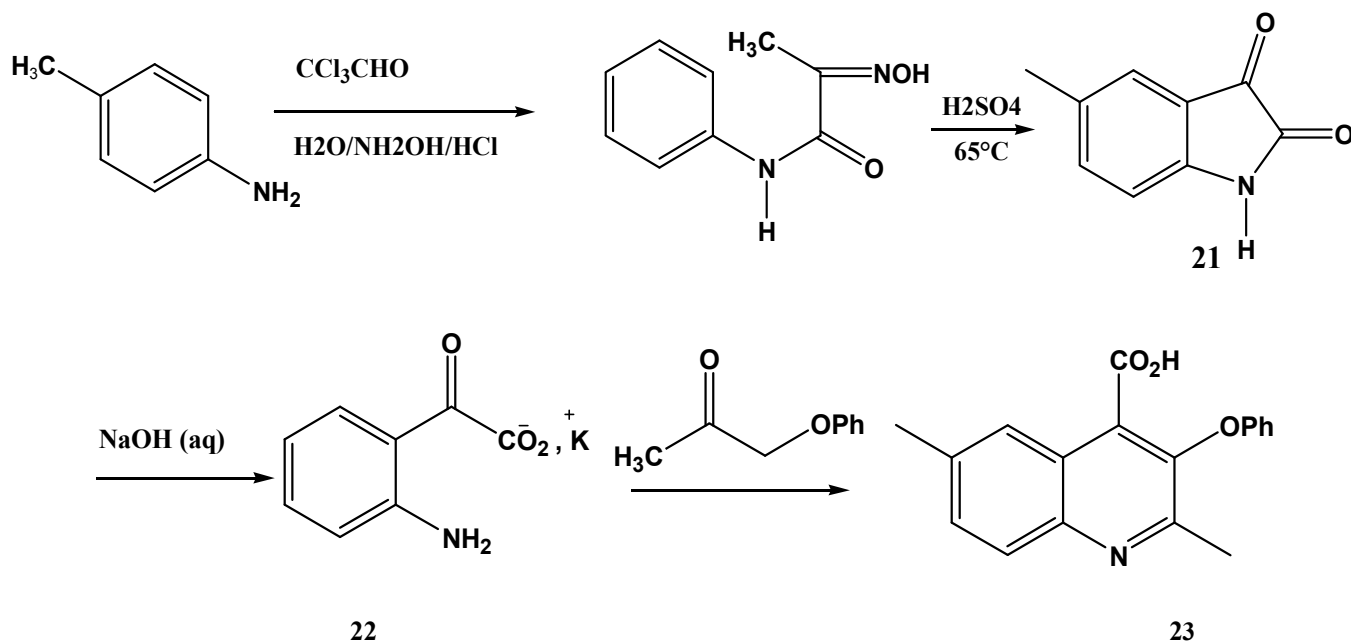
SCHEMA : 9

b. - Par élargissement cyclique [23]

- A partir de l'isatine

- La synthèse de Pfitzinger [24]

• Dans cette réaction on utilise l'isatine (20) qu'on peut préparer facilement. L'ouverture du cycle de l'isatine par une base donne l'anion ortho-amino phényl glucoscalate (21) qui se condense avec une cétone pour donner des composés quinoléniques substitués (22).



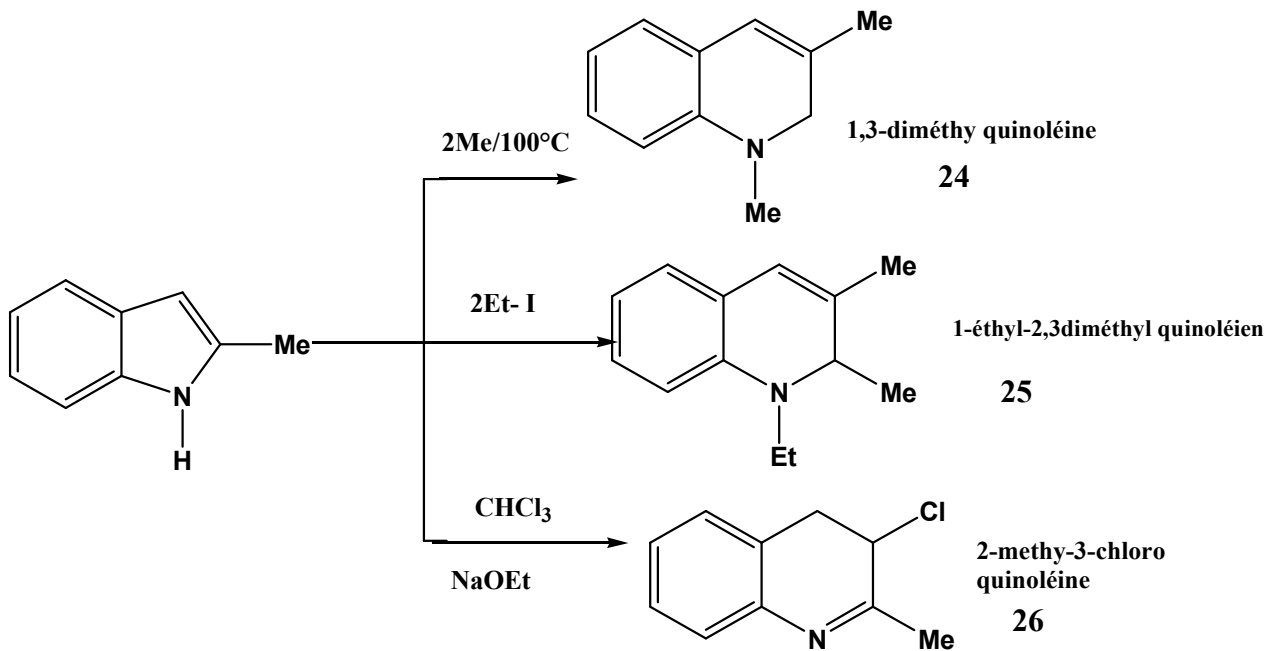
SCHEMA : 10

b.2. - A partir de l'indole

La préparation des dérivés de la quinoléine à partir des dérivés de l'indole par un élargissement de son hétérocycle se fait par l'utilisation .

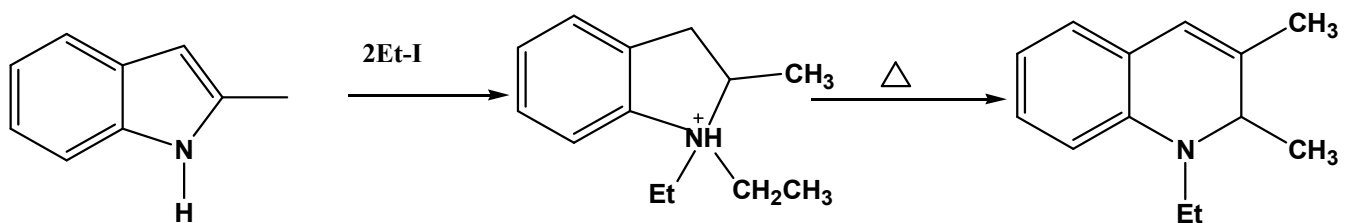
-les chlorures d'alkyles [25] pour obtenir les composés (24) et (25) .

-l'éthoxyde de sodium [26] et le chloroforme pour obtenir le composé (26).



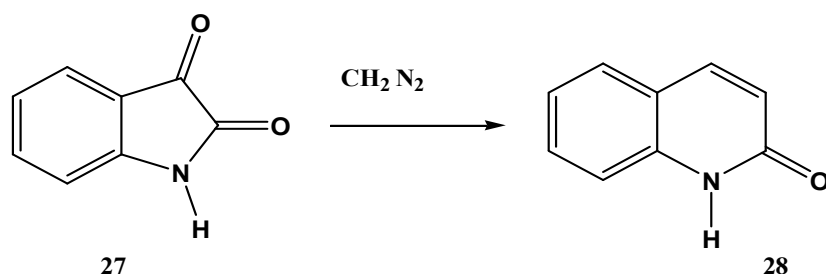
SHEMA :11

La formation des composés (23) et (24) peut s'expliquer par l'élargissement cyclique qui provient des sels quaternaires [23]



SCHEMA : 12

Le traitement de l'isatine (27) par le diazométhane [27] est une réaction sélective, dans le cas des quinoléines, pour former le dérivé quinolone (28) avec perte d'une molécule d'azote

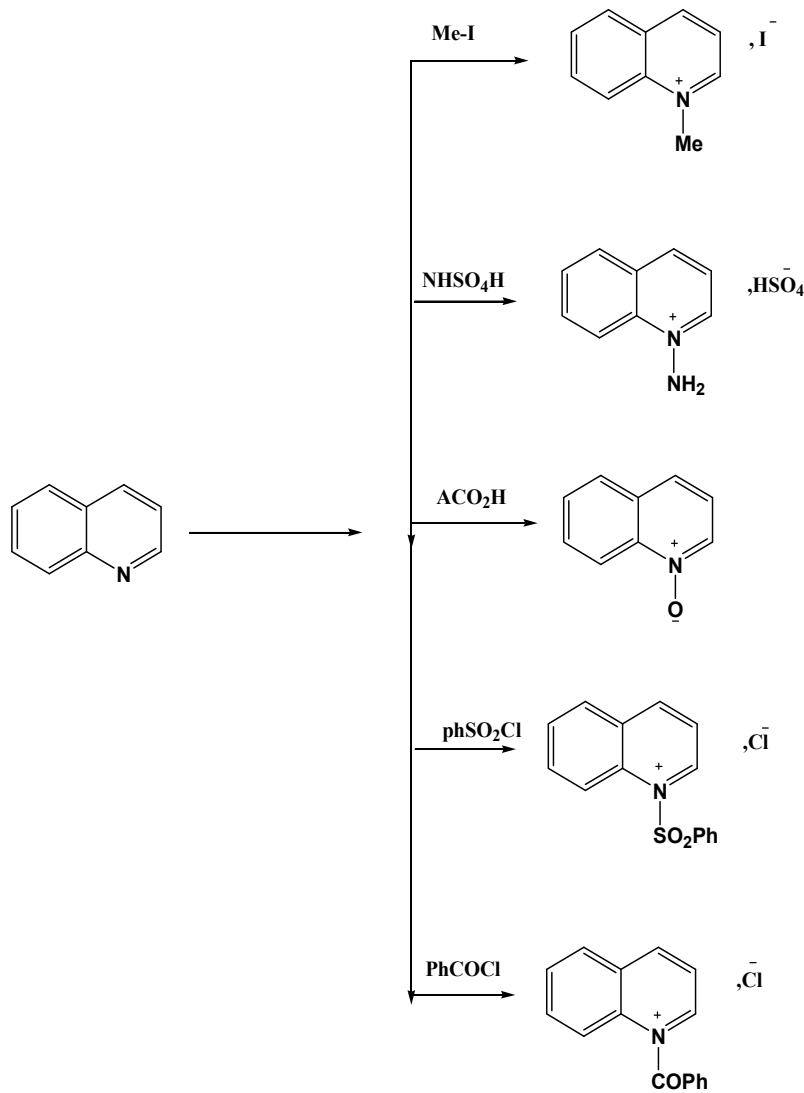


SCHEMA : 13

3. - Réactions de la quinoléine

a. - Addition sur l'atome d'azote [28-29]

Vue la basicité de la pyridine et de la quinoléine, qui sont très voisines, toutes les additions électrophiles valables pour la pyridine sont aussi valable pour la quinoléine



SCHEMA:14

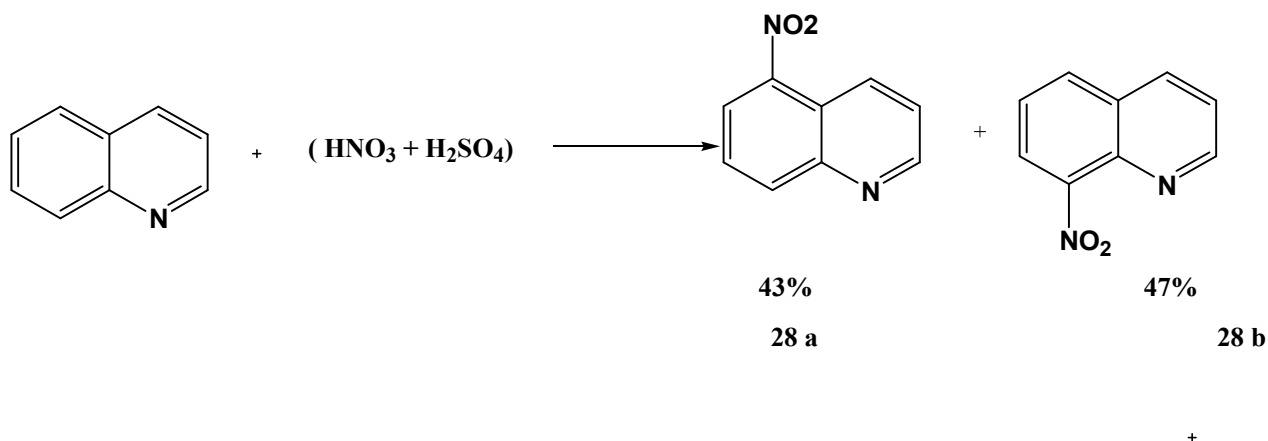
b. - Substitution sur le carbone [3]

La substitution électrophile pour les quinoléines se produit sur le noyau benzénique.

b.I. - La nitration

La nitration du noyau benzénique se fait par un mélange d'acide nitrique et sulfurique concentrés à 0°C. Dans ces conditions, il a été démontré que l'agent de nitration est l'ion nitronium NO_2^+ qui attaque le noyau benzénique pour donner un mélange de 5 et 8-nitro

quinoléine avec de bons rendements.



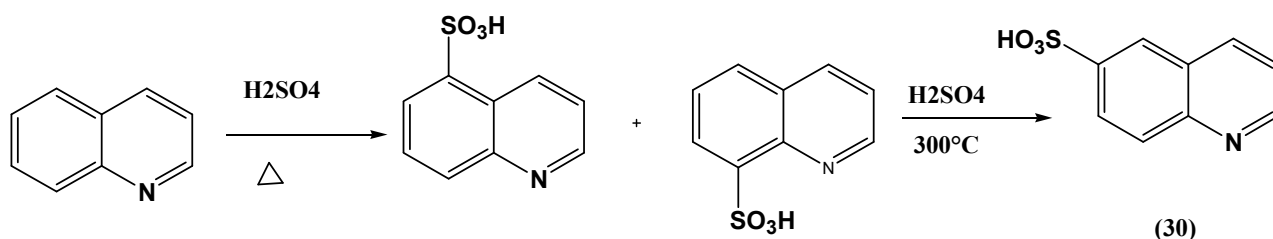
SCHEMA: 15

b.2. - la sulfonation

La sulfonation des hydrocarbures aromatiques s'effectue selon le mécanisme de la substitution électrophile de second ordre SE₂.

Pour les quinoléines, leur sulfonation donne les 8- acide sulfonique (29) quinoléine et des petites quantités du 5- acide sulfonique quinoléine.

Un réarrangement se produit par un chauffage pour donner un nouveau isomère qui est le 6- acide sulfonique quinoléine.

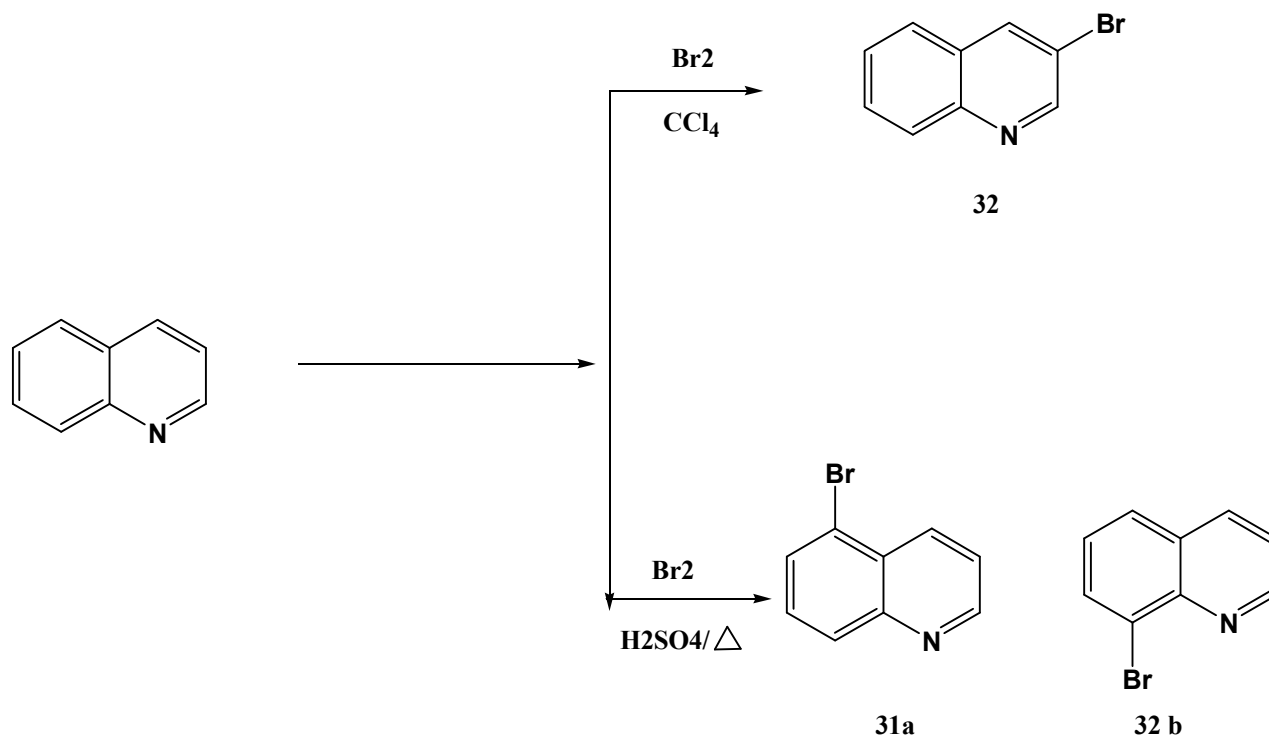


SHEMA : 16

b.3. - L'halogénéation [4]

La quinoléine traitée avec du brome en présence du sulfate d'argent dans un milieu acide, donne un mélange de deux isomères: le 5 et le 8- bromo quinoléine (31a), (31b) avec des rendements assez élevés.

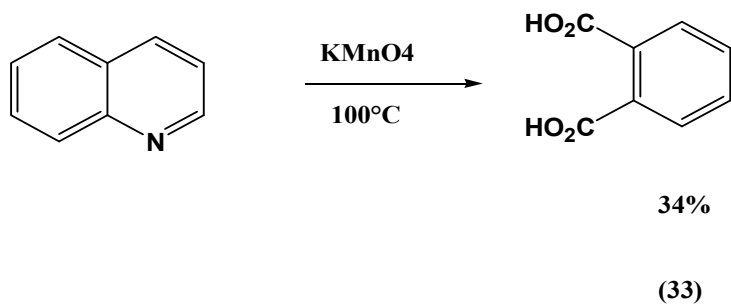
Par contre, la bromation dans le CCl₄, en présence de la pyridine, donne le 3- bromo quinoléine (32) avec un bon rendement.



SCHEMA :17

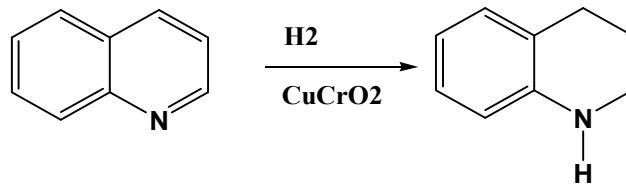
c. - Réaction avec les agents oxydants et réducteurs

Les oxydants moyens ou faibles réagissent faiblement avec la quinoléine, alors que le KMnO_4 (oxydant fort) n'attaque que le noyau benzénique pour former le 2,3 -di. carboxylique acide pyridine [3



SCHEMA : 18

Le noyau benzénique résiste à la réduction, par contre le noyau pyridique est plus facile à réduire en donnant le tétra hydro quinoléine (34) avec de bons rendements.



T.H.Q/ 95%

34

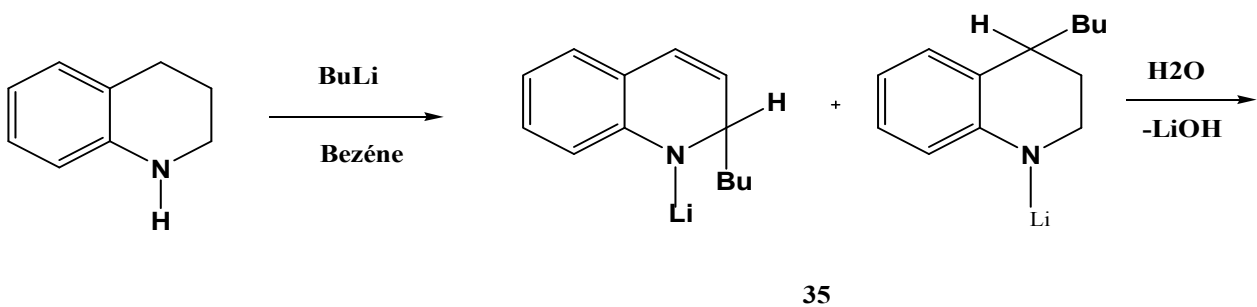
SCHEMA: 19

d. - Action des réactifs nucléophiles

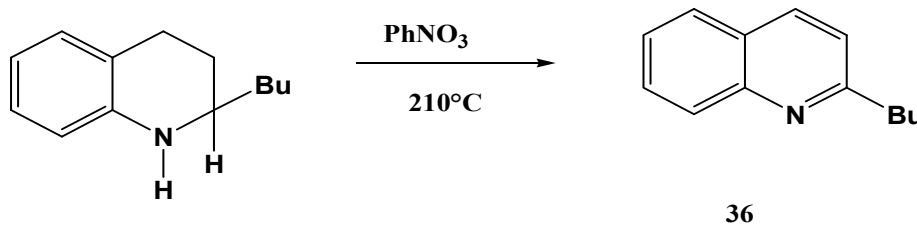
La substitution nucléophile se passe seulement avec les nucléophiles très forts sur 1 'hétérocycle [23].

d.1. -l'alkylation et l'acylation

Les meilleures et les plus simples réactions étudiées, en ce domaine, sont celles des alkyles et des aryles de lithium. En général, elles donnent une addition sur le carbone (2) et une légère addition sur le carbone (4).



35



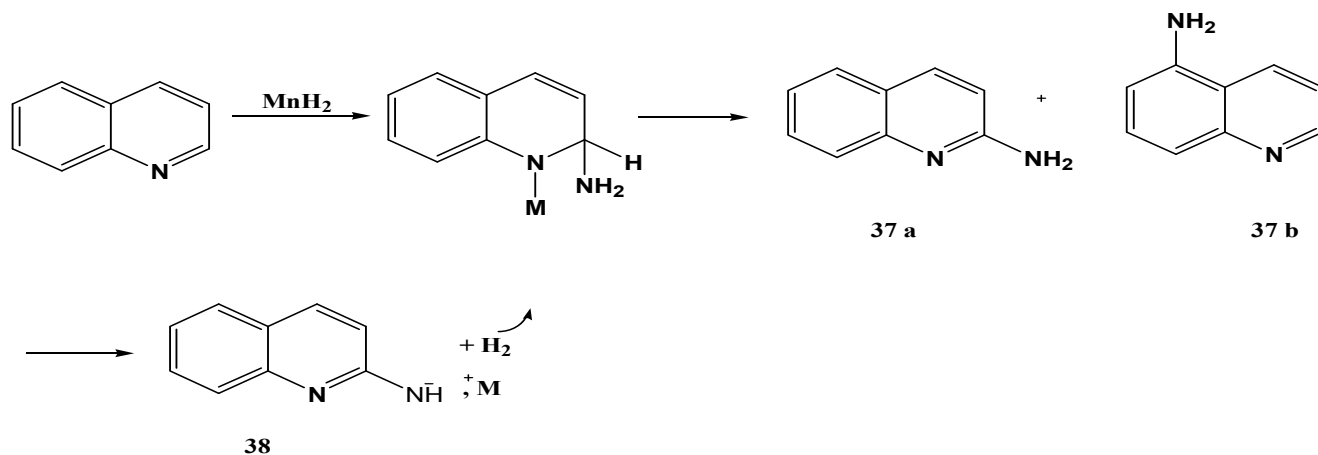
36

SCHEMA:20

d.2. - L'amination

La réaction avec l'anion de l'amide se produit à température ambiante pour donner un produit majoritaire de la substitution sur le carbone (2). La nature de l'anion influe sur le rendement de

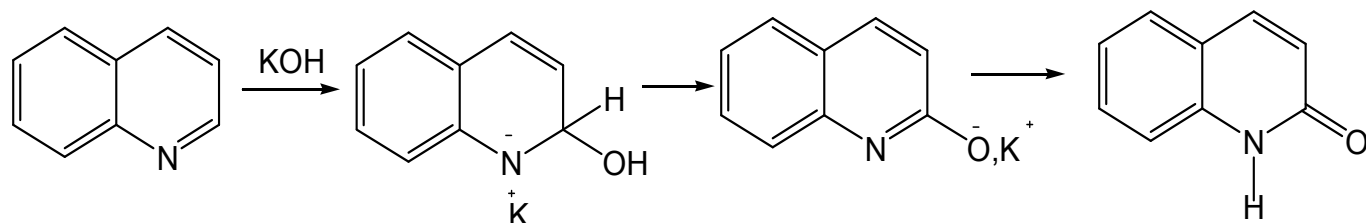
l'amination. Elle donne 80% du 2-amino quinoléine en utilisant l'amide de baryum dissout dans l'ammoniaque à 20°C et 40% du même composé on utilisant l'amide de sodium dissout dans le xylène à 100°C Dans ce dernier cas, l'isomère compétitif est le 4-amino quinoléine [4.



SCHEMA: 21

d.3-L'hydrolyse

En chauffant la quinoléine avec le KOH, on obtient le 2-quinolone (39) avec un dégagement de



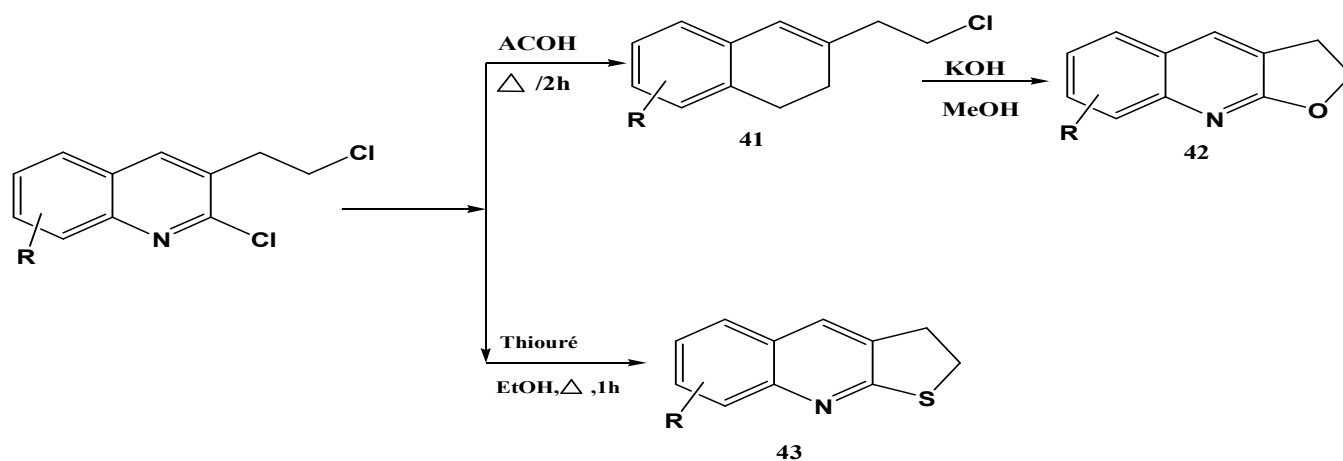
SCHEMA:22

e. - Réactions des dérivés de la quinoléine préparés par la méthode de Vilsmeier

- Définition de la méthode :

La réaction de Vilsmeier est une formulation de composés aromatiques ou hétérocycliques par addition du N, N- Diméthylformamide (DMF) sur l'oxychlorure de phosphore pour donner un ion chloronium, qui joue le rôle d'électrophile réactif

En chauffant le composé (40) dans l'acide acétique pendant deux heures, on obtient le composé (41) qui réagit, à son tour, avec un mélange de potasse/alcool (10%) pendant deux heures pour donner le fero quinoléine. Le composé (40) peut aussi réagir à chaud avec la thiourée [30] pour donner la thioquinoléine.



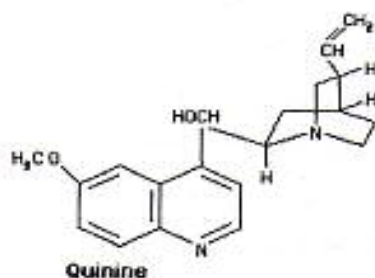
SCHEMA : 23

4- Intérêt biologique

De nombreux dérivés quinoléine, naturels ou synthétiques on possèdent des propriétés biologique intéressants, dans les domaines pharmaceutique [31]vétérinaire et agrochimique [32],ou thérapeutique [33],

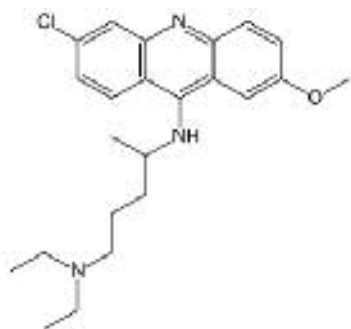
En 1820, P .Pellier et J .Caven[34], ont découvert la quinine qui est ,le principal alcaloïde extrait de l'écorce de cinquina ,(Arbuste du Pérou) .Depuis lors ,la quinine a été longtemps utilisée comme fébrifuge et dans le traitement du paludisme .Elle reste ,jusqu' à aujourd'hui l'un des antipaludéens les plus utilisés dans le monde

La quinine(1), la meilleur remède connu contre le malaria[35], ,est obtenue à partir de l'écorce de la racine séchée de cinchona .Elle est également utilise dans le traitement de certaines maladies cardiaques ,car elle régularise la circulation sanguine coronarienne ,et aussi dans le traitement de certaine maladies relatives aux muscles cardiaques en 1833 ,Henry et Delondre .ont découvrent la quinidine(1),l'isomère optique de la quinine ,qui possède les même propriétés pharmacologique que ce dernier Elle appartient à la première classe de la famille des anti arythmiques [36],

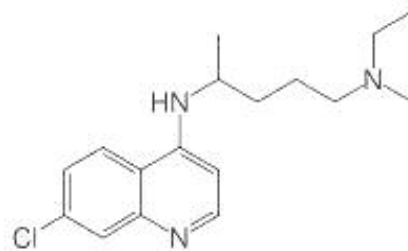


1 : quinine

Plusieurs anti malariques ont été effectivement trouves, comme **la chloroquine (2)**, la **primaquin (3)****La chloroquine** : est un antipaludique de la famille des la famille des amino-4- quinoléines. la quinine c'est le traitement qui a été le plus employé en préventif comme curatif contre le paludisme Découverte en1940, c'est le premier anti malaria



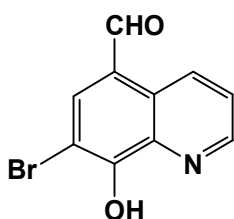
Chloroquine



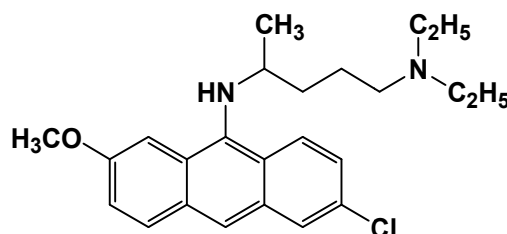
primaquin

La **mépacrine**(4) : est autre médicament très efficaces contre la malaria malgré ses effets secondaires :nausée ,couleur jaune de la peau [37] .

La **broxyquinoléine** (5) :a été préparé par la bromation du 5-formyl -8-quinlinol, utilisée comme antiseptique [38],



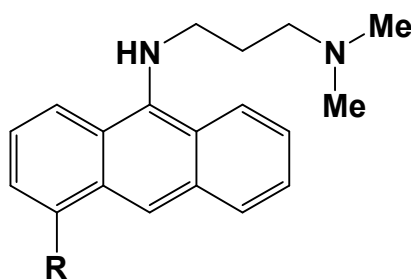
5



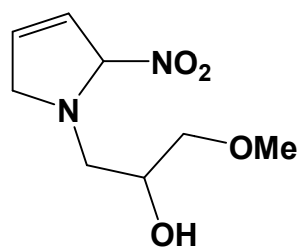
4

La **Nitracrine** [39], (6) :ou le 9-[[3-(diméthylamino)propyl] amino] -1-nitrocidine et son analogue méthoxylé ont des propriétés cytotoxiques sélectives vis-à-vis des cellules hypoxiques des tumeurs solides in vitro in vivo La nitracrine et 100 000 fois plus forte que

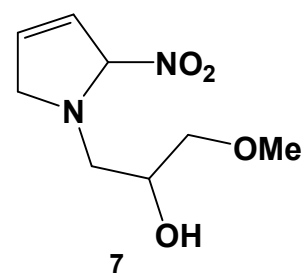
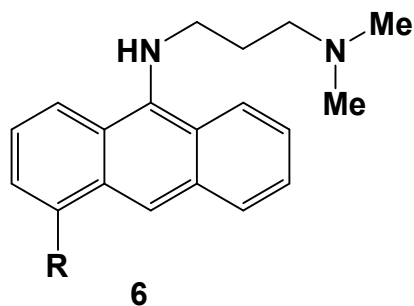
La nitracrine et 100 000 fois plus forte que **Le misomidaole** (7) Développés comme un cytotoxique de référence



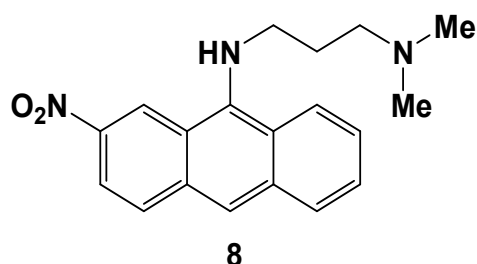
6



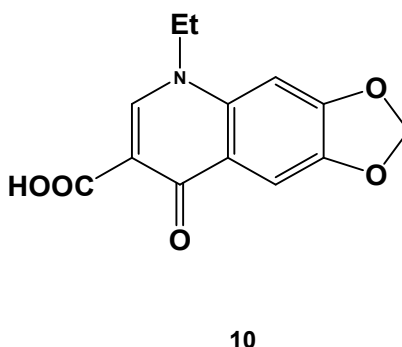
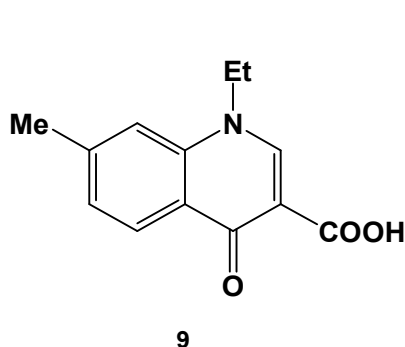
7



Les composé 4-[(3-diméthylamino) propyl] amino]nitroquinoléine (8) [40], qui sont structuralement liés à la nitracrine, on prouve une activité anti tumorale et en particulier pour le composé suivant :



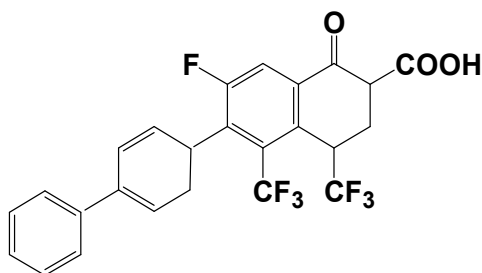
Les quinoléine, qui constituent une autre classe de produit hautement actif, sont des antibiotique obtenus par voie synthétique l'acide nalidixique (9), est l'un des premiers produits biologique actifs connus. ce composé et certaine dérivés proche tels l'acide oxolinique(10) par exemple, possèdent un effet antibiotique sur certaine souche telle que : l'*Eschérichi erobacter a* ou la *Proteus Enterobacter*.



De même, les quinoléine comportant un atome de fluor (les fluoroquinolone) telles la

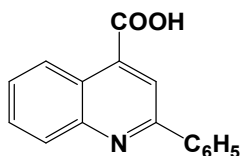
Norfloxacin (11), la **Ciprofloxacin** (12), la **Danofloxacin** (13) la **Pefloxacin**(14) et Autre, ont monte un profil pharmacocinétique très intéressant. Elles possèdent une très grande activité vis-à-vis de plusieurs germes tels les salmonelles, les colibacilles et autre. Elle sont utilisée également dans le traitement des infections générale (septicémies) ou à localisation diverses (méningées, respiratoires).En raison de leur très bonne diffusion

cellulaire. La plupart des nouvelles fluoroquinolones sont actives contre la mycobactérie tuberculeuse. Récemment un autre dérivé de ces quinoloniques fluorés (15) a été rapporté, pour sa capacité particulière d'inhiber la réplication du virus SIDA (HIV-1) au niveau des cellules infectées. Le mécanisme d'action est très compliqué, mais il s'agit globalement de l'interférence avec le processus de la transcription [39],



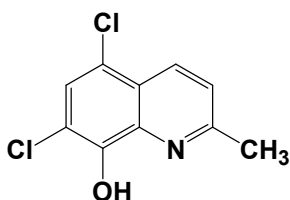
15

L'acide 2-phénylquinoléne-4-carboxylique (**Atophan :16**), de son par sur l'excrétion [40] urinaire de l'acide urique, est utilisé dans le traitement de la goutte des rhumatismes

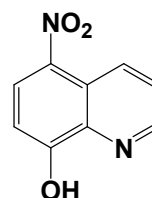


16

Plusieurs dérivés de 8-hydroxyquinoléine possèdent des propriétés antibactériennes comme le **Chloroquinaldol (17)** [41], (5,7-dichloro-2-méthyl-8-quinolinol), par exemple. Le plus connu de ces dérivés est le Nibiol(18) (8-hydroxy-5-nitroquinoléine) qui est largement utilisé dans le traitement des infections urinaires.



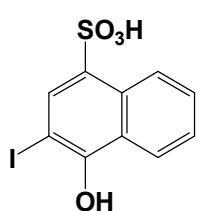
17



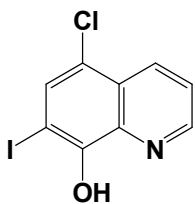
18

D'autres dérivés ont montré une excellente efficacité thérapeutique comme antiseptiques. Parmi ceux -on citera :le **Yatrène(19)**, l'**Oxyquinol (20)**, et le **Clioquinol**

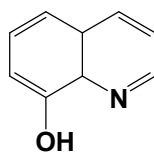
(21).L'Uvéline (23), par contre ,à une utilisation plus spécifique , c'est un protecteur oculaire (yeux sensibles aux radiations ultraviolettes) [42],



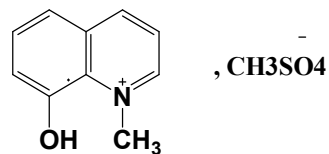
19



20

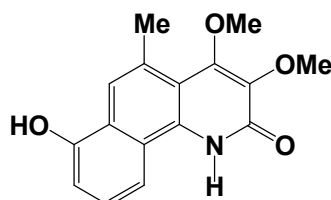


21



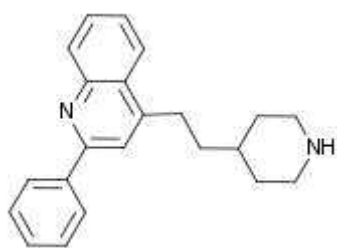
22

Un nouveau constituant l' Asimicilone (23) extrait de la brindille *d'Asimia parviflora* , Possède une activité cytoxique [43],



23

Pour les maladies psychiques, on a utilisée le **Pipequaline(24)** comme agent d'anxiété, et [44,le **Quipazine** (25)comme antidépresseur [45]



Pipequaline

La Nicafenine la Glafenine et la Floctafenine possèdent des propriétés analgésiques

CHAPITRE II

Synthèse et Etude Spectroscopique de Deux Dérivés de la Benzoquinoléine à partir des amides

1. - Introduction

Ce chapitre est consacré à l'étude spectroscopique des deux dérivés de la benzoquinoléine, à savoir : le 2-chloro-3-(chlorométhyl) benzo[h]quinoléine et le 2-chloro-3(2-chloroéthyle) benzo[h]quinoléine. Ils ont été obtenus par voie de synthèse selon la méthode proposée par Meth-Cohn et coll. [19-20].

2. - Remarques structurales et physico-chimiques sur le composé intermédiaire

Les anilides se caractérisent par la fonction amide dont les caractéristiques structurales

Sont :

_ Les six atomes $C\alpha$ -CO-NH- $C\alpha$ contenus dans le même plan à cause de la résonance du doublet libre de l'azote [3] (Schéma 1)

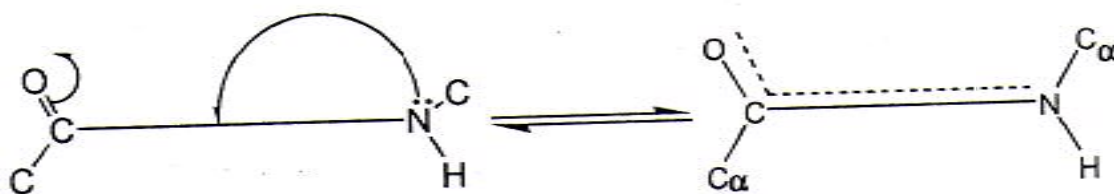


Schéma (1)

Dans le cas d'un anilide solide, le stéréoisomère configurationnel anti est le plus dominant, car, les deux C_{α} sont dans la position anti par rapport à la liaison C-N. soit:

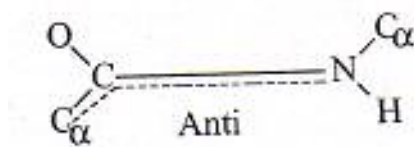


Schéma (2)

En effet, la liaison C-N est stabilisée par l'état d'hybridation sp^2 de l'atome du carbone et le recouvrement (p) de l'atome d'azote [46-47]. Ainsi. On peut écrire:

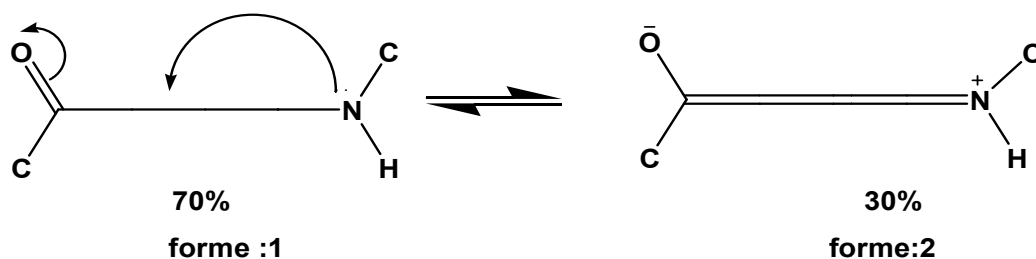
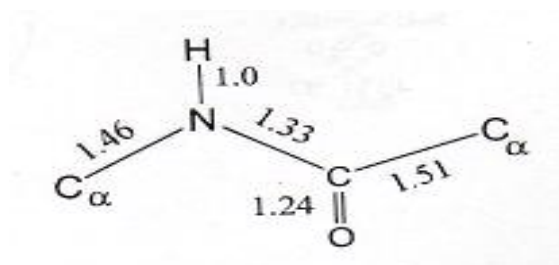
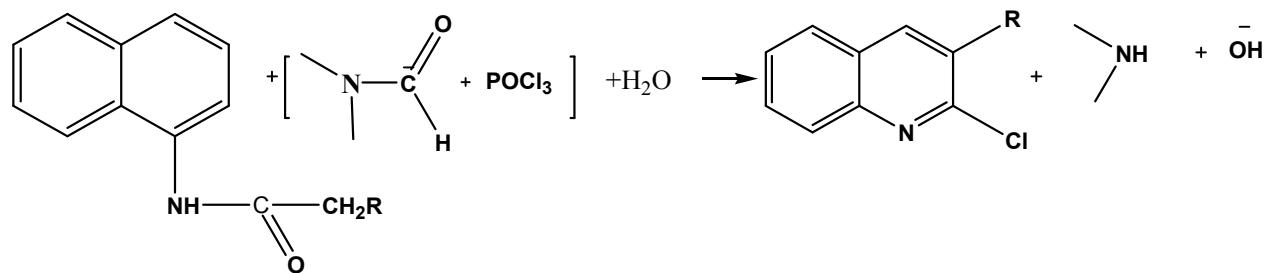


schéma (2)

La distance interatomique de la liaison C-N est de 1.33 Å au lieu de 1.46 Å comme le donne les calculs physiques [48].



L'explication probable de ce phénomène est que le complexe de Vilsmeier réagit avec les amides pour donner les dérivés de la quinoléine après le traitement selon le schéma réactionnel suivant :



a- Méthodes de synthèse des amides

La méthode la plus courante pour la préparation des amides est la réaction de l'ammoniac ou d'une amine primaire ou secondaire avec l'un des réactifs acylants tels les halogénures d'acides carboxyliques, les anhydrides d'acides et les esters.

L'action des amines secondaires sur l'acide 7-méthyl-3-phényl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrido[2,3-d] pyrimidine-5-carboxylique, préparé antérieurement.[49] donne les amides correspondants (1 a-e) avec des rendements variant entre 49 et 60%(compose[50] (schéma 1).

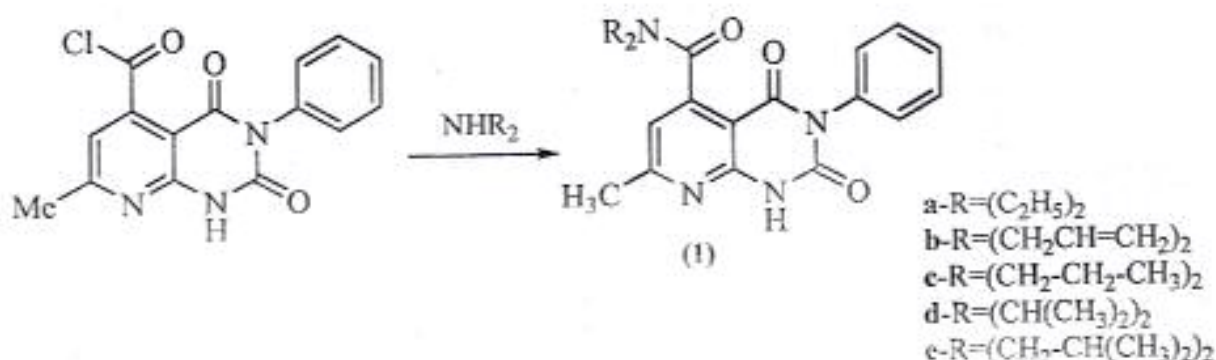


Schéma 1

La synthèse des amides à partir des esters est également réalisable, mais elle est habituellement trop lente. L'utilisation du micro-onde a réduit énormément le temps de la réaction tout en gardant un très bon rendement [51] (schéma 2).

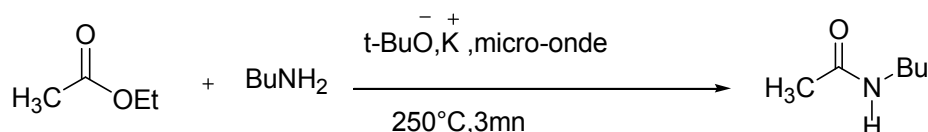


Schéma :2

La conversion directe des acides carboxyliques en amides a été largement exploitée. Plusieurs procédures utilisant différents catalyseurs ont été développées :

M. S. Nery [52] et coli, ont préparé le N,N-diéthylbenzèncarboxamide à partir de l'acide benzoïque en présence du pentachlorure de niobium (NbCl_5) comme catalyseur et de la diéthylamine, selon le schéma réactionnel suivant (schéma 3).

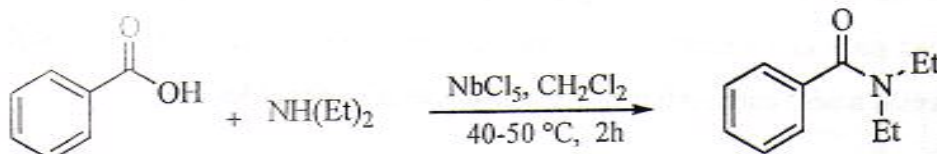


Schéma 3

Une méthode très utile pour la préparation du N-(naphtalèn-1-ylméthyl)-4-nitro benzamide, utilise des supports de polymères comme la ps-carbodiimide. L'incorporation HOBT (1-hydroxy-7-azabenzotriazole) a amélioré la réactivité du support et a élargit le domaine d'application de cette réaction [52] (schéma 4).

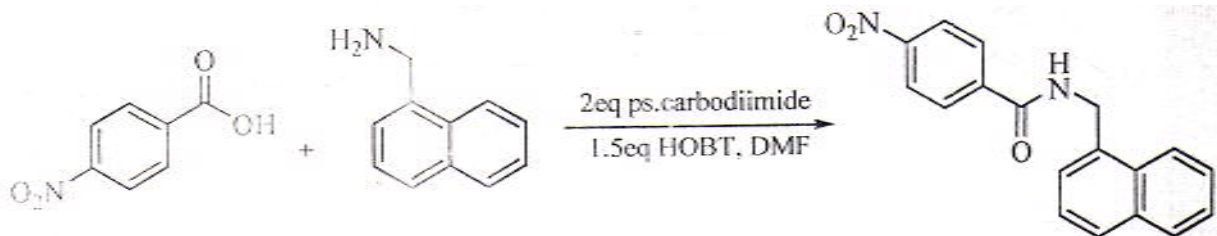


Schéma 4

Les nitriles sont des précurseurs potentiels des amides primaires, une hydrolyse partielle est parfois possible (schéma 5) :

-L'hydrolyse peut se faire dans un milieu acide [53] (**réaction 1**). Comme on peut l'effectuer dans un milieu catalytique de nitrate de sodium modifié par fluorapatite, le catalyseur préparé par l'imprégnation de fluorapatite avec une solution de nitrate de sodium (NaNO_3), suivie d'une calcination à 900 °C [54] (**réaction 2**).

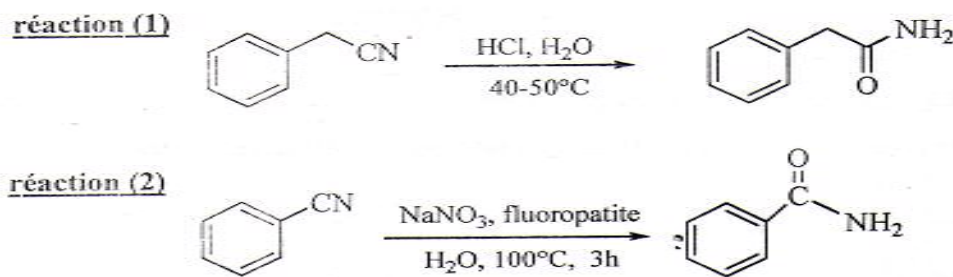


Schéma 5

Dans une procédure plus douce mettant en jeu la réaction du 2-méthylbenzonitrile avec une solution de peroxyde dihydrogène (qui est fortement nucléophile). L'adduit résultant sera transformé : 2-méthylbenzamide [56] (schéma 6).

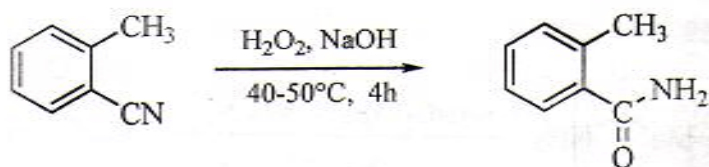


Schéma 6

Les cétoïmes obtenus par l'action d'hydroxylamine sur les cétones, traités en milieu acide conduisent exclusivement aux amides désirés. Cette réaction est connue sous le nom de « Réarrangement de Beckmann ». La transformation est appliquée sous différentes conditions: S.chandrasekhan et K. Gopalaiah on utilisé l'acide oxalique pour préparer le N-(4-méthoxy phényl)acétamide à partir du - l-(méthoxyphényl)éthanone [57](schéma 7).

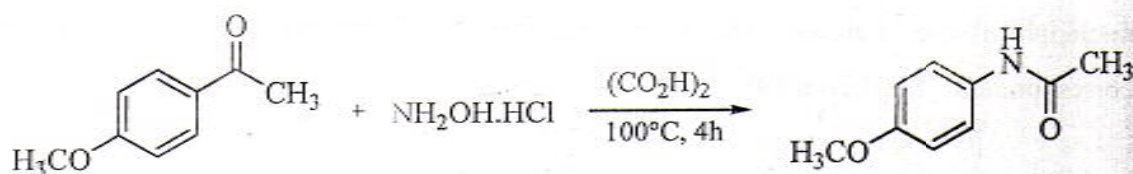
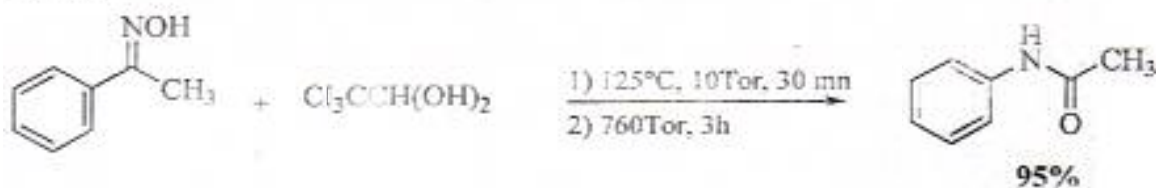


Schéma 7

_ Le milieu acide peut être remplacé par le 2,2,2-trichloroéthane-1, 1-diol en milieu neutre et anhydre [58] (réaction 3). On peut également utiliser le trichlorure de bismuth (BiCl_3) dans le micro-onde: cette réaction a permis d'obtenir de très bons résultats [59] (réaction 4) (schéma 8).

réaction3



réaction4

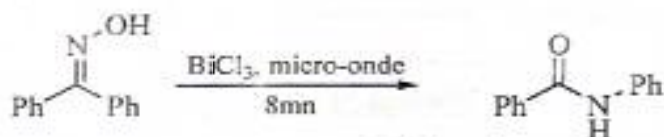
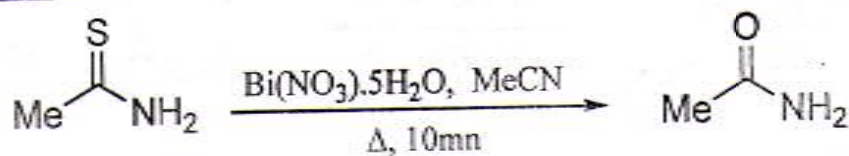


Schéma 8

le nitrate de bismuth (III) pentahydraté est un réactif convenable pour la conversion de thiocarbonyle en groupement carbonyle correspondant (réaction 5). Les mêmes résultats sont obtenus en utilisant l'oxone (réaction 6) [60 -61] (schéma 9) .

réaction 5



réaction 6

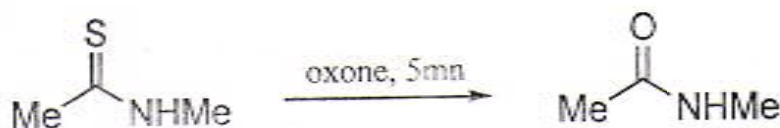


Schéma 9

[Tapez le titre du document]

L'ion alcoolate obtenu par arrachement d'un proton par le tert-butyllithium, plus nucléophile que l'alcool, réagit sur la fonction isocyanate et conduit à l'amide correspondant [62] (schéma 10).

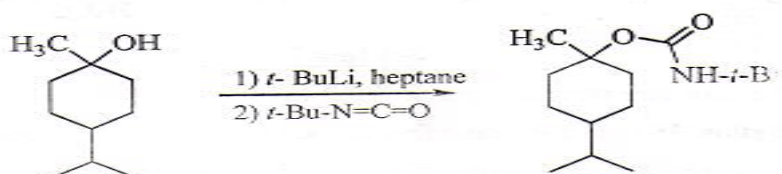


Schéma 10

L'ion (Fe^{+3}) montmorillonite est un catalyseur utile pour l'amidation sélective du phénylméthanol avec l'acétonitrile, qui joue le rôle d'un nucléophile : la réaction est effectuée dans un milieu aqueux [63], selon le schéma 11.

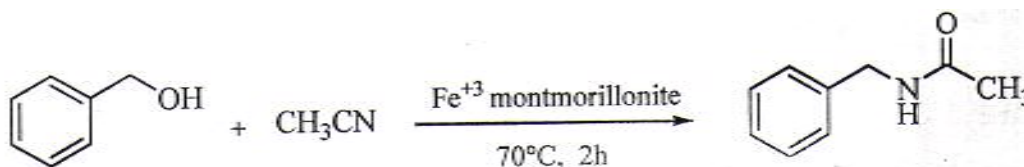


Schéma 11

Une autre procédure fait intervenir l'oxydation réductive d'un 1,2-aminoalcool pour obtenir le dialkylamide correspondant [64] (schéma 12).

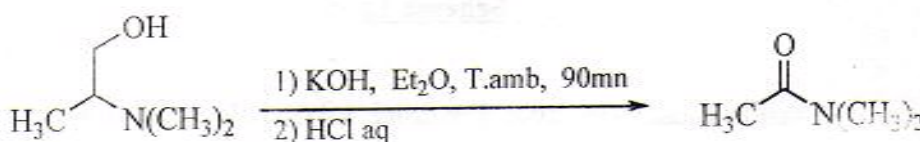


Schéma 12

L'oxydation de l'indole par le bromure de pyridinium perbromate ($\text{C}_6\text{H}_6\text{N.HBr.Br}_2$) dans le tertio-butanol produit le 3,3-dibromooxindole qui sera converti en l'oxindole correspondant après une hydrogénation en présence de palladium (10% Pd-C) (schéma 13). [65]

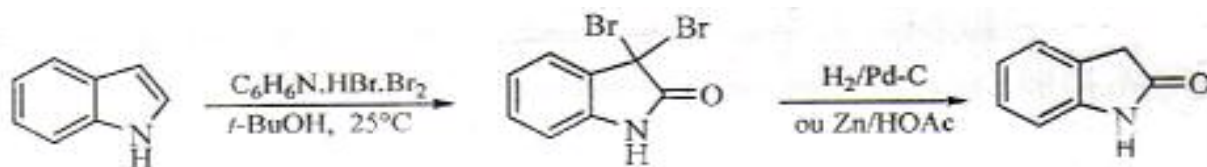


Schéma 13

Une formylation rapide et sélective utilise la benzylamine, qui réagit comme nucléophile, sur le pentafluorophénylformiate, pour donner le dérivé N-benzylformamide [66] (schéma 14).

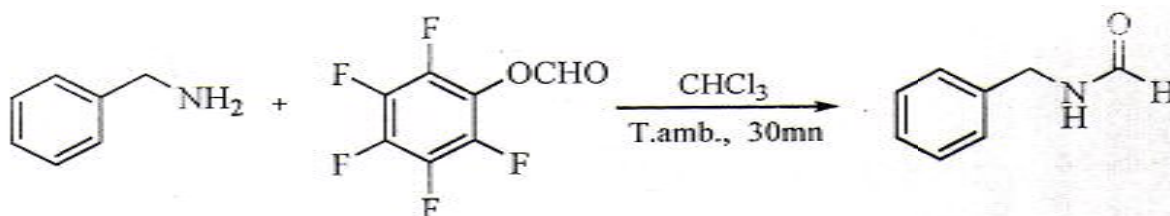


Schéma 14

Les azides sont des précurseurs très utilisés dans la synthèse des amide :

-L'acylation réductive des azides par l'iodure d'aluminium (AlI_3) et l'anhydride acétique (Ac_2O) s'est révélée très utile pour obtenir le N-phénylacétamide, schéma 15 [67]

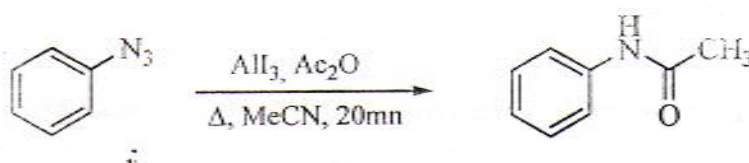


Schéma 15

-La réaction α -azido- β -cétoester avec l'hydruure tributylsilane est une nouvelle méthode d'accès aux amides et aux lactames, avec l'insertion régiospécifique dun atome d'azote[68] (**schéma 16**).

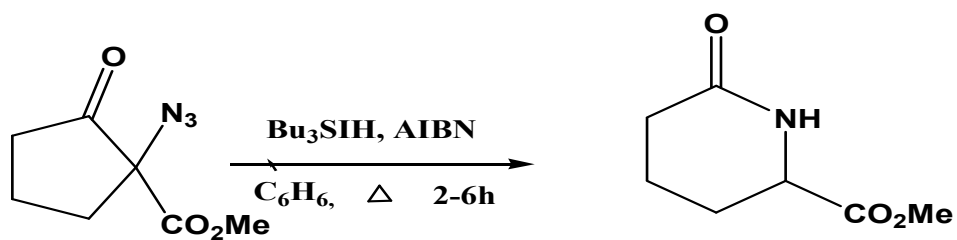


schéma 16

La cycloaddition du chlorosulfonylisocyanate avec les oléfines est un procédé largement utiles pour la préparation des azétidines [69](schéma 17)

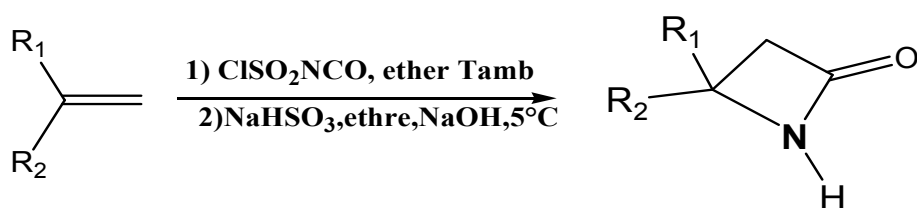


schéma : 17

$\text{R}_1 = \text{CH}=\text{CH}_2, \text{R}_2 = \text{H}$

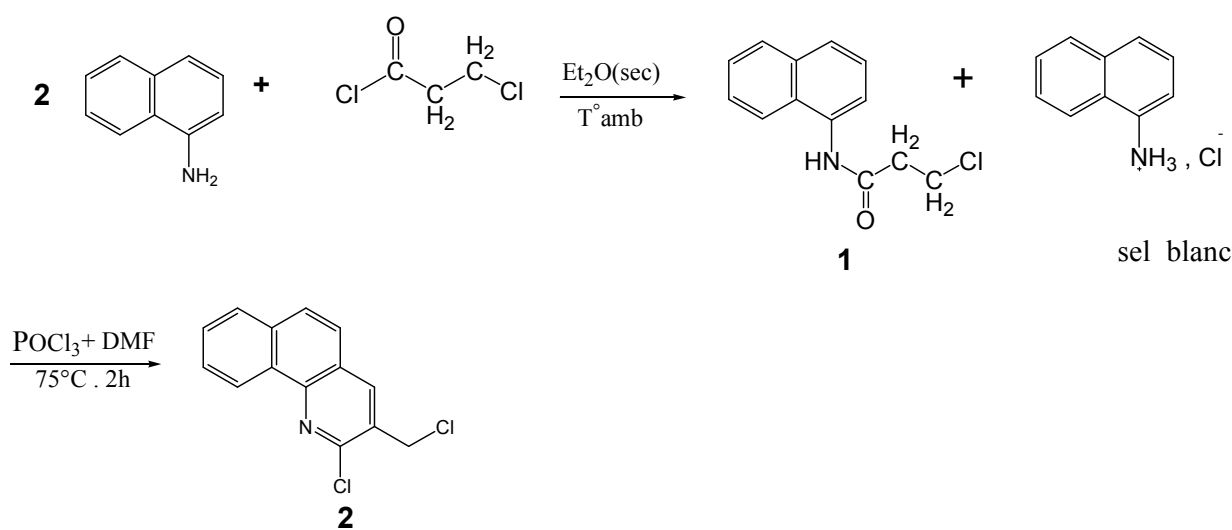
$\text{R}_1 = \text{CH}=\text{CH}_2, \text{R}_2 = \text{Me}$

$\text{R}_1 = \text{Me}, \text{R}_2 = \text{ME}$

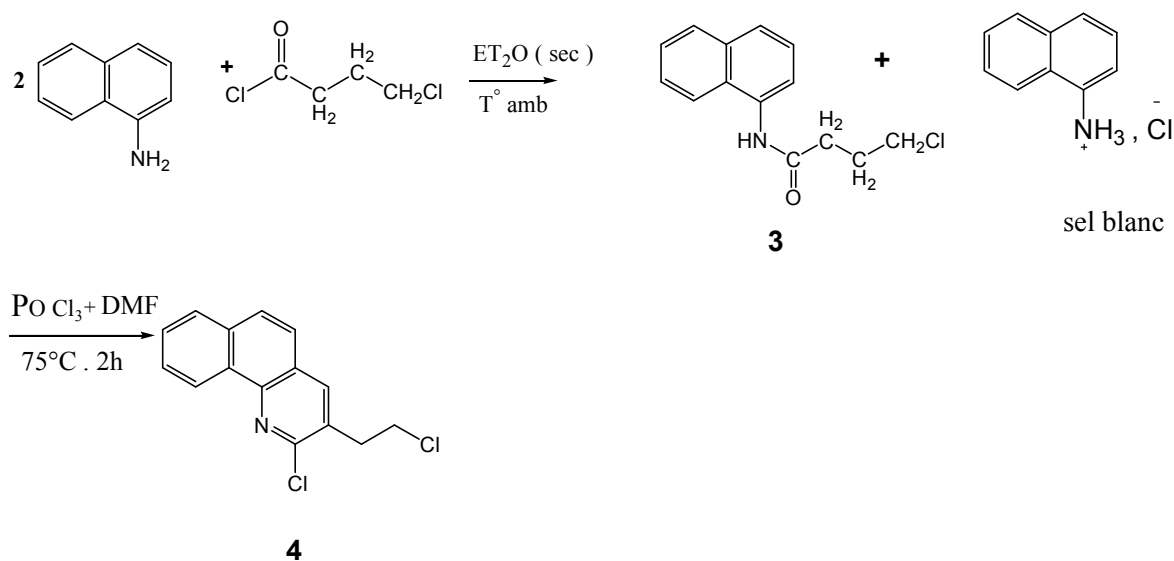
$\text{R}_1 = \text{MeCO}_2, \text{R}_2 = \text{H}$

3. - Préparation des dérivés du-2-chloro, 3-chloroalkyl benzo [h] quinoléine

Il est connu que les dérivés chlorés de la quinoléine ainsi que ses dérivés (la benzoquinoléine) ont une activité biologique considérable [71] et pour cette raison, un grand nombre de dérivés de la quinoléine a été préparé par diverses méthodes [4]. Parmi ces méthodes, on a choisi la méthode de Meth-Cohn et coll. [19-20] qui se base essentiellement sur le complexe de Vilsmeier afin de préparer quelques nouveaux dérivés chlorés de la benzoquinoléine et étudier leurs structures par spectroscopie .

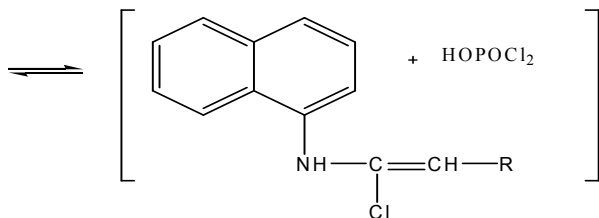
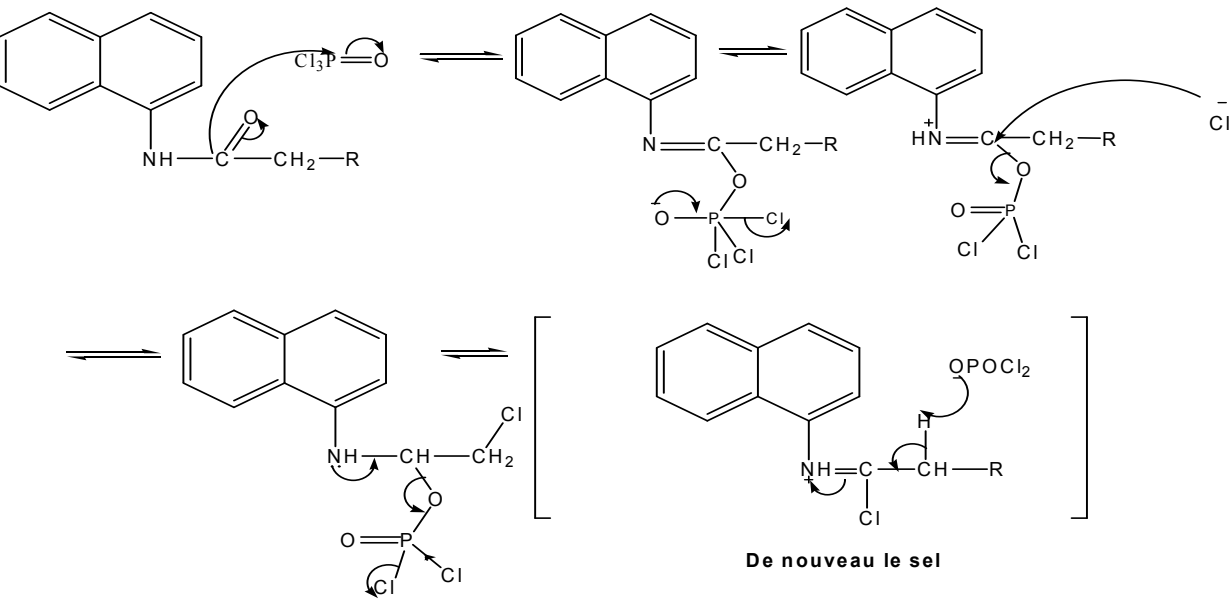
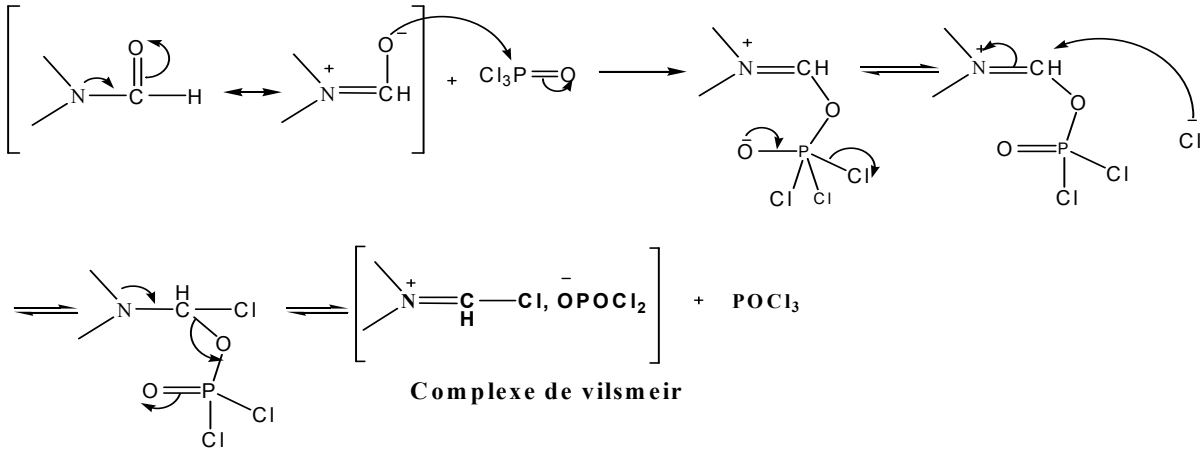
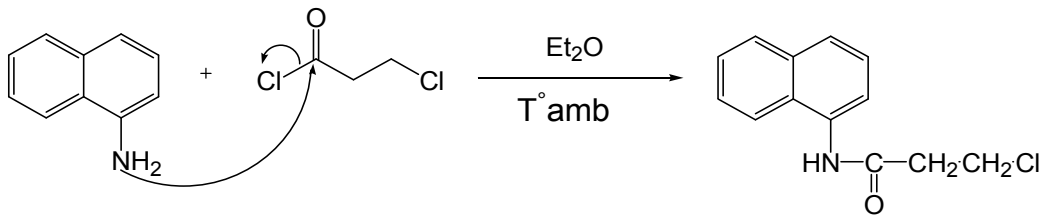


réaction :1

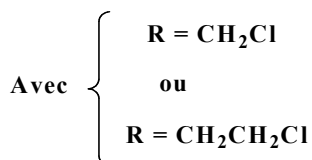
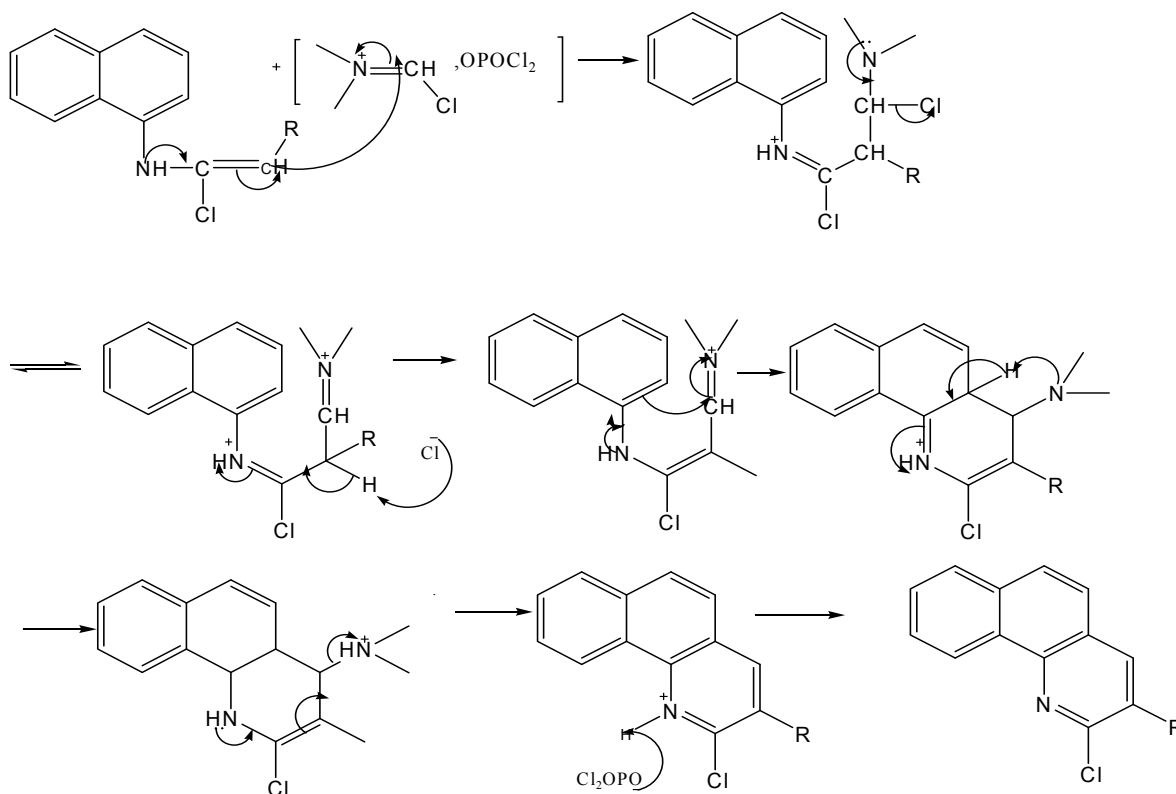


réaction :2

4-chéma réactionnel : [3 -70]



Cyclisation



On remarque que le doublet libre de l'azote joue le rôle principal dans le mécanisme réactionnel proposé et que l'attaque électrophile sur le noyau benzénique repose essentiellement sur les substituant, c'est une étape essentielle pour la formation du noyau quinoléique.

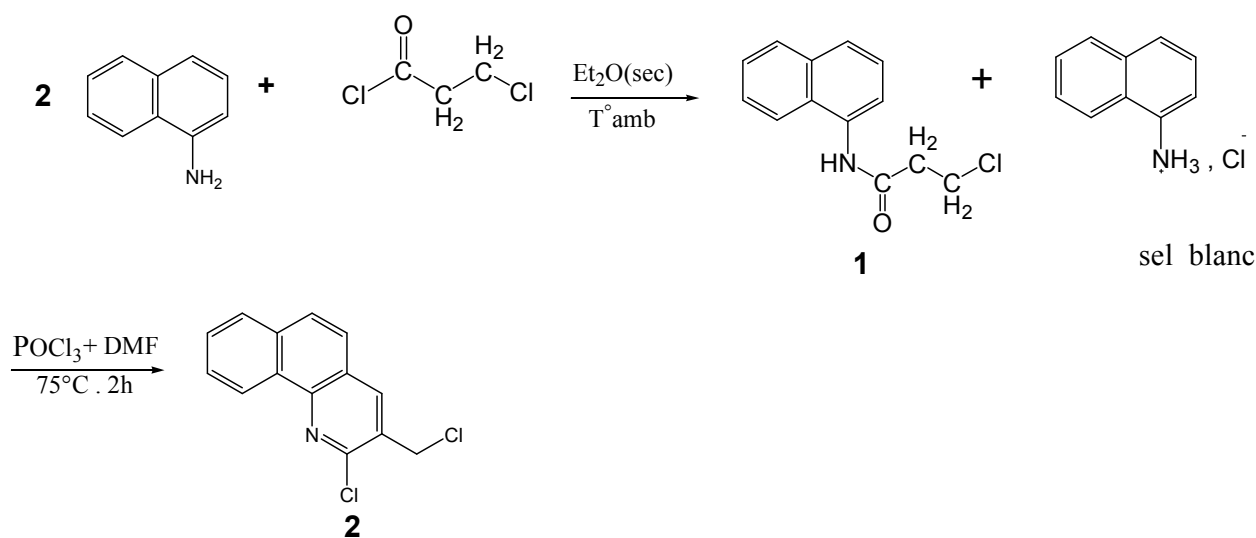
Résulta:

N : amides

amides					2-chloro-3-chloroalkylbenzo[h]quinoléine				
1N	R	T(h)	Tf(°C)	Rend%	2N	R	T(h)	Tf(°C)	Rend%
1	CH ₂ CH ₂ Cl	2h	98	33.24	2	CH ₂ Cl	2h	206	35.22
3	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	2h	104	53.63	4	CH ₂ CH ₂ Cl	2h	150	50.57

a. - Préparation du 2-chloro-3-chlorométhyl benzo[h]quinoléine

La méthode de préparation choisie consiste à préparer la benzoquinoléine à partir des amides obtenues par une Formulation de l' α -naphthylamine avec un chlorure d'acide. On prépare le 2-chloro-3-chlorométhyl benzo[h]quinoléine à partir du 3-chloro-N-naphthyl propamide (1) résultant de l'addition du 3-chloro propyl chloride à l' α -naphthylamine dissoute dans l'éther-diéthylique anhydre à froid. On laisse le mélange sous agitation pendant 15 minutes. Ce composé réagit, ensuite, avec le complexe de Vilsmeier dissout dans un mélange de (7 moles de POCl_3 + 5 moles de DMF) à 80°C sous agitation pendant deux heures, pour conduire au 2-chloro-3-(chlorométhyl) benzo[h]quinoléine selon le schéma réactionnel :



réaction :1

Analyse spectroscopique

Nous avons utilisé la spectroscopie infrarouge pour l'identification des groupements fonctionnels majeurs [72] ainsi que certaines bandes caractéristiques. De même,

la R.M.N. ^1H [34] à hauts champs (250 MHz) ainsi que la R.M.N. ^{13}C sont utilisées pour confirmer les structures des composés

le composé (**1**) présente, en spectroscopie infrarouge, des bandes d'absorption à $\nu_{\text{NH}} = 3271.0 \text{ cm}^{-1}$ qui correspondent à la fonction NH et à $\nu_{\text{C=O}} = 1647.1 \text{ cm}^{-1}$ induite par la

fonction C=O. On remarque aussi des bandes d'absorption à $\nu_{\text{CH}}=2923.9\text{cm}^{-1}$ et $\nu_{\text{CH}}=3047.3\text{cm}^{-1}$ pour les H Aromatiques et H aliphatique respectivement [73].

Le spectre R.M.N¹H (Tableau 1) donne un triplet avec une constante de couplage $j^3_{\text{H-H}}=6,3\text{HZ}$ à **3,71ppm** correspondant au groupement méthylène (**CH₂** -C= O) et un autre triplet avec la même constante de couplage mais à **2,67 ppm** correspondant au groupement méthylène (**CH₂**-Cl) ainsi qu'un multiplet entre **7.20 et 8.0ppm** correspondant aux 7 protons aromatiques. Un singulet à 8.5ppm correspondant au groupement N-H

δ (ppm)	Multiplicité	Constante de couplage (Hz)	Intensité	Identification
2.67	t	6.3	2H	CH ₂ -C=O
3.71	t	6.3	2H	CH ₂ -Cl
7.20 – 8.0	m	-	7H	7H aromatique
8.5	s	-	H	NH

Tableau 1 :R.M.N¹H

Pour R.M.N ¹³C on remarque que les pics des carbones sp² se situent entre **120 - 135ppm**, et le pic du sp² carbone(C=O) apparaît vers **170.0ppm**, on remarque aussi le carbone sp³ (CHC=O) vers **39.43pp**, un autre observé à **40.22ppm** pour le carbone sp³ (CH₂-Cl).

δ (ppm)	Identification
120-135	C aromatique
170	C=O
40.22	CH₂ -Cl
39.43	CH₂ -C=O

Tableau :2 R.M.N¹³ C

Le composé(2) présente, en spectroscopie infrarouge des bandes d'absorptions à $\nu_{\text{N=C}}= 1625.8\text{cm}^{-1}$ qui correspondent à la fonction (N=C), et des bandes à $\nu_{\text{C-H}}= 1625.8\text{cm}^{-1}$ correspondent aux H aromatiques avec la disparition des bandes induites par les groupement N-H et C=O

En R.M.M.N¹H, ce composé présenté en tableau : 3

Le spectre R.M.N¹H (Tableau : 3) donne un singulet dans les champs faibles à $\delta= 8.3\text{ppm}$ correspondant au 4^{ème} proton aromatique. Un autre singulet à $\delta = 4.2\text{ppm}$ correspondant

au groupement méthylène (CH₂-Cl) enfin un multiplet à **7.6 -9.2 ppm** correspondant aux protons aromatiques

δ(ppm)	Multiplicité	Intensité	Identification
4.90	s	2H	CH ₂ - Cl
8.3	s	H	H
7.6 - 8.2	m	H	H aromatique

Tableau 3 :R.M.M.N¹H

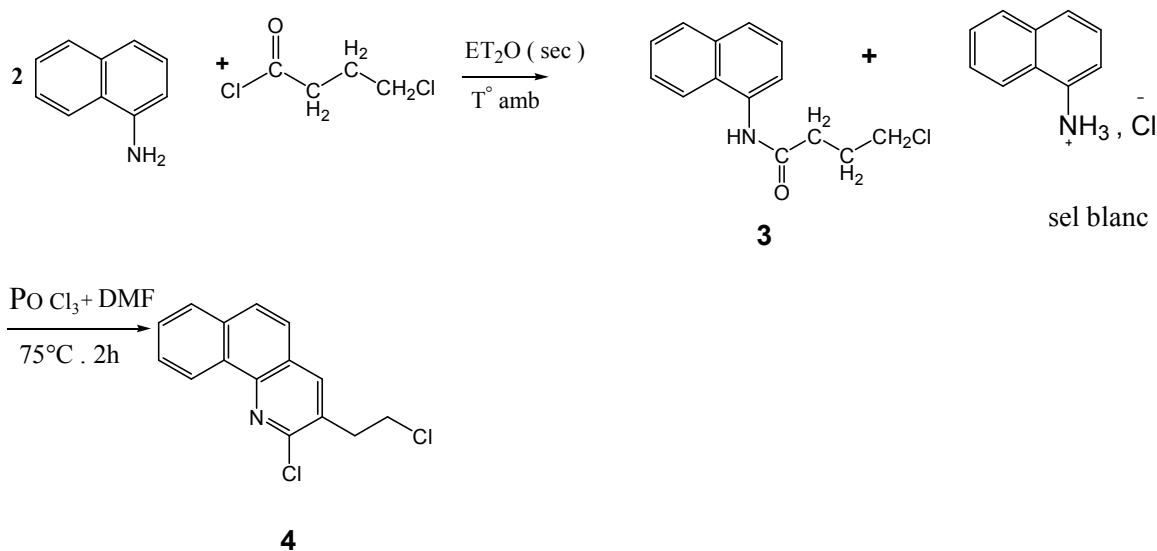
Pour R.M.N ¹³C on remarque que les pics des carbones sp² sont observés ente **125 – 138.55ppm**, (C aromatique) et le pic de carbone sp³ (CH₂-Cl) situé à **43.16ppm** .

δ(ppm)	Identification
125-138.55	C aromatique
43.16	CH ₂ -Cl

Tableau: 4 RMNC¹³

B - préparation du 2- chloro-3- (2- chloroéthyle) benzo[h] quinoléine :

Ce composé préparé suivant le protocole cité en page 39par l'action du complexe de vilsmeier sur le 4- chloro N-naphtyl butamide qui conduit au composé (4)



réaction :2

analyse spectroscopique

[Tapez le titre du document]

Le composé (3) présente en spectroscopie infrarouge, des bandes à $\nu_{\text{NH}} = 3411.8 \text{ Cm}^{-1}$ qui correspondent à la fonction NH et $\nu_{\text{C=O}} = 1618.2 \text{ Cm}^{-1}$ induite par la fonction C = O. on remarque aussi des bandes d'absorption à $\nu_{\text{CH}} = 2923.9 \text{ Cm}^{-1}$ et $\nu_{\text{CH}} = 3037.7 \text{ Cm}^{-1}$ pour les aliphatiques et aromatiques respectivement [73].

les caractéristique des spectres R.M.N ^1H . et R.M.N ^{13}C sont présenté dans les tableaux 5et 6

R M N ^1H : donne un multiplet à **2.27ppm** correspondant au groupement méthylène

(CH₂ -CH₂-CH₂.) et un triplet avec une constante de couplage **J³ = 6.97 Hz à 2.69ppm** correspondant au groupement méthylène (CH₂-C= O).un triplet avec constante de couplage

j³ = 6 Hz à 3.7ppm correspondante groupement méthylène (CH₂-Cl) ainsi qu'un multiplet entre **7.42et7 .87ppm** correspondant aux 7protons aromatiques.et singluet à **8.28ppm** correspondante groupement **N-H**

δ (ppm)	Constante de couplage (Hz)	Multiplicité	Intensité	Identification
2.27	-	m	2H	CH2
2.69	6.97	t	2H	CH2-C=O
3.7	6	t	2H	CH2-Cl
7.42 – 7.87	-	m	7H	7H aromatique
8.28	-	s	H	NH

Tableau 5 :R.M.N ^1H

R.M.N ^{13}C on remarque que les pic des carbones sp^2 (C aromatique) sont observés ente

120 - 135ppm, et le pic du carbone sp^2 (C=O) apparait vers **170.0ppm** , on remarque aussi que le pic de carbone sp^3 (**CH₂-C=O**) situé à **35ppm** .un autre pic observé à**45ppm** pour le carbone

(CH₂-Cl) .aussi le pic de carbone sp^3 (CH₂-CH₂-Cl) situé à 28 ppm

δ (ppm)	Identification
120-135	C aromatique
170	C=O
45	<u>CH₂</u> -Cl
35	<u>CH₂</u> -C=O
28	- <u>CH₂</u> -CH ₂ -Cl

Tableau :6RMNC 13

Le composé(4)présenté,en spectroscopie infrarouge une bande caractéristique du groupement

[Tapez le titre du document]

(N=C) à $\nu_{N=C} = 1624.0 \text{ cm}^{-1}$, et es bandes d'absorption à $\nu = 3051.2-2923.9 \text{ cm}^{-1}$ qui correspondent H aromatique et aliphatique $\nu_{C=C} = 1558.4 \text{ cm}^{-1}$, avec la disparition des bandes induite par les groupements N-H et C=O

En :R.M.N¹H , ce composé présenté en tableau : 7

Le spectre R.M.N¹H(Tableau : 3) donne un singulet dans les champs faibles à $\delta = 8.1\text{ppm}$ correspondant au proton⁴ aromatique .Un triplet à $\delta = 3.94\text{ppm}$ correspondant au groupement méthylène (**CH-₂Cl**) avec constante de couplage **6.73Hz**et triple à 3.42 correspondant au groupement méthylène (**Ar – CH₂**) avec constante de couplage **6.73Hz** enfin multiplet à

7.6 -9.2 ppm correspondant aux protons aromatique.

(ppm) δ	Constante de couplage (Hz)	Multiplicité	Intensité	Identification
3.42	6.73	t	2H	Ar – CH ₂
3.94	6.73	t	2H	CH ₂ -Cl
8.1	-	s	H	H
7.71 – 9.22	-	m	6H	6H aromatique

Tableau 7 : R.M.N¹H

R.M.N ¹³C : tableau :8

on remarque que les pics des carbones sp² se situent ente **125 – 138.ppm**, et le pic du carbone sp³ (**CH₂--Cl**) apparaît vers **42.81ppm** .aussi le pic de carbone sp³situé à **36.55ppm** pour (**.Ar-CH₂–CH₂**) .

$\delta(\text{ppm})$	Identification
125-138.	C aromatique
42.81.	CH₂–Cl
36.55	Ar-CH₂–CH₂

Tableau: 8

Conclusion :

L'objectif du travail présenté repose essentiellement sur l'utilisation du réactif ou complexe de Vilsmeier dans les réactions de synthèse et des dérivés de benz[*o*]quinoléines à partir de ses amides.

Le résultat du travail a permis l'obtention, avec des rendements appréciables, et de deux composés d'importance médicinales reconnues : le 2-chloro-3-(chlorométhyle) benzo[*h*]quinoléine et le 2-chloro-2-(chloroéthyle) benzo[*h*]quinoléine. Une analyse spectroscopique, (IR, RMN, du proton et du carbone 13) et infrarouge a été réalisée pour confirmer l'état structural des deux dérivés.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

a-préparation des amides

a1 -Préparation du 3-chloro N- naphthyl Propamide

A une solution de (0.048mol, 7g) de l' α naphthylamine dissout dans 25ml d'éther diéthylique, on ajoute goutte à goutte et à froid (0.024 mol, 3.54ml) du 3- chloro propionyl chloride (98%)

Le mélange est laissé sous agitation à la température ambiante pendant 15minutes, le précipité formé est lavé avec l'éther diéthylique. après on lave successivement avec :

- deux fois avec un solution diluée de carbonate de sodium (Na_2CO_3).
- deux fois avec HCl dilué.
- puis deux fois avec de l'eau froide.

la solution est ensuite séchée sur le sulfate de magnésium anhydre (MgSO_4), puis filtrée.

Le solvant est évaporé laissant un résidu correspondant à l'amide attendue, qu'on recristallise dans un mélange éther diéthylique /ether de pétrole (75/25).

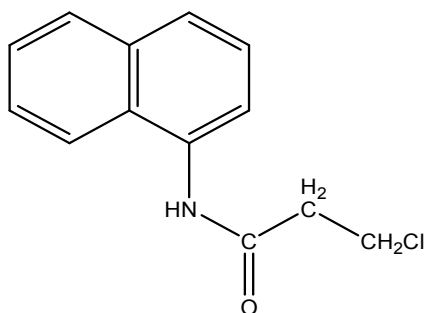
Résultat :

Les cristaux obtenus ont la forme d'aiguille violette

m= 3.98g

Rendement = 33.24%

Point de fusion =98°C



Les résultats spectroscopiques sont les suivants :

R.M.N. ^1H (CDCl_3)

$\delta = 3.71\text{ppm}$ (t ($j=6.3\text{Hz}$), 2H, CH_2Cl); $\delta = 2.67\text{ppm}$ (t ($j=6.3\text{Hz}$); 2H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$)

$\delta = 7.20\text{-}8.5\text{ppm}$ (m, 7aromatiques), $\delta = 8.5\text{ppm}$ (s, H, NH)

-RMN ^{13}C (CDCl_3)

$\delta = 39.43\text{ppm}$ ($\text{CH}_2\text{-C=O}$), $\delta = 40.22\text{ppm}$, ($\text{CH}_2\text{-Cl}$), $\delta = 170\text{ppm}$ (C=O)

$\delta = 120\text{ppm} - 135\text{ppm}$ (carbones aromatique)

-IR (KBr)

$\nu = 3271.0\text{cm}^{-1}$ (NH) , $\nu = 1647.1\text{cm}^{-1}$ (C= O)

a2-préparation du 4 – chloroN- naphthyl butamide

le 4- chloro-N- naphthyl butamide est préparé selon le mode opératoire précédent, en ajoutant cette fois (0.048 mol ; 4.81 ml) 3- chloropropionyl chloride à l' α naphthyl amine dissoute dans 50ml d'éther diéthylique le produit obtenu est recristallisé et lavé dans les mêmes conditions

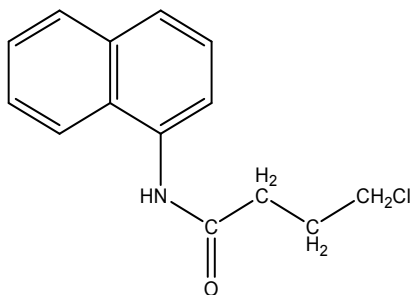
Résultat :

Les cristaux obtenus ont la forme d'aiguilles violettes :

$m = 6.785\text{g}$

Rendement : 53.63%

Point de fusion = 104°C



Les résultats spectroscopiques sont les suivants

-RMN¹H (CDCl₃)

$\delta = 2.27\text{ppm}$ (t (j=6.3Hz) , 2H ,CH₂) ; $\delta = 2.69\text{ppm}$ (t(j=6.97Hz); 2H, CH₂-C=O) $\delta = 3.7\text{ppm}$ (t(6.3 Hz),2H, CH₂Cl)

$\delta = 7.420 - 7.87\text{ppm}$ (m, 7 aromatiques) , $\delta = 8.28\text{ppm}$ (s, H, NH)

-RMN¹³C (CDCl₃)

$\delta = 28\text{ppm}$ (CH₂) , $\delta = 35\text{ppm}$ (CH₂-C=O), $\delta = 45\text{ppm}$, (CH₂-Cl), $\delta = 170\text{ppm}$ (C =O)

$\delta = 120.0\text{ppm} - 135\text{ppm}$ (carbones aromatique)

-IR (KBr)

$\nu = 3411.8\text{cm}^{-1}$ (NH) , $\nu = 1618.2\text{cm}^{-1}$ (C=O), $\nu = 3037.7\text{cm}^{-1}$ (CH aromatique) ,

$\nu = 2923.9\text{cm}^{-1}$ (CH aliphatique)

b-Préparation des dérivés de benzoquinoléine à partir des amides

b1 -préparation du 2- chloro – 3- (chlorométhyl) benzo[h]quinoléine

Méthode générale :

Ce composé a été préparé en utilisant la méthode de Vilsmeier Haack développée par O. Meth –Cohn . cette méthode se base essentiellement sur le complexe de Vilsmeier qui est préparé en ajoutant goutte à goutte , à (0- 5)°C et sous agitation , 0.07 mol d'oxychlorure de phosphore pur (POCl₃) à 0.015 mol de N. N Diméthylformamide fraîchement distillé

à la fin de l'addition , l' agitation est poursuivie pendant 30 minutes à froid . on ajoute 0.01mol, alors d'amide brute obtenu précédemment . le mélange est laissé sous agitation à 80 ° C pendant deux heures , puis versé dans de l'eau glacée . Une agitation modérée permet la formation d'un précipité jaune brun qui est recristallisé dans l'éthanol

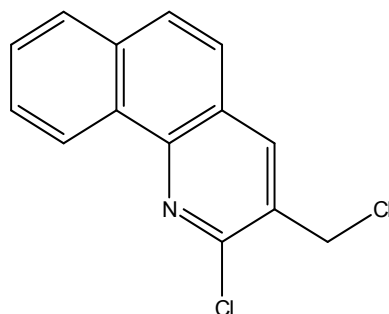
Résultat :

Les cristaux obtenus la forme de plaquettes rectangulaires de couleur jaune –brun

m= 0.87g

Rendement = 35.22%

Point de fusion = 206°C



spectroscopique sont les suivants

-RMN¹H (CDCl₃)

δ= 4.90ppm (s , 2H ,CH₂Cl) ; δ=7.68 -7.23 ppm (m, 7H aromatiques)

, δ=8.3 ppm (s, H)

-RMN¹³C (CDCl₃)

δ= 43.160ppm , (CH₂-Cl,) , δ= 125- 138.55ppm (10 carbones aromatique)

-IR (KBr

ν= 1627.8cm⁻¹ (N=C) ν= 1589.2 (C=C)cm⁻¹ ν= 3058.9cm⁻¹ H aromatique

b2-préparation du 2-chloro-3- (2- chloroéthyl) benzo[h]quinoléine

Dans un ballon de 100ml, on ajoute 0.01mol de 4- chloro N-naphtyl butamide à la solution contenant le complexe de Vilsmeier préparé selon le mode opératoire précédent pour obtenir à la fin un précipité jaune qu'on recristallise dans l'éthanol

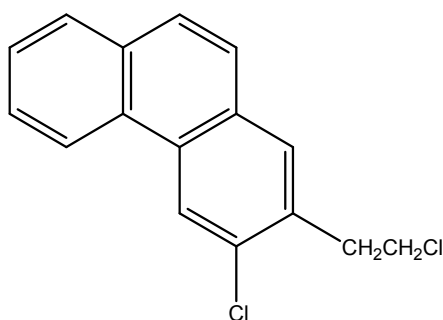
Résultat

Les cristaux obtenus ont la forme de plaquettes rectangulaires de couleur jaune ;

m = 1.32g

Rendement = 50.57%

Point de fusion = 150°C



Les résultats spectroscopiques sont les suivants :

-RMN¹H (CDCl₃)

$\delta = 3.42\text{ppm}$ (t (6.7Hz), 2H), Ar-CH₂); $\delta = 3.94\text{ppm}$ (t (6.7Hz), 2H, CH₂Cl) $\delta = 7.71\text{ppm} - 9.22\text{ppm}$ (m, 7 aromatique), $\delta = 8.1\text{ppm}$ (s, H 4^{émé} H aromatique)

-RMN¹³C (CDCl₃)

$\delta = 36.55\text{ppm}$, (Ar-CH₂) $\delta = 125-138\text{ppm}$ (carbones aromatique). $\delta = 42.819\text{ppm}$ (CH₂-Cl)

-IR

H aromatique $\nu = 3051.2\text{cm}^{-1}$; $\nu = 1624.0\text{cm}^{-1}$ (N=C). $\nu = 1558.4\text{cm}^{-1}$. (C=C) aromatique

CHAPITRE III

Synthèse et Etude Spectroscopique des Dérivés de la Benzo[h]quinoléine à partir des énamines

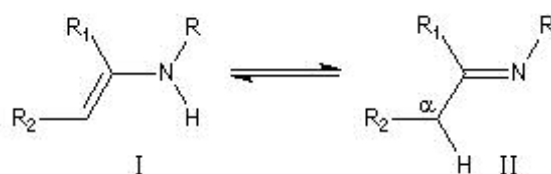
1. - Introduction

Ce chapitre est consacré à l'étude spectroscopique des dérivés de la benzoquinoléine, : le 2-propyl-3-carboéthoxybenzo[h]quinoléine et 2-méthyl-3-carbométhoxybenzo[h]quinoléine

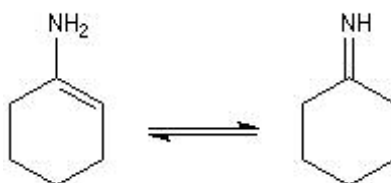
Ils ont été obtenus par voie de synthèse selon la méthode proposée par david R Adms et coll. [74]

2. - Remarques chimiques sur le composé intermédiaire

Les énamines peuvent être considérées comme les analogues azotés des **énols** et des **éthers d'énols**. Les énamines possédant un atome d'hydrogène sur l'azote (énamines primaires et secondaires) sont peu stables et se réarrangent en imines. L'équilibre entre énamine (I) et imine (II) constitue un exemple de tautomérie comparable à la tautomérie céto-énolique.



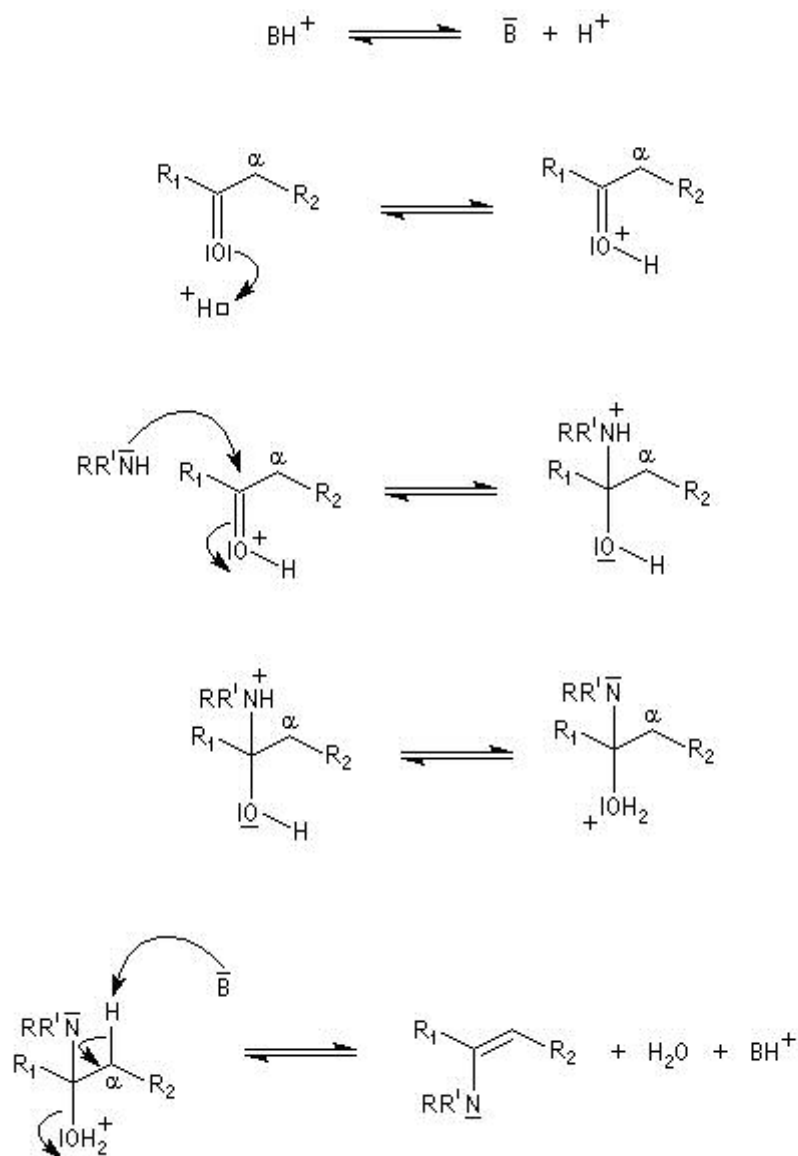
L'exemple ci-dessous concerne une énamine primaire.



Les énamines tertiaires ne possèdent pas d'atome d'hydrogène lié à l'azote et ne peuvent pas donner lieu à l'équilibre de tautomérie.

a- Synthèse des énamines

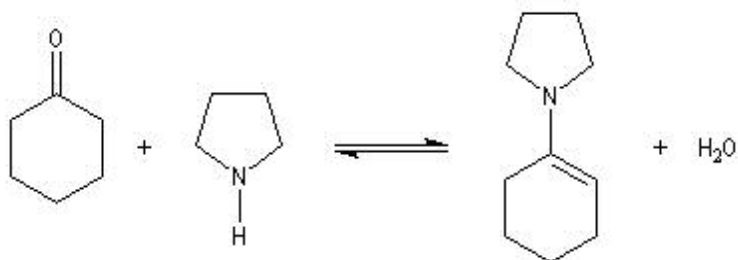
On prépare les énamines par réaction entre une amine secondaire et un composé carbonylé possédant un atome d'hydrogène sur l'atome de carbone en α du carbonyle en présence d'un catalyseur comme l'[APTS](#). Le mécanisme suivant concerne la synthèse d'une énamine tertiaire en présence d'un catalyseur noté BH^+ .



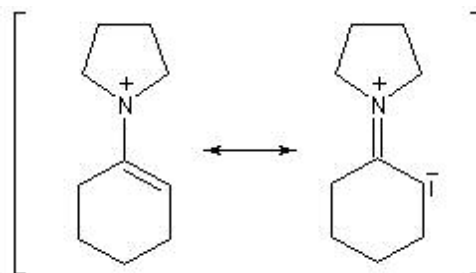
L'équilibre n'est pas favorable au produit. Une méthode couramment utilisée pour déplacer l'équilibre, consiste à éliminer l'eau du milieu réactionnel par distillation azeotropique en utilisant un décanteur de [Dean-Stark](#). On trouvera des protocoles opératoires

aux références[75] et[76]

Les énamines sont stables en milieu basique et peuvent être utilisées dans certains cas comme groupement protecteur de la fonction carbonyle. Le traitement de l'énamine par un excès d'eau En présence d'une quantité catalytique d'acide fournit l'amine et le composé carbonyle parents. L'exemple ci-dessous concerne la réaction entre la cyclohexanone et la pyrrolidine.



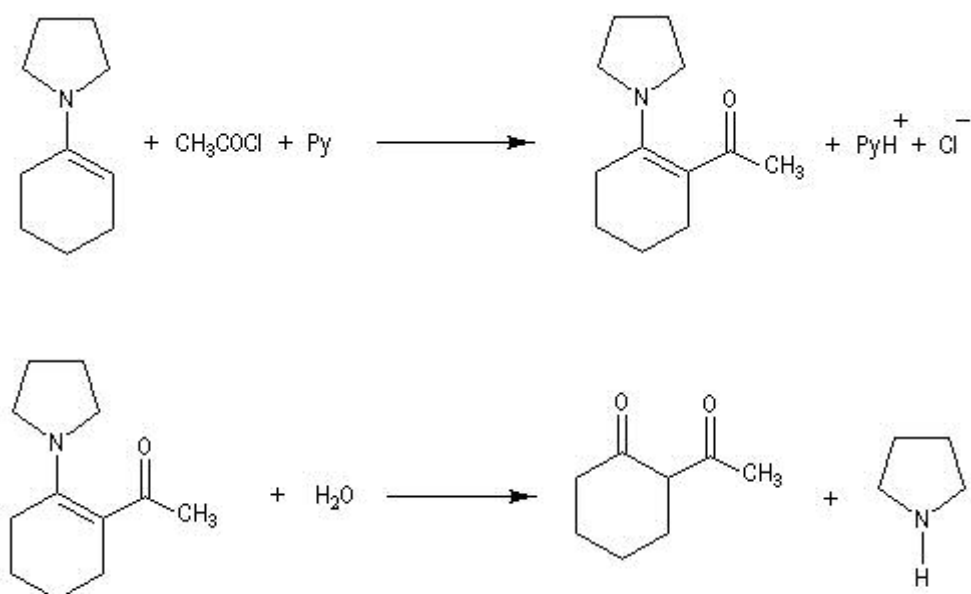
Les énamines sont des intermédiaires très utilisés en synthèse organique. Comme le montrent les formes mésomères ci-dessous, une charge négative peut se développer sur l'atome de carbone situé en β de l'azote.



Les énamines sont des nucléophiles qui peuvent réagir avec des substrats électrophiles acylant ou alkylant.

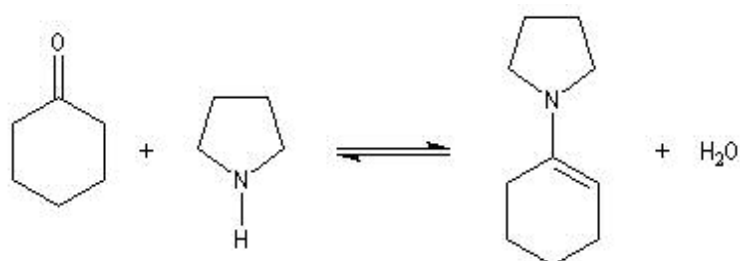
b-Acylation

La réaction entre une énamine et un agent acylant assez réactif comme un [chlorure d'acyle](#) permet la synthèse de systèmes dicarbonylés 1, 3. Un mode opératoire de la réaction suivante se trouve à la référence[77]

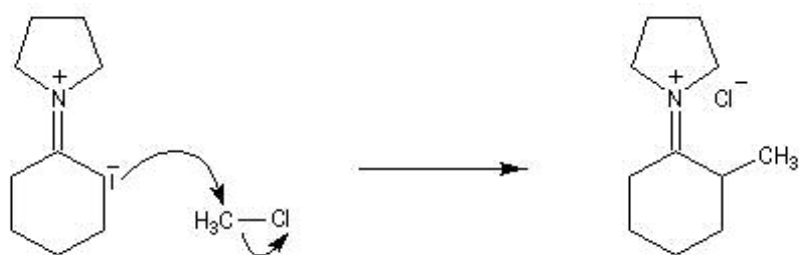


c-Alkylation des cétones

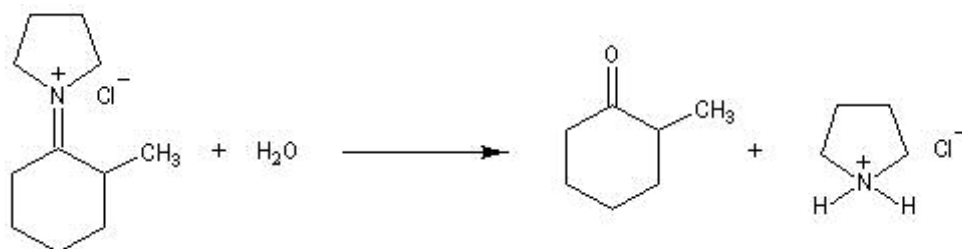
La méthylation des cétones sur l'atome de carbone en α du carbonyle pose un problème de régiosélectivité. La réaction par union directe de la cétone et d'un réactif alkylant comme l'iodométhane fournit un mélange de cétone mono et polysubstituée. Pour pallier cette difficulté plusieurs méthodes ont été proposées. L'une d'elles, mise au point par le chimiste américain d'origine belge G. Stork, consiste à utiliser une énamine comme intermédiaire.



L'énamine réagit avec un équivalent de dérivé halogéné pour fournir un **ion iminium**.



Ce dernier, traité par l'eau, conduit à la cétone alkylée.

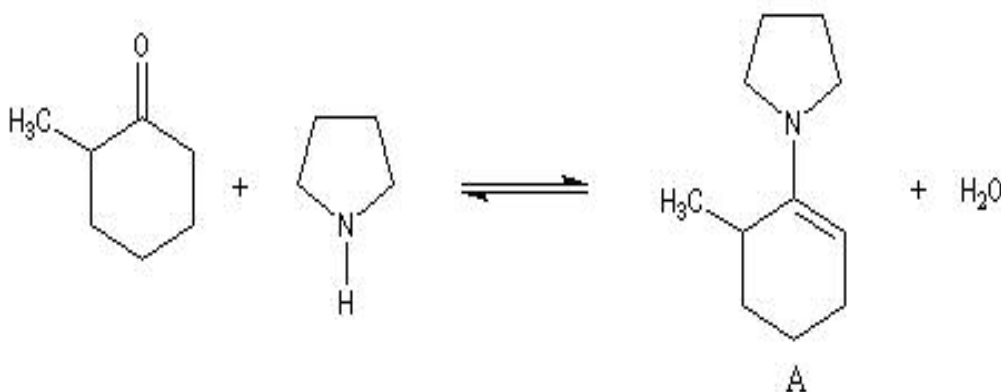


L'ion iminium(I) ne possède pas d'atome de carbone nucléophile. Le problème de la suralkylation ne se pose pas. La technique est également applicable avec des agents alkylants suffisamment réactifs comme les halogénures allyliques ou benziliques. Avec des agents alkylants de moyenne réactivité comme l'iodure d'éthyle c'est surtout la N-alkylation qui prédomine.

Une autre méthode d'alkylation régiosélective des cétones consiste à mettre à profit les propriétés des [éthers de silyle](#).

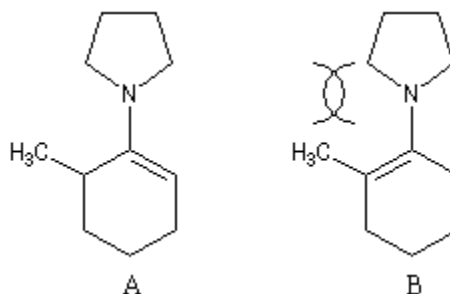
d-Régiosélectivité

La réaction entre la méthylcyclohexanone et la pyrrolidine fournit l'énamine possédant la liaison double la moins substituée (A) à l'exclusion de son isomère (B). La régiosélectivité de l'élimination est donc opposée à celle qu'on aurait si la [règle de Zaytsev](#) était suivie.



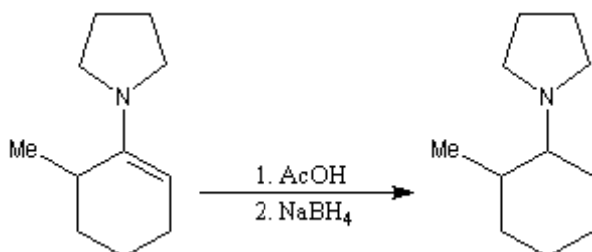
[Tapez le titre du document]

L'examen des molécules (A) et (B) fournit l'explication de la Régiosélectivité observée. La conjugaison entre le doublet de l'atome d'azote et la double liaison impose que les atomes impliqués soient dans un même plan. Cette condition n'est pas réalisée dans (B) du fait de la forte répulsion entre le groupe méthyle orienté de façon **pseudo-axiale** et un groupe méthylène du cycle[78]



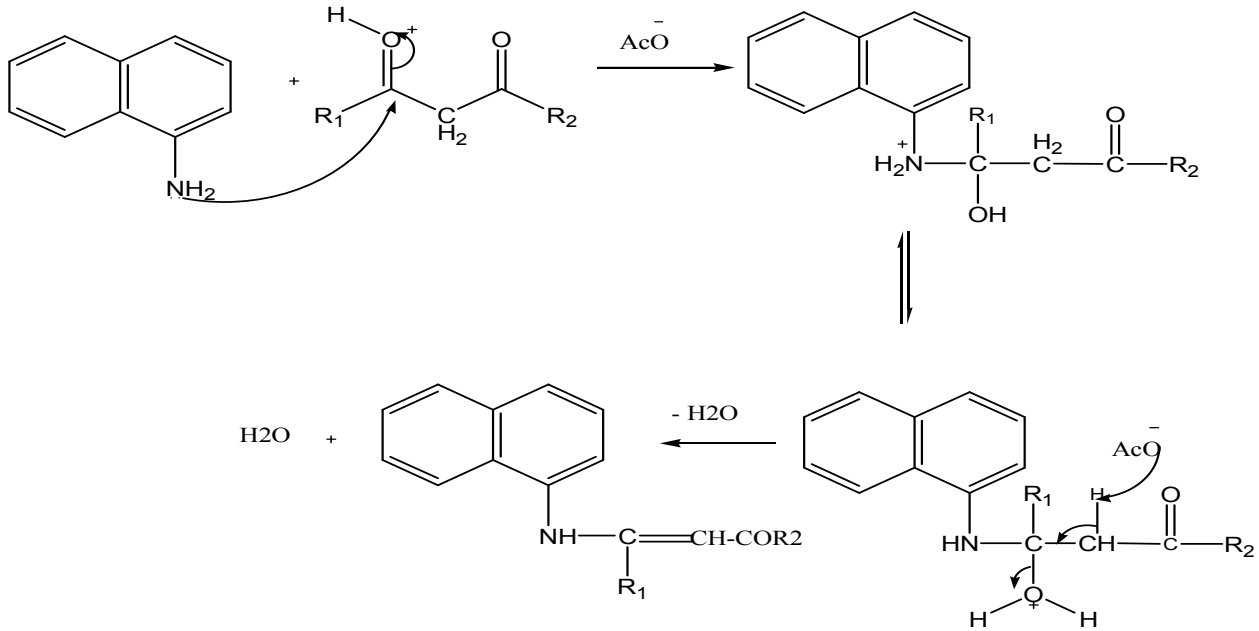
4-Réduction des énamines

Les énamines peuvent être réduites par hydrogénation catalytique. NaBH_4 ne réagit pas directement avec elles. En revanche ce réactif réduit rapidement les ions iminium obtenus en traitant l'énamine en milieu acide

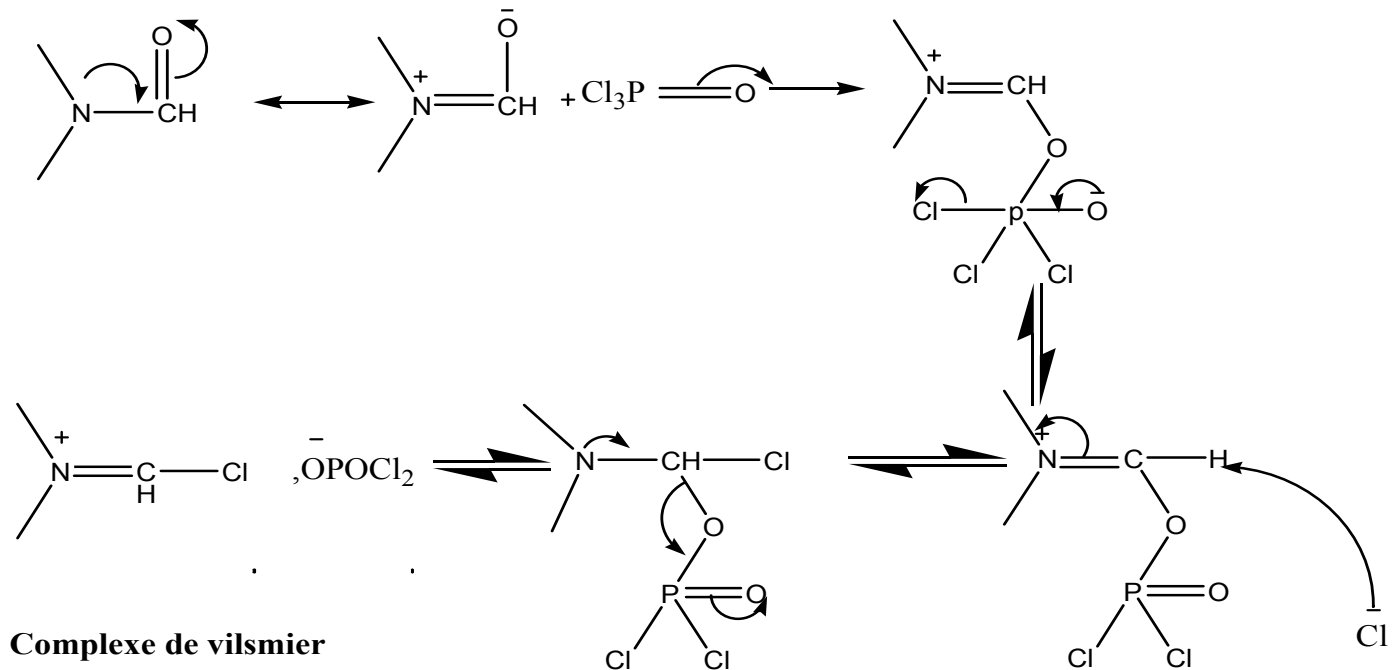


3 -Schéma réactionnel :

1- Préparation d'énamine

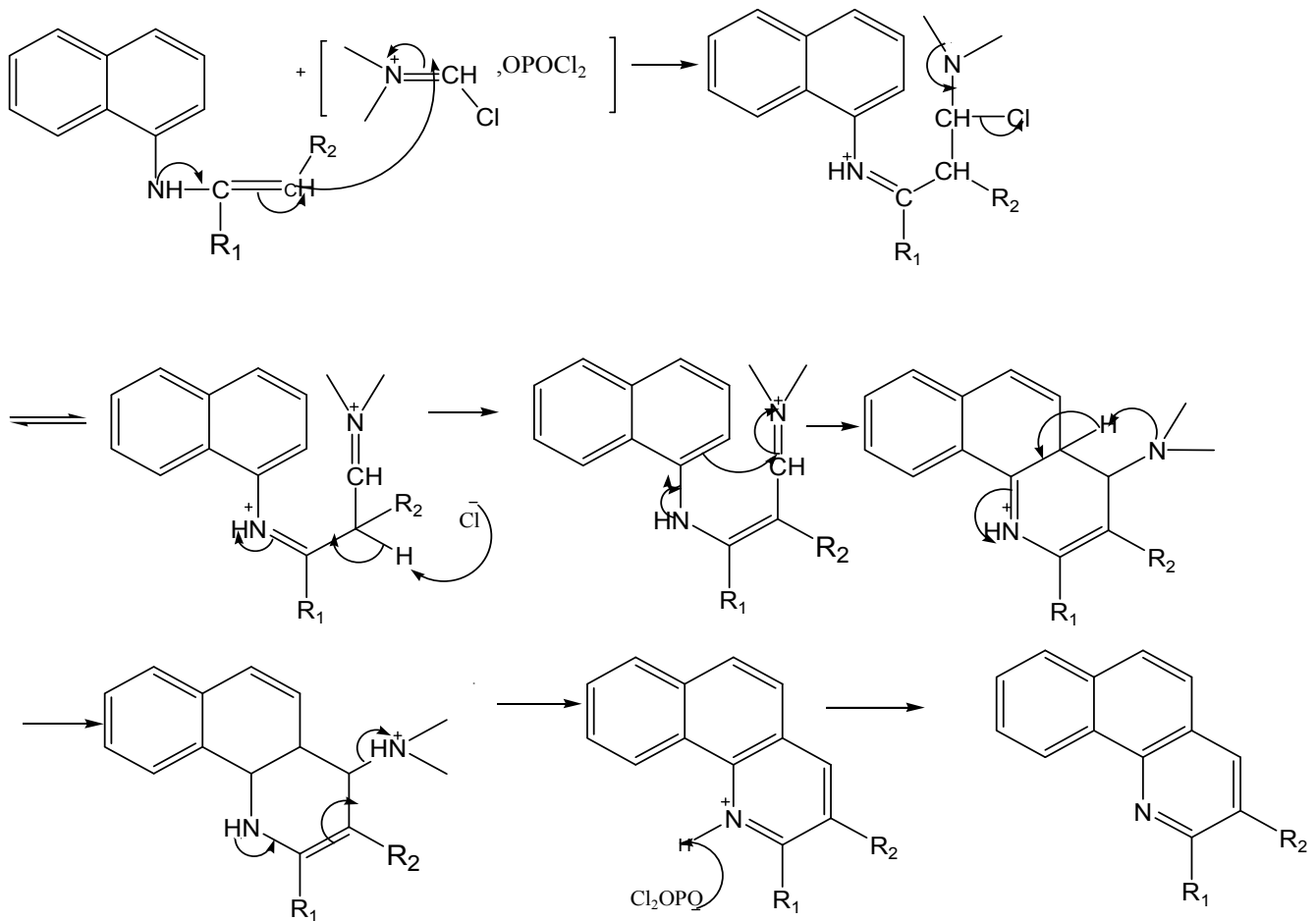


2 -préparation complexe de vilsmeier



Complexe de vilsmeier

3-Cyclisation



4 - Préparation de la benzo[h]quinoléine

Les dérivés de la benzoquinoléine, ont une activité biologique considérables surtout dans le cas d'anti- malaria, ils sont toxiques protoplasmiques et efficaces sur les éléments cellulaires.

En outre, la quinoléine possède une action dépressive sur le centre de la thermonèse de sujetifefriles, d'où son emploi comme antipyrétique .

En thérapeutique, on utilise surtout les sels basiques, comme les sulfates et Chlorhydrates officinaux, contre le paludisme .à faible dose Elles sont toxique et stimulent la résistance de l'organisme.

La quinoléine /benzoquinoléine est prescrite beaucoup comme anti -infectieux dans les états grippaux (ou' l'on l'associe à la vitamine (C) et contre les myalgies et les crampes. pour cette raisons nous avons l'intention de synthétiser quelques dérivés de cette matière selon une méthode basée sur le réactif de Vilsmeier .

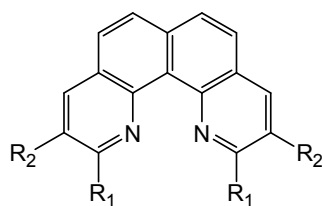
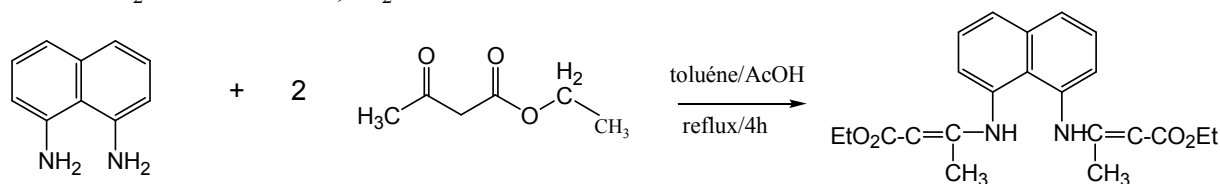
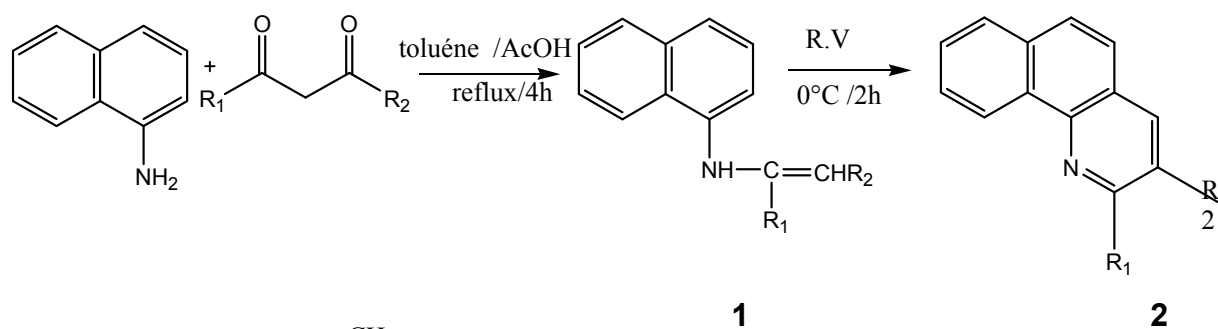
La méthode de préparation choisie consiste à préparer la benzo[h]quinoléine à partir des énamines.

La préparation d'énamines consiste en une condensation des dérivés aminés avec les dérivés carbonyles en présence d'acide acétique comme catalyseur et le toluène comme solvant : c'est la crotonisation de l'eau par l'appareil d'un Dean and stack .pour la première fois de notre part on utilise le toluène comme solvant au lieu du benzène. Dans la littérature.

L'action du réactif de Vilsmeier sur l'énamine préparé conduit à la benzo[h]quinoléine correspondante.

Cette synthèse est réalisée pour la première fois par David R. Adams et coll. en 1983.

Nous avons exploité cette voie de synthèse pour préparer plusieurs dérivés de la benzo[h]quinoléine Selon les réactions suivantes :



La synthèse comme nous pouvons remarquer est constituée de deux étapes :

- préparation des composées enamines.
- action du complexe de Vilsmeier à 0°C pendant deux heures environ pour donner le composé final [79], [80] .

Plusieurs dérivés de la quinoléine / Benzoquinoléine ont été synthétisés .

Le composé crotoné intermédiaire doit être identifié avant la soumission en suite à l'action de complexe de Vilsmeier pour donner la benzoquinoléine correspondante.

les composés préparés d'énamines ont en général un alkyle en position -2- par rapport à l'atome hétérocyclique (N) c'est-à-dire que le Hydrogène, de groupe R₂ est acide, cette acidité est intéressante dans la mesure où elle nous permettra d'ouvrir et d'exploiter une autre voie de synthèse [81], [82]

D'une part on observe que la vitesse de la réaction diminue à la moitié de telle sorte que la réaction s'effectue dans 2heures au lieu de 4 heures comme on a trouvé dans les articles.

Résultats :

Enamines							BENO[h]quinoléine				
N	R	R	T(h)	T _f (°C)	Pb	Rend(%)	R	R	T(h)	Pf	Rend(%)
1	Pr	CO ₂ Et	4h	-	125	80.81	Pr	CO ₂ Et	2.5	128	
2	Me	CO ₂ Me	4h	48		50	Me	CO ₂ Me	2.5	103	85
3	Me	CO ₂ Et	4h	127		73.31					

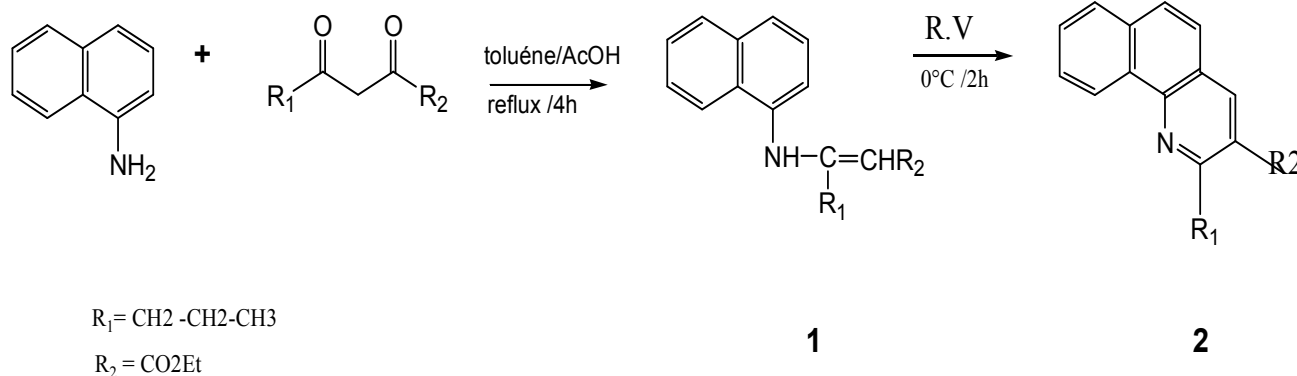
N :enamine

a- préparation 2- propyl-3- carboethoxybenzo[h] quinoléine :

Nous avons obtenu les dérivés de benzo[h]quinoléine par addition d'une mole de composé enamine **3-Ethyl (3-naphtyl)-3-propyl acrylate** au réactif de vilsmeier à 0°C pendant 2heures.

Le solvant est généralement le HCCl₃ purifié et le composé final a généralement besoin

D'une purification par une chromatographie de colonne, où nous avons utilisé le mélange cyclohexane /dichlorométhane (1 /5) comme éluant.



Analyse spectroscopique :

Nous avons utilisé la spectroscopie infrarouge pour l'identification des groupements fonctionnels.

Le composé (1) présente, en spectroscopie infrarouge, des bandes d'absorption (N-H) à $\nu_{\text{N-H}} = 3251.8 \text{ cm}^{-1}$ et H aromatique H-C à $\nu_{\text{C-H}} = 3062.7 \text{ cm}^{-1}$ et C=O à $\nu_{\text{C=O}} = 1651.0 \text{ cm}^{-1}$.

En R.M.N.¹H : (tableau : 1)

ce composé est très claire, on observe un singulet vers **10.60 ppm** pour le proton de l'azote N-H et un multiplet correspondant aux groupements aromatiques entre **6.81** et **8.14 ppm**, un singulet vers **4.93 ppm** pour le (C-H), et un quadruplet et triplet avec une constante

Couplage **7.26 Hz** correspondent au groupement éthyle d'ester (CH₃-CH₂-O) vers **4.3 ppm**. **1.13 ppm** respectivement, et un triplet à **0.99 ppm** correspondant au groupement méthyle (CH₂-CH₂-**CH₃**) avec une constante de couplage égale à **7.49 Hz**.

un multiplet à **1.42 ppm** correspondant au groupement méthylène (CH₂-**CH₂**-CH₃) et un triplet à **2.22 ppm** correspondant au groupement méthylène adjacent d'énamine

(-**CH₂**-) avec une constante de couplage égal à **7.5 Hz**.

δ (ppm)	Multiplicité	Constante de couplage (Hz)	Intensité	Identification
10.60	S	-	1H	N-H
6.81 -8.14	m	-	H aromatique	H aromatique
4.93	s	-	H	C-H
1.13	t	7.26	3H	CH₃ -CH ₂ -O (méthyl)
4.3	q	7.26	2H	CH ₃ - CH₂ -O méthylène
0.99	t	7.49	3H	CH ₂ -CH ₂ - CH₃ Méthyle
1.42	m		2H	CH ₂ - CH₂ -CH ₃ Méthylène
2.22	t	7.5	2H	- CH₂ - adjacent d'énamine

Tableau : 1 R.M.N.¹H

Pour R.M.N.¹³C on remarque que les pics des carbones sp² sont observés entre **118.89 -166.23 ppm**, et le pic du carbone sp² (C=O) apparaît vers **171.11 ppm**, aussi le pic du carbone sp² adjacent d'énamine situé vers **167.33 ppm**. et un pic à **58.83 ppm** pour le carbone (C-O).

. R.M.N ¹³C de ce composé est présentée au tableau(2) suivant :

δ (ppm)	Identification
14.07	<u>C</u> H ₃ -CH ₂
14.63	<u>C</u> H ₃ -CH ₂ -O
25.53	CH ₃ - <u>C</u> H ₂
48.99	<u>C</u> H ₂ -C=
58.83	CH ₃ - <u>C</u> H ₂ -O
83.82	C= <u>C</u> H
167.33	- <u>C</u> =CH
118.89-166.23	C Ar
171.11	C=O

Tableau : 2 R.M.N¹³C

Le composé (2) présente, en spectroscopie infrarouge, des bandes d'absorptions du groupement (N = C) à $\nu_{N=C} = 1548.7\text{cm}^{-1}$ et le groupement C = C à $\nu_{C=C} = 1500\text{Cm}^{-1}$ et

C = O à $\nu_{C=O} = 1612.4\text{Cm}^{-1}$ et H aromatique à 3047.3Cm^{-1} avec l'absence des bandes d'absorptions de groupement N-H .

R.M .N.¹H, du composé (2) est présenté au tableau(3) .

ce composé est très claire, on observe un multiplet pour les protons aromatiques entre

7.2 et 8.2 ppm et un quadruplet et triplet avec une constante de couplage égale à 6.86Hz de groupement éthyle

d'estre se situent vers 4.3ppm- 1.40ppm respectivement, et un triplet à 0.77ppm avec une constante de couplage

7.28 Hz correspondant au groupement méthyle et un multiplet situé à 1.53ppm correspondant au groupement

méthylène, un triplet à 2.78ppm avec une constante de couplage égale à 7.9Hz correspond au groupement méthylène

adjacent au cycle aromatique .

δ (ppm)	Multiplicité	Constante de couplage(Hz)	Intensité	Identification
7.2 - 8.2	-	-	7H	H aromatique
1.40	t	7.13	3H	CH ₃ -CH ₂ - O
4.30	quat	7.13	2H	CH ₃ -CH ₂ - O
0.77	t	7.28	3H	CH 3-CH2
1.53	m	-	2H	CH2- CH2- CH3
2.78	t	7.91	2H	Ar -CH2-

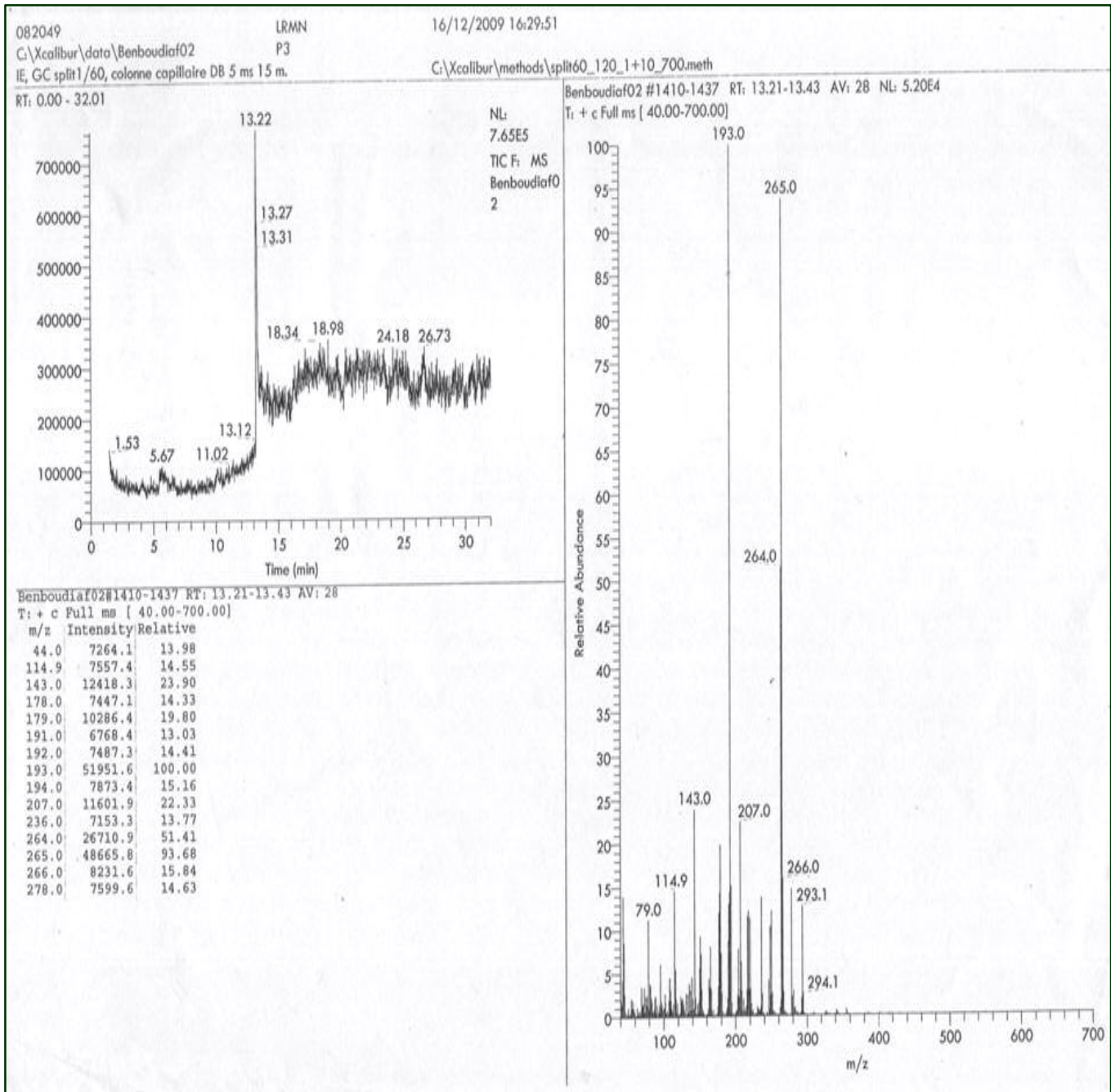
Tableau 3 : R.M.N. ¹H

Pour la R.M.N.¹³C. On observe que les pics des carbones sp² aromatiques se situent entre **112.89-167.74ppm**, le pic du carbone Sp² (C=O) situé à **173.73ppm** . et le pic du carbone sp³ (C-O) apparait vers **59.76ppm** .

En R.M.N.¹³C présenté en tableau : 4

δ (ppm)	Identification
14.32	<u>C</u> H ₃ -CH ₂
14.57	<u>C</u> H ₃ -CH ₂
22.67	CH ₂ - <u>C</u> H ₂ -CH ₃
34.2	Ar - <u>C</u> H ₂
59.76	O- <u>C</u> H ₂
112.89 -167.74	C - Ar
173.73	<u>C</u> = O

Tableau : 4 :R.M. N. ¹³C



Spectre de masse :
2-prppyl-3-carboéthoxy benzo[h]quinoléin

Analyse de masse

Dans cette partie, on passe par la chromatographie en phase gazeuse dans ce cas le chromatogramme montre la pureté de ce produit.

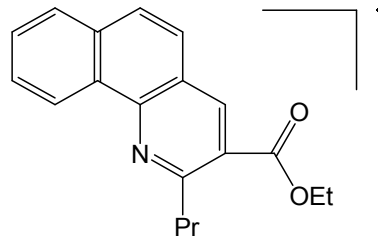
Après, pour faire l'analyse, le produit a été soumis à l'impact électronique qui a en fin donné notre spectre.

Dans le spectre, on observe la fragmentation du pic moléculaire $m/z = 293$, qui apparaît avec une densité près de 13%, et son isotope $m/z = 294$, qui apparaît avec une densité de 5%. Le phénomène de la parution des isotopes (M+1) accompagne toujours les composés renfermés l'oxygène et l'azote, ou bien les composés qui contiennent plusieurs atomes de carbones.

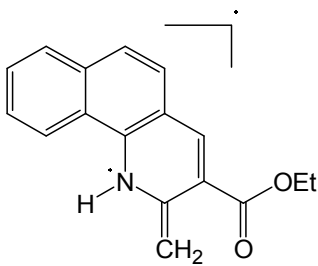
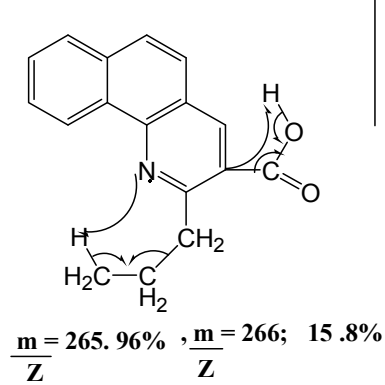
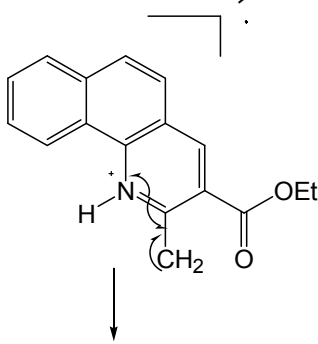
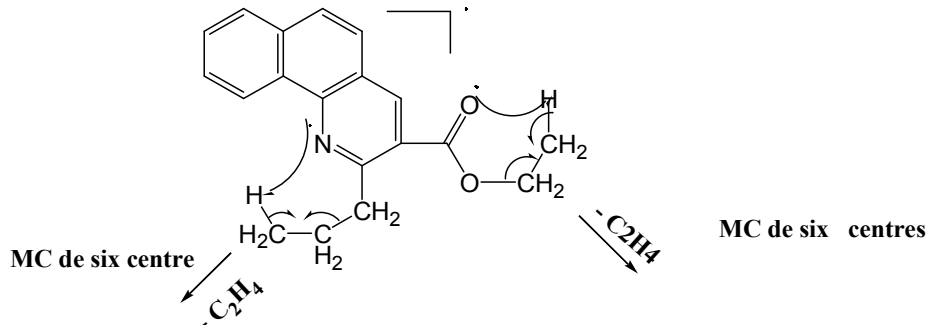
Pour la fragmentation $m/z = 263$, qui apparaît avec une densité de 96% et qui est presque une fragmentation principale, construite par la possibilité de deux mécanismes de McLafferty six centre, présentés dans le schéma.

Pour la fragmentation principale $m/z = 193$ avec une densité bien sur 100% se produit par la perte de CO_2 qui est une molécule bonne partante de la fragmentation précédente.

La stabilité de cette fragmentation revient à la stabilité de son cation par résonance.



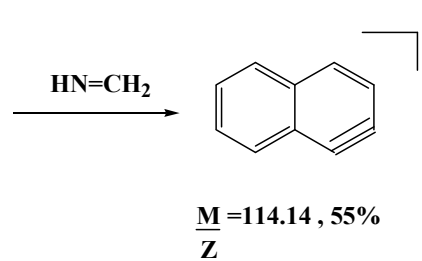
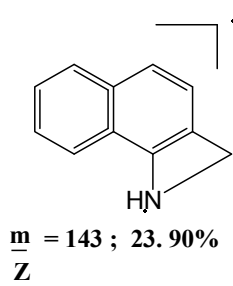
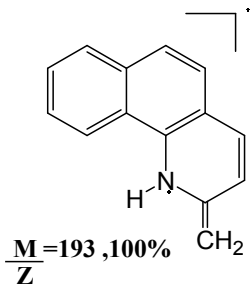
$M/z, 293, 13\%$ $M/z, 294, 5\%$



$\frac{m}{Z} = 265, 96\%$

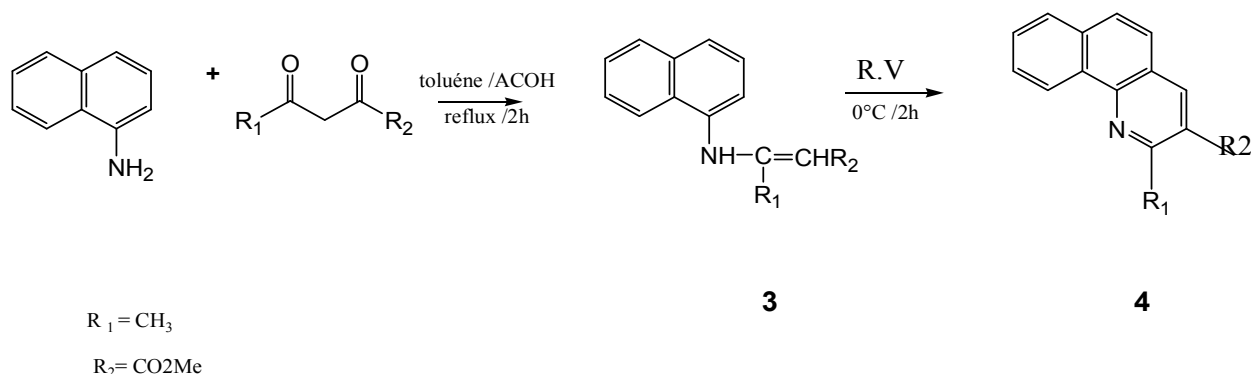
$\frac{m+1}{Z} = 266; 15.8\%$ $\frac{m-1}{Z} = 264, 51\%$

Mecanisme rearrangement de Mc de quatre centre
 mecanise de MC de six centre



b-Préparation de 2- méthyl -3- carbométhoxybenzo[h] quinoléine

Ce composé a été préparé suivant le protocole cité en page 55 par l'action du complexe de vilsmeier sur le **3-Méthyl (3-naphthyl)-3-méthyl acrylate** qui conduit au composé (4) .



Analyse spectroscopique :

Le composé (3) présente, en spectroscopie infrarouge, des bandes d'absorption du groupement (N -H) à $\nu_{\text{N-H}} = 3204.2\text{cm}^{-1}$ et H aromatique H- C à $\nu_{\text{C-H}} = 3057.0\text{cm}^{-1}$ et C =O à $\nu_{\text{C=O}} = 1629.7\text{cm}^{-1}$

En **R.M.N.¹H** (tableau : 5) ce composé (3) : donne un singulet à **1.87 ppm** correspondant au groupement méthyle (CH₃) adjacent d'énamine . et un autre singulet à **3.80ppm** correspondant au groupement méthyle d'ester (CH₃ -) ,un singulet situé à **4.94 ppm** correspondant au groupement (=C-H) ,ainsi qu'un multiplet situé entre **7.24 - 8.15 ppm** correspondant aux sept protons aromatiques (H aromatique) . un autre singulet large observé à **10.73 ppm** correspondant au proton de l'azote **N-H** .

δ (ppm)	Multiplicité	Intensité	Identification
1.87	s	3H	CH₃ adjacent d'énamine
3.80	s	3H	CH₃ méthyle d'ester
4.94	s	1H	=C-H
7.24 - 8.15	m	7H	7 H aromatique
10.73	s	H	- N- H

Tableau 5 : RMN ¹H

[Tapez le titre du document]

Pour R.M.N¹³C. On observe que les carbones sp² aromatiques se situent entre **118.60-135.23 ppm**, et le pic du carbone (C=O) apparait vers **171.102 ppm**, aussi le pic du carbone sp³ (CH₃-O) situé à **50.34 ppm**, un autre pic observé à **160.46ppm** pour le carbone sp² (HN- C=) adjacent d'énamine.

R.M.N .¹³C présenté au tableau : 6

δ (ppm)	Identification
20.01	<u>C</u> H ₃ -C=
50.34	O- <u>C</u> H ₃
85.53	H -C=
118.60 - 135.23	C aromatique
160.64	HN- C=
171.102	C = O

Tableau : 6R.M N .¹³C

Le composé (4) présente, en spectroscopie infrarouge, des bandes d'absorption du groupement (N = C) à $\nu_{N=C} = 1523.7\text{cm}^{-1}$ et le groupement C = C aromatique à $\nu_{C=C} = 1469.70\text{cm}^{-1}$ et C = O à $\nu_{C=O} = 1620.1\text{cm}^{-1}$ et le proton aromatique à 3047.3cm^{-1} .

R.M .N. ¹H : (tableau : 7)

ce composé donne un singulet à **3.14ppm** correspondant au groupement méthyle adjacent au cycle aromatique (CH₃- Ar). un autre singulet observé à **4.01ppm** correspondant au groupement méthyle d'ester ,et un sigulet situé à **8.7ppm** correspondant au 4^{ème} proton aromatique , ainsi qu'un multiplet situé entre **7.28 - 9.43 ppm** correspondant aux protons aromatiques.

δ(ppm)	Multiplicité	Intensité	Identification
3.14	s	3H	Ar-CH ₃ (méthyle)
4.01	s	3H	CH ₃ Méthyle d'ester
8.7	S	H	H 4 ^{ème} aromatique
7.28 - 9.43	m	6H	H aromatique

Tableau : 7 R.M.N¹H

R.M.N.¹³C (tableau :8)

On observe que les pics des carbones sp²aromatiques se situent entre

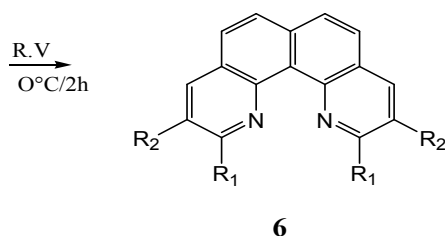
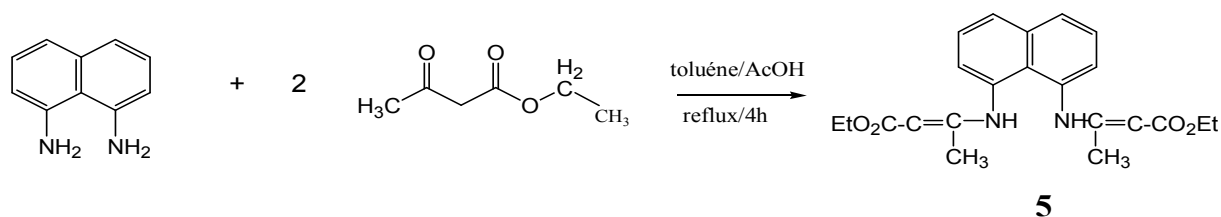
118.60-135.23 ppm,un pic de carbone(C=O)apparaît vers **171.102 ppm**, aussi un pic du carbone sp³ (CH₃-CO₂) situé à **50.34 ppm** pour le méthyle d'ester .

δ(ppm)	Identification
20.018	CH ₃ - Ar
50.34	CH ₃ -CO ₂
118 .60- 135.23	C aromatique
171.10	C=O

Tableau :8 R.M.N¹³

c- préparation du 3-naphtyl bi 1.8-N (ethyle crotonate)

Ce composé a été préparé suivant le protocole cité en page 55par l'action du complexe de vilsmier



Analyse spectroscopique :

Le composé (5) présente, en spectroscopie infrarouge, des bandes d'absorptions à $\nu_{\text{N-H}} = 3433.1 \text{ cm}^{-1}$ correspondant à la fonction N-H et à $\nu_{\text{C=O}} = 1647.1 \text{ cm}^{-1}$ induite par la fonction C = O. on observe aussi des bandes d'absorptions à $\nu_{\text{C-H}} = 3120.6 \text{ cm}^{-1}$ et à $\nu_{\text{C-H}} = 2900.7 \text{ cm}^{-1}$ pour les H aromatiques et aliphatiques respectivement [33].Les caractéristiques des spectres R.M.N.¹H. et R.M.N.¹³C sont présentées dans les tableaux 7et8 respectivement.

[Tapez le titre du document]

R.M.N¹H de ce composé est très claire, on observe un singulet vers **10.63ppm** pour le proton de l'azote **N-H** et un multiplet correspondant aux protons aromatiques entre

7.27 et **8.00 ppm** et un singulet vers **4.84ppm** pour le proton **C=CH** et un quadruplet et triplet avec une constante de couplage **6.3Hz** correspondant au groupement **éthyle d'ester** vers **4.21ppm. 1.39ppm** respectivement, et un singulet situé vers **1.88ppm** pour le proton **méthyle CH₃** adjacent d'énamine .

R.M.N¹H de ce composé est présentée au tableau suivant :

δ (ppm)	Constante de couplage (Hz)	Multiplicité	Intensité	Identification
10.62	-	s	2H	2 (N-H)
7.27 - 8	-	m	H	H aromatique
4.84		s	2H	2(CH)
4.21	-	Q	4H	2(O-CH ₂ -CH ₃)
1.39	6.3	t	6H	2(CH ₃ -CH ₂)
1.88	-	S	6	2(CH ₃)

Pour R.M.N¹³C. on observe que les pics des carbones sp² se situent entre **124.05 -135.67 ppm** et le pic de carbone sp² (C=O) apparaît vers **170.70 ppm** , aussi le pic de carbone sp³ (-CH₂-O)situé à **58.84ppm** , un autre pic observé à **160.14ppm** pour le carbone (N - C =) .

δ (ppm)	Identification
15.00	CH ₃
20.05	<u>C</u> H ₃ - C =
84.90	= <u>C</u> H - C = O
58.84	CH ₃ - <u>C</u> H ₂ -O
160.14	N - <u>C</u> =
170.70	C = O
124.05- 135.67	C aromatique

Conclusion

Dans ce troisième chapitre, nous avons cité quelques exemples qui justifient l'importance biologique et thérapeutique des dérivés du noyau benzo[h]quinoléine. On a également donné un rappel bibliographique concernant les méthodes les plus connues pour la préparation de ces dérivés .

Une série de la 2-méthyle -3- Carboéthoxy benzo[h]quinoléine et 2-propyl -3- Carboéthoxy benzo[h]quinoléine a été préparée selon deux étapes . la première consiste à préparer l'énamine, la deuxième c'est l'action du réactif de Vilsmeier .

Le rendement obtenu est satisfaisant .

Les structures de ces composés ont été élucidées par des méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN, du proton et du carbone 13) .

PARTI EXPÉRIMENTALE

préparation de benz[h]quinoléine à partir d'énamines

a-préparation de dérivés d'énamines

Méthode générale :

Dans un ballon à 100ml muni d'un Dean and Stark et un réfrigérant nous avons placé 50 ml de toluène purifié et **0.031 mol** de l' α -naphthylamine et **0.031 mol** (4.90 ml) dérivés de composé crotoné, soit Ethyl butyl l'acétate.

L'appareil de Dean and Stark nous permet de lever de l'eau du milieu de la réaction quand elle produira.

Le mélange se met en reflux pendant quatre heures environ, on conseille de poursuivre le reflux durant demi-heure en plus.

A la fin de la réaction, nous avons recueilli vers **0.7 ml** de l'eau, le rendement est vers 80.81%

a 1- Préparation 3-Ethyl (3-naphtyl)-3-propyl acrylate

Le composé a été préparé selon la méthode générale le rendement est 80.81%, la purification a été faite par la chromatographie, sur colonne, en utilisant, l'ether de pétrole (60-30°C) cyclohexane comme éluant.

L'analyse spectrale est

IR :

$\nu_{\text{N-H}} = 3251.8 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C-H}} = 3251.8 \text{ cm}^{-1}$, (C-H aromatique), $\nu_{\text{C-H}} = 3251.8 \text{ cm}^{-1}$, (C=C aromatique), $\nu_{\text{C=O}} = 1651.7 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. ^{13}C (CDCl₃, 250MHz) :

$\delta = 14.07 \text{ ppm}$ (CH₃-CH₂), $\delta = 14.63 \text{ ppm}$ (CH₃-CH₂-O), $\delta = 25.53 \text{ ppm}$ (CH₃-CH₂-CH₂-), $\delta = 48.99 \text{ ppm}$ (CH₃-CH₂-CH₂-C=); $\delta = 58.83 \text{ ppm}$ (CH₂-O), $\delta = 83.82 \text{ ppm}$ (C=CH), $\delta = 167.33 \text{ ppm}$ (C=CH). $\delta = 118.84 - 166.23 \text{ ppm}$ (C aromatique), $\delta = 171.11 \text{ ppm}$ (C=O)

R.M.N. ^1H (CDCl₃):

$\delta = 0.99 \text{ ppm}$ (t, j = 7.490 Hz, 3H. CH₃-CH₂), $\delta = 1.13 \text{ ppm}$ (t, j = 7.26 Hz, 3H. CH₃-CH₂-O) 7.26 Hz, 3H. CH₃-CH₂-O), $\delta = 1.42 \text{ ppm}$ (m, 2H. CH₂-CH₂-CH₃), $\delta = 2.2 \text{ ppm}$ (t, j = 7.5 Hz, 2H.), $\delta = 4.30 \text{ ppm}$ (q, j = 7.26 Hz, 2H. O-CH₂-CH₃), $\delta = 4.93 \text{ ppm}$ (s, H. CH) $\delta = 6.81 - 8.14 \text{ ppm}$ (m, H aromatique), $\delta = 10.60 \text{ ppm}$ (s, N-H)

a 2- préparation 3-Méthyl (3-naphthyl)-3-méthyl acrylate

Le composé a été préparé selon la méthode générale en page 103, le composé est solide son point de fusion moins de 48°C le rendement est 50%, la purification a été faite par la chromatographie sur colonne, on utilise, Comme éluant tout simplement le cyclohexane.

L'analyse spectrale est :

IR $\nu_{\text{N-H}} = 3204.2 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=O}} = 1629.7 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C-H}} = 3204.2 \text{ cm}^{-1}$ H aromatique

R.M.N. ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) :

$\delta = 1.87\text{ppm}$ (3H, $\text{CH}_3\text{-C=}$), $\delta = 3.80\text{ ppm}$ (3, $\text{CH}_3\text{-O}$), $\delta = 4.94\text{ ppm}$ (1, CH=C),

$\delta = 7.24 - 8.15\text{ppm}$ (7H, aromatique), $\delta = 10.73\text{ppm}$ (1H, N-H)

R.M.N. ^{13}C (CDCl_3 , 250 MHz) $\delta = 20.01\text{ ppm}$ ($\text{CH}_3\text{-}$), $\delta = 50.34\text{ ppm}$ ($\text{CH}_3\text{-O}$),

$\delta = 85.53\text{ ppm}$ (CH=), $\delta = 118.6 - 135.23\text{ ppm}$ (C aromatique), $\delta = 160.64\text{ppm}$

(NH-C=), $\delta = 171.10\text{ ppm}$ (C=O).

a 4 -Préparation -3naphthyl bi 1.8-N (ethyle crotonate) :

Le composé a été préparé selon la méthode générale . il est solide et son point fusion environ de 125-127°C, le rendement est 73.31% . la purification a été faite par la chromatographie sur colonne, en utilisant le mélange ether de pétrole /ACOEt (90/75 %) . comme éluant .

L'analyse spectrale est :

IR: $\nu_{\text{N-H}} = 3433.1 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=O}} = 1647.1 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=C}} = 1558.4 \text{ cm}^{-1}$ C=C aromatique ,

$\nu_{\text{C-H}} = 3120.6.5 \text{ cm}^{-1}$ (C-H aromatique)

R.M.N. ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) :

$\delta = 1.39\text{ppm}$ (j = 6.3, t, 6H, 2($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$)), $\delta = 1.88\text{ppm}$ (s, 6 H, 2(CH_3)), $\delta = 4.21\text{ppm}$ (j= 6.3, q 4H, 2(O

$\text{-CH}_2\text{-CH}_3$)), $\delta = 4.84\text{ppm}$ (s, 2 (CH), CH=), $\delta = 7.21 - 8\text{ppm}$ (m, H aromatique), $\delta = 10.62\text{ppm}$ (s, 2H,

2(N-H)

R.M.N. ^{13}C : (CDCl_3 , 250 MHz) :

$\delta = 15\text{ppm}$ (CH_3), $\delta = 84.90\text{ppm}$ (CH=), $\delta = 124.02\text{-}135.67\text{ppm}$ (C aromatique),

$\delta = 170.70\text{ppm}$ (C=O); $\delta = 160.14\text{ppm}$ (CH=C-N), $\delta = 58.84\text{ppm}$ (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

$\delta = 20.05\text{ppm}$ (CH_3 adjacent d'énamine) .

b- Préparation des dérivés de la benzoquinoleine à partir d'énamines

Méthode générale :

Dans une bicoile, on met 0.026 mol de POCl_3 on ajoute 0.026 mol de DMF (goute à goutte) , on conserve le mélange sous agitation pendant 30min à une température ambiante

Après avoir mis le ballon de la réaction à 0 °C ,on ajoute 0.026 mol de la substance dissoute en 24ml environ de CHCl_3 .

Puis, on met le mélange à nouveau à 0°C pendant la réaction

Le mélange réactionnel se conserve dans ces conditions pendant la durée de l'avancement de la réaction (2heures environ, se suivre par la chromatographie en couche mince, à la fin, le mélange s'est versée dans une solution saturée de NaCO₃.

La phase organique s'extrait par CHCl₃ ou CH₂Cl₂ puis elle se sèche sur MgSO₄ puis on filtre le solvant et le sèche par la rota évaporateur.

La matière obtenue se conserve jusqu'à ce qu'elle se solidifie, la recristallisation s'effectue en mélange de cyclohexane /Et₂O (1/5)

Si le rendement est faible, la matière ne se solidifie pas, à ce moment, le produit se purifie par la chromatographie en gel de silice sur colonne.

b 1-Préparation de composé : 2- propyl-3-carboéthoxybenzoquinoléine :

Le composé est préparé selon la méthode générale, le produit est solide son point de fusion est 128°C, la recristallisation a été faite dans le cyclohexane /dichlorométhane (1 /5)

L'analyse spectrale est :

IR $\nu_{N-C} = 1548.7 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C=O} = 1612.4 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C-H} = 3047.3 \text{ cm}^{-1}$ (C-H aromatique)

R.M.N¹H (CDCl₃), $\delta = 0.77\text{ppm}$ (t, j = 7.28 Hz, 3H. CH₃-CH₂), $\delta = 1.40\text{ppm}$ (t, j = 7.13 Hz, 3H. CH₃-CH₂- O), $\delta = 1.53\text{ppm}$ (m, 2H. CH₂-CH₂-CH₃), $\delta = 2.78\text{ppm}$ (t, j = 7.91Hz, 2H. Ar-CH₂-CH₃), $\delta = 4.30\text{ppm}$ (q, j = 7.13Hz, 2H. O-CH₂-CH₃), $\delta = 7.2- 8.2\text{ppm}$ (m, H aromatique)

R.M.N¹³C (CDCl₃): $\delta = 14.32\text{ppm}$ (CH₃), $\delta = 14.57\text{ppm}$ (CH₃), $\delta = 22.67\text{ppm}$ (CH₂),

$\delta = 34.2\text{ppm}$ (CH₂ - Ar), $\delta = 59.76\text{ppm}$ (O- CH₂) $\delta = 173.73\text{ppm}$ (C= O),

$\delta = 112.89 - 167.74\text{ppm}$ (C aromatique)

b 2-Préparation de composé : 2-méthyl -3-carbométhoxybenzo[h]quinoléine :

Le composé est préparé selon la méthode générale, la recristallisation a été faite dans le cyclohexane, le rendement est très satisfaisant 85% .le produit est solide son point de fusion est 103°C

L'analyse spectrale est :

IR $\nu_{N-C} = 1523.7 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C=O} = 1620.1 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C-H} = 3047.3 \text{ cm}^{-1}$ (C-H aromatique)

R.M.N¹H (CDCl₃),

$\delta = 3.14\text{ppm}$ (s, 3H, Ar- CH₃), $\delta = 4.01\text{ppm}$ (s, 3H, O- CH₃), $\delta = 7.28 -9.43\text{ppm}$ (m, 7H, H aromatique),

R.M.N¹³C (CDCl₃), $\delta = 20.01\text{ppm}$ (Ar- CH₃), $\delta = 50.34\text{ppm}$ (O- CH₃), $\delta = 118.60- 135.23 \text{ ppm}$ (C aromatique), $\delta = 171.10\text{ppm}$ (C=O)

CHARITRE IV

Etude cristallographique

1-Introduction

Les travaux que nous avons réalisés ont été effectués dans deux laboratoires :

- Laboratoire de chimie moléculaire du contrôle de l'environnement et des mesures physico-chimique de Constantine.

Laboratoire de chimie solide et cristallographique de Renne .

Dans cette partie nous présentons les structures des quelques composés de benzo[h]quinoléine par la diffraction des rayons -X

Ces structures qui complètent de manière nette et très claire l'analyse structurale établie préalablement par des méthodes spectroscopiques usuelles RMN¹H , RMN¹³C, MS,IR ...etc

Dans cette partie, nous présentons de manière succincte obtenus par DRX pour les trois produits dérivés de benzo[h]quinoléine .

La résolution de la structure a été réalisé par la méthode directe grâce au programme SHELX[83] . cette méthode a permis de localiser les atomes de la molécule de chlore sur un synthèse de Fourier calculé à partir des phases reposés sur la solution qui possède les meilleurs " figures de mérite "

Les positions des autres atomes de la molécule y appariassent mais avec certaine certitude . les positions exactes ne peuvent être obtenus que par une suite de synthèses de Fourier –différence tridimensionnelles calculées avec la contribution des atomes relativement lourds .

Le traitement des donnés a été fiat en utilisant le programme XCAD4 après une correction de lorentz – polarisation ou il règle les plans qui ont le rapport $S(e) / e > 1$.

2-etude de 2-Chloro -3- Chlorométhylbenzo[h]quinoléine

a) Préparation :

Les monocristaux obtenus sont en formes de plaquette rectangulaires de couleurs blanc –jaune, les paramètres cristallins sont affinés à partir des angles de 25° : les réflexions mesurées sur un diffractomètre automatique(MACH-3) .

Le tableau (1). Représente les valeurs des paramètres de la maille ainsi que

Certaines caractéristiques physiques .

Formule	$C_{14}H_9 Cl_2 N$
---------	--------------------

Dimension de la maille	$a = 6.921 (6)\text{\AA}$ $\alpha = 79.22^\circ$ $b = 8.318 (6)\text{\AA}$ $\beta = 76.20^\circ$ $c = 10.648 (6)\text{\AA}$ $\gamma = 85.84^\circ$
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace, N°	P -1,2
Volume (\AA^3)	584.5(6) \AA^3
Z : nombre de motif par maille	2
Densité (calculé)	1.489Mg /m ³
Coefficient d'absorption	0.528mm ⁻¹
F(000)	268
Dimension du cristal	0.2x0.12x0.10mm ³

Tableau (1)

Un monocristal suffisamment petit a été utilisé pour que les corrections d'absorption puissent être négligées dans l'enregistrement des intensités sur un diffractomètre automatique.

ENRAF-NONIUS MACH -3, selon les conditions suivantes :

Tableau 2. Conditions d'enregistrement.

Température	293(2) °K
Anticathode	Molybdène
Rayonnement λ -Mo	0.71073 (\AA)
Monochromateur	Graphite
Mode de balayage	ω -2 θ
Limite en θ (°)	2.49 à 29.96
Limite de l'enregistrement	$-9 \leq h \leq +9$ $0 \leq k \leq +11$ $-14 \leq l \leq +14$
Réflexions collectées	2183
Réflexion utilisées	2042

[Tapez le titre du document]

R(int)	0.0697
--------	--------

Nous avons 2183 réflexions indépendante pour l'intervalle [2.49 -29.696] et nous avons que 2042 réflexion disposés suivant le programme XCAD₄

Pour cette molécule les facteurs finaux de reliabilité pondéré sont :

$$\omega R_2 = 0.1151 \quad R_1 = 0.0454 \quad \text{G.O.O.F} = 1.166$$

Les affinements par moindre carrées ont été effectués grâce au programme SHLXL97[85] .le schéma de pondération employé est WGHT= 0.05700

Les coordonnées atomiques relatives et les facteurs d' agitation thermique isotrope de tous les atomes sont données au tableau (1) avec les écarts –types entre parenthèse numérotation des atomes correspondent à celle de la figure1 ,vue en perspective de la molécule dessinée à l'aide du programme ORTEP3(sous windows)[84][85]. dans le tableau(3) qui indique les distances interatomiques et les angles des liaisons , La vue perspective de la molécule est présentée dans la figure (III -1) , ainsi nous avons L'empilement moléculaire du cristal de C₁₄ H₉ Cl₂N représenté en vue perspective a la figure (III-2) correspond à des interactions normales de Van der-Waals.

Tableau 3 : coordonnés atomiques (x10⁴) et facteurs d' agitation thermique isotropes équivalents(Å²x10³)

Atome	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	2197(1)	7995(1)	3392(1)	64(1)
Cl(2)	-3204(1)	8101(1)	5072(1)	67(1)
N(1)	1512(3)	7472(2)	1220(2)	40(1)
C(12)	1277(4)	6786(3)	-838(2)	39(1)
C(13)	403(3)	7501(3)	318(2)	36(1)
C(4)	-1517(4)	8200(3)	480(2)	40(1)
C(2)	-1186(4)	8871(3)	2527(2)	41(1)
C(1)	713(4)	8101(3)	2257(2)	42(1)
C(7)	127(4)	6798(3)	-1774(2)	46(1)
C(3)	-2282(4)	8893(3)	1609(2)	44(1)
C(11)	3193(4)	6081(3)	-1042(3)	48(1)
C(6)	-1828(4)	7520(4)	-1567(3)	54(1)
C(8)	979(5)	6089(4)	-2897(3)	54(1)
C(14)	-1997(5)	9613(4)	3726(3)	54(1)
C(9)	2836(6)	5410(4)	-3072(3)	63(1)
C(5)	-2628(4)	8181(4)	-492(3)	53(1)

[Tapez le titre du document]

C(10)	3966(5)	5404(5)	-2148(3)	60(1)
H(2)	-3977(51)	8670(40)	-366(31)	61(9)
H(3)	-2503(52)	7462(41)	-2226(33)	70(9)
H(8)	-948(52)	10105(41)	4055(32)	71(10)
H(7)	3980(52)	6070(40)	-461(31)	64(9)
H(9)	-2955(56)	10437(46)	3658(34)	72(10)
H(5)	3428(59)	5019(46)	-3791(38)	85(12)
H(4)	192(54)	6124(44)	-3501(35)	77(10)
H(6)	5161(57)	4999(45)	-2264(35)	72(11)
H(1)	-3543(53)	9385(41)	1782(30)	66(9)

Tableau4 : distances interatomiques et angles de liaisons correspondants à la molécule : $C_{14}H_9Cl_2N$

Atome	Distance (Å)	atome	distance(Å)
Cl(1)-C(1)	1.750(3)	C(7)-(6)	1.424(4)
Cl(2)-C(14)	1.800(3)	C(3)-H(1)	0.93(3)
N-C(1)	1.300(3)	C 11-C10	1.376(4)
N-C(13)	1.361(4)	C11-H7	0.91(3)
C(12)-C(11)	1.395(3)	C(6)-C(5)	1.345(4)
C(12)-C(7)	1.415(3)	C(6)- H(3)	0.94(3)
C(12)-C(13)	1.451(3)	C(8)- C(9)	1.350(5)
C(13)-C(4)	1.396(3)	C(8)- H(4)	0.94(4)
C(1)-C(2)	1.407(3)	C(14)- H(8)	1.02(3)
C(4)-C(3)	1.404(3)	C(14)-H(9)	0.92(4)
C(4)-C(5)	1.431(3)	C(9)-(10)	1.395(5)
C(2)-C(3)	1.369(3)	C(9)-H(5)	0.88(4)
C(2)-C(14)	1.493(3)	C(5)- H(2)	0.98(3)
C(7)-C(8)	1.416(4)	C(10)-H(6)	0.86(4)

Angles de liaison :

Angle(degré)	Atome	Angle(degré)
117.5(2)	C (3)-C(2)-C1(14)	121.0(2)
119.6(2)	C (1)-C(2)-C(14)	123.4(2)
122.1(2)	C (12)-C(7)-C(8)	118.2(3)
118.3(2)	C (12)-C(7)-C(5)	119.7(2)
121.9(2)	C (8)-C(7)-C(6)	122.2(2)
117.9(2)	C (2)-C(3)-C(4)	121.0(2)
120.1(2)	C (10)-C(11)-C(12)	120.4(3)
126.2(2)	C (5)-C(6)-C(7)	121.7(2)
115.3(2)	C (9)-C(8)-C(7)	121.1(3)
118.5(2)	C (2)-C(14)-C1(2)	110.8(2)
117.8(2)	C (8)-C(9)-C(10)	120.6(3)
119.6(2)	C (6)-C(5)-C(4)	120.6(3)
122.6(2)	C (11)-C(10)-C(9)	120.1(3)
115.6(2)		

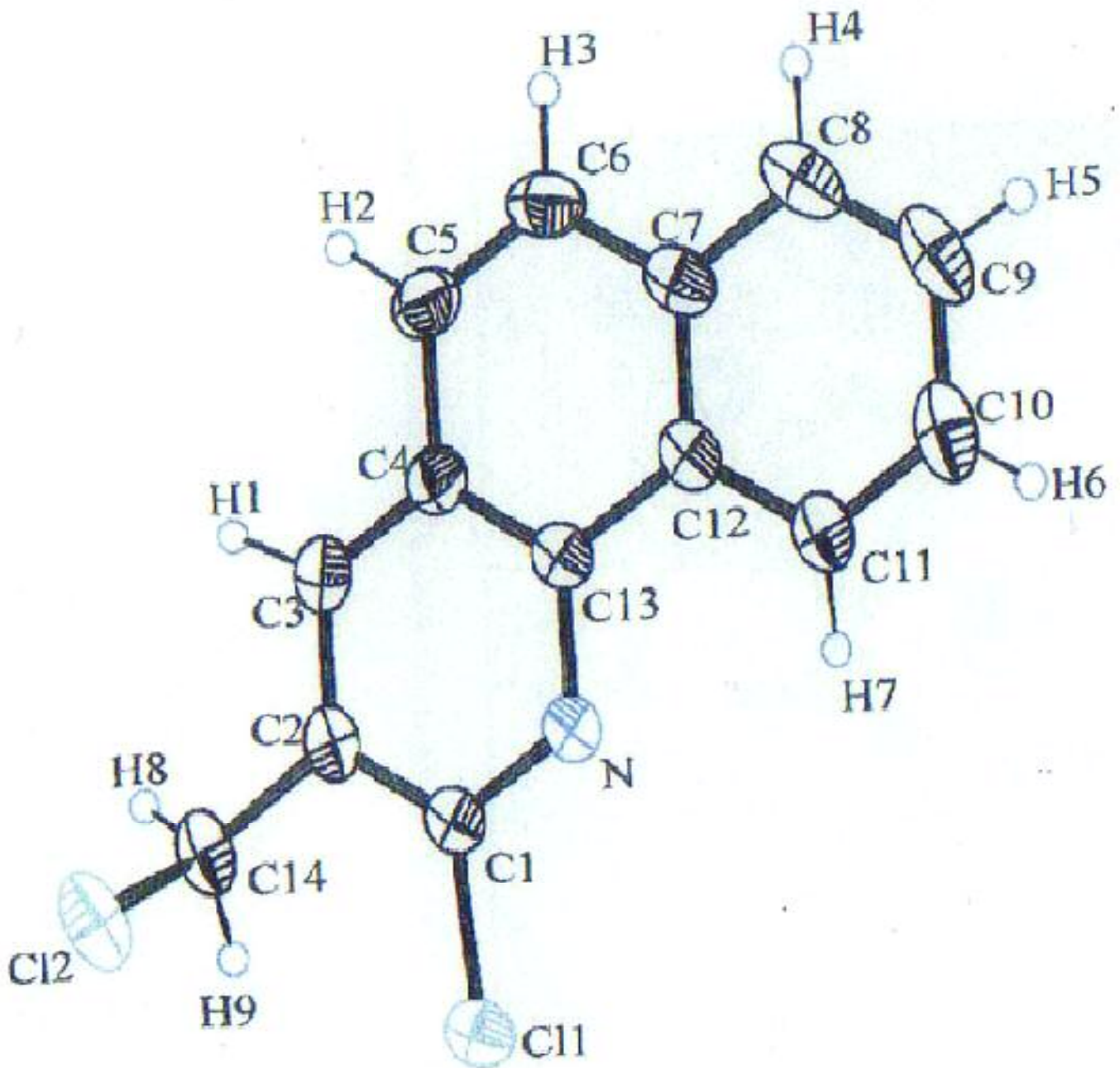


Figure (III -1) S structure moléculaire de $C_{14}H_9Cl_2$

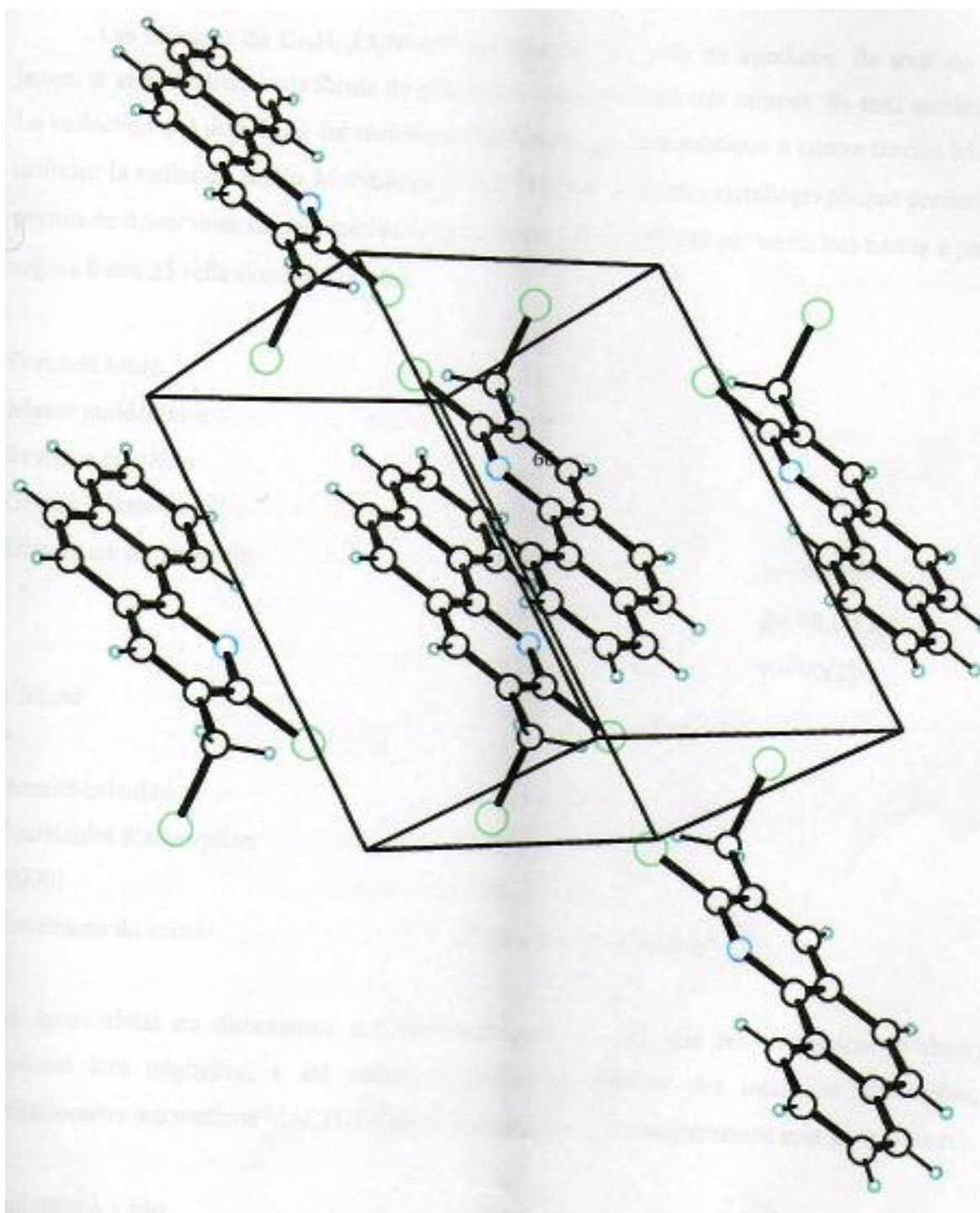


Figure (III -2) l'empilement moléculaire de composé $C_{14}H_9Cl_2N$

a-Description de la structure et discussion

La structure moléculaire $C_{14}H_9NCl_2$ est représentée dans la figure 1, la molécule est constituée de trois cycles sous forme d'un cycle pyridine défini par les atomes N1, C1, C2, C3, C4, C13 soudés avec une molécule de naphthalène par les atomes C4-C13. Les différents cycles de molécule ont des distances et des angles normaux. Les distances C-C dans les deux cycles du naphthalène, varient autour des distances moyennes de 1,41(3) Å pour le premier cycle et de 1,39(4) Å pour le deuxième. Les angles moyens sont 120(2)° et 120,036(2)° respectivement. La longueur moyenne des liaisons C-C, dans le cycle pyridine, est de 1,372(3) Å. Ces deux distances sont légèrement plus courtes que les distances trouvées en littérature [60], cela peut être dû à l'effet donneur du chlore. La distance C2-C14 = 1,493 Å est légèrement plus courte que les normes d'une liaison Csp^3-Csp^3 [37] cela probablement revient à l'effet donneur du chlore. Les angles ont des valeurs normales si on compare au cycle pyridine libre avec une valeur moyenne de 119,62(2)°. Les liaisons C1-C11 et C14-C12 sont de l'ordre de 1,75(2)° et 1,80(3)° Å. Le raccourcissement dans la distance C1-C11 est probablement dû à l'effet électronique donné du cycle aromatique. L'ensemble des distances C-H a une valeur moyenne de 0,93(3) Å, très proche de celle que l'on trouve habituellement par des affinements d'atomes d'hydrogène à partir des données de diffraction des rayons X [86].

-Distances (en Å) des atomes aux plans moyens de la molécule $C_{14}H_9NCl_2$:

Plan 1 : Plan du cycle C (1), C(2), C(3), C(4), C(13), N

$$\text{Equation du plan: } 0,33640X + 0,80863 Y - 0,48266 Z + 5,03926 = 0..$$

$$(0,00094) \quad (0,00059) \quad (0,00091) \quad (0,00774)$$

	X	Y	Z	d	Esd
C1	0,0000(0,0000)	1,3134(0,0023)	0,0093(0,0017)	-0,0041	0,0024
C2	1,2428(0,0026)	0,6534(0,0030)	-0,0053(0,0018)	-0,0050	0,0024
C3	1,1847(0,0026)	-0,7145(0,0033)	-0,0021(0,0019)	-0,0026	0,0027
C4	-0,0476(0,0028)	-1,3862(0,0023)	0,0055(0,0017)	0,0051	0,0024
C13	-1,2103(0,0021)	-0,6134(0,0029)	-0,0015(0,0016)	-0,0010	0,0023
N	-1,1696(0,0026)	0,7473(0,0028)	-0,0059(0,0016)	-0,0047	0,0020

Plan 2: Plan du cycle C (4), C(5), C(6), C(7), C(13)

$$\text{Equation du plan: } 0,32640X + 0,81144 Y - 0,48479 Z + 4,99616 = 0..$$

$$(0,00105) \quad (0,00065) \quad (0,00097) \quad (0,01056)$$

	X	Y	Z	d	Esd
C4	0,0000(0,0000)	1,4105(0,0024)	0,0044(0,0019)	-0,0041	0,0024

[Tapez le titre du document]

C5	1,2275(0,0030)	0,6735(0,0033)	0,0038(0,0022)	-0,0041	0,0030
C6	1,2193(0,0029)	-0,6708(0,0032)	-0,0024(0,0021)	-0,0022	0,0031
C7	-0,0031(0,0034)	-1,4123(0,0024)	0,0017(0,0019)	0,0017	0,0026
C12	-1,2340(0,0027)	-0,7253(0,0028)	-0,0024(0,0019)	-0,0025	0,0023
C13	-1,2159(0,0026)	0,7243(0,0029)	-0,0037(0,0016)	-0,0037	0,0022

Plan 3: Plan du cycle C (7), C(8), C(9), C(10), C(11), C(12)

Equation du plan: $0,32600X + 0,80970 Y - 0,48796 Z + 4,95934 = 0.$
 (0,00118) (0,00069) (0,00106) (0,01303)

	X	Y	Z	d	Esd
C4	0,0000(0,0000)	1,4073(0,0028)	0,0006(0,0023)	-0,0005	0,0026
C5	1,2093(0,0030)	0,6723(0,0040)	0,0017(0,0022)	-0,001	0,0031
C6	1,2049(0,0026)	-0,6789(0,0040)	-0,0022(0,0023)	-0,0022	0,0032
C7	-0,0013(0,0035)	-1,3832(0,0031)	0,0015(0,0025)	0,0015	0,0032
C12	-1,1964(0,0026)	-0,7066(0,0033)	-0,0004(0,0019)	-0,0003	0,0028
C13	-1,2191(0,0023)	0,6890(0,0032)	-0,0001(0,0022)	-0,0000	0,0023

Angles dièdres:

Plan	Plan	Angles(°)
1	2	179,39 (0,08)
2	3	179,79 (0,08)

D'après les angles entre les plans, on constate que cette molécule est plane.

-Distances (A) intermoléculaires les plus courtes relativement à la molécule: X, Y, Z.

N°	Atome 1	Atome 2	d (min)	Code de la symétrie 1
1	Cl(2)	Cl(10)	3,6090	-1 +x, y, 1 +z
2	Cl(14)	Cl(7)	3,4430	1-x, 1-y, 1-z
3	Cl(10)	Cl(4)	3,5080.	1-x, -y, 1-z
4	Cl(10)	Cl(2)	3,6090	1 +x, y, 1+z
5	Cl(2)	H(3)	2,9700	x, y, 1 +z

[Tapez le titre du document]

6	H(9)	Cl(2)	2,9700	x, y, 1+z
7	C(5)	H(7)	3,020	-1+x, y, z
8	H(7)	C(5)	3,0200	1+x,y, -1+z
9	H(7)	Cl(2)	3,9700	2-x, y, 1-z

3- Etude structurale du 2-chloro-3-(2-Chloroéthyl)benzo[h]quinoléine:

b) Préparation:

Les cristaux de $C_{15}H_{11}Cl_2N$ ont été obtenus par voie de synthèse . ils sont de couleur jaunes claires, et se présentent sous forme de plaquette (rectangulaire très minces) .il sont . stables à l'air.

Les paramètres cristallins qui ont été affinés par moindres carrés à partir des angles θ des 25 réflexions optimisées sont:

Le tableau (5). Représente les valeurs des paramètres de la maille ainsi que Certaines caractéristiques physiques .

Formule	$C_{15}H_{11}Cl_2N$
Dimension de la maille	$a = 11.563 (6)\text{Å}$ $\alpha = 90.00^\circ$ $b = 8.724 (6)\text{Å}$ $\beta = 98.00^\circ$ $c = 12.957 (6)\text{Å}$ $\gamma = 90.00^\circ$
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace, N°	$P 2_1/C_2$
Volume (Å^3)	$1294.3 (6)\text{Å}^3$
Z : nombre de motif par maille	4
Densité (calculé)	$1.481\text{Mg}/\text{m}^3$
Coefficient d'absorption	0.481mm^{-1}
F(000)	568
Dimension du cristal	$0.22 \times 0.10 \times 0.18\text{mm}^3$

Un monocristal suffisamment petit a été utilisé pour faire la correction d'absorption dans

L'enregistrement des intensités diffractées sur un diffractomètre automatique.

ENRAF-NONIUS MACH -3, selon les conditions suivante

Tableau 6. Conditions d'enregistrement.

Température	293(2) °K
Anticathode	Molybdène
Rayonnement λ -Mo	0.71073 (Å)
Monochromateur	Graphite
Mode de balayage	ω -2 θ
Limite en θ (°)	2.82 à 28.04
Limite de l'enregistrement	$0 \leq h \leq 15$ $-11 \leq k \leq 0$ $-17 \leq l \leq +16$
Réflexions collectées	2779
Réflexion utilisée	2617
R(int)	0.0258

Un total de 2779 réflexions indépendantes a été enregistré, pour des valeurs de θ comprises entre 2,82 et 28,04° , avec contrôle des intensités de trois réflexion standards. La stabilité du cristal au cours de l'enregistrement est contrée par la mesure périodique des intensités de trois réflexion standard. La variation de l'intensité diffractée (0,8%) pendant le temps d'exposition aux RX, qui est 23,07 heures, a été corrigée à l'aide du programme XCAD4 [83].

L'affinement des coordonnées et des facteurs de température, d'abord isotropes, et ensuite anisotrope des 18 atomes (hydrogène non compris) de la molécule qui constitue L'unité asymétrique, conduit aux valeurs finales: $R_1 = 0,0482$ et $\omega R_2 = 0,01043$ avec un estimé de variance G.O.F= 0,874. Onze atome d'hydrogène (ceux des trois cycles et ceux des carbones C 14 et C 15) ont été introduits dans des positions théoriques (vérifiées sur une synthèse de Fourier- différence), avec des facteurs de température isotropes ceux des atomes de carbone porteurs, et ces positions ont été maintenues fixes lors affinements. Les affinements par moindres carrés ont été effectués à l'aide du programme SHELXL 93. Le schéma de pondération employés est :WGHT = 0,059 100. Une série de Fourier –différence tridimensionnelle finale ne révèle aucun pic signification (0.215 and -0.184 eÅ⁻³). Les

coordonnées atomique relative et les facteur d' agitation thermique isotrope de tous les atomes sont données au tableau (7) à avec les écarts –types entre parenthèse numérotation des atones correspond à celle de la figure1 ,vue en perspective de la molécule dessinée à l'aide du programme ORTEP3(sous windows) .dans le tableau(8) indiqués les distance interatomiques et les angles de liaison de principaux, La vue perspective de la molécule est dans la figure (III -3) et ainsi nous avons L'empilement moléculaire du cristal de C₁₅ H₁₁ Cl₂N représenté en vue perspective sur la figure (III-4) est correspond à des interactions normales de Van der-Waals

Tableau 7 : coordonnées atomique ($\times 10^4$) et facteur d'agitation thermique isotropes Equivalent ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Cl(1)	4920(1)	187(1)	3201(1)	80(1)
Cl(2)	6460(1)	2312(1)	299(1)	75(1)
C(15)	9735(3)	1336(3)	958(2)	43(1)
C(1)	10749(3)	1942(4)	636(2)	44(1)
N	8705(2)	1990(3)	567(2)	48(1)
C(3)	7691(3)	234(4)	1573(2)	48(1)
C(4)	8732(3)	-413(4)	1952(3)	55(1)
C(5)	7760(3)	14464(4)	868(2)	51(1)
C(6)	9792(3)	92(4)	1654(2)	48(1)
C(7)	10789(4)	3196(4)	-43(3)	58(1)
C(8)	10900(3)	-584(5)	2018(3)	62(1)
C(9)	11884(3)	-25(5)	1719(3)	60(1)
C(10)	6575(4)	-287(5)	1929(3)	58(1)
C(11)	11867(3)	1248(4)	1028(2)	51(1)
C(12)	12897(4)	1861(5)	732(3)	62(1)
C(13)	12876(4)	3090(5)	79(3)	71(1)
C(14)	11809(4)	3755(5)	-310(3)	70(1)
C(2)	6243(4)	770(6)	2757(4)	67(1)

[Tapez le titre du document]

H(1)	8809(24)	- 499 (34)	2410(23)	47(9)
H(2)	12596(27)	-1253 (34)	1929(25)	54(10)
H(3)	10916(24)	-1512(34)	2481(24)	51(9)
H(4)	11821(30)	4546(44)	-759(29)	80(13)
H(5)	13623(28)	3422(37)	-124(25)	65(10)
H(6)	6136(33)	1900(48)	2548(30)	3(14)
H(7)	6638(33)	-1407(50)	2182(33)	106(15)
H(8)	5951(28)	-341(37)	1399(28)	60(11)
H(9)	13597(29)	1414(38)	981(26)	67(12)
H(10)	6731(31)	778(42)	3301(31)	74(14)
H(11)	10066(30)	3553(40)	-352(28)	71(13)

Tableau : 8Distances interatomiques et angles de liaisons correspondants à la molécule

Distances interatomique

Atom	Distance(A ^o)
C(2)-C(14)	1.500(5)
C(7)-C(8)	1.406(5)
C(7)-C(6)	1.426(5)
C(11)-C(10)	1.364(5)
C(4)-C(3)	1.406(4)
C(4)-C(5)	1.429(5)
C(14)-C(15)	1.505(6)
C(6)-C(5)	1.344(5)
C(8)-C(9)	1.367(6)
C(9)-C(10)	1.391(6)

Angles de liaison

Atome	Distance(A°)
Cl(2)-C(1)	1.752(3)
Cl(1)-C(15)	1.783(4)
N-C(1)	1.299(4)
N-C(13)	1.354(4)
C(13)-C(4)	1.407(4)
C(13)-C(12)	1.447(4)
C(12)-C(11)	1.405(5)
C(12)-C(7)	1.409(4)
C(2)-C(3)	1.358(5)
C(2)-C(1)	1.405(4)

Atome	Angle(dégré)
N-C(1)-C(2)	126.6(3)
N-C(1)-Cl(2)	115.1(3)
C(2)-C(1)-Cl(2)	115.3(3)
C(3)-C(4)-C(13)C(3)-C(4)-C(5)	116.9(3)
C(13)-C(4)-C(5)	123.8(3)
C(2)-C(14)-C(15)	119.3(3)
C(5)-C(6)-C(7)	110.4(3)
C(6)-C(5)-C(4)	121.6(4)
C(2)-C(3)-C(4)	120.8(4)
C(14)-C(15)-Cl(1)	122.2(3)
C(9)-C(8)-C(7)	111.7(3)
C(8)-C(9)-C(10)	121.6(4)
C(11)-C(10)-C(9)	119.3(4)
	120.9(4)

Atome	Angle(degré)
C(1)-N-C(13)	117.8(3)
N-C(13)-C(4)	121.6(3)
N-C(13)-C(12)	118.4(3)
C(4)-C(13)-C(12)	120.0(3)
C(11)-C(12)-C(7)	119.1(3)
C(11)-C(12)-C(13)	122.3(3)
C(7)-C(12)-C(13)	118.6(3)
C(3)-C(2)-C(1)	114.8(3)
C(3)-C(2)-C(14)	121.3(3)
C(1)-C(2)-C(14)	123.8(3)
C(8)-C(7)-C(12)	118.4(4)
C(8)-C(7)-C(6)	121.9(4)
C(12)-C(7)-C(6)	1197(3)
C(10)-C(11)-C(12)	120.6(4)

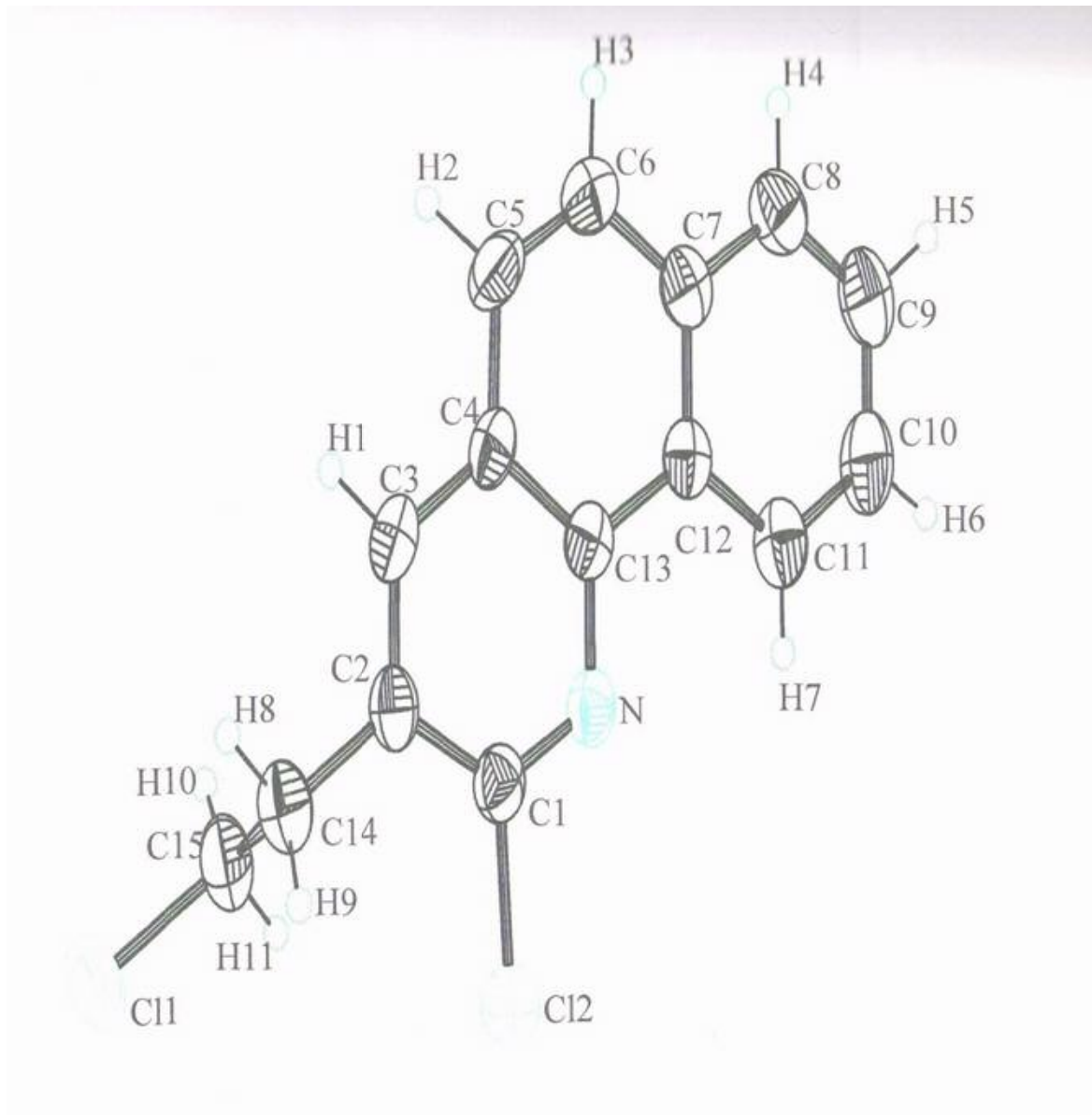


Figure (III -3) S structure moléculaire de $C_{15}H_{11}Cl_2$

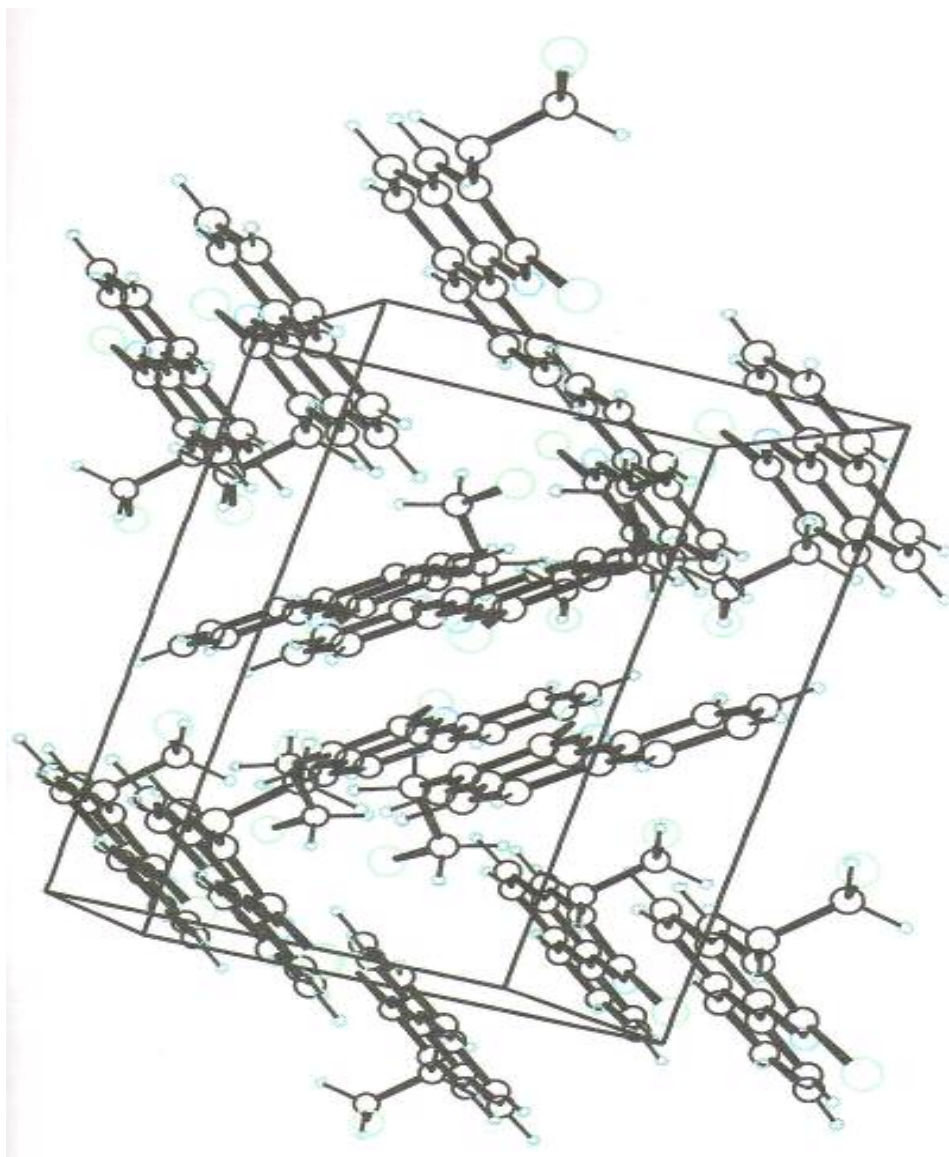


Figure (III -4) l'empilement moléculaire de composé $C_{15}H_{11}Cl_2N$

B-Description de la structure et discussions

La structure moléculaire de $C_{15}H_{11}NCl_2$ est représentée sur la figure 4. Les différents cycles de la molécule ont des moyennes C-C de 1,41 Å et 1,39 Å respectivement, et des angles moyens de 120° pour le premier et $120,04^\circ$ pour le deuxième. Ces distances et ces angles n'ont pas changé. Pour le cycle pyridine, il a des distances moyennes C-C et C-N de 1,37 Å respectivement, les angles ont des valeurs normales, si on les compare au cycle pyridine libre qui est de $119,99^\circ$. L'ensemble des distances C-H a une valeur moyenne de 0,94 (4) Å, très proche de celle que l'on trouve habituellement par des affinements d'atomes d'hydrogène à partir des données de diffraction des rayons- X.

La seule différence qu'on peut constater entre les deux structures est la stabilité du premier produit (2) par rapport au deuxième qui a une température de fusion de $204^\circ C$, nettement supérieure à celle du composé (4) qui est de 130° . On remarque, que malgré l'introduction d'un CH_2 dans la chaîne latérale du deuxième produit, la distance C_2-C_{14} n'a pas beaucoup changé 1,50 Å pour le premier contre 1,493 Å pour le deuxième. Enfin les distances C_2-C_{14} et $C_{15}-C_{14}$ sont légèrement différentes. Elles prennent les valeurs de 1,80 Å dans le produit (2) et 1,78 Å dans le deuxième ceci n'est pas le cas pour les distances $C_{\text{aromo}}-Cl$ qui sont très voisines (1,750 Å et 1,751 Å).

Distances (en Å) des atomes aux plans moyens de la molécule $C_{15}H_{11}NCl_2$:

Plan 1 : Plan du cycle C (1), C(2), C(3), C(4), C(13), N

Equation du plan: $0,00516X + 0,64522Y - 0,76398Z - 62548 = 0$.

(0,00127) (0,00090) (0,00076) (0,001281)

	X	Y	Z	d	Es d
N	0,0000(0,0000)	1,3843(0,0024)	0,0002(0,0020)	-0,007	0,0026
C1	1,1048(0,0039)	0,6992(0,0038)	-0,0058(0,0023)	-0,0062	0,0033
C2	1,2216(0,0036)	-0,7023(0,0039)	-0,0036(0,0024)	-0,0038	0,0031
C3	-0,0397(0,0041)	-1,3721(0,0034)	0,0045(0,0023)	0,0054	0,0036
C4	-1,1984(0,0029)	-0,7077(0,0037)	-0,0104(0,0023)	-0,0095	0,0030
C13	-1,1676(0,0031)	0,6987(0,0039)	-0,0082(0,0021)	-0,0084	0,0030

Plan 2: Plan du cycle C (4), C(5), C(6), C(7), C(12), C(13)

Equation du plan: $0,00462X + 0,62850Y - 0,77780Z + 1,64265 = 0$.

(0,00128) (0,00103) (0,00084) (0,01557)

	X	Y	Z	d	Esd
C4	0,0000(0,0000)	1,4139(0,0025)	0,0082(0,0023)	-0,0074	0,0030
C5	1,2254(0,0038)	0,6780(0,0041)	0,0046(0,0026)	-0,0061	0,0038
C6	1,2206(0,0036)	-0,6660(0,0044)	-0,0019(0,0026)	-0,0029	0,0038
C7	-0,0053(0,0036)	-1,4107(0,0034)	0,0047(0,0023)	0,0047	0,0033
C12-1,	2297(0,0031)	-0,7316(0,0032)	-0,00 11 (0,0022)	-0,0005	0,0030
C13	-1,2216(0,0035)	0,7163(0,0040)	-0,0054(0,0022)	-0,0052	0,0030

Plan 3: Plan du cycle C (7), C(8),C(9), C(10) , C(11) ,C(12)

Equation du plan: $0,02400X + 0,61916 Y - 0,78490 Z + 6,44530 = 0$.

(0,00152) (0,00114) (0,00090) (0,01986)

	X	Y	Z	d	Esd
C4	0,0000(0,0000)	1,4063(0,003	0,0036(0,0027)	0,003	0,0032
C5	1,2000 (0,0043)	0,6748(0,0047)	0,0005(0,0026)	-0,0003	0,0041
C6	1,2079(0,0040)	-0,6902(0,0055)	-0,0026(0,0028)	-0,0035	0,0044
C7	-0,0020(0,0054)	-1,3790(0,0037)	0,0008(0,0030)	0,0009	0,0043
C12-1,	1898(0,0043)	-0,7077(0,0047)	-0,0033(0,0026)	-0,0043	0,0038
C13	-1,2170(0,0036)	0,6958(0,0043)	-0,0054(0,0024)	-0,0043	0,0030

Angles dièdres:

Plan	Plan	Angles(°)
1	2	179,76 (0,08)
2	3	178,59 (0,08)

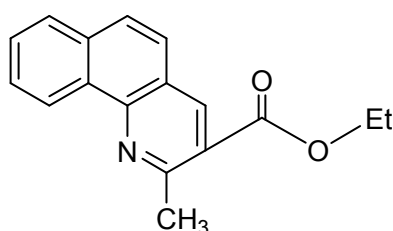
D'après les angles entre les plans, on constate que cette molécule et plane.

- Distances (Å) intermoléculaires les plus courtes relativement à la molécule $C_{15}H_{11}Cl_2N$: X,Y,Z.

N'	Atome 1	Atome 2	d (min)	Code de la symétrie
1	Cl (1)	Cl(2)	3,6711	1-x,-1/2+ y, 1/2-z
2	H (6)	Cl(5)	3,0600	x, 3/2-y, 1/2+z
3	Cl (2)	Cl(3)	3,0100	1 +x , y, z
4	Cl (2)	Cl(1)	3,6711	1-x,1/2+y,1/2-z
5	H (2)	N5	2,8300	-x, 1/2+ y, 1/2-z

6	Cl (2)	H(5)	3,0600	$1 +x, 3/2 - y, 1/2 +z$
7	N	H(2)7	2,8300	$-x, -1/2 + y, 1/2 - z$
8	C (6)	N 8	3,4080	$-x, 2-y, 1-z$
9	C (5)	H (6)	3,0600	$x, 3/2 - y, -1/2 +z$
10	H (7)	C (11)	3,0700	$-x, 1-y, 1-z$
11	H (3)	Cl (2)	3,01 00	$-1 +x, y, z$
12	H (5)	Cl (2)	3,0600	$-1+x, 3/2 - y, 1/2+z$

4- Etude structurale du C₁₇H₁₅O₂N 2 –méthyl -3-carboéthoxybenzo[h]quinoléine par diffraction R-X



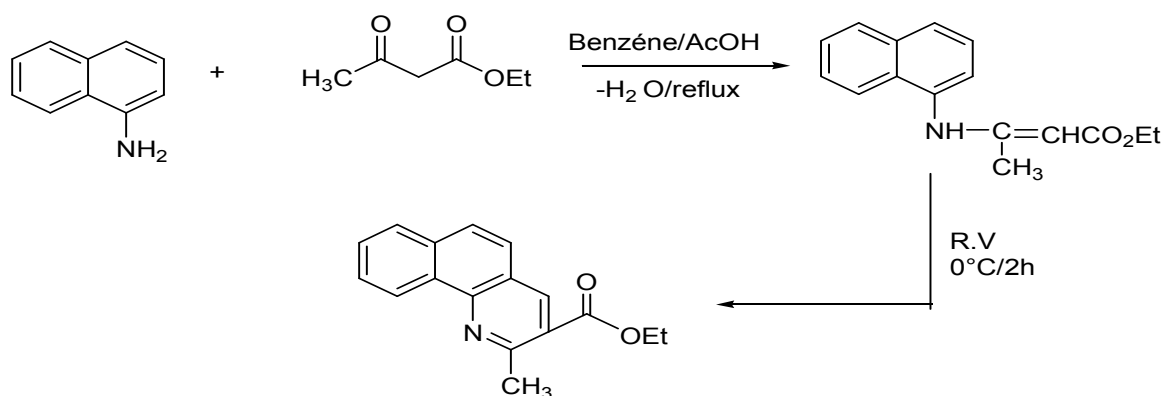
a-INTRODUCTION [87] [88]

La synthèse, les études chimiques, spectroscopiques et pharmacologiques de nouvelle structure dérivée de quinoléine et benzo[h]quinoléine constituent encore de nos jours un vaste d'investigation en plein essor en raison de l'importance sanito-dynamique potentielle considérable de cette classe de composés

L'exploitation des potentialités de la réaction de Vilsmeier-Haack , nous a permis de synthétiser à partir d'une énamine deux nouveaux dérivés de benzo[h]quinoléine sous forme cristalline que nous avons d'abord identifiés par les technique spectroscopique usuelles mettant en évidence les principaux groupement fonctionnels avant de procéder à une confirmation structurale par une étude descriptive détaillée par R-X

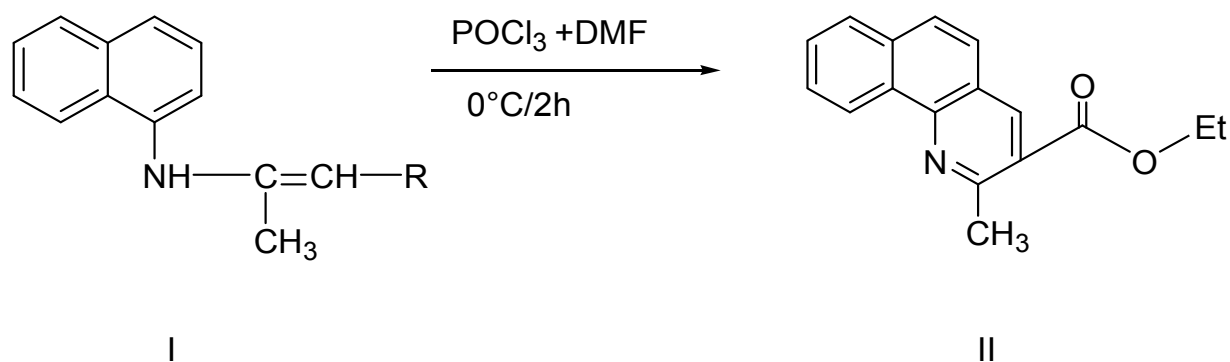
Ce travail porte sur une présentation d'un voie de synthèse d'un dérivé de benzo[h]quinoléine en utilisant le réactive de Vilsmeier dissout dans l'oxychlorure de phosphore comme nous avons déjà au chapitre 3

L'exploitation pratique d'un énamine une structure cristallin de benzo[h]quinoléine stable L'équation de cette synthèse est



Le produit obtenu est identifié sa caractérisation au moyen de technique spectroscopique usuelle suivie d'une détermination structure détaillée réalisée par diffraction RX

La stabilité du produit obtenu il est particulièrement par suite de l'étendue de la conjugaison et de son caractère aromatique



Pour confirmer le passage de **I** à **II**, nous sommes appuyés dans un premier temps, sur les bandes infrarouge caractéristique des groupement fonctionnel, en effet après action de la réaction de Vilsmeier sur l'énamine de départ, nous constatons la disparition de la bande de vibration de N-H à 3430cm^{-1} au détriment de l'apparition d'une nouvelle bande de vibration située aux alentours de 1633cm^{-1} caractéristique de la fonction C=N imine

Ce résultat est ensuite confirmé par $^1\text{HRMN}$ où nous observons, après réaction, l'apparition pic

spécifique de protons de noyaux pyridiniques ainsi qu'un singulet à faible champ caractéristique du proton déblindé porté par le carbone 10 (effet stérique)

b-Etude et confirmation structurale du $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ par DRX[88] :

Des cristaux simple du composé sur mentionnés ont été obtenus par évaporation lente d'une solution de EtO_2 /Hexane

Le schéma de ORTEP de la structure moléculaire et facteurs cristallin sont donnés de figure 5.

Ce sont largement conformés la structure déduite de la technique spectroscopique classique.

Tableau 9 : la collecte des données.

Données cristallographiques										
Formule :	C ₁₇ H ₁₅ O ₂ N									
Poids moléculaire (g/mol):	265.30									
Dimension de la maille :	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">a = 7.4137 Å</td> <td style="width: 33%;">α = 104.539°</td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> <tr> <td>b= 7.414Å.</td> <td>β = 90.152°</td> <td></td> </tr> <tr> <td>c= 12.886Å</td> <td>γ= 92.536°</td> <td></td> </tr> </table>	a = 7.4137 Å	α = 104.539°		b= 7.414Å.	β = 90.152°		c= 12.886Å	γ= 92.536°	
a = 7.4137 Å	α = 104.539°									
b= 7.414Å.	β = 90.152°									
c= 12.886Å	γ= 92.536°									
Système cristallin :	triclinique									
Groupe d'espace :	P -1									
Volume (Å ³) :	668.96									
Z : nombre de motif par maille:	2									
Densité calculée (g/cm ³) :	1.317									

Tableaux 10 Les distances inter atomiques (Å)

Atome A	Atome B	Distance
C1	C2	1.424
C1	N1	1.352
C2	C3	1.373
C2	14	486
O1	C14	1.344
O1	C 15	1.452
O2	C14	1201

C₁₅H₁₁Cl₂N est représenté en vue perspective sur la figure (III-4) .correspond à des interaction normales de Der –Waal

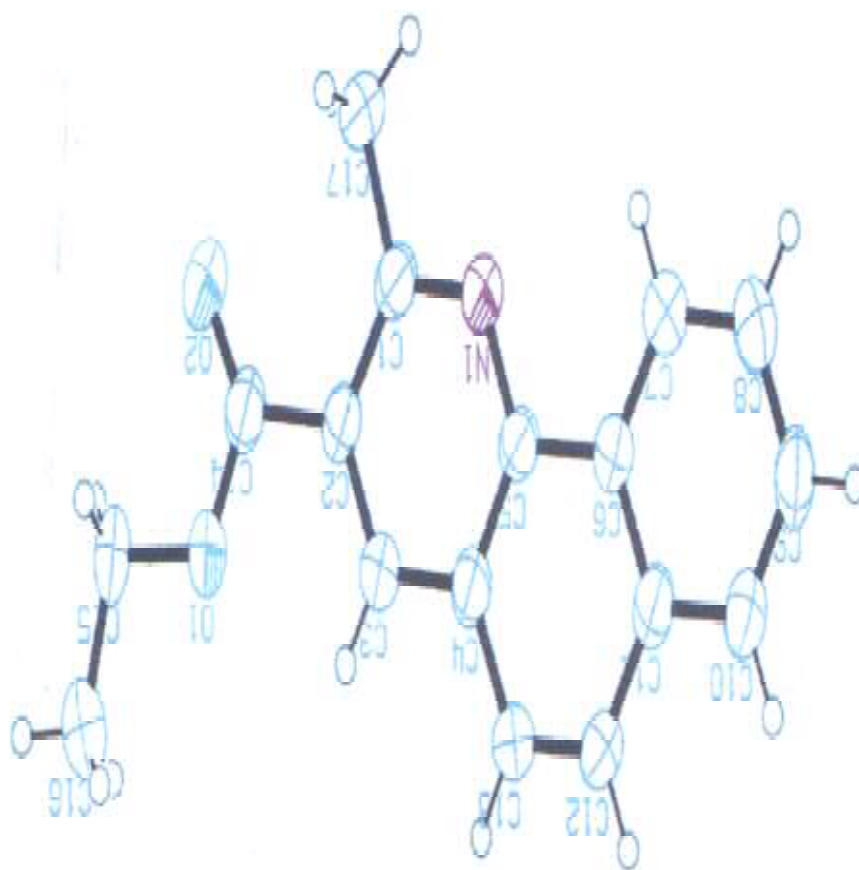


figure (III-4)

5-interprétation par R-X

On a fait la confirmation des résultats obtenus par R.M.N ¹ H de notre produit avec une structure obtenue par R-X proche de la notre 2 -méthy -3-carboéthoxbenzo[h]quinoléine

Le schéma perspectif de R-X est la réalité de la structure de molécule, il montre l'effet stérique par le calcul de la longueur des liaisons chimiques exactes, surtout qu'il y a un hétéroatome dans la molécule.

Pour notre produit, on remarque l'effet stérique entre l'azote et hydrogène de carbone 10 dans le noyau Benzo[h]quinoleine, pour cet effet, le déplacement δ chimique de ce proton se parait vers 9.43ppm, Au lieu de la rejoue 7 ppm.

En plus l'électronégativité de l'hétéroatome joue un rôle important pour le déplacement chimique pour cela le proton de carbone 4 parait vers 8.7 ppm.

On remarque que les différentes méthodes d'analyse spectroscopiques s'aident pour expliquer la structure de la molécule.

•

- **Conclusion générale**

-Dans notre travail nous avons synthétisés quelques benzo[h]quinoléines originaux en deux étapes à partir d'une amine aromatique, la première étape consiste des amides et des enamines la deuxième c'est l'action du réactif de Vilsmeier (**POCl₃ /DMF**) .

L'ensemble des réactions utilisées au long de notre travail sont des réactions simples qui se déroulent dans des conditions relativement douces et sans précautions particulières, et les rendements sont globalement satisfaisants.

Toutes les structures des molécules préparées sont élucidées par les méthodes d'analyses classiques la RMN du proton, RMN du carbone 13 ainsi que l'IR .R-X .

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. M. Schroderet, *Pharmacology*. **1989**, Vol J, p 636.
- [2]. A. Beghidja Thèse de magister, institut de chimie, université de Constantine 2000 p 1
- [3]. A. Benboudiaf Thèse de magister, institut de chimie, université de Constantine 1988.p 3
- [4]. D. Barton, D. Ollis. *Comprehensive organic chemistry*. Pergaman Press ,1980. V. 4. p. 156.
- [5]. Tuner and RB. Woodward. *Alkaloids* Ny 31 1953.
- [6]. Marie Robert de Maheas. *Mise au point*, Bull. Soc. Chimie Francaise 1962. p. 1989.
- [7]. Gautier Villars et Hammond. *Chimie organique*. Gauthier vllars 1986 p. 822.
- [8]. A.R. Katrizky J. M. Lagowsky." Principes de la chimie de composés hétérocycliques », Gautier Villars 1986. p. 56-58.
- [9]. a) RH.F. Manske. *Chem. Rev.*, 1942, 30, 113 ;
b) F,W. Bergstrom. *Chem. Rev.*, 1944,35, 77 ;
c) R C. Elderfield. *Hétérocyclic compounds* , Wiley, New-York, Chapman.
- [10]. N. Campbell, in "Rods chemistry of Carbon compounds", ed. S. Coffeg, Elseiver, Amsterdam, 2nd ed., 1976, Vol. 4F. p. 231.
- [11]. F.F. Runge. *Ann. Phys. Chem.*, 1834,31(2),65.
- [12]. _ C. Duval, R. Duval. *Dictionnaire de la chimie et de ses applications*. 3^{eme} édition.
- *Dictionary of organic Compounds*, Sixth Edition p. 647
- Lewis, R. J. , *Sax's Dangerous Properties of industrial Materials*, 8 th edn., Van -Nastrand Rein hold, 1992, BDC 000.
- Nasipuri, detal, *Indianj. Chem., Sect.B*, 1976, 14, 819'synth).
- [13]. *Organic reactions*, 7, 59, Willey Sons. New-York 1959.
- [14]. Ralph, A. Raphael Edward, C. Taylor Hans. *Advances in heterocyclic chemistry*, 9-1 Academies Press. NEW-YORK 1968.
- [15]. A. Combes. *Bull. Soc. Chim. France*, ,1888, 49,89.
- [16]. M. Conard and L. Limpach. *Ber*, 1888,21,523
- [17]. L. Knor. *Annalen*, 1886,236, 69.
- [18]. P. Friedlandem *Ber.*, 1882, 15,2572.
- [19]. Marie Robert de Maheas. *Mise au point*. Bull soc chimie francaise 1962. p. 1990..
- [20]. B. Narine and O. Meth-cohn. *Tetrahedron letters*
a) (1978), p. 2045 ;
b) (1979), p: 3111.
- [21]. O. Meth-cohn. S. Rhouati and B.Tamowski. *Tetra hedron letters* (1979). p. 4 ,885.

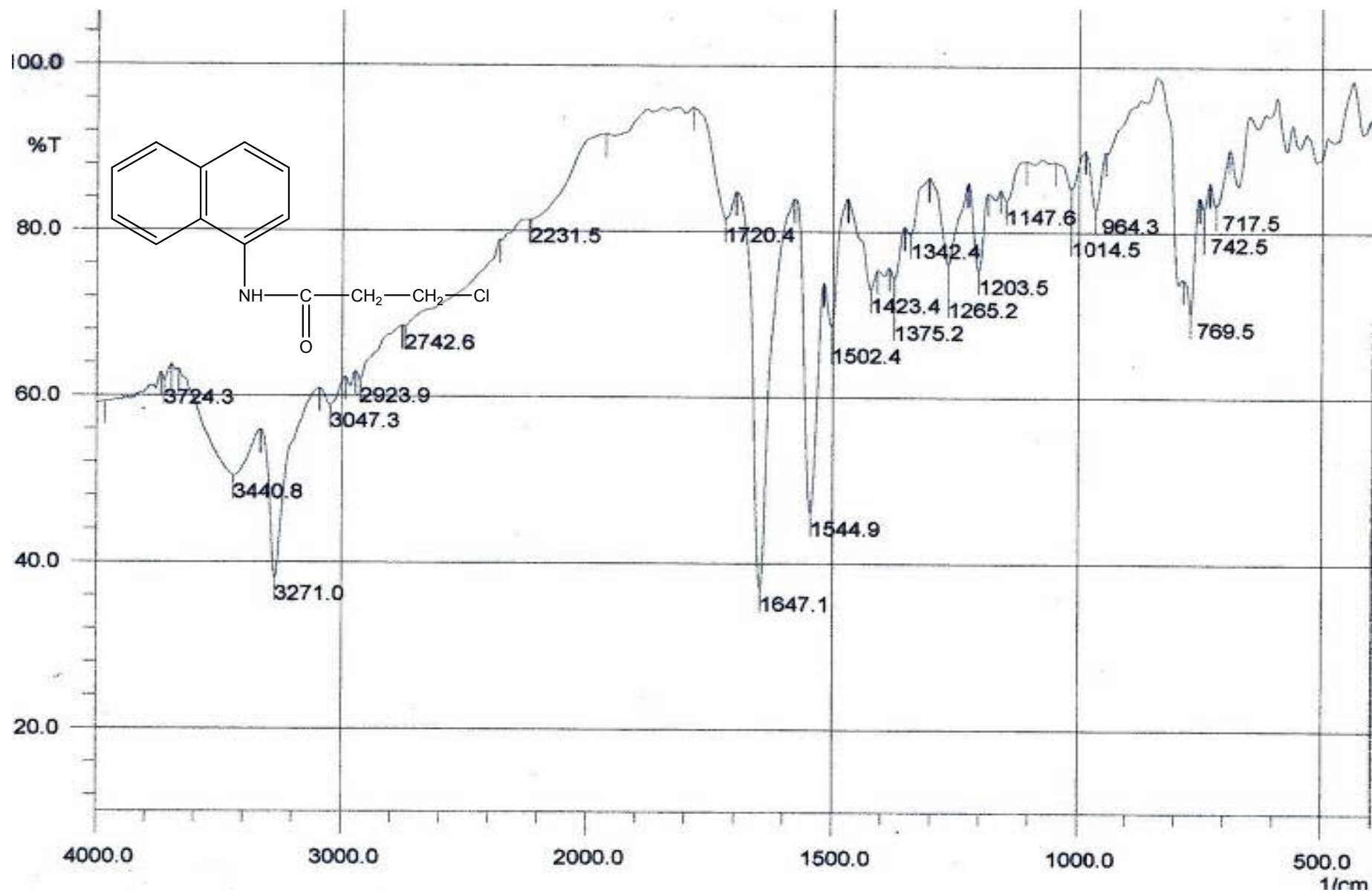
- [22]. O. Meth-cohn, B. Narine B. Tamowski. J. C. S. Perkin I. 1981. p. 1521 et 1531.
- [23]. D. Barton, D. Ollis. Comprehensive organic chemistry, Pergamon Press. 1980. V,4, p. 160.
- [24]. W. Pfitzinger, J. prakt. Chem., 1886,33(2), 100.
- [25]. E. Fischer and A. Steeche, Annalen, 1887,242, 353.G.
- [26]. Magnanini, Ber.,
a) 1887,20,2608 ;
b) 1888,21, 1940.
- [27]. G. Heller, Ber., 1919,52, 741.
- [28]. J.A. Joule, G. F. Smith. Heterocyclic Chemistry. John Wiley Sons (1969). p. 88.
- [29]. H. Michael, Palmer Edwards Arnold. The structure and reactions of heterocyclic compounds Publishers. R. T. London (1967). p. 118.
- [30]. O.Meth-cohn. S. Rhouati. B. Tamowski. And Robunson les. Trans J, 1981. p. 1520, 1537,2509.
- [31] S.M. Budavan, NJ. Rahway, "The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs Biologicals"; 11^{ème} éd. 1989.
- [32]J.J Pocidalo, "Les nouvelles quinolones", éd. Arnette, Paris, 1985.
- [33] R.A. Katritzky, W.c. Rees, E. F.Y. Scriven, "Comprehensive Hetrocyclic Chemistry 11", 1ST Ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, 1996, 5, 295.
- [34] R.A. Katritzky, W.c. Rees, E. F.Y. Scriven, "Comprehensive Hetrocyclic . Chemistry II", 1^{ere} éd., Elsevier Sciences Ltd, Oxford, 1996,5,277 .
- [35] P. Pelletier, J. Caventou,J.P.C. 1821, 7, 49.
- [36] F. Dorvault, "L'qffjcine"XXI^e éd., Vigot, Paris, 1982,1356.
- [37] F. Dorvault, "L'Officine "XXI^e éd., Vigot, Paris, 1982, 1323.
- [38] I.L. Finar, "Organic Chemistry", 4^e éd., 1969, 776.
- [39] K. Matsumura and M. Ito..J. Am. Chem. Soc. 1955, 77,4658.
- [40] W.A. Denny, G. J. Atwell, P. B. Roberts, R. F. Anderson, N. Boyd, C. J. L. Lock, R. Wilson, J. Med Chem. 1992,35,4832.
- [41] F. Dorvault, "I. 'Officine", XXT^e éd., Vigot, Paris, 1982,1065.
- [42] P.R. Mc Guirk, M.R. Jefson, D.D. Mann, N.C. Elliot, P. Chang, J. Med Chem. 1992, 35,611.

- [43] F. Dorvant, "L 'Officine", XXI^e éd., Vigot, Paris, 1982, 35.
- [44] E. De Clercq, Mol. Pharmacol. 2000,57,833.
- [45](a)R.Rezig M Chebah .S.Rhouati S.ducki,N.Lawrence,J..soc Alg .chim, 2000,10,111.(b)A.kedjadi,F.moussaoui,A.debache,S.Rhouati,A.Belfaitah,J.Soc.Alg.Chim 2004,14,225..
- [46] P. Louisot. Biochimie générale et médicale, Simep 1983, p. 343.
- [47] D. Barton, D. Ollis. Comprehensive Organic chemistry Pergman Press 1980 p 156.
- [48]. Crystal structure, Analysis for chemists and biologists, pp. 481-482.
- [49]H. Sladowska, M. Siecklucka-Oziuba, G. Rajtar, .M. Sadowski, Z. Kleinrok, Farffwco, 1999,54,773.
- [50]H Sladowska, A Sabiniarz, B. Filipek, M. Kardasz, Il Farmaco, 2003, 58, 25.
- [51] F. Z. Zradni, J. Hamelin, A Derdour, Syruh. Comm. 2002, 32, 3525.
- [52] M. S. Nery, R. P. Ribeiro, c.c. Lopes, R. S. Lopès, Synthesis, 2003, 2, 272.
- [53]M. Lannuzei,M. tAlmothe,M.Perez, Tetrahedron LeU. 2001,42,6703.
- [54] W. Wenner, Org. Synth. Coll. 1963, Vol IV, 760.
- [55]A Solhy, A. Sonchi, E. El Badaoui, B. El Badaoui, A Amoukal, S. Sebti, Tetrahedron LeU. 2003, 44, 4031.
- [56]C. R. NoUer, Org. Synth. Coll. 1943, vol II, 586.
- [57]S.Chandrasekhar, K, Gopalaiah, Tetrahedron.Lett. 2003,44, 7437.
- [58]S.Chandrasekhar, K, Gopalaiah, Tetrahedron Leu. 2003, 44, 755.
- [59] A I. Thakur, A Boruah, D. Prajapati, J. S. Sandhu, Synth. Commun, 2000, 30,2105.
- [60] I. M. Baltork, ~fM. Khodaei, KNikoofar, Tetrahedron Lett. 2003, 44, 591.
- [61] I. M, Baltork, M. M. Sadeghi, K. Esmailpour, Synth. Commun, 2003, 33, 953.
- [62]A Nikifurov, L. Jirovetz, G. Buchbauer, Liebigs Ann. Chem. 1989,489.
- [63] M. M. Lakouraj, B. Movassagh, I. Fasihi, Synth. Commun. 2600, 30, 821.
- [64]M. G. Ververde, RPedrosa,M. Vicente, Synlett, 2002,12,2092.
- [65] A Marfat, M. P. Cana, Tetrahedron LeU. 1987,28,4027.

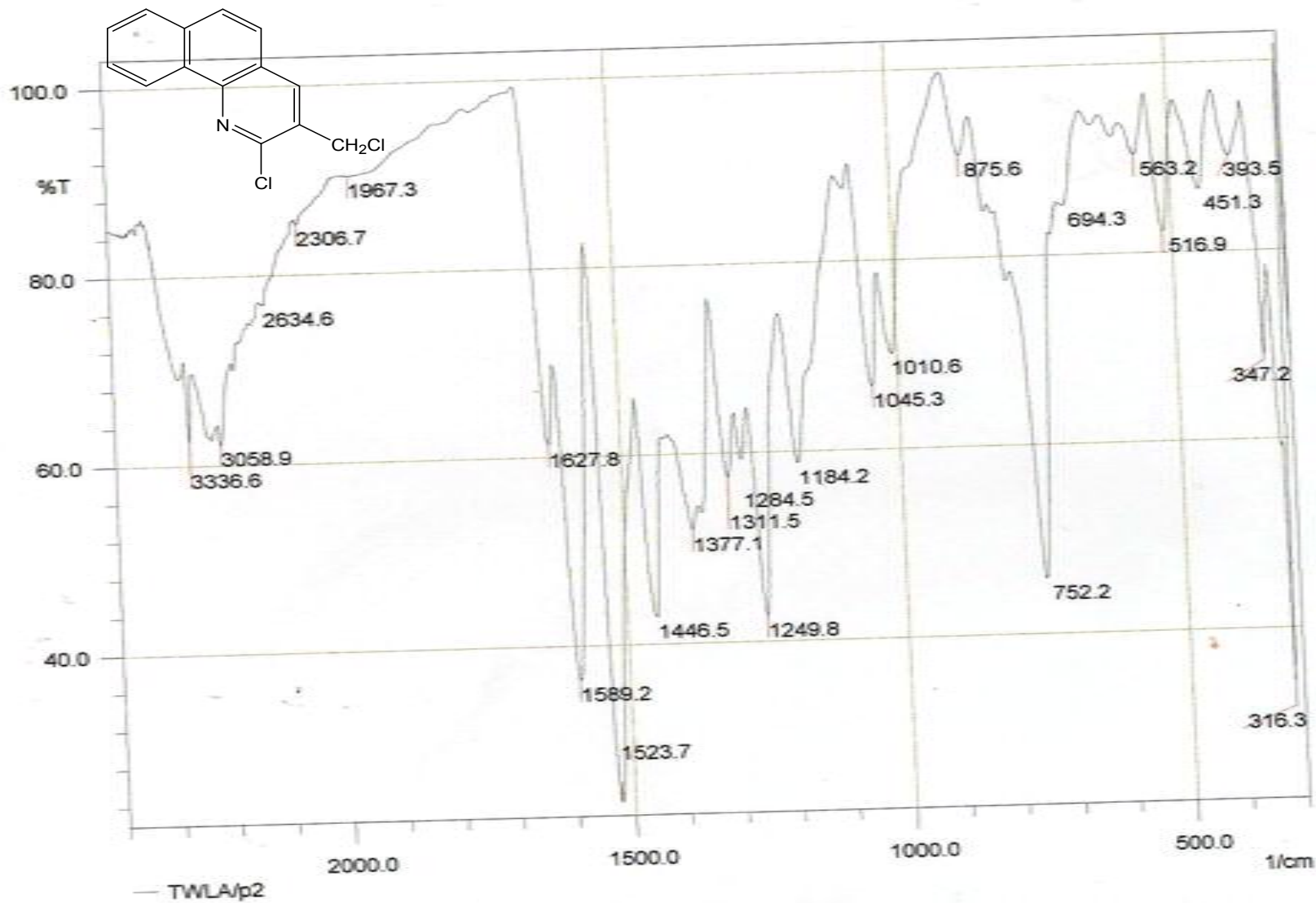
- [66] L Kisfaludy, L. J. Otvos, *Synthesis*, 1987, 510.
- [67] B. Gharashyam, *Chem. Inform.* 2003, 34,
- [68] L. Benati, D. Danni, C. Sangiorgi, P. Spagnolo, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 7836.
- [69] F. M. Hauser, S. R. Ellenberger, *Synthesis*, 1987, 324.
- [70] S. Rhouti, M. SC. Thesis university of Salford 1981 p 78
- [71] P. Louisot, *Biochimie générale et médicale*, simep 1983 p 343
- [72] G. Socrates, *Infrared characteristic group frequency*, Ed Wiley Interscience, Wiley 1981, 17, 13
- [73] R. M. Silverstein, G. C. Bassler and T. C. Morrill, *Spectroscopic identification of organic compounds*, fifth Edition, 1991, 91, 167
- [74] Libidiv, *chimie de la synthèse organique et pétrochimique* Maisson, MIR 455, 1979
- [75] <http://www.orgsuyn.org> /orgsuyn.
- [76] <http://www.orgsuyn.org> /orgsuyn .
- [77] S. Hünig, E. Lücke, W. Brenninger, *Organic Syntheses*, V, p 533.
- [78] G. Stork, *Tetrahedron*, 1982, 38, 1975, 3363 .
- [79] M. Hedayatullah, *les colorants synthétiques*, Press universitaire de France 1976, 142
- [80] Vilsmeier, Haack A, *Ber* 1927. Vol. 60b, 119.
- [81] J. M. Teddar, A. Nechvatal, A. H. Jubb, *Basic organic chemistry*, part 5, John Wiley and Sons 1975, 242,
- [82] J. Ajouli, G. F. Smith, *hétérocyclochimie*; John Wiley and Sons Ed., New York 1969, p. 88,
- [83] PHASE ANNEALING in SHELXS-GM, Sheldrick, *Acta Crystallogr*, sect A 1990, 46, pp. 467-473
- [84] ORTEP3 for Windows, L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 1997, 30, 565.
- [85] ORTEP-III, M. N. Burnett, C. K. Johnson, Report ORNL-6895, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, 1996.
- [86] M. R. Churchill, *Inorg. Chem.* 1973, 12, 1213.
- [87] Vilsmeier, Haack A, *Ber* 1927 Vol 60b, p. 119.
- [88] Rouessac, T., Rouessac, A. "Analyse chimique : Méthode et technique Instrumentales", Dunod, 5^{ème} Ed. 2000 pp. 259-294.

Annexe 1

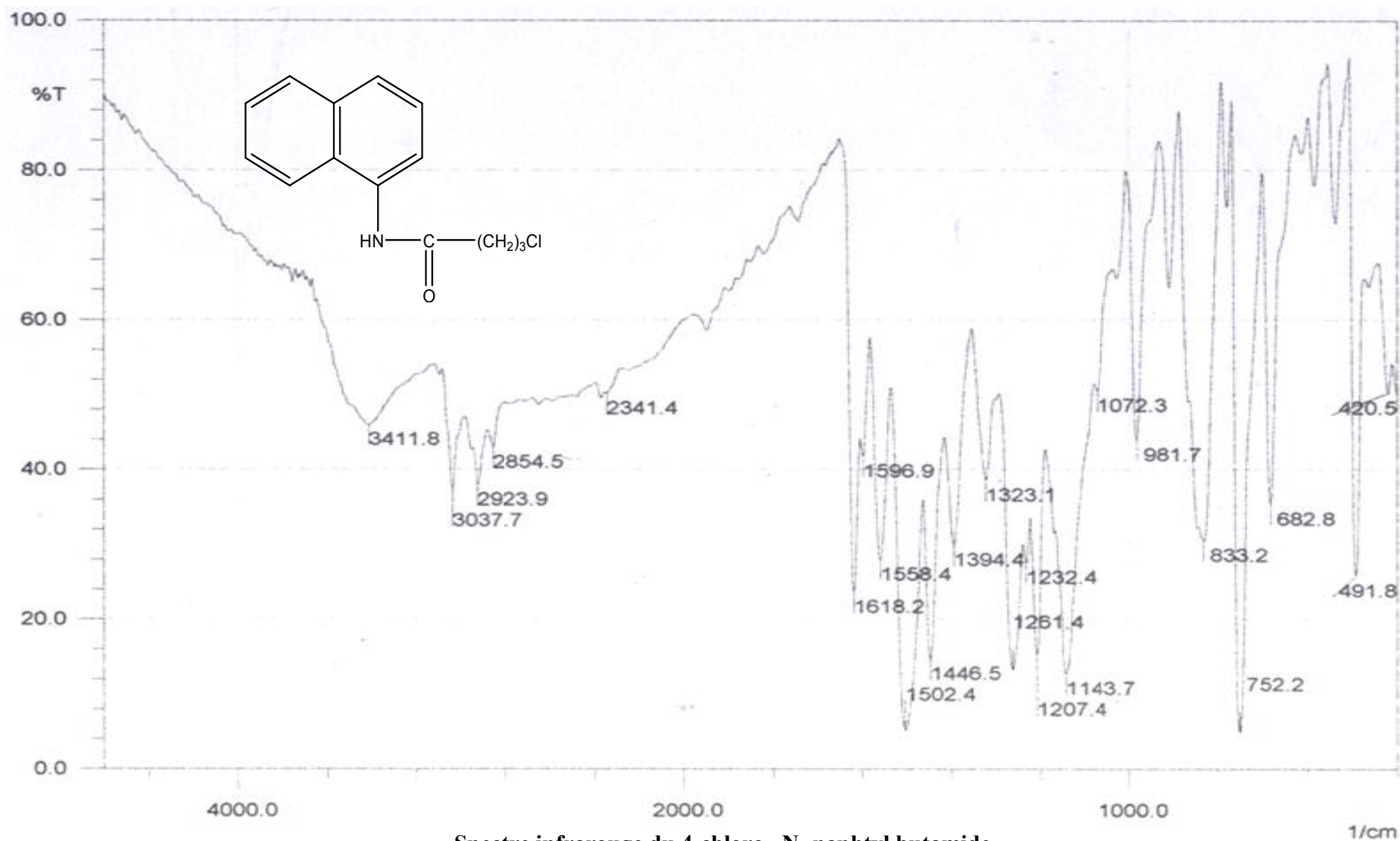
Spectres IR



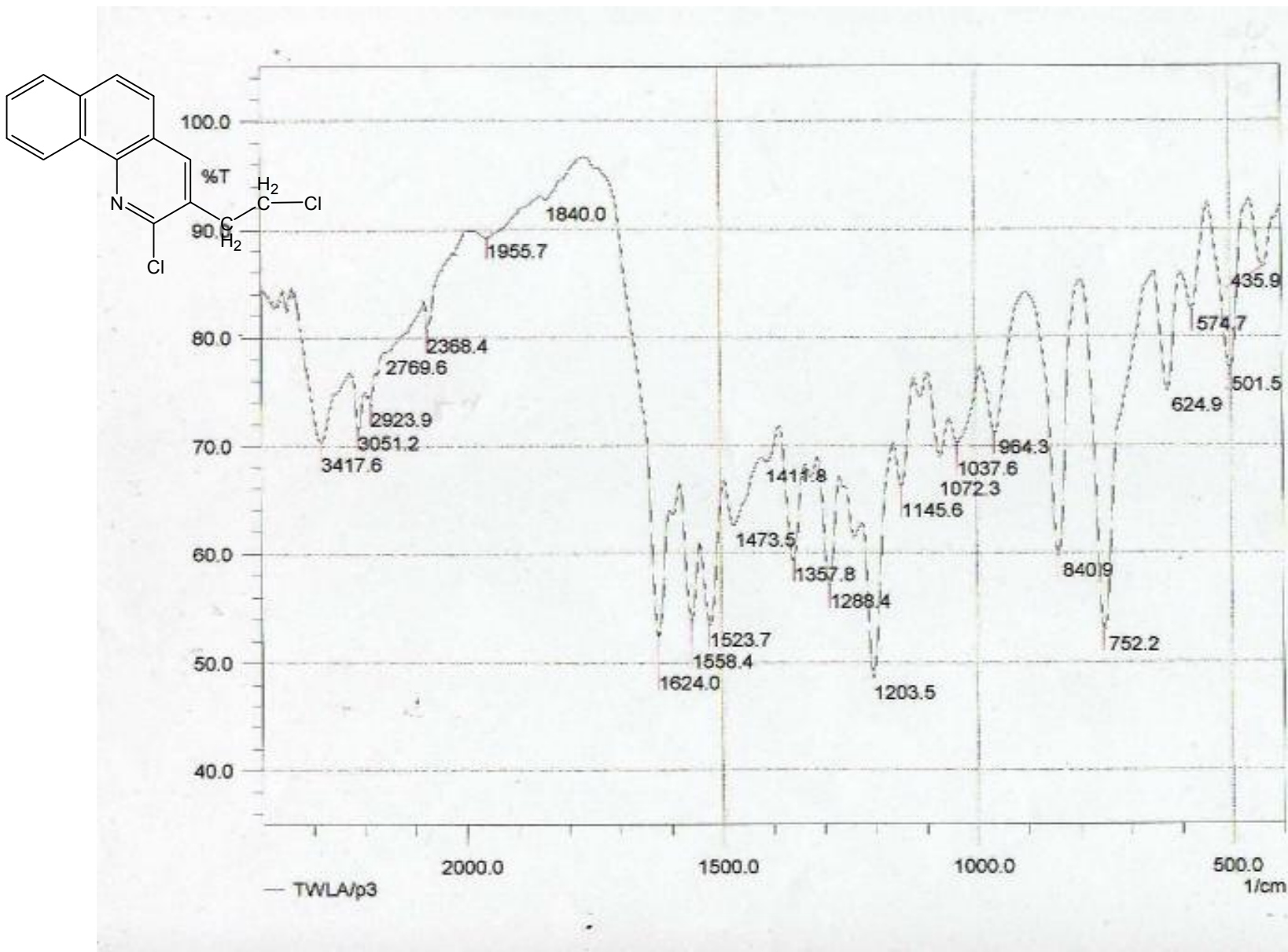
Spctre infrarouge du 3-chloro-N-naphtyl propamide



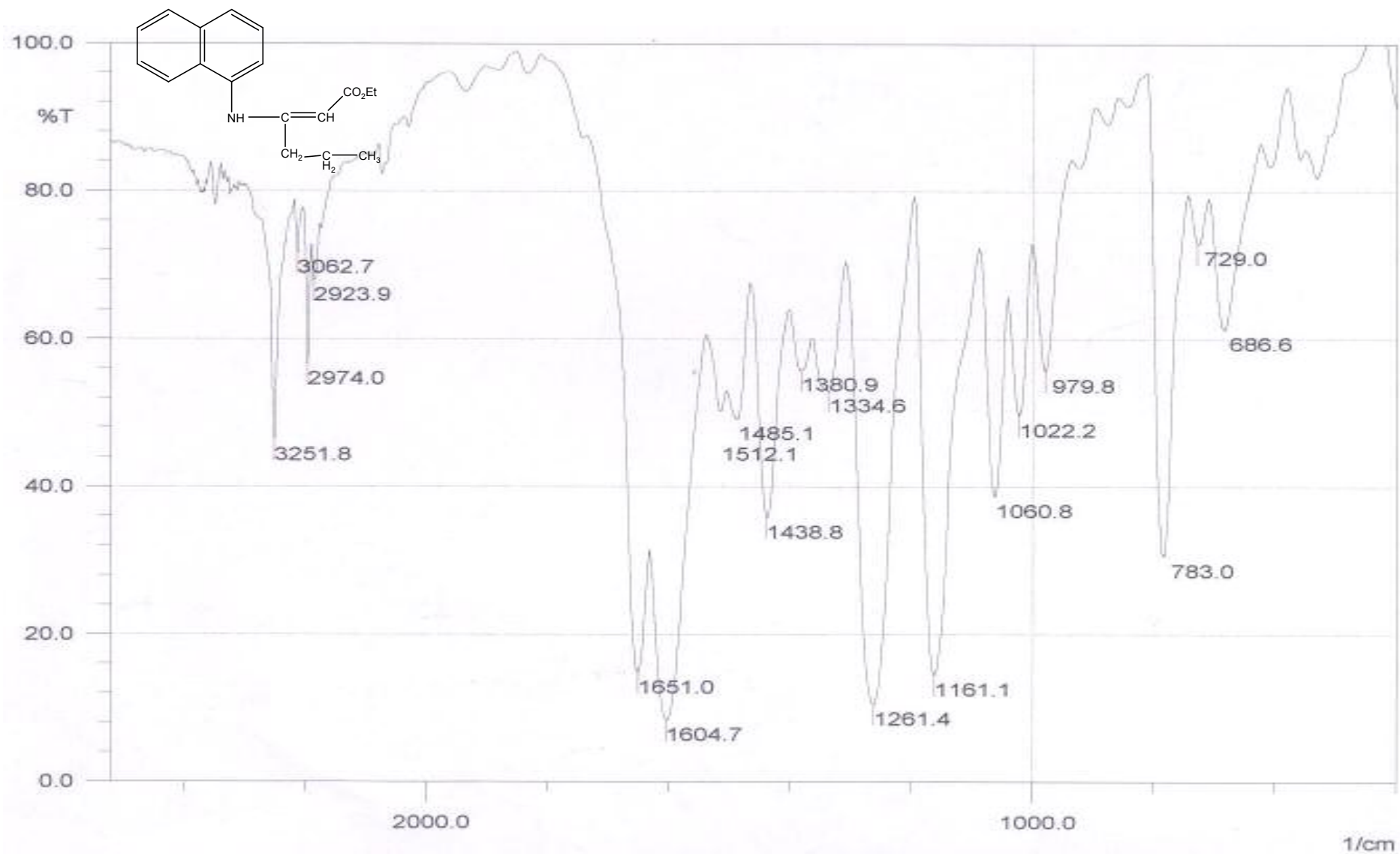
Spectre infrarouge du 2-chloro-3-chlorométhyl benzo[h]quinoléin



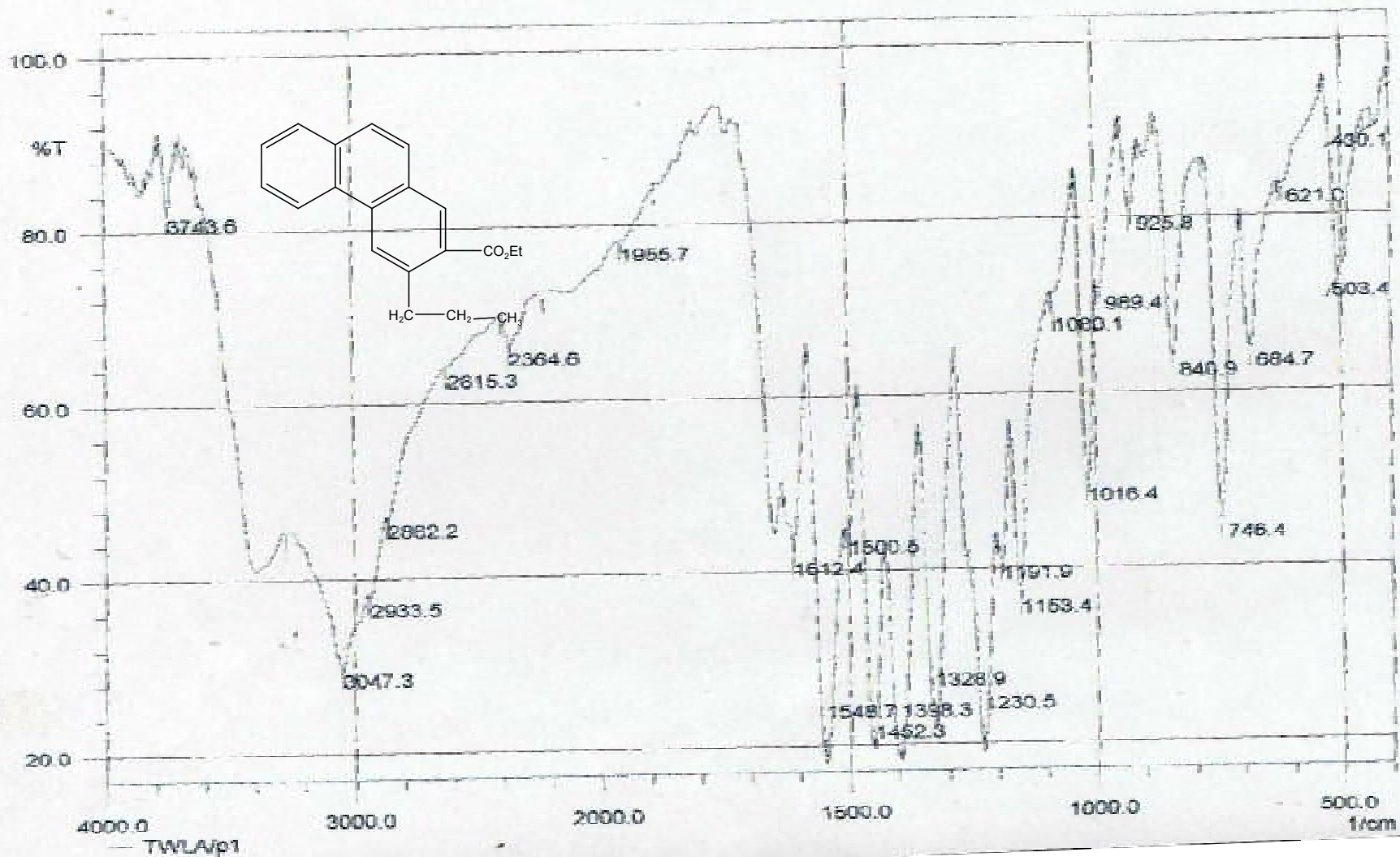
Spectre infrarouge du 4-chloro -N- naphthyl butamide



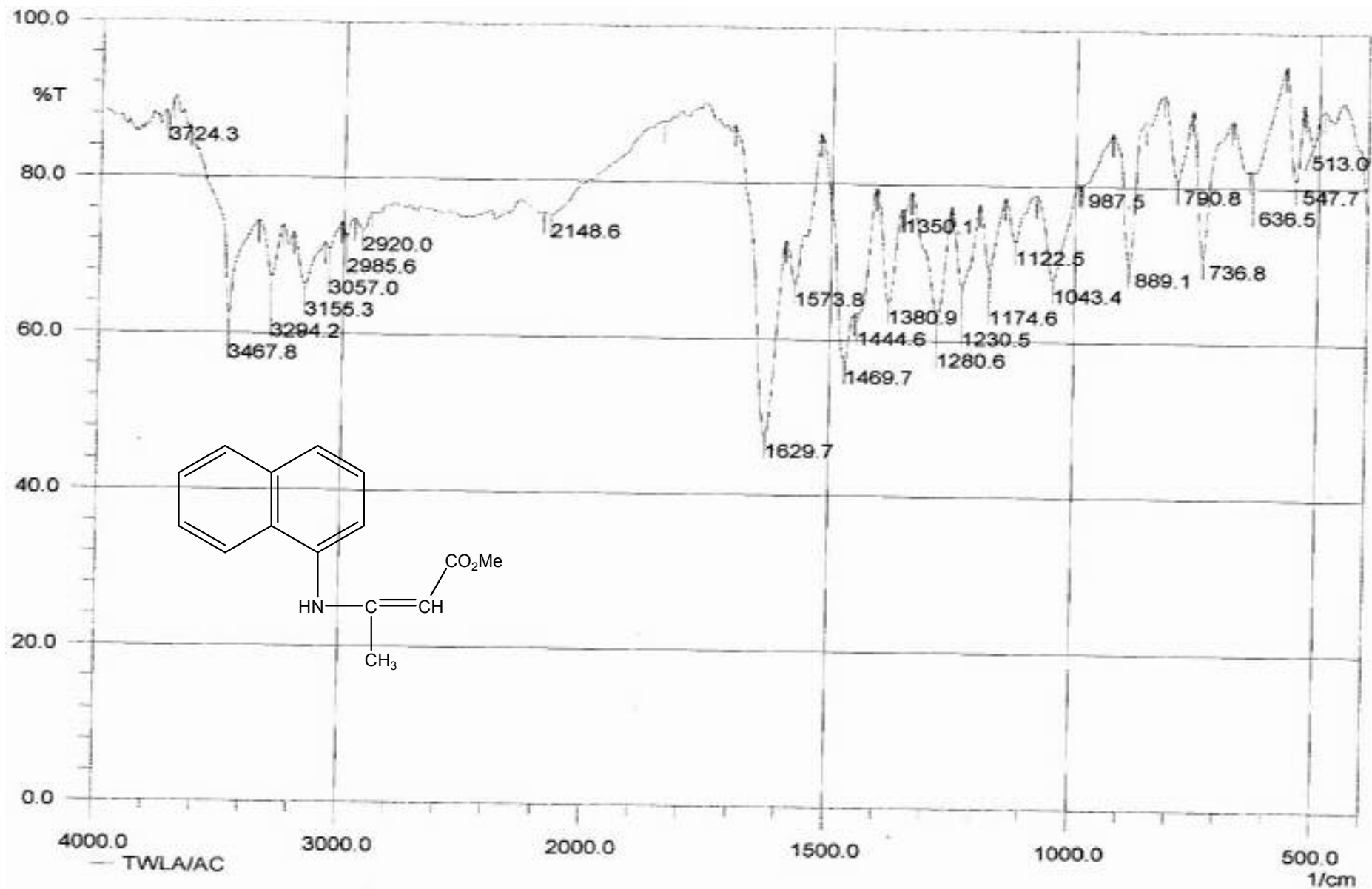
Spectre infrarouge du 2-chloro-3-(2-chloroethyl)benzo[h]quinoléine



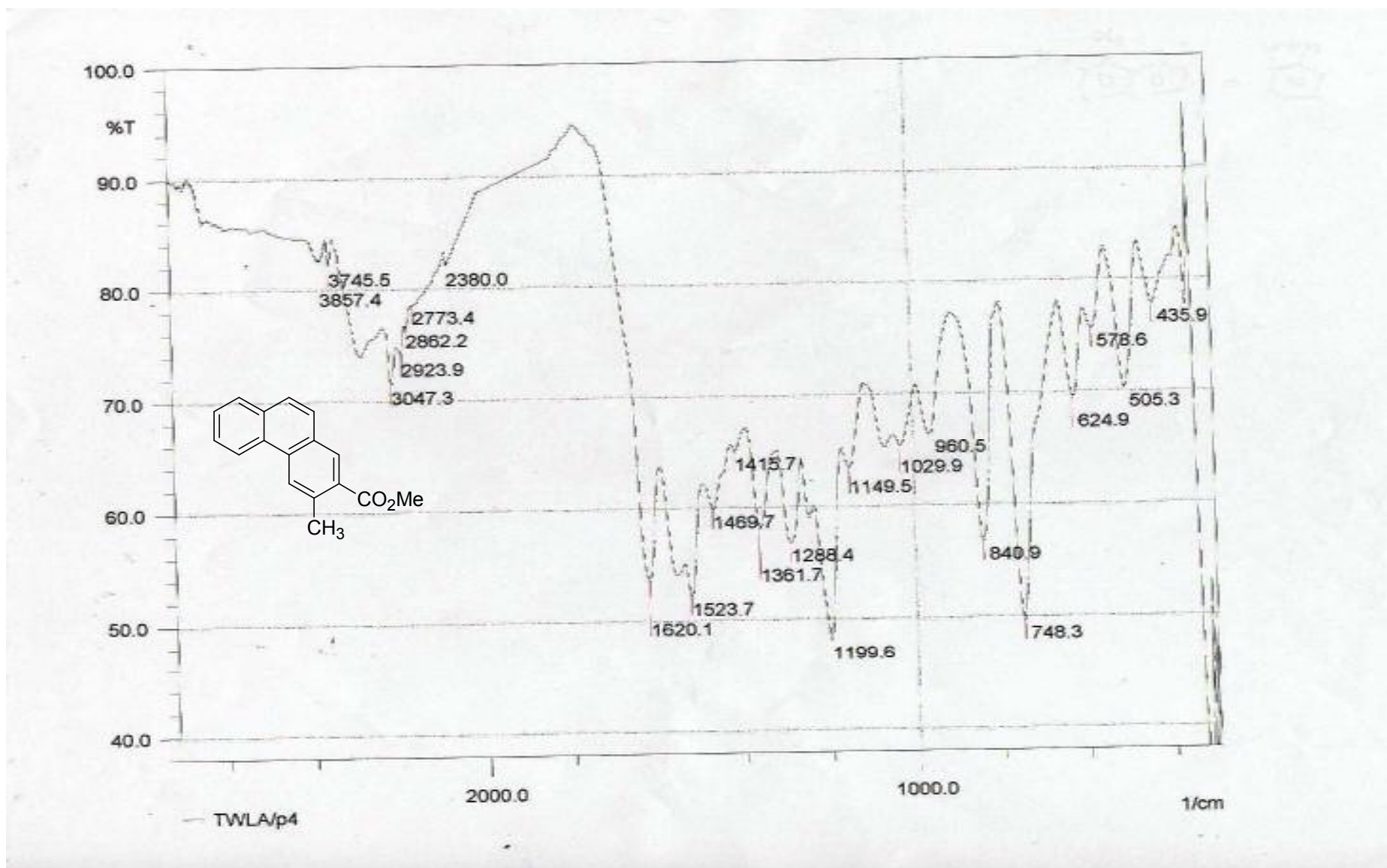
Spectre infrarouge du 3-Ethyl (3-naphtyl)-3-propyl acrylate



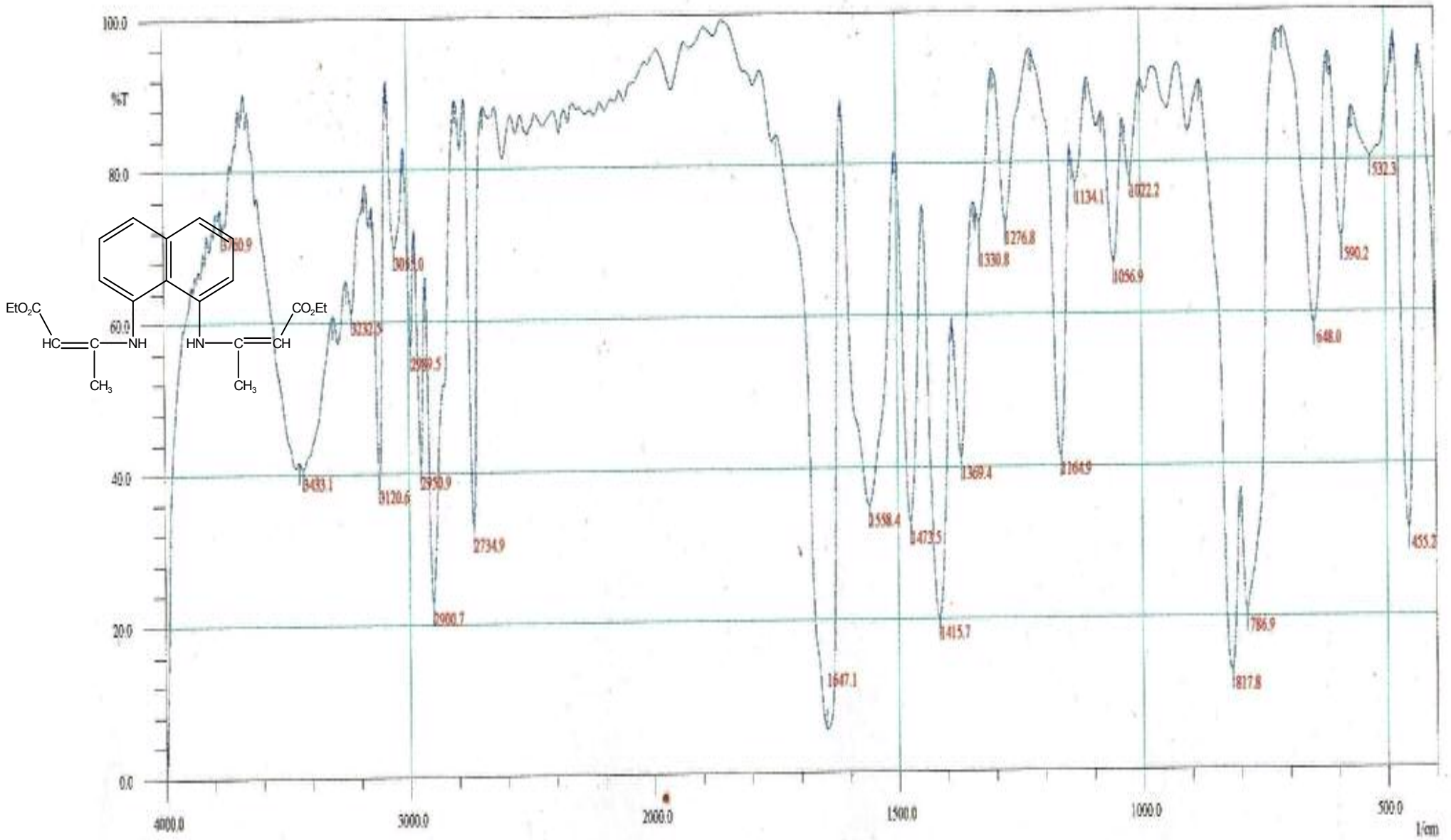
Spectre infrarouge du 2-propyl-3-carboethoxybenzo[h]quinoline



Spectre infrarouge du 3-Méthyl (3-naphthyl)-3-méthyl acrylate



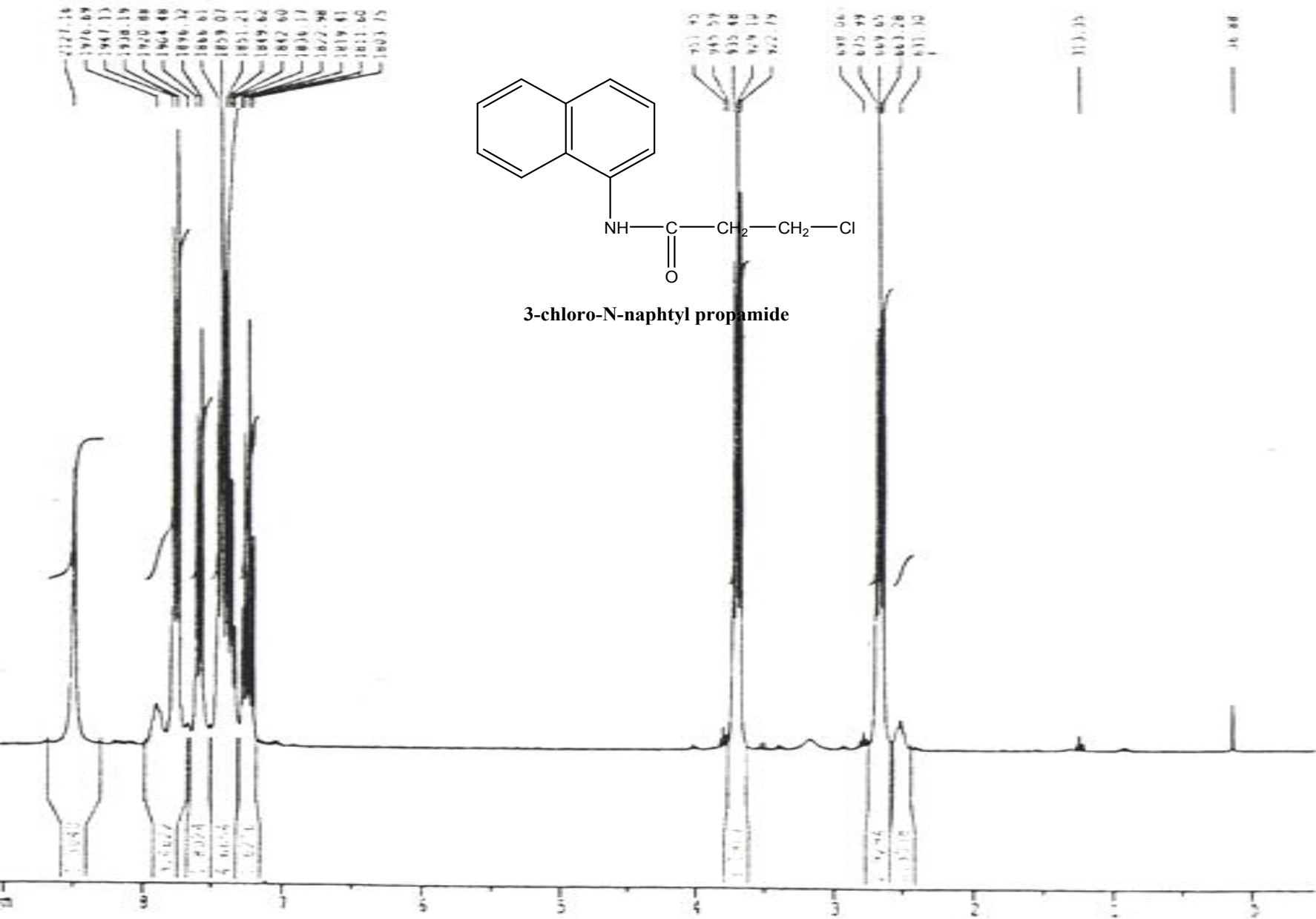
spectre infrarouge du 2- méthyl -3- carbométhoxybenzo[h] quinoléine

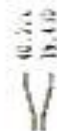
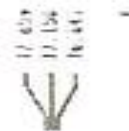
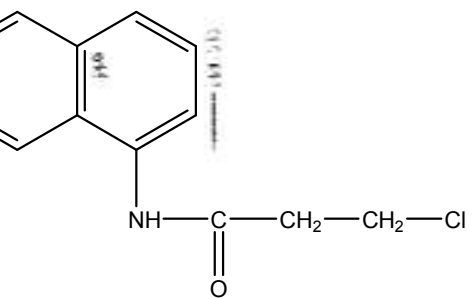


Spectre infrarouge du 3-naphtyl bi 1.8-N (ethyle crotonate)

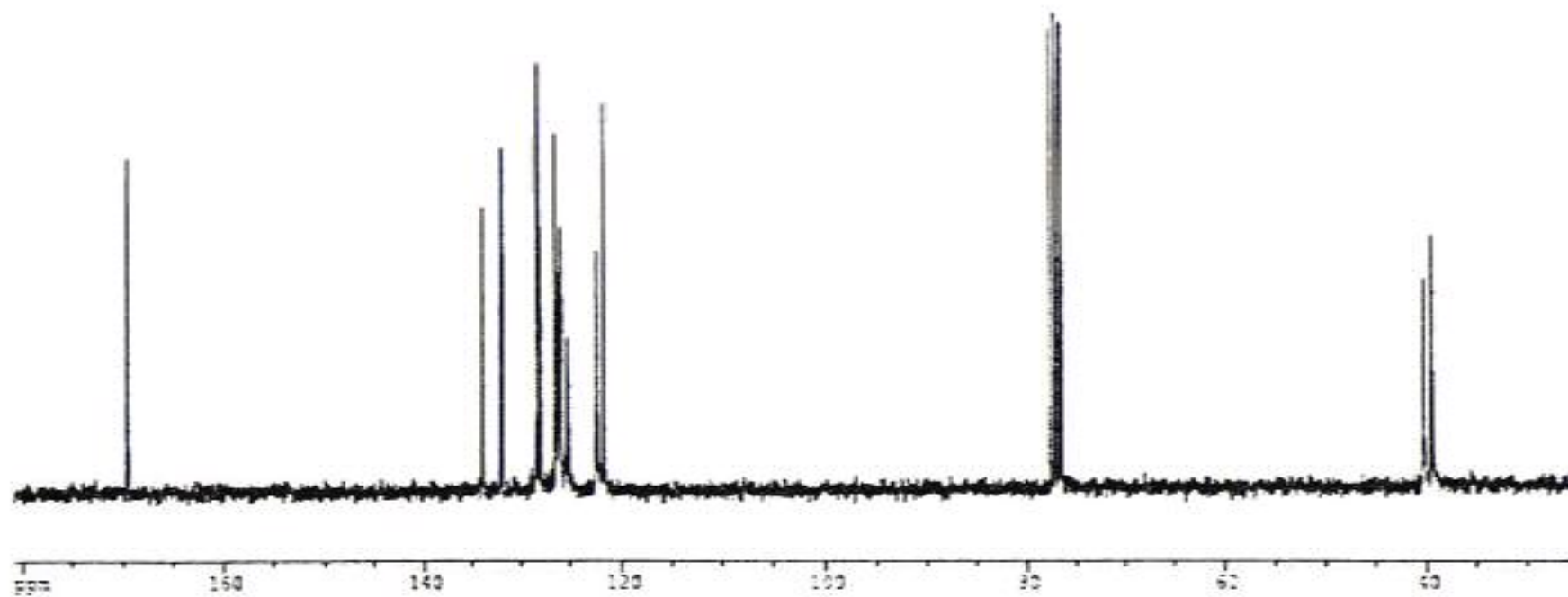
Annexe 2

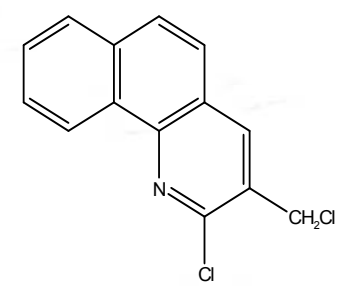
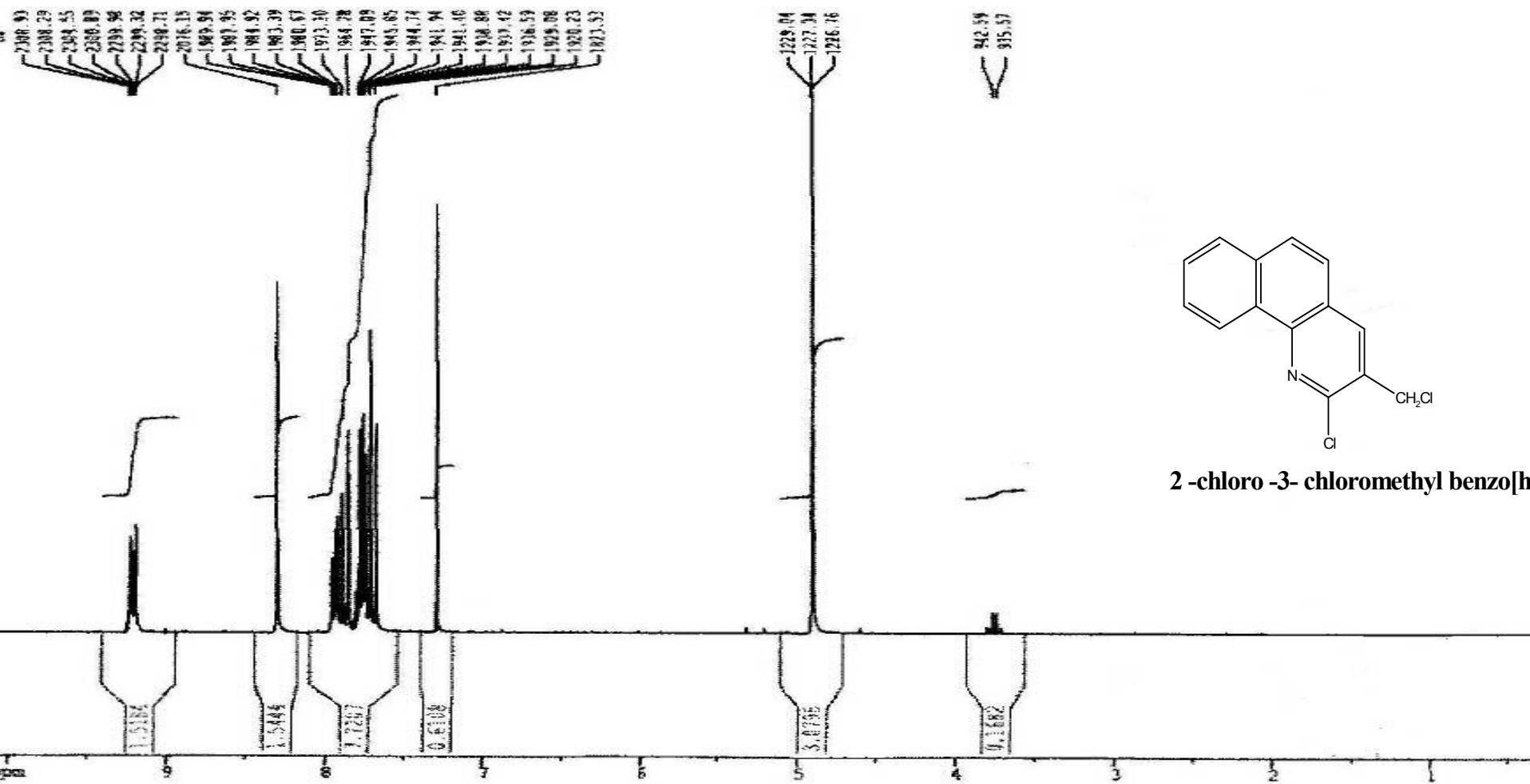
Spectres RMN





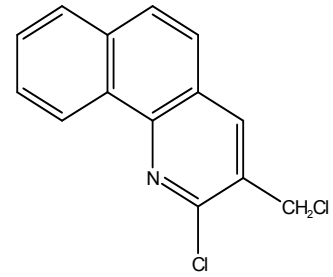
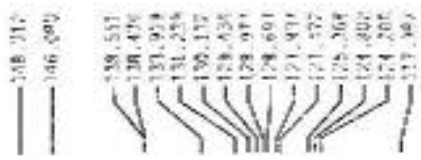
3-chloro-N-naphthyl propamide



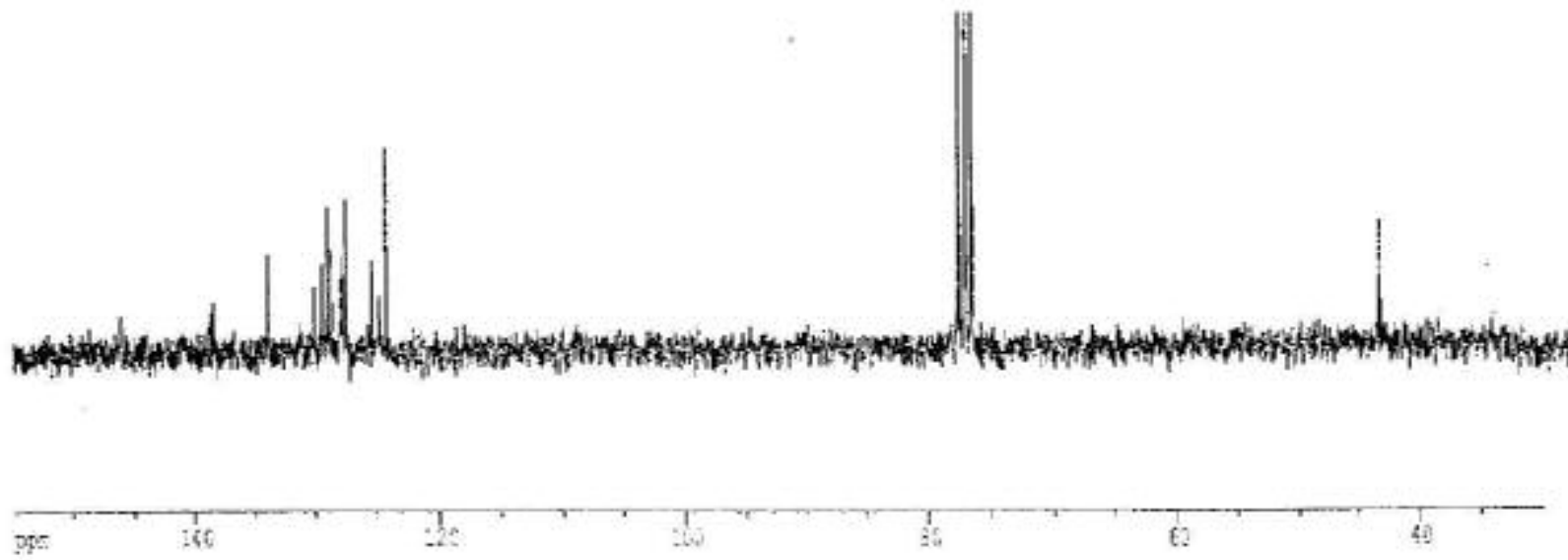


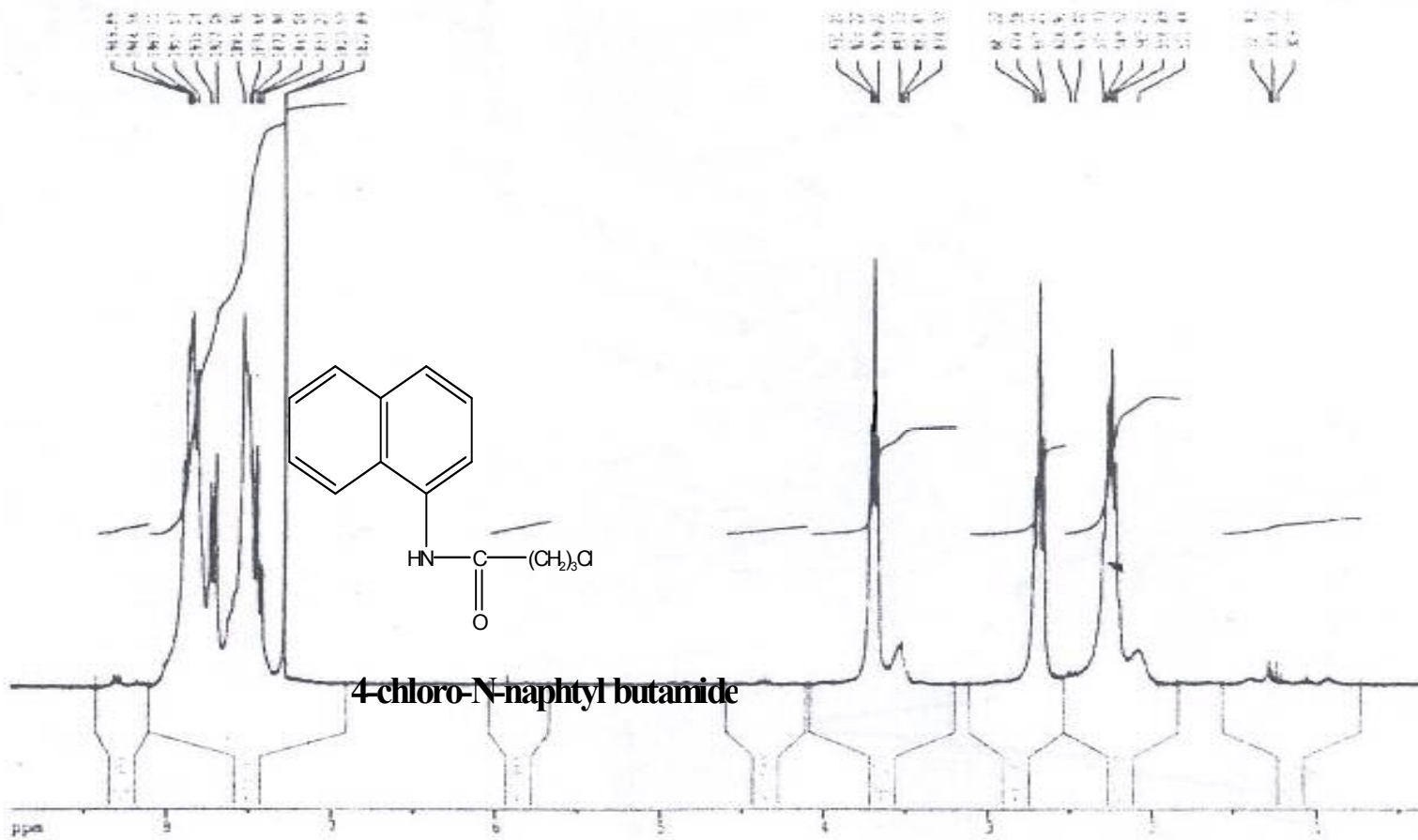
2-chloro-3-(chloromethyl)benzo[h]quinoline

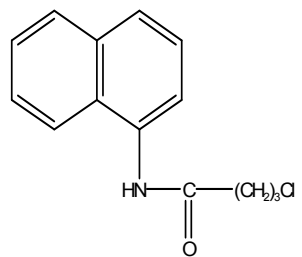
ppm



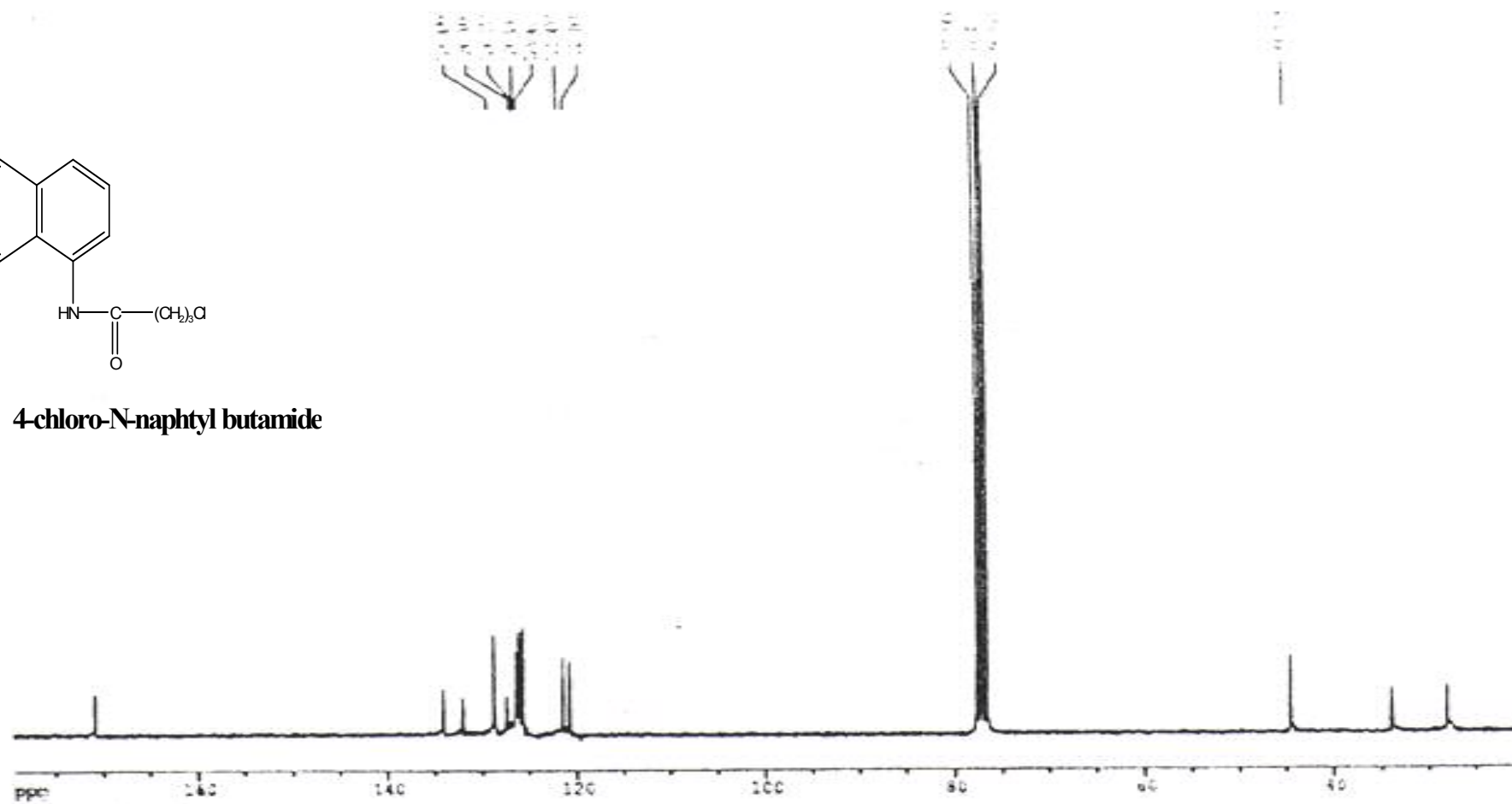
2-chloro-3-chloromethyl benzo[h]quinoléine

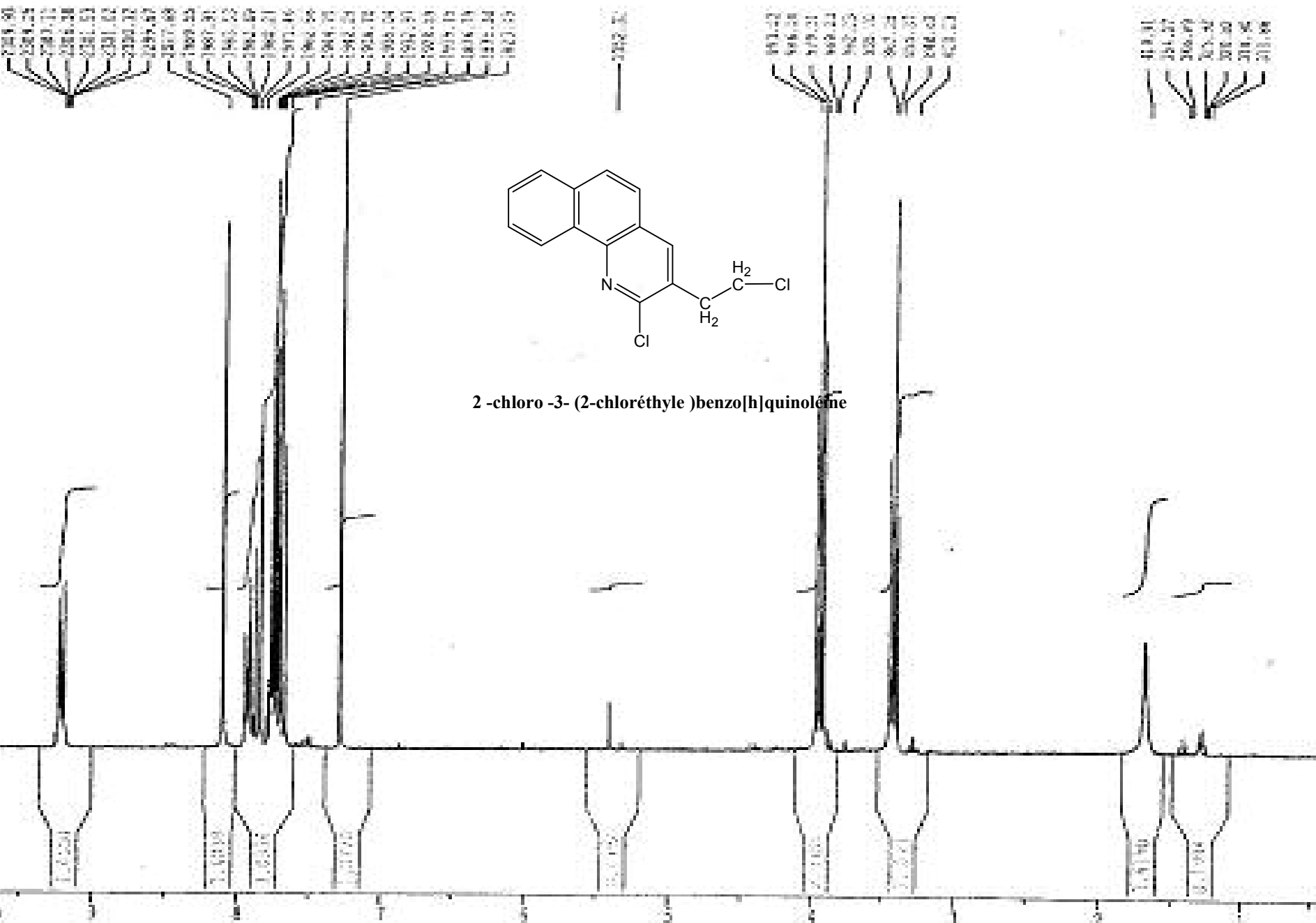


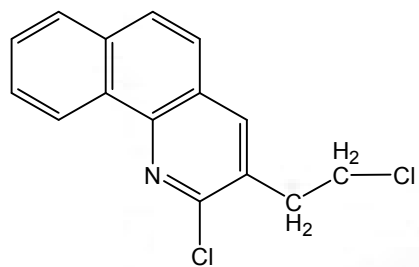




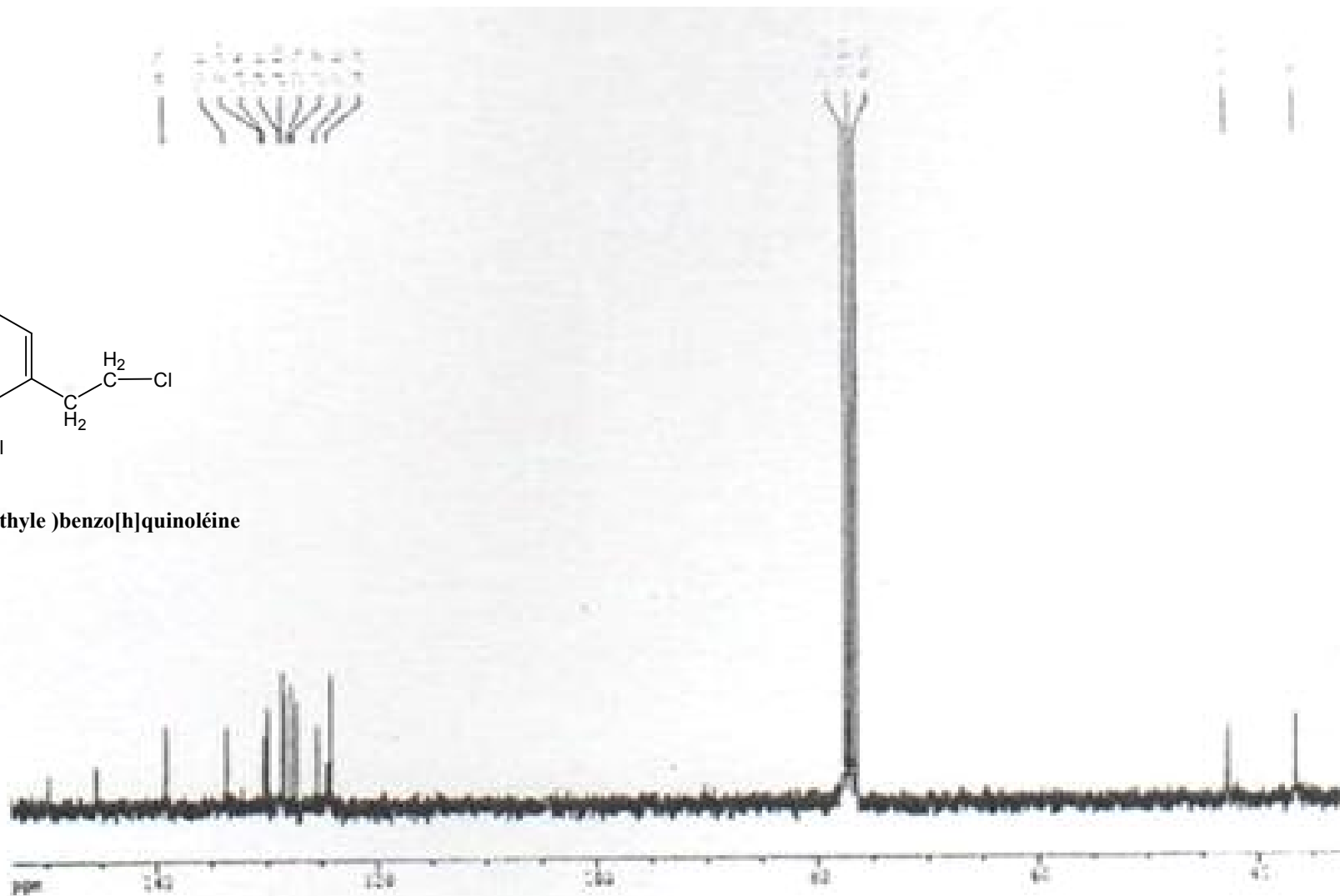
4-chloro-N-naphtyl butamide

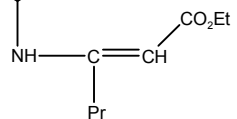
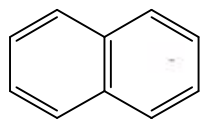




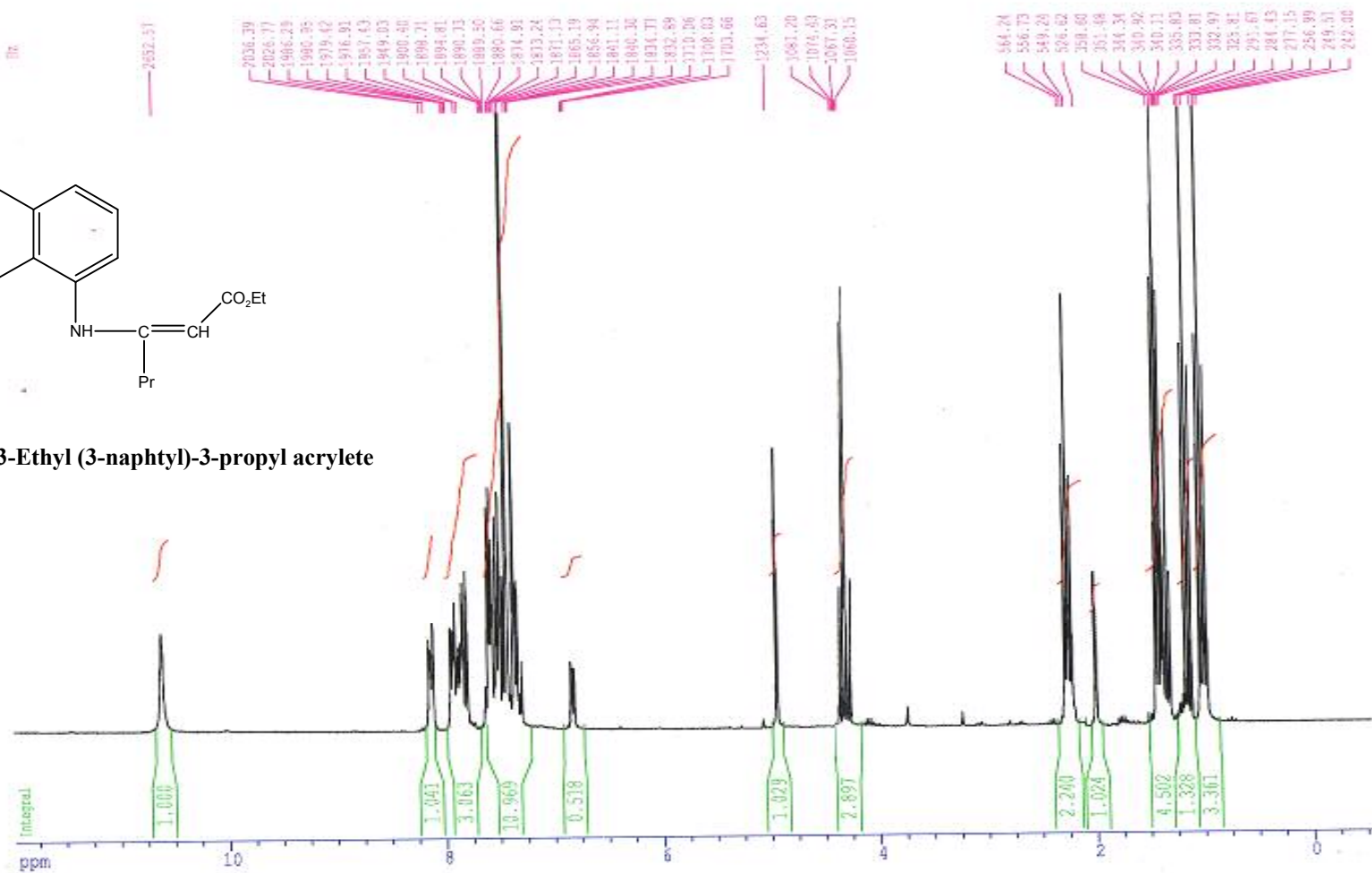


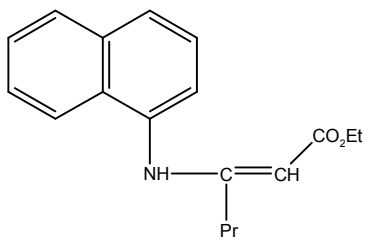
2-chloro-3-(2-chloroethyl)benzo[h]quinoline



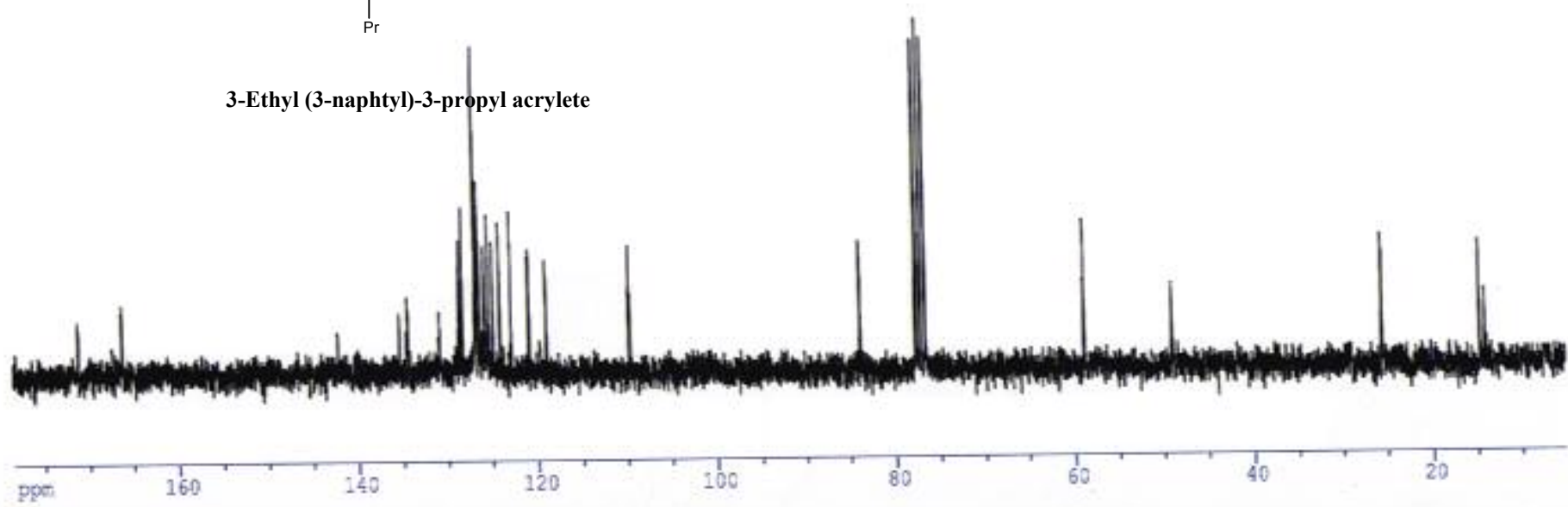


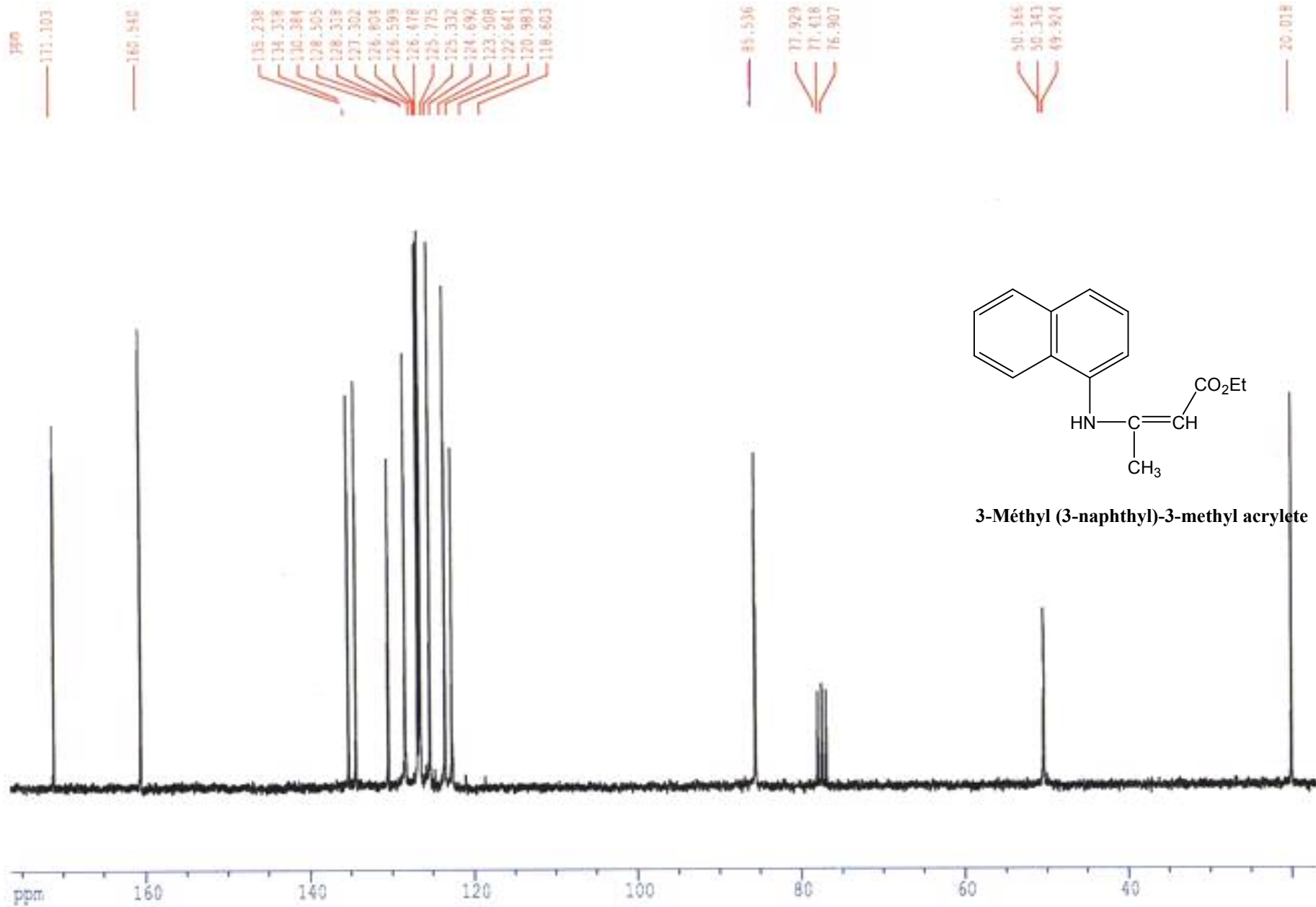
3-Ethyl (3-naphtyl)-3-propyl acrylate

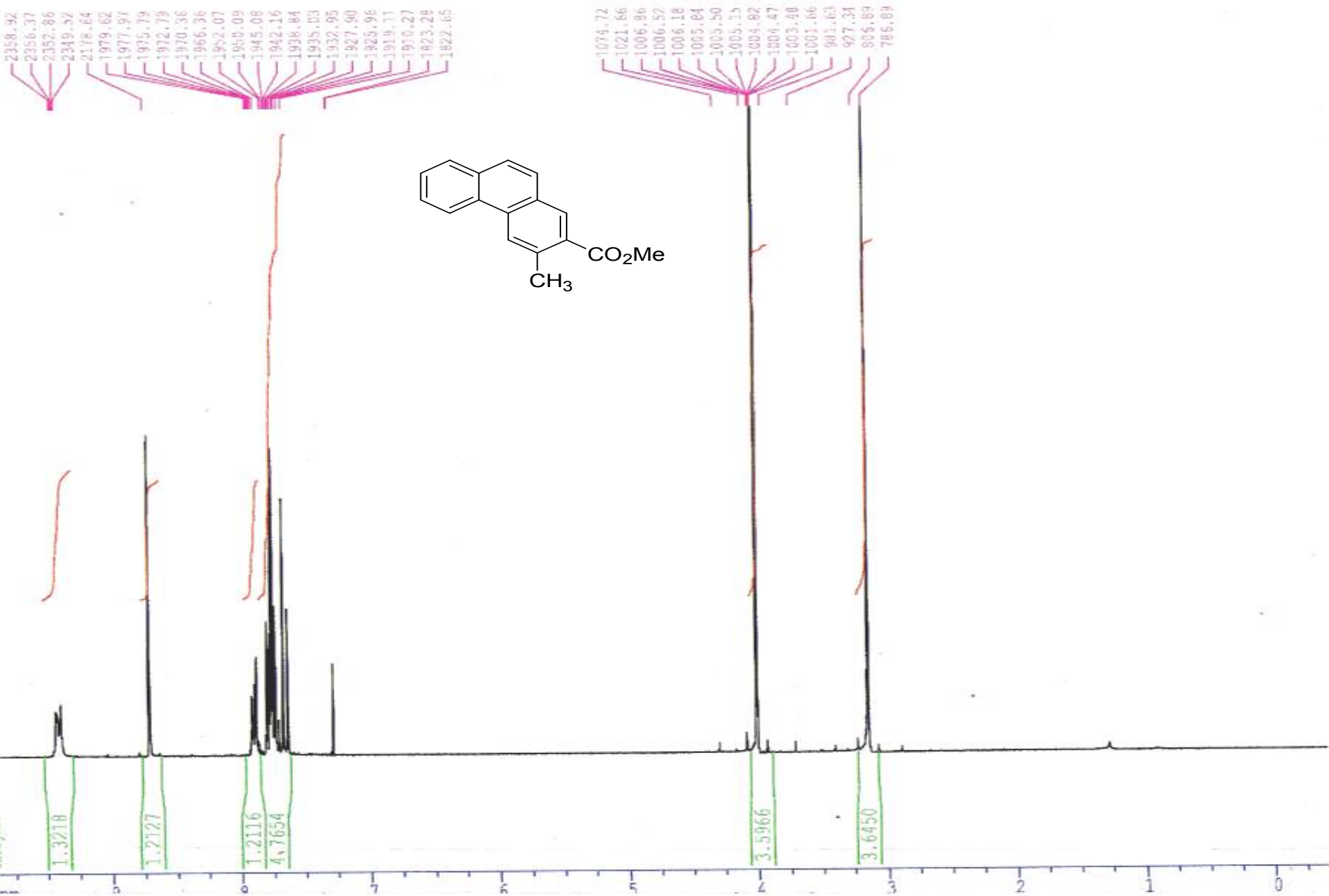


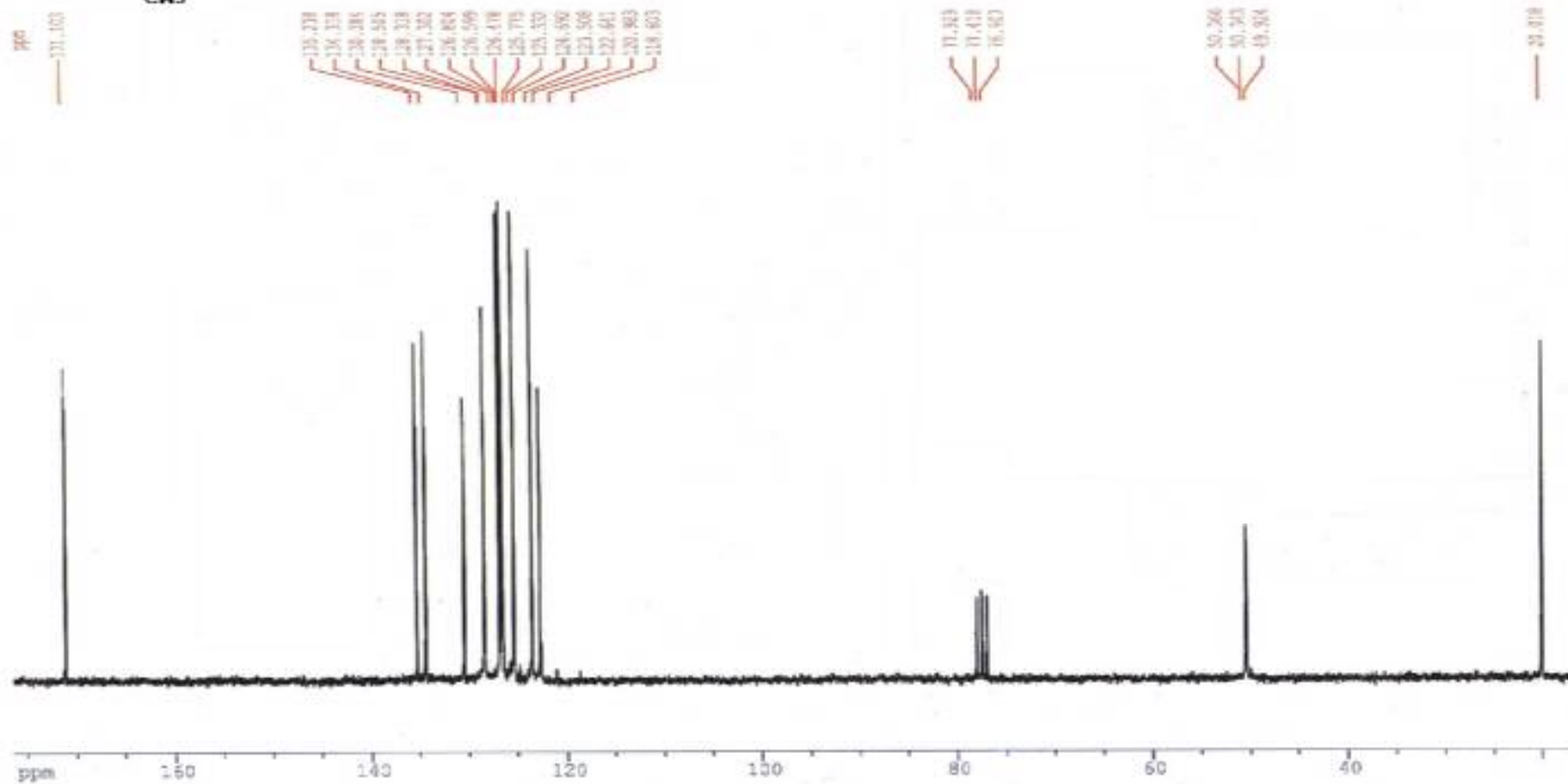


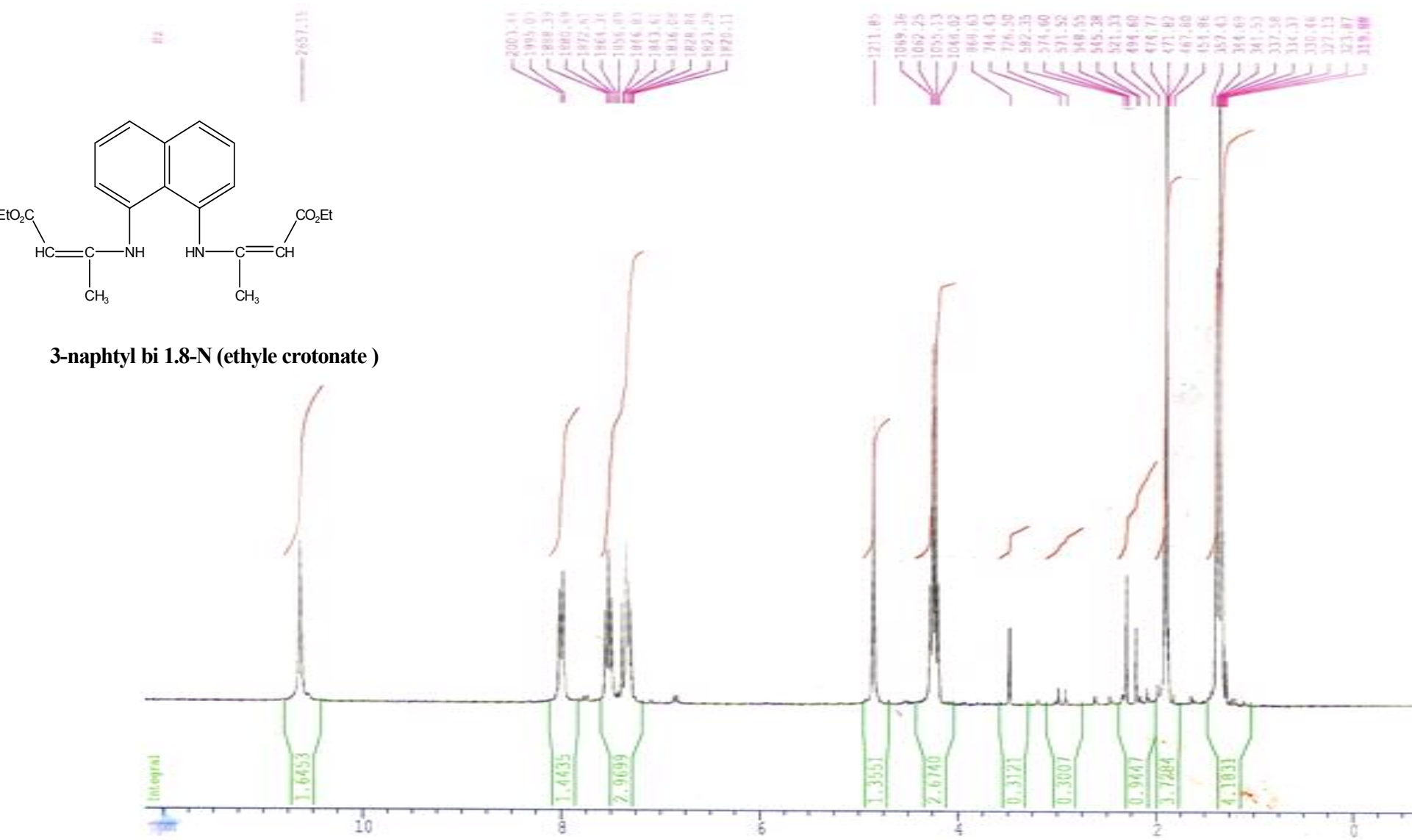
3-Ethyl (3-naphthyl)-3-propyl acrylate

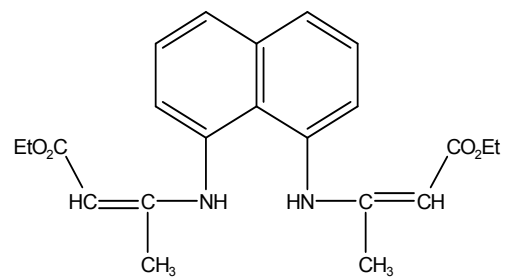




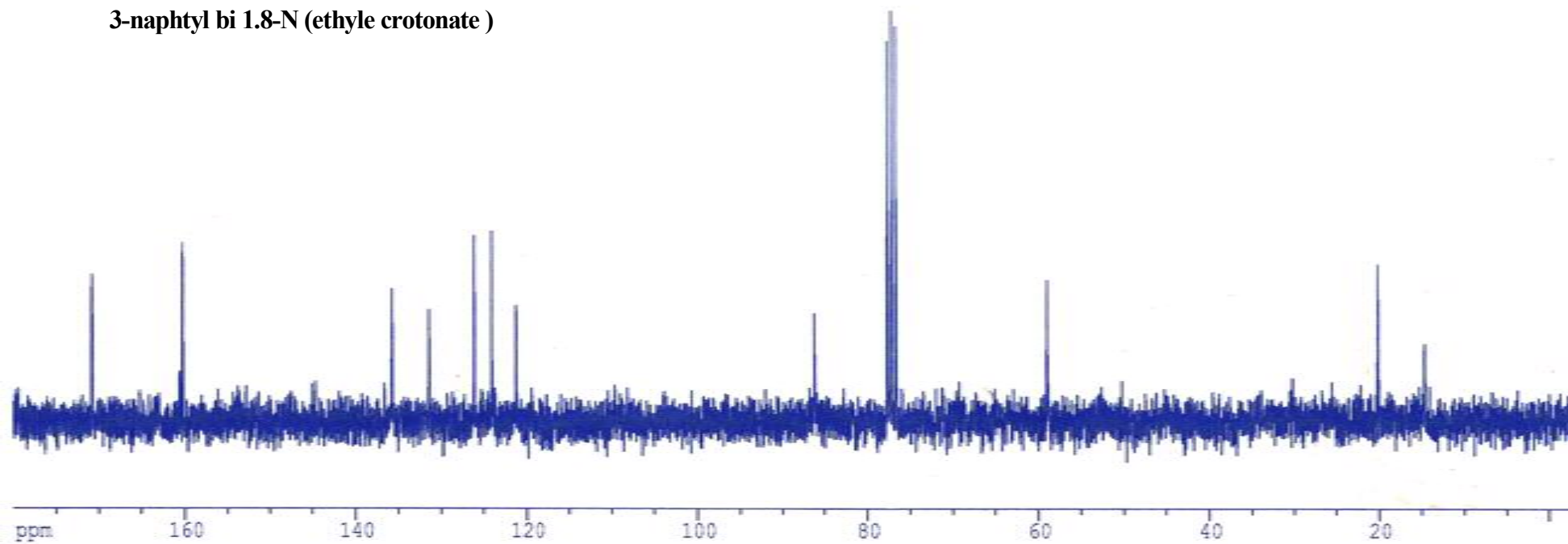








3-naphthyl bi 1.8-N (ethyle crotonate)



Summary

This work untitled : «**Synthèse des dérivés de Benzoquinoléine et étude des caractérisations spectroscopiques et cristallographique** »

Repose essentially about the utilization of the reagent of complex of Vilsmeier in reaction of synthesis of derivatives of the benzoquinoléine from α -naphthylamine which are the following parts :

In the first part we had studied producing of the benzoquinoléine/quinoléine, the reaction, and the biological importance.

In the second part, we had interested by producing of the benzoquinoléine through the amide and using the Vilsmeier complex. the result has given the following compounds: the

2-chloro-3-chlorométhyl benzo[h]quinoléine,

2-chloro-3- (2-chloroéthyle) benzoquinoléine

to be sure of these structures, we used spectroscopic characterization, ultra – red (red – rays) and R.M.N .

In the third part, we had interested by producing of the benzoquinoléine through the énamine and using Vilsmeier complex .the result has given the following compounds :

2- propyl-3- carboéthoxybenzo[h] quinoléine

2- méthyl -3- carbométhoxybenzo[h] quinoléine

. To be sure of these structures, we used spectroscopic characterization. ultra – red (red – rays) and R.M.N .N . Masse.

In the fourth part, we had studied crystallography.

The key words :

Quinoléine, Benzoquinoléine, complexe de Vilsmeier, Anilides, Enamines.

ملخص

أطروحة الماجستير هذه المعنونة

« Synthèse des dérivés de Benzoquinoléine et étude des caractérisations spectroscopiques et cristallographique »

تهدف إلى اصطناع مشتقات البنزوكينولين باستعمال معقد فيلسمير انطلاقا من 1 – نافتيل أمين و المتضمنة لأربعة فصول.

الفصل الأول : مقدمة تدور حول طرق اصطناع البنزوكينولين و تفاعلاتها الكيميائية و أهميتها البيولوجية.
الفصل الثاني : اصطناع البنزوكينولين مرورا بالأميدات مستخدمين في ذلك كاشف فيلسمير و تم الحصول على المركبات التالية :

2-chloro-3-(chlorométhyl)benzo[h]quinoléine

2-chloro-3- (2-chloroéthyle) benzo[h]quinoléine

و تم التعرف على هذه المركبات بالطرق التحليلية : الأشعة الحمراء و الرنين النووي المغناطيسي

الفصل الثالث : اصطناع البنزوكينولين مرورا بالإينامين و تم الحصول على المركبات التالية :

2- propyl-3- carboéthoxybenzo[h] quinoléine

2- méthyl -3- carbométhoxybenzo[h] quinoléine

و تم التعرف على هذه المركبات بالطرق التحليلية : الأشعة الحمراء و الرنين النووي المغناطيسي و طيف الكتلة.

الفصل الرابع : دراسة بواسطة الأشعة السينية

الكلمات المفتاحية :

- الكينولين – البنزولينولين – معقد فالسمير – أنيليد – إينامين.

Résumé

Ce mémoire de magister intitulé « **Synthèse des dérivés de Benzoquinoléine et étude des caractérisations spectroscopiques et cristallographique** »

repose, essentiellement, sur l'utilisation du réactif ou complexe de Vilsmeier dans des réactions de synthèse des dérivés de la benzo[h]quinoléine à partir de l' α -naphtylamine .qui se présente en quatre chapitres.

Le premier chapitre, c'est une introduction qui s'articule autour de la bibliographie de la quinoléine et benzoquinoléine ; synthèse, réaction, et intérêt biologique .

Le deuxième chapitre est consacré à la synthèse des dérivés de la benzo[h]quinoléine qui sont préparés à partir d'un amide en présence de réactif de Vilsmeier ,les composés obtenus sont les suivants :

2-chloro-3-(chlorométhyl)benzo[h]quinoléine et 2-chloro-3- (2-chloroéthyle) benzo[h]quinoléine

La confirmation de ces composés est effectuée par les méthodes spectroscopiques, infrarouge et R.M.N .

Pour le troisième chapitre, nous sommes intéressés par la synthèse des dérivés de benzo[h]quinoléine qui sont préparés à partir d' enamines en présence du réactif de Vilsmeier. les composés obtenus sont les suivants :

2- propyl-3- carboéthoxybenzo[h] quinoléine 2- méthyl -3- carbométhoxybenzo[h] quinoléine

La confirmation de ces composés est effectuée par les méthodes spectroscopiques, infrarouge et

R.M.N et MS.

Le Quatrième chapitre : étude cristallographique

Mots clés :

Quinoléine, Benzo[h]quinoléine, complexe de

