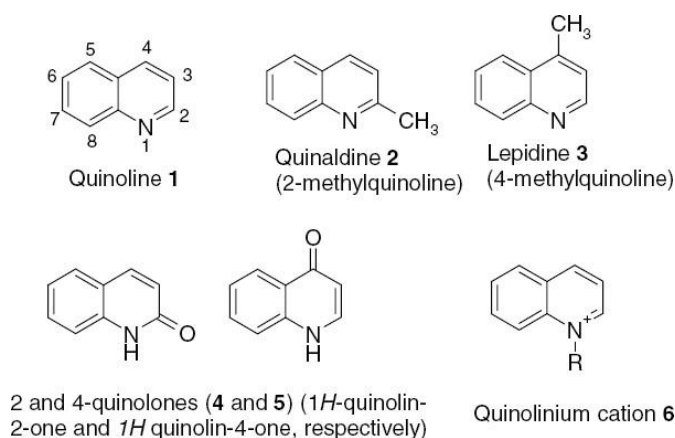


QUINOLEINE ET DÉRIVÉS

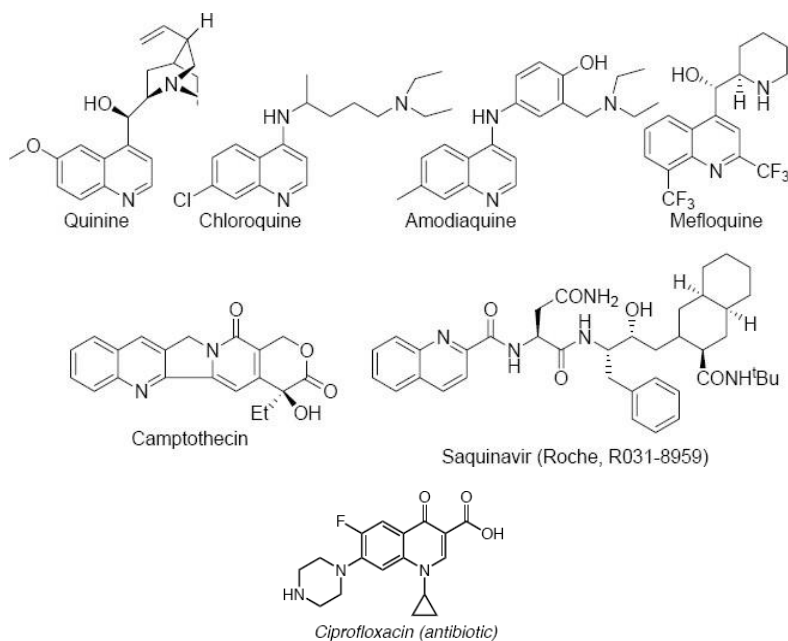
VI.1. Introduction

La quinoléine (extraite du goudron de houille), également nommée *leucoline*, 1-azanaphthalène, 1-benzazine, ou benzo[b]pyridine, est un composé organique aromatique hétérocyclique de formule chimique C_9H_7N . Elle peut être décrite schématiquement comme étant formée par la juxtaposition d'une molécule de benzène et d'une molécule de pyridine. C'est un liquide incolore hygroscopique possédant une odeur forte [**].



VI.2. Intérêts thérapeutiques

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



VI.3. Réactivité

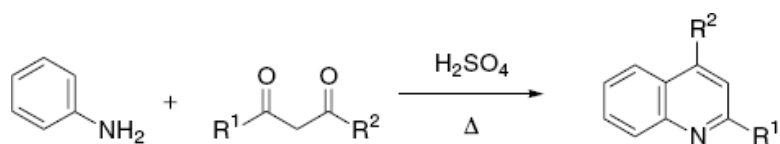
VI.4. Méthodes de synthèse

La synthèse des quinoléines a été entreprise depuis longtemps. Elle est réalisée selon une réaction de condensation d'amines aromatiques (arylamines), avec des dérivés carbonylés suivie d'une cyclisation intramoléculaire. Les différentes méthodes de préparation de la quinoléine sont représentées dans le schéma rétrosynthétique suivant:

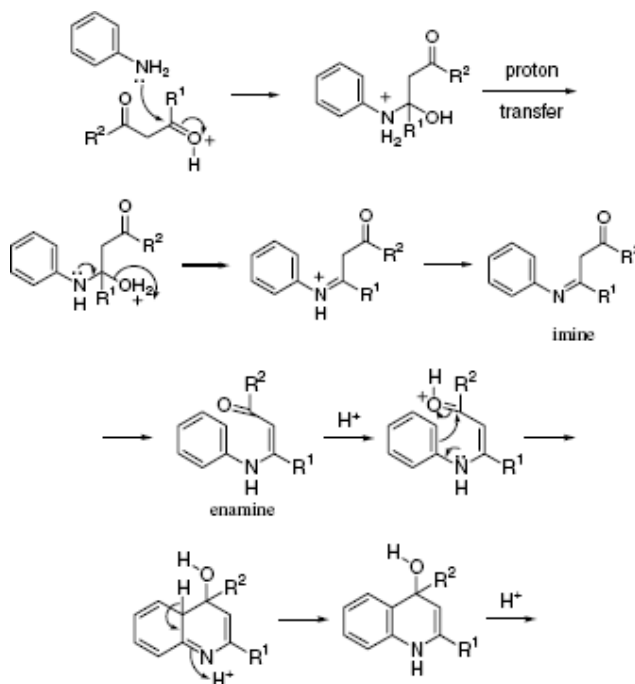
VI.4.1. Condensation d'arylamines (anilines) sur les dérivés 1,3-diélectrophiles.

VI.4.1.1. Synthèse de Combes

Les β -dicétones ou les aldéhydes β -cétoniques se condensent avec les arylamines, par chauffage à 100 °C, pour former des β -aminoénones. En présence d'acide fort, elles sont O-protonées ce qui permet une substitution électrophile du cycle aromatique avec production de quinoléines [**].

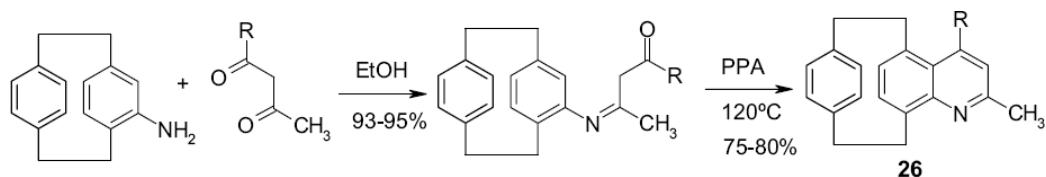


Mécanisme réactionnel

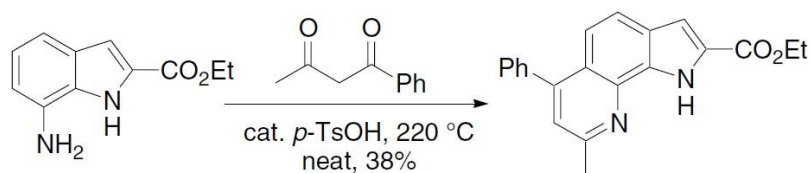


Quelques exemples d'application

Exemple 1 [**].



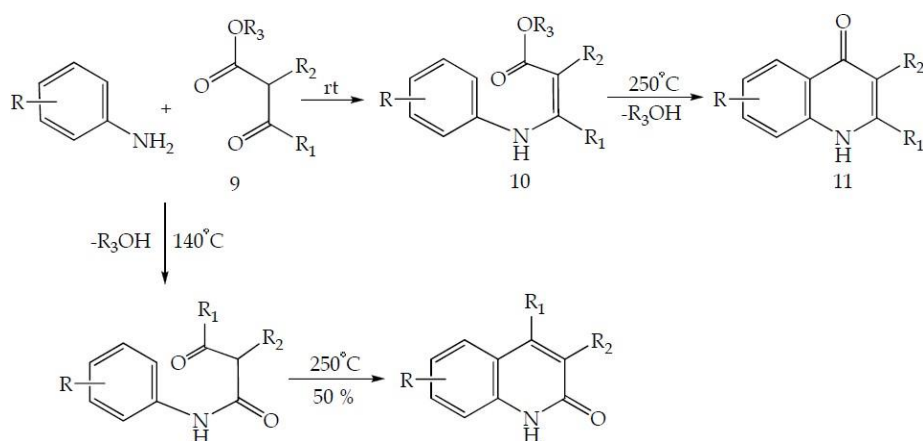
Exemple 2 [**].



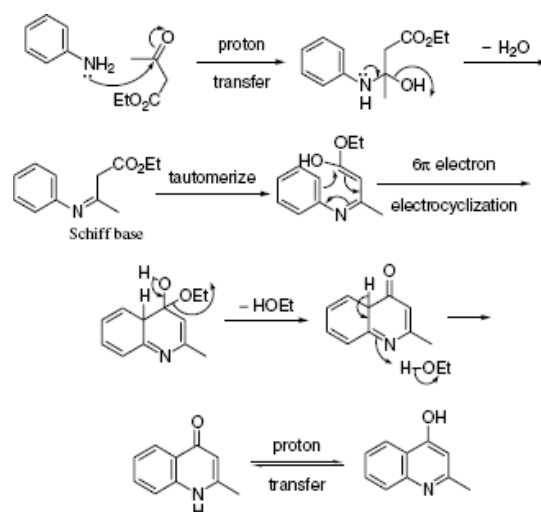
VI.4.1.2. Synthèse de Conrad-Limpach-Knorr

Dans cette réaction, un (β -cétoester peut remplacer une 1,3-dicétone. Selon les conditions de la réaction, les produits formés sont différents. A 25 °C, un p-arylaminoacrylate est le résultat de la condensation. Il est cyclisé en 4-quinolone. C'est la synthèse de *Conrad-Limpach*.

Au-dessus de 100 °C, un β -cétoanilide est formé, de préférence à l'acrylate, et la cyclisation conduit à une 2-quinolone. Elle nécessite un milieu acide fort. C'est la synthèse de *Knorr*.

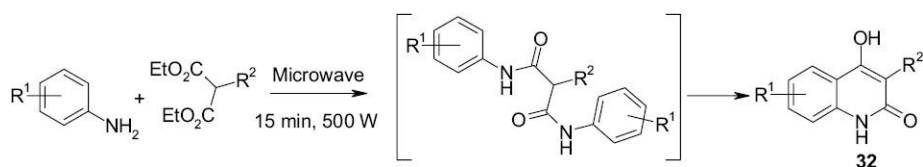


Mécanisme de la réaction

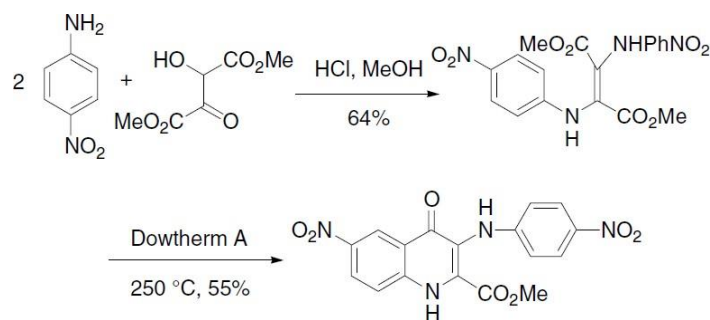


Quelques exemples d'application

Exemple 1 [**].



Exemple 1 [**].

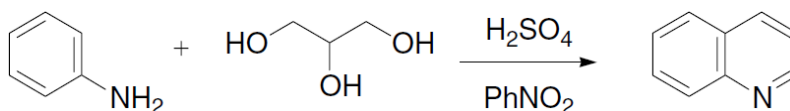


VI.4.2. Synthèse à partir d'arylamines et de composés carbonyles α,β -insaturés

Deux méthodes de synthèse des quinoléines utilisent les réactions entre une arylamine primaire et des aldéhydes ou des cétones α,β -insaturés : la synthèse de Skraup et celle de Doebner et von Miller diffèrent par l'emploi d'acroléine synthétisée in situ, pour la première, et de cétones ou aldéhydes α,β -insaturés pour la seconde [**].

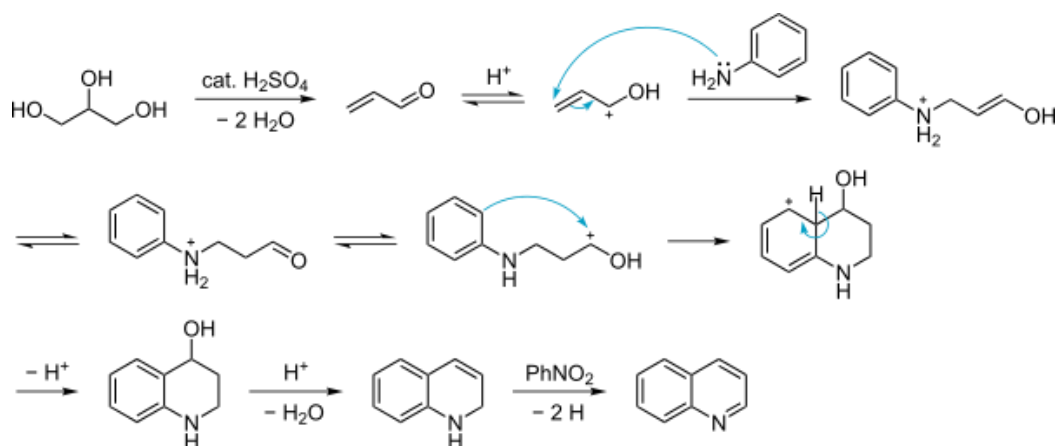
VI.4.2.1. Synthèse de SKRAUP

La synthèse de *Skraup* est une réaction chimique utilisée pour créer des quinoléines. Elle tient son nom du chimiste tchèque Zdenko Hans Skraup (1850-1910) qui l'a découverte en 1880. De l'aniline réagit avec du glycérol en présence d'acide sulfurique et d'un agent oxydant comme le nitrobenzène; un chauffage à 100°C est nécessaire [**].



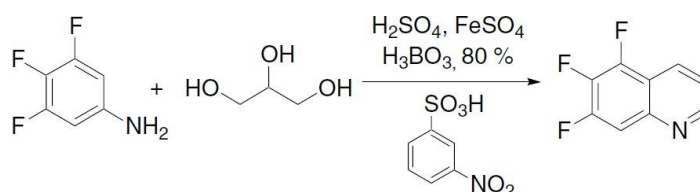
Dans cet exemple, le nitrobenzène est employé à la fois comme solvant et agent oxydant. Du sulfate ferreux peut être ajouté afin de réduire la violence de la réaction⁵. L'arsenic ou le p-chloranile peuvent être employés à la place du nitrobenzène [**].

Mécanisme réactionnel

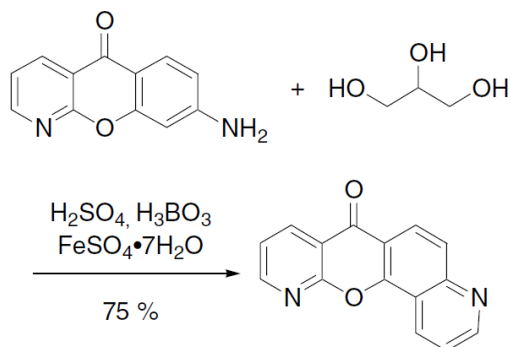


Quelques exemples d'application

Exemple 1 [**].

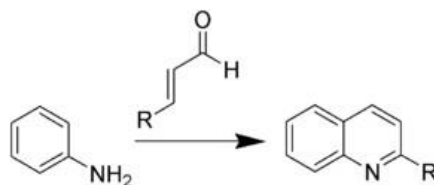


Exemple 2 [**].



VI.4.2.2. Synthèse de Skraup-Doebner-Von Miller

Dans le cas de la réaction de *Doebner* et *Von Miller*, les aldéhydes ou cétones α,β -insaturés sont directement mis en réaction avec l'aniline ou ses dérivés compatibles avec les conditions de la réaction: milieu acide chlorhydrique et chlorure de zinc, éthanol à l'ébullition.



Quelques exemples d'application

Exemple 1 [**].

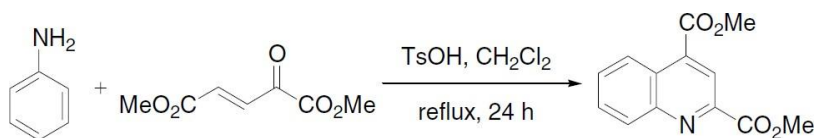


Schéma. 133

Exemple 2 [**].

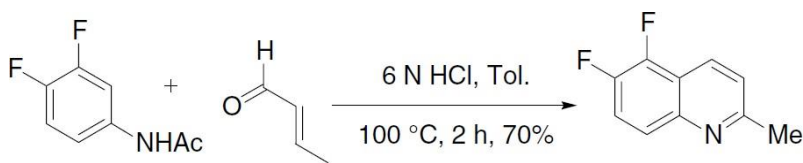
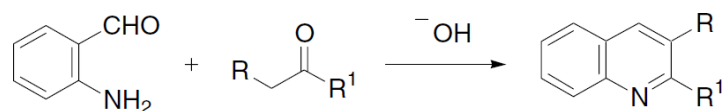


Schéma. 134

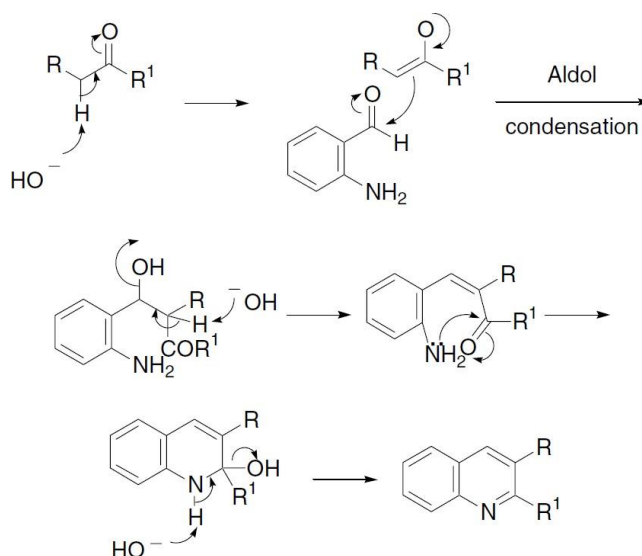
VI.4.3. Synthèse à partir d'ortho-acylarylamines et de composés carbonylés.

VI.4.3.1. Synthèse de Friedländer

La réaction de l' α -aminobenzaldéhyde avec l'acétaldéhyde en présence d'une base (hydroxyde de sodium) conduit aux dérivés de la quinoléine [**].



Mécanisme de la réaction [**].



Quelques exemples d'application

Exemple 1 [**].

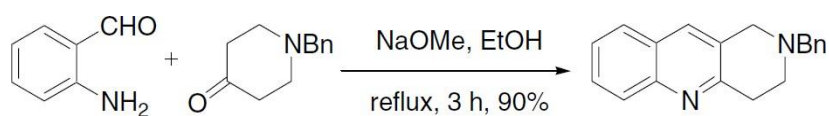


Schéma. 137

Exemple 2 [**].

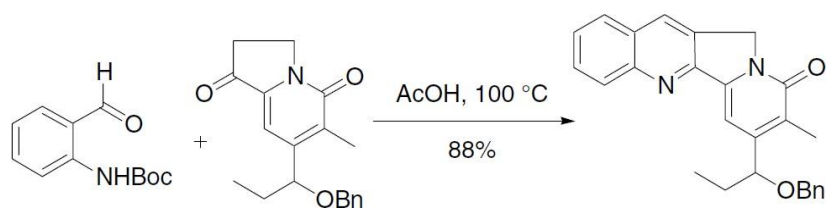
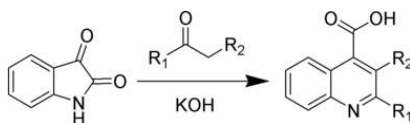


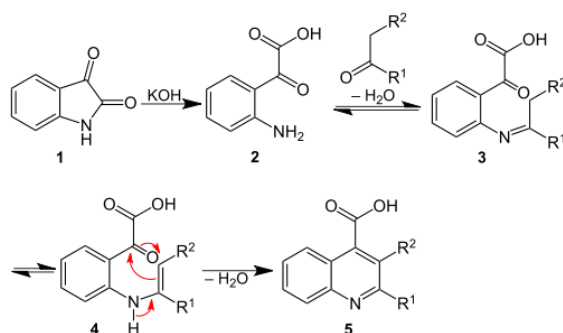
Schéma. 138

VI.4.3.2. Synthèse de Pfitzinger

Pfitzinger synthesis for quinolines involves reaction between isatin (N-C-C-C) and carbon nucleophile (C-C) in the presence of a base [**].

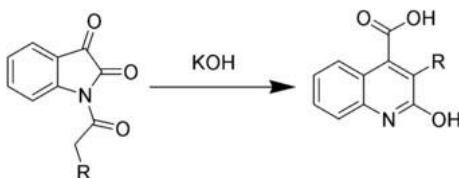


Mécanisme de la réaction



Exemple d'application

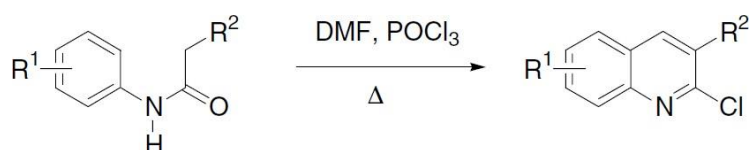
Synthèse de Halberkann: C'est la synthèse des dérivés 2-hydroxy-quinoline-4-carboxyliques à partir des *N*-acyl isatins par extension du cycle. (La cyclisation intramoléculaire aux dérivés acide) [**].



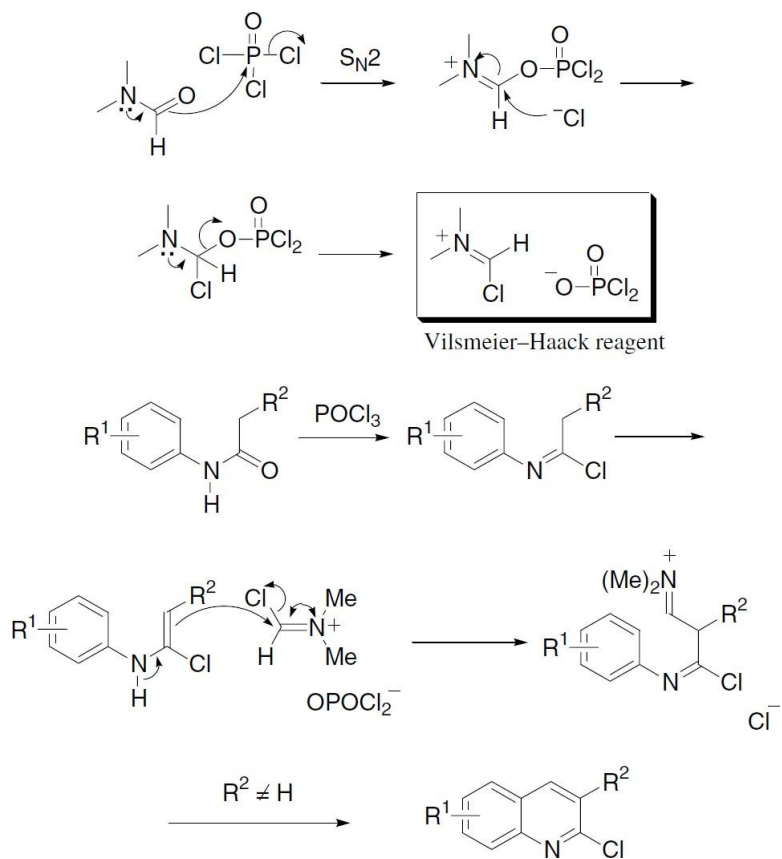
VI.4.4. Réaction de Vilsmeier-Haack

VI.4.4.1. Synthèse de Meth Cohn

La synthèse de Meth Cohn des dérivés 2-chloro-quinoléines est réalisée par conversion des acyanilides **1** dans les conditions de la réaction de Wilsmeir (POCl₃, DMF, reflux) [**].

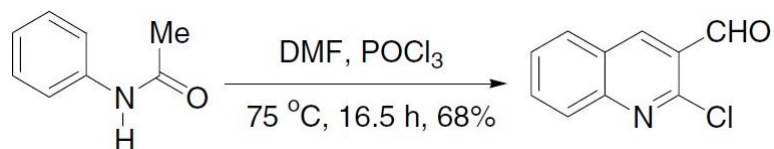


Mécanisme réactionnel

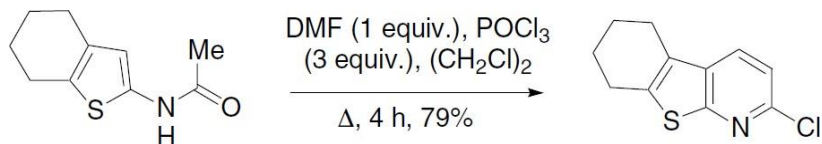


Quelques exemples d'application

Exemple 1 [**].



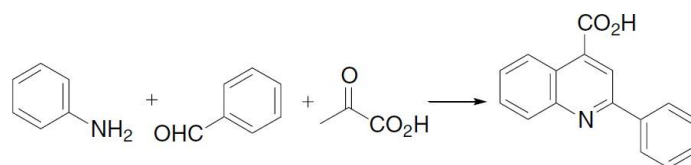
Exemple 2 [**].



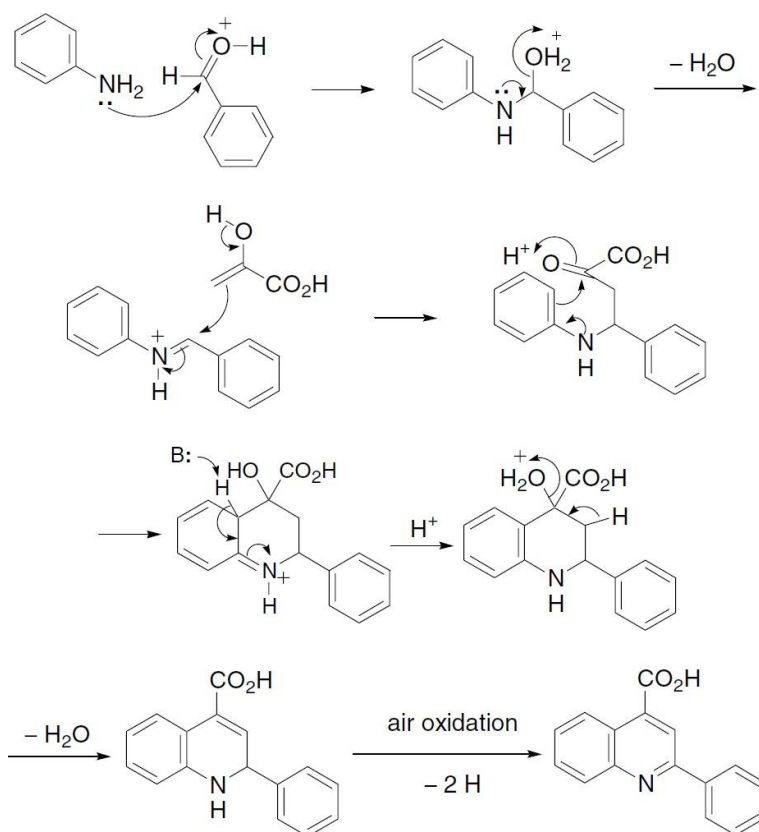
VI.4.6. Synthèse multicomposants

VI.4.6.1. Synthèse de Doebner

Synthèse de l'acide quinoline-4-carboxylique par condensation multicomposants de l'aniline, l'acide pyruvique et un aldéhyde [**].

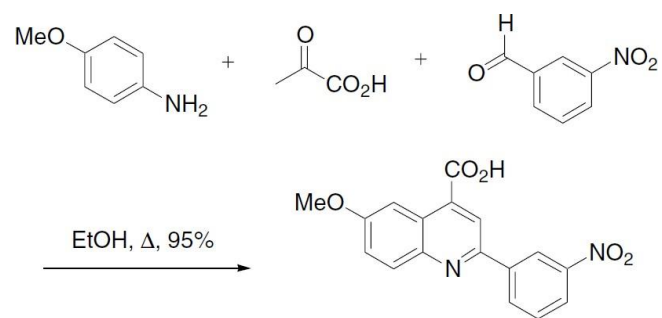


Mécanisme réactionnel

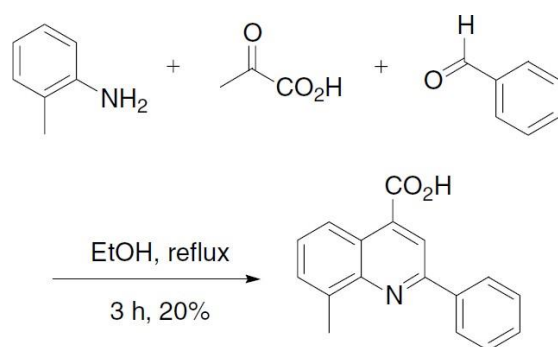


Quelques exemples d'application

Exemple 1 [**].



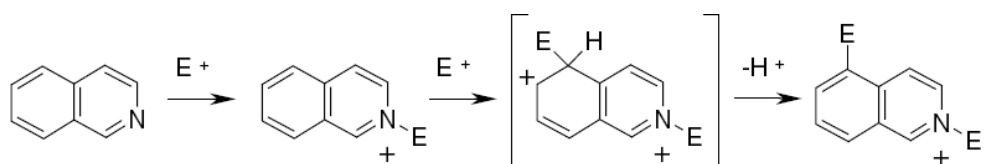
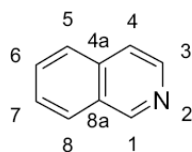
Exemple 2 [**].



ISOQUINOLEINE ET DÉRIVÉS

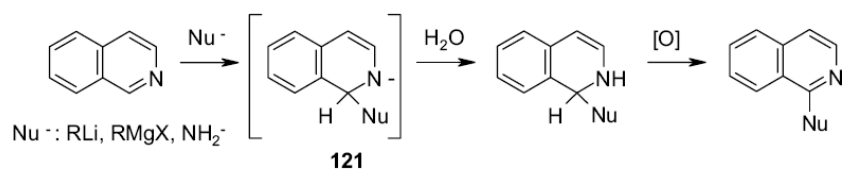
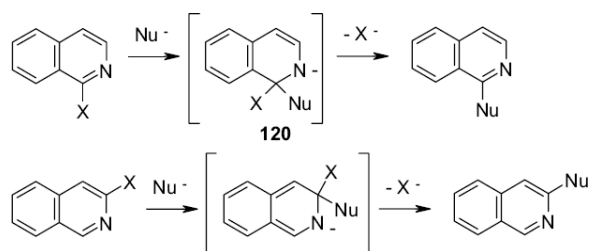
VII.1. Introduction

L'isoquinoléine est un composé organique aromatique hétérocyclique de formule chimique C_9H_7N . C'est un analogue de la quinoléine, pour lequel l'atome d'azote est en position 2 (figure **) [**].



VII.2. Nomenclature :

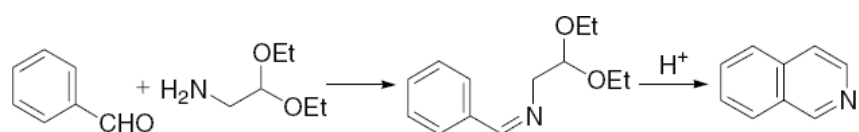
VII.3. Réactivité



VII.4. 1. Méthodes de synthèse

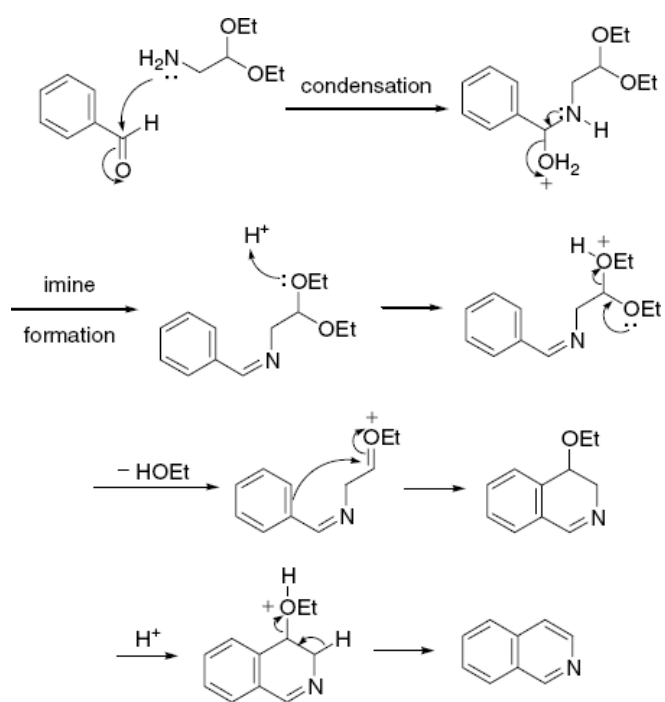
VII.4.1.1. Méthodes classiques

VII.4.1.2. Synthèse de Pomeranz–Fristsch

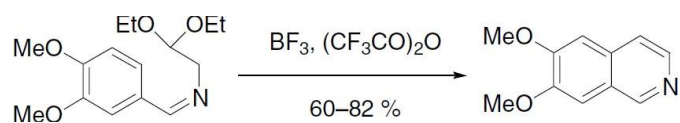


. Schéma générale de la réaction de Pomeranz–Fristsch

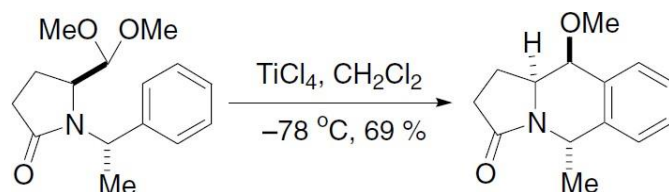
Mécanisme réactionnel



Quelques exemples d'application Exemple 1 [**].



Exemple 2 [**].



VII.4.1.2. Réaction de cyclisation de Bischler-Napieralski (et modification de Pictet-Grams)

Dihydroisoquinolines from β -phenethylamides using phosphorus oxychloride.



Schéma générale de la réaction de Bischler-Napieralski

Mécanisme réactionnel

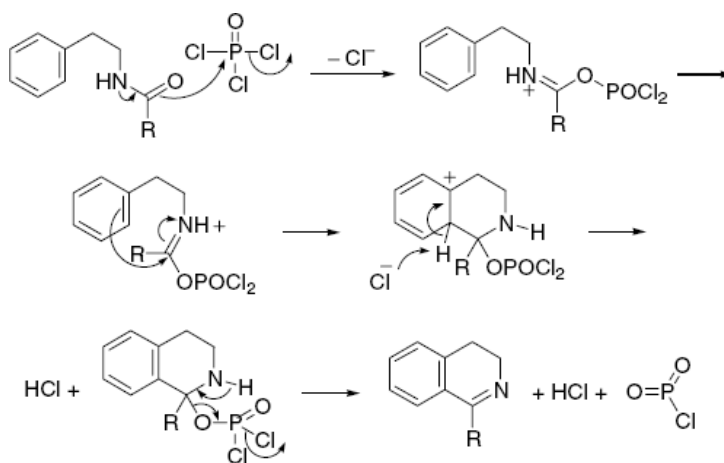


Schéma. **

Exemples d'application

Exemple 1

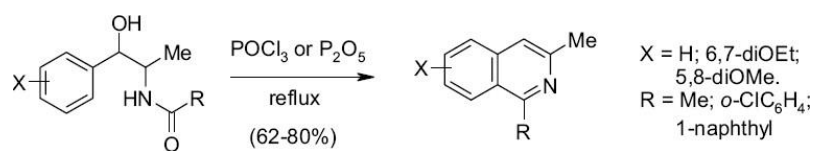
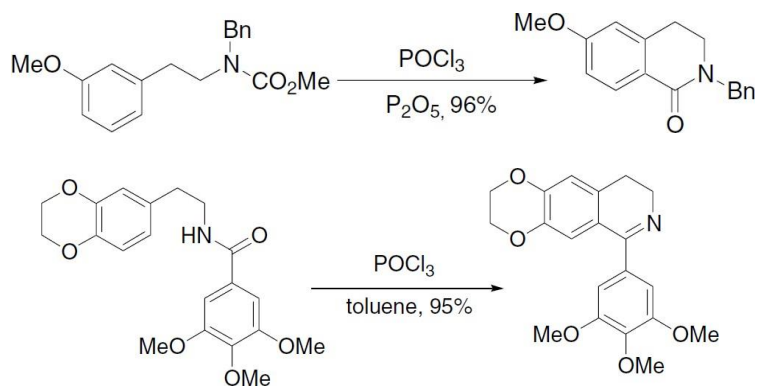
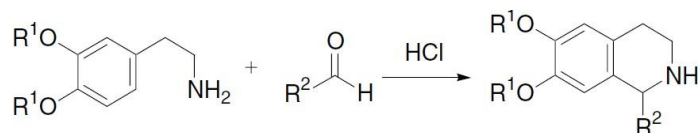


Schéma. **

Exemple 2



Tetrahydroisoquinolines from condensation of β -arylethylamines and carbonyl compounds followed by cyclization [**].



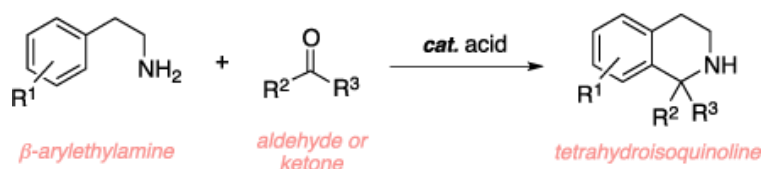


Schéma. **

Mécanisme de la réaction

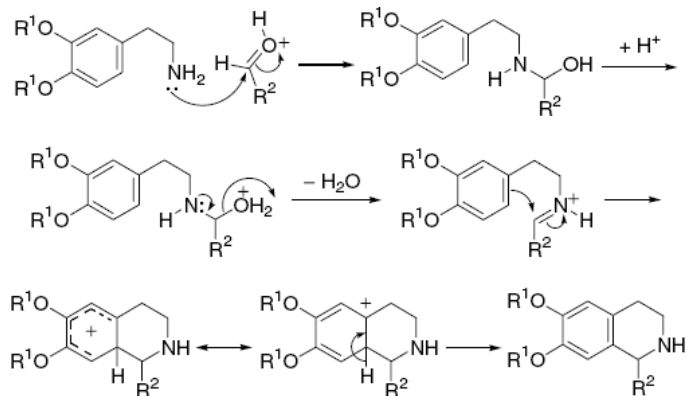


Schéma. **

Exemple d'application

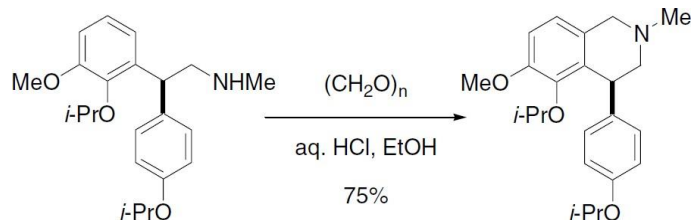


Schéma. **

VII.4.3. Réaction de condensation de Dieckman

VII.4.4. Réaction de Pictet-Gams

The isoquinoline framework is derived from the corresponding acyl derivatives of β -hydroxy- β -phenylethylamines. Upon exposure to a dehydrating agent such as phosphorus pentaoxide, or phosphorus oxychloride, under reflux conditions and in an inert solvent such as decalin, isoquinoline frameworks are formed [**].

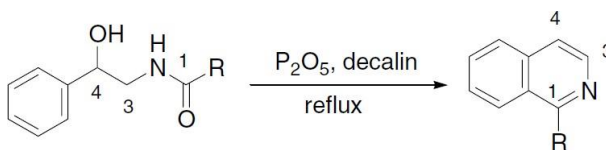


Schéma. **

Mécanisme réactionnel

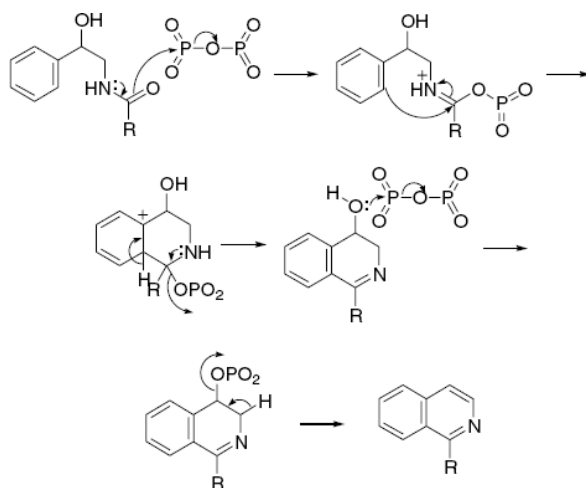


Schéma. **

Exemple d'application

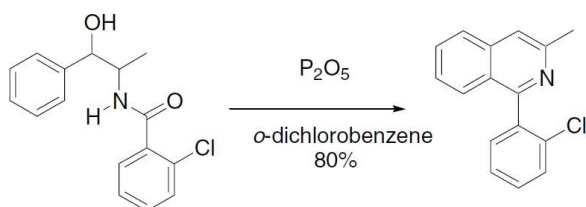


Schéma. **