



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

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCEM

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Organique

Par :

Melle MISSOUM Hadjer

Sur le thème

Synthèse et réactivité des quinazolin-4(3H)-ones et des quinazolines

Soutenu publiquement le 24 juin 2018 à Tlemcen devant le jury composé de :

M ^{me} REKKAB Ilhem	M.C. A	Université de Tlemcen	Présidente
M ^f BENABDALLAH Mohammed	M.C. B	Université de Tlemcen	Encadreur
M ^f ZIANI-CHERIF Hocine	M.C. A	Université de Tlemcen	Examinateur
M ^{me} KIBOU Zahira	M.C. A	Centre U. d'Ain Temouchent	Examinatrice

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes très chers parents, qui ont tout fait afin de me voir ce que je suis ; pour leur soutien, encouragement, amour et tendresse. MERCI INFINIMENT

A ma très chère sœur : Sarah et mon petit frère Abderrahmane

A ma très chère grand-mère pour ses prières qui m'ont accompagnée le long de mon parcours.

A tous mes ami(e)s

A toute ma famille

A tous ceux qui me sont chers

A mon encadreur monsieur : M.BENABDELLAH

MERCI.

Remerciements

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) de l'Université Abou Baker Belkaid, Tlemcen, sous la direction de Monsieur CHOUKCHOU-BRAHAM Nouredine, Professeur à l'Université de Tlemcen, à qui j'exprime mes vifs remerciements pour ses encouragements, sa bonne humeur, et tous les moyens qu'il les a mis à notre disposition.

J'exprime également ma profonde gratitude à monsieur BENABDALLAH Mohammed, Maître de Conférences « B » à l'université de Tlemcen, pour m'avoir guidé le long de ce travail, pour sa disponibilité et pour l'aide qu'il m'a apportée pour la réalisation de ce mémoire.

Je tiens à remercier madame REKKAB Ilhem Maître de Conférences « A » à l'université de Tlemcen pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma soutenance.

Je tiens à remercier également monsieur ZIANI-CHERIF Hocine Maître de Conférences « A » à l'université de Tlemcen et Madame BELHADJ Zahira née KIBOU Maître de Conférences « A » au centre universitaire Ain Témouchent pour avoir accepté de participer à mon jury.

Je remercie très sincèrement Monsieur ZIANI-CHERIF Chewki, Professeur à l'Université de Tlemcen, Monsieur MOSTEFA-KARA Bachir Professeur à l'Université de Tlemcen, Monsieur ARRAR Zoheir Professeur à l'Université de Tlemcen pour leurs conseils, soutien et leurs disponibilités tout au long de mon cursus.

Je n'oublie pas de remercier tous les enseignants qui ont déployé tant d'effort pour assurer ma formation.

Mes remerciements s'adressent également à :

Melle MOKRI Fatima Zahra qui a assuré avec excellence nos analyses infra-rouge.

Madame BOUKENNA Leïla pour les analyses RMN, sa gentillesse et son accueil très chaleureux lors de notre visite au centre de recherche analyse physico-chimique (CRAPC).

Sommaire

Introduction générale	1
<i>Chapitre I : Synthèse décrites en littérature des Quinazolines et des Quinazolinones</i>	
I.1. Introduction	3
I.2. Généralité sur la quinazolinone et la quinazoline	3
I.2.a La quinazolinone	3
I.2.b La quinazoline	4
I.3. Synthèses décrites en littérature des quinazolin-4-(3H)-ones et quinazolines	5
I.3.a La des quinazolin-4-(3H)-one	5
I.3.b La quinazoline	8
I.4. Intérêt biologique	10
I.5. Conclusion	12
<i>Chapitre II : Résultats et Discussions</i>	
II.1. Introduction	13
II.2. Synthèse de 2-amino-4-chlorobenzoate de méthyle (I)	13
II.3. Synthèse de (E)-4-chloro-2-(((diméthylamino)méthylène)amino) benzoate de méthyle (II)	14
II.4. Synthèse de 7-chloroquinazolin-4(3H)-one (III)	15
II.5. Synthèse de 7-chloro-2-méthylquinazolin-4(3H)-one(IV)	18
II.6. Synthèse de 7-chloro-2-phényl-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-one(V)	19
II.7. Synthèse de 7-chloro-2-phénylquinazolin-4(3H)-one (VI)	20
II.8. Synthèse de 7-chloro-3-phénylquinazolin-4(3H)-one(VII)	21
II.9. La réactivité de quinazolin-4-(3H)-one	22
II.10. Conclusion	23
<i>Chapitre III : Partie Expérimentale</i>	
Conclusion Générale	33
Références	34
Annexes	35

Abréviation

Pf : point de fusion

Rdt : rendement

Rf : rapport frontal

Ar : Aryle

DMF : Diméthylformamide

DMF-DMA : N, N-diméthylformamide diméthylacétale

R : alkyle

Me : méthyle

MeOH : méthanol

EtOH : éthanol

NH₄OAc : acétate d'ammonium

NaCl: chlorure de sodium

AcOEt: acétate d'éthyle

DMSO: diméthylsulfoxyde

Et₂O: éther diéthylique

CH₃CN : acétonitrile

CCM : chromatographie sur couche mince

IR : infrarouge

RMN: résonance magnétique nucléaire

W : watt

DMC: dichlorométhane

T.A : température ambiante

M.O : micro-ondes

△ : Chauffage classique

K₂CO₃: carbonate de potassium

POCl₃ : trichlorure de phosphore

PCl₅:pentachlorure de phosphore

INTRODUCTION GENERALE

I. Introduction

La chimie a une place importante dans notre stratégie de compréhension de l'univers, cependant la chimie organique a quelque chose de plus. Puisque, elle a été capable de clarifier les mécanismes de la vie en synthétisant de nouvelles molécules qui donnent des informations indisponibles à partir des fragments réellement présents dans le vivant ¹.

Depuis plus d'un siècle, les hétérocycles ont constitué l'un des plus grands axes de recherche en chimie organique. La chimie hétérocyclique comprend au moins la moitié de toutes les recherches en chimie organique dans le monde et également connue comme la plus grande synthèse organique classique ².

Les dérivés hétérocycliques ont attiré des intérêts considérables ces dernières années pour leurs propriétés polyvalentes en chimie, en biologie, en pharmacie et en médecine. La manipulation de ces structures ouvre le chemin à la découverte de plusieurs médicaments ³. Il est bien connu que plus de 90 % des nouveaux médicaments sont constitués d'hétérocycliques, qui jouent un rôle vital d'interface entre la chimie et la biologie ².

Cependant, les systèmes hétérocycliques azotés et oxygénés, sont considérés comme un axe de recherche important ayant ainsi un intérêt particulier, en raison de leurs propriétés remarquables.

Parmi ces structures, Les quinazolinones et quinazolines sont considérées comme des synthons chimiques à diverses utilités pharmaceutiques, possédant une variété d'effets biologiques, y compris antihypertensif ⁴, antimicrobien ⁴, antihyperlipidémique ⁴, anti-inflammatoire ⁴, anticonvulsant ⁴, anti-VIH ⁴, anticancéreux ⁴ et analgésique ⁴ ... etc.

Ils sont également utilisés dans l'agrochimie comme des agents antifongiques et herbicides ⁵.

II. Présentation du sujet

Les dérivés de la quinazolinone et la quinazoline ont suscité une importance universelle en raison de leurs larges spectres d'activités biologiques d'une part, ainsi elles sont devenues une cible des chimistes organiciens ⁶.

Depuis son ouverture, notre laboratoire s'intéresse aux hétérocycles azotés et oxygénés et parfois soufrés, et essaye de mettre en œuvre de nouvelles voies de synthèses simples, efficaces, peu coûteuses en utilisant des réactifs moins nocifs vis-à-vis de l'environnement ; des méthodes respectueuses des conditions de la chimie verte.

Le plan de ce travail est fixé pour aboutir à des structures de dérivés de quinazolinones (A) et de quinazolines (B) selon des méthodes qui consistent à minimiser le nombre d'étapes en effectuant des réactions en one pot à partir de l'acide 4-chloroanthranilique et en utilisant deux modes de chauffage (classique ou micro-onde) (**Schéma 1**).

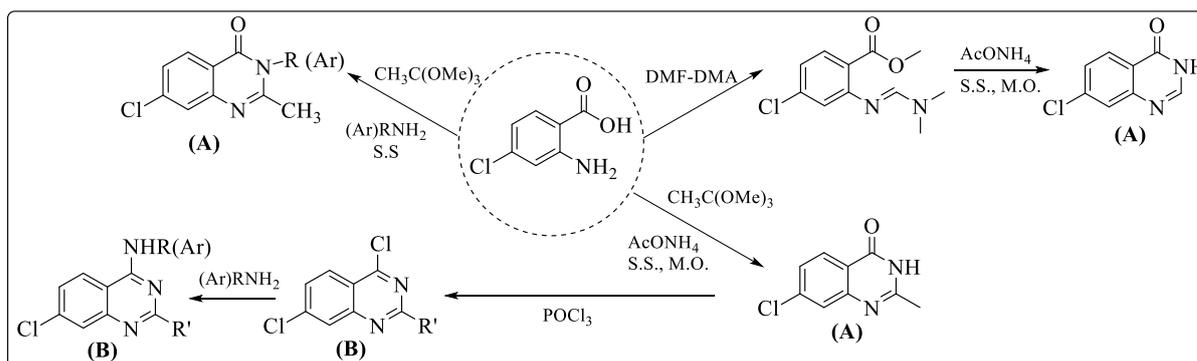


Schéma 1 : Les différentes voies de synthèses des quinazolin-4-(3H)-ones et des quinazolines

Chapitre I : Etude bibliographique

I. Introduction

L'augmentation rapide de la résistance bactérienne aux antibiotiques traditionnels tels que la pénicilline et la tétracycline ⁷, le taux de maladies que connaît ce siècle sont tous des problèmes qui ont incité les chercheurs organiciens à développer de nouvelles classes de composés hétérocycliques avec de nouveaux modes d'activité pharmaceutique, médicinale et thérapeutique. En effet, les hétérocycles constituent l'architecture de base de nombreux composés médicamenteux naturels ou synthétiques ².

Dans ce contexte, la famille de quinazolines et de quinazolinones sont de bonnes cibles ; elles ont été isolé d'une plante chinoise et ont été utilisé comme agent antipaludique ⁸; ensuite elles ont bénéficié d'un immense intérêt en raison de leur large spectre d'activité in vitro et de leur activité chimio-thérapeutique in vivo ⁷.

II. Généralité sur et la Quinazolinone et la Quinazoline

II.1. La Quinazolinone

La famille des quinazolinones constitue une classe des composés hétérocycliques très intéressante sur le plan de synthèse, réactivité biologiques et médicinales ². Ce sont des molécules composées de deux fragments : un noyau benzénique et un fragment de dihydropyrimidin-(H)-one. Elles se présentent en deux isomères, selon la position de la fonction carbonyle (**Figure 01**). ²

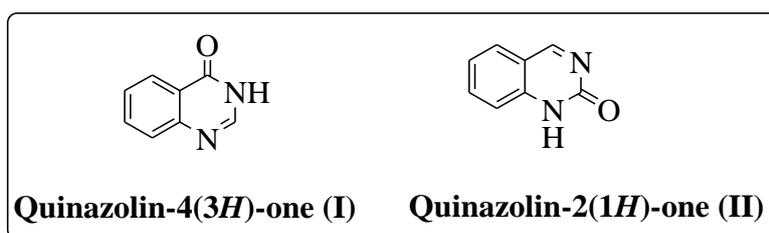


Figure 01. Structures isomères possible pour les quinazolinones

La quinazolinone ait été synthétisée pour la première fois par oxydation de la 3,4-dihydroquinazoline avec le ferricyanure de potassium alcalin au début des années **1900** (**Schéma 2**). Ce n'était qu'un demi-siècle plus tard, les chimistes ont commencé à s'intéresser à la synthèse et la réactivité de ces molécules après l'élucidation d'un alcaloïde de

quinazolinone, isolé à partir d'une herbe chinoise traditionnelle *Dichroa febrifuga*, qui s'est révélée efficace contre le paludisme².

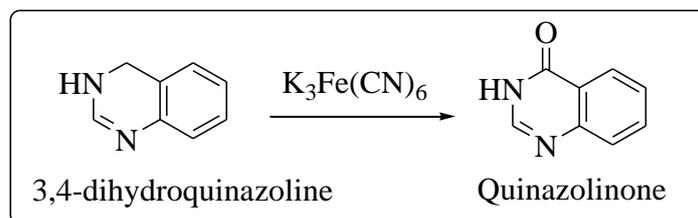


Schéma 2 : Oxydation de 3,4-dihydroquinazoline

II.2. La Quinazoline :

Par ailleurs, une autre famille de ce type de molécule a été largement étudiée, les quinazolines (**III**). Ce sont convenablement décrites comme des hétérocycles de choix dans la découverte de plusieurs activités, sachant qu'il existe trois structures isomères possibles, en fonction de la position des deux atomes d'azote (**Figure 02**). Ce sont des bicycles aromatiques fusionnés d'un cycle benzénique et d'un cycle pyridazine ou d'une pyrimidine ou d'un pyrazine, connue auparavant sous le nom de benzo-1,3-diazine. Le nom de quinazoline (en allemand: Chinazolin) a été proposé pour la première fois par weddige⁶ en observant qu'il était l'isomère de la quinoxaline (**IV**) et la cinnoline (**V**) (**Figure 02**)⁶. Il a été extrait pour la première fois d'une plante chinoise appelée *aseru*, pour l'utiliser comme un agent antipaludique⁸.

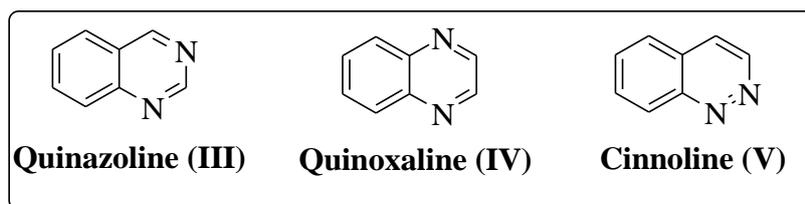


Figure 02. Structures isomères possible pour les quinazolines

Vu l'intérêt que présentent les deux familles, la quinazolinone et la quinazoline, et avant d'exposer nos propres stratégies de synthèse, il est important de citer quelques différentes méthodes d'accès à ces dérivés décrites en littérature.

III. Synthèses décrites en littératures des quinazolin-4-(3H)-ones et quinazolines

Au cours de plusieurs années, des efforts intensifs ainsi que plusieurs méthodes de synthèse ont été proposées pour construire le squelette des dérivés de la quinazoline et la quinazolinone ⁴.

Dans cette partie nous décrivons les synthèses les plus récentes.

III.1. La Quinazolin-4-(3H)-one

En 2003, K. Rad-Moghadam et M. Mohseni ⁹ ont rapporté une stratégie de synthèse simple et rapide en one-pot, une cyclo-condensation, entre l'acide anthranilique, l'orthoester et l'acétate d'ammonium selon deux modes de chauffages (un chauffage classique dans l'éthanol et un chauffage sous irradiation sous micro-ondes sans solvant) (**Schéma 3**).

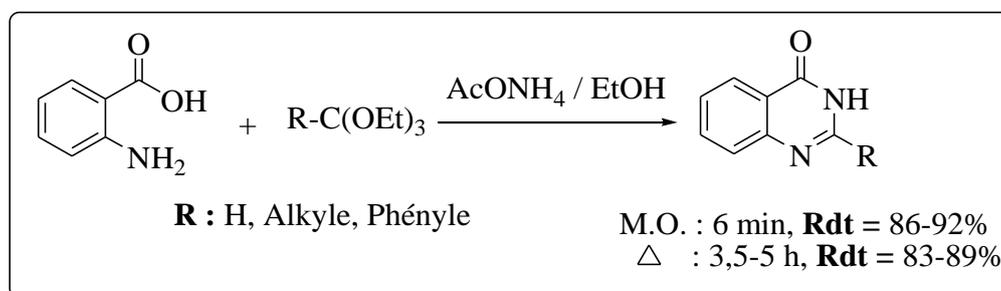


Schéma 3 : Synthèse des dérivés de Quinazolin-4(3H)-ones substitués en position 2.

En 2009, P.M. Chandrika et ses coll. ¹⁰ ont mis en œuvre une méthode en plusieurs étapes pour synthétiser les dérivés de quinazolines substitués en position 2 et 6. Cette approche consiste à faire réagir l'acide anthranilique (**C**) substitué en position 5 avec un chlorure d'acide suivi d'une déshydratation dans la pyridine anhydre à basse température (0-5°C) pendant 4h (**Schéma 4**). Alternativement le composé (**C**) a indépendamment réagit avec de l'anhydride acétique à 110°C ou de l'anhydride trifluoroacétique à 40°C (**Schéma 4**).

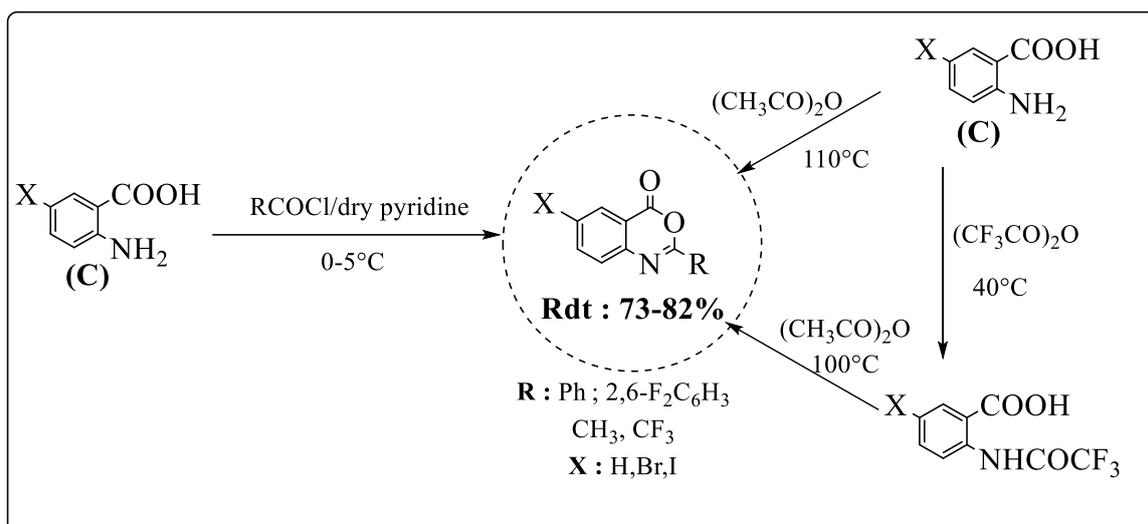


Schéma 4 : Synthèse des dérivés de 4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-one

En 2012, H.-B. Jalani et ses coll.¹¹ ont développé une approche (en one pot) efficace, plus écologique et plus économique pour la synthèse des quinazolin-4(3H)-ones substituées en position 3 ; à partir de l'antranilate de méthyle, du DMF-DMA et de diverses amines en absence de solvant (**Schéma 5**). Les rendements obtenus varient entre 64 % et 82 %.

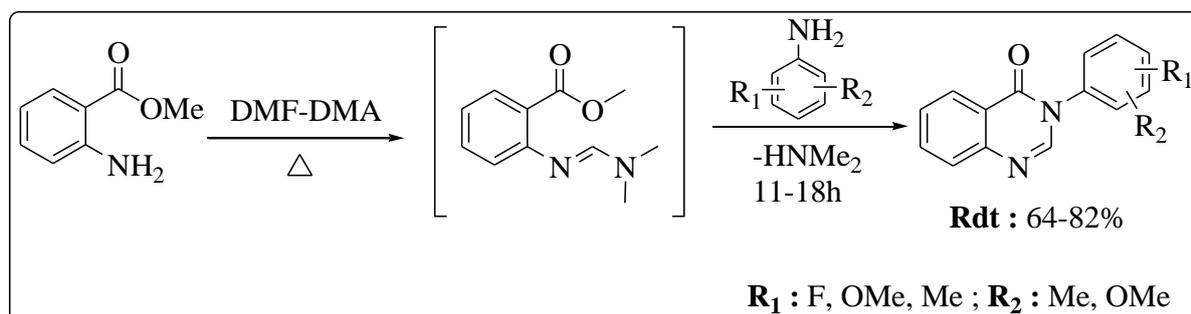


Schéma 5 : Synthèse des dérivés de la quinazolin-4-(3H)-ones substitués en 3

Une conversion facile en quinazolin-4(3H)-one peut être obtenue par la synthèse de Niementowski², lorsque l'acide anthranilique est chauffé à 120°C avec un excès de formamide pendant 6h. La réaction implique l'élimination d'une molécule d'eau et passe par un intermédiaire o-amidobenzamide¹² (**Schéma 6**).

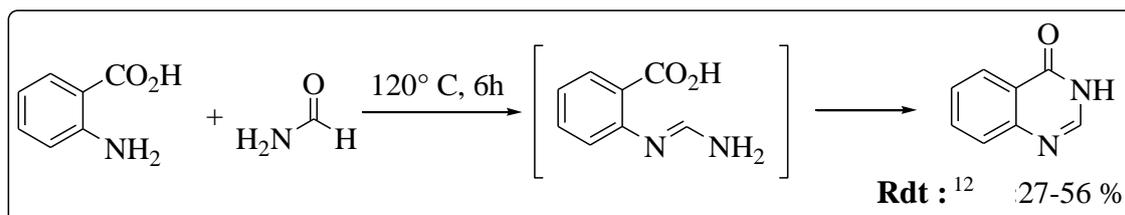


Schéma 6 : Synthèse de Niementowski

Cependant, en 2016, H. Ighachane et ses coll.¹² ont repris la même synthèse décrite par Niementowski tout en modifiant le mode de chauffage, irradiations sous micro-ondes qui a suscité un grand intérêt avec sa réponse rapide, moins d'effets secondaires, rendement élevé et étape de purification faciles (**Schéma 7**).

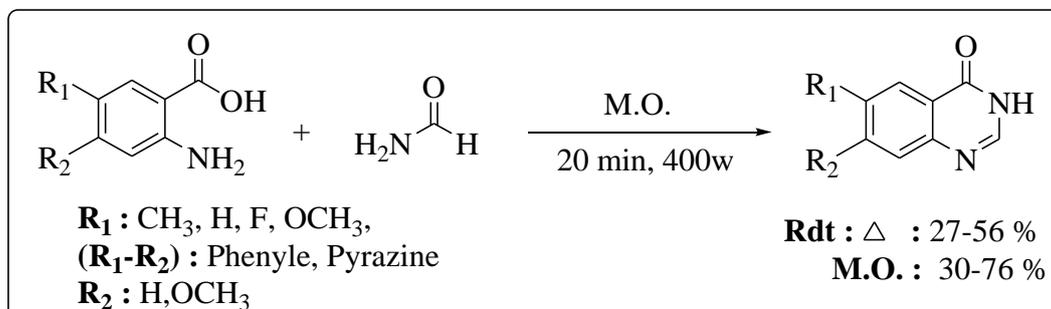


Schéma 7 : Modification de la synthèse de Niementowski

En 2017, O.-O. Ajani et ses coll.¹³ ont préparé une série de dérivés de quinazolin-4(3H)-ones en deux étapes, passant par l'intermédiaire 2-méthyle-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-one suivi par la réaction de condensation avec différentes amines dans l'éthanol à 100°C (**Schéme 8**).

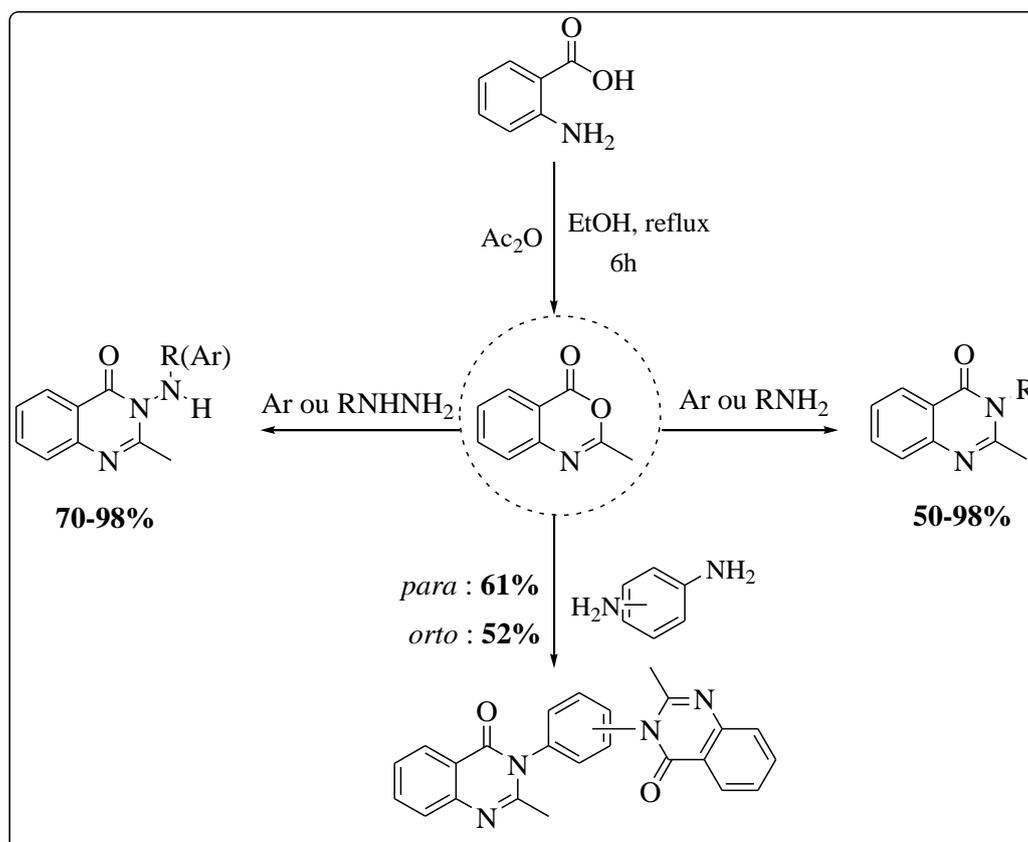


Schéma 8 : Synthèse des dérivés de 2-méthylequinazolin-4(3H)-ones

En 2017, R. Ranjbar-Karimi et ses coll.³ ont synthétisé des dérivés de la quinazolinone sous irradiation ultrason avec des bons rendements (60 à 70 %), en deux étapes, en faisant réagir de l'acide anthranilique et différents dérivés d'amidoximes en un court temps (**Schéma 9**).

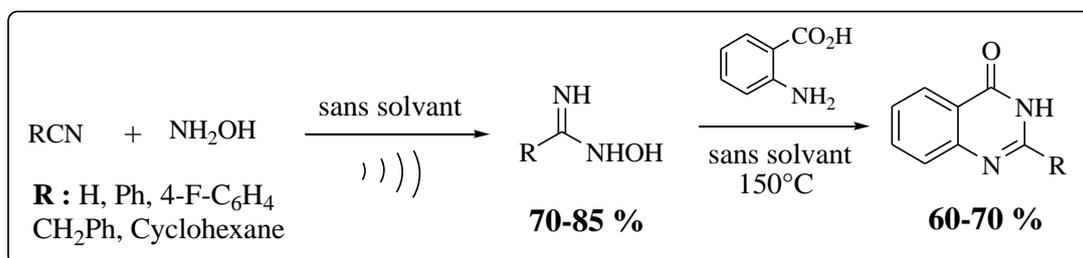


Schéma 9 : Synthèse des quinazolin-4(3H)-ones substitués en position 2

L'utilisation des catalyseurs à base de cuivre dans la synthèse organique est très répandue et surtout dans la réaction de Ritter. En 2017, T. Abe et ses coll.¹⁴ se sont intéressés à l'utilisation de cuivre dans la synthèse du 7-chloro-2-méthylquinazolin-4(3H)-one à partir de l'acide anthranilique avec POCl₃ dans l'acétonitrile. Un rendement a été obtenu de l'ordre de 85 % avec le catalyseur acétate de cuivre (Cu(OAc)₂) et de l'ordre de 92 % avec le catalyseur chlorure de cuivre (II) (CuCl₂). (**Schéma 10**).

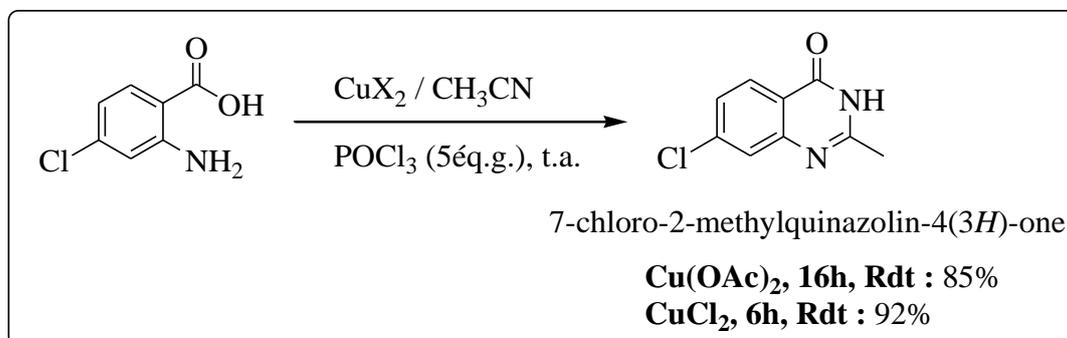


Schéma 10 : Synthèse du 7-chloro-2-méthylquinazolin-4(3H)-one catalysée par le cuivre

III.2. La Quinazoline

Vu la réactivité chimique de la quinazolin-4(3H)-one qui se trouve sur le noyau pyrimidin-4(3H)-onium, beaucoup de recherche ont été réalisées sur cette thématique pour synthétiser un nouveau hétérocycle de type quinazoline très active dans le domaine biologique et thérapeutique.

En 2009, Les benzoxazinones ont été utilisés comme précurseurs, P.-M. Chandrika et ses coll.¹⁰, ont synthétisé de nouveaux hétérocycles de type de N-alkyle (ou aryle) quinazolin-4-

amines substitués en position 2 et 6. L'approche a été réalisée dans un milieu d'ammoniaque aqueux puis traité par une base alcaline, ensuite une réaction de chloration a été faite en utilisant $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ à reflux qui subissent eux même une amination par des amines à longue chaîne telles que décylamine ou hexadécylamine (**Schéma 11**).

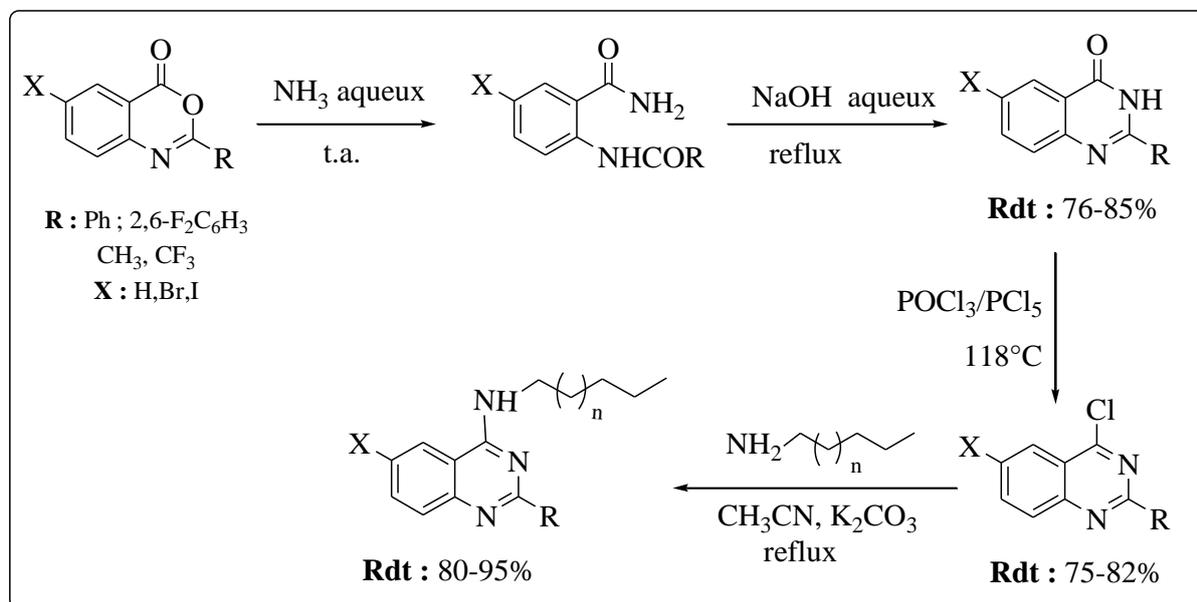


Schéma 11 : Synthèse de dérivés N-alkyle (ou aryle) quinazolin-4-amines

En 2011, K. Karnakar et ses coll.¹⁵ ont proposé une méthode facile et efficace pour la synthèse de 2-phénylquinazolines à partir de 2-aminobenzophénones et de benzylamines catalysée par le nitrate d'ammonium cérique (CAN) et TBHP dans l'acétonitrile. Les 2-phénylquinazolines correspondantes ont été obtenues avec des rendements qui varient entre 80 et 93% (**Schéma 12**).

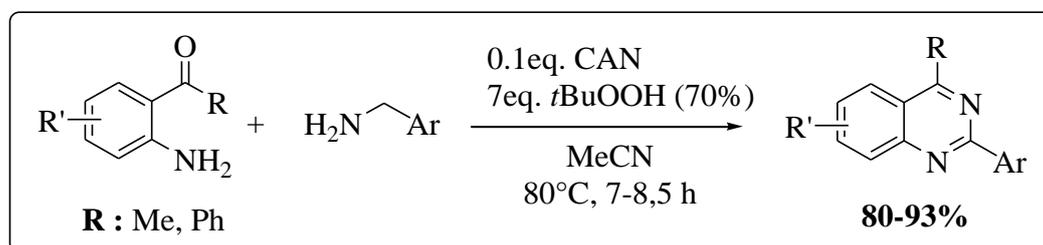


Schéma 12 : Synthèse des dérivés de la 2-phénylquinazolines

En 2017, R. Ranjbar-Karimi et ses coll.³ ont établi une nouvelle approche des dérivés 2-aryle(ou alkyle)-4-(pyridin-4-yloxy)quinazolines après avoir synthétisé la quinazolinone selon la procédure proposée en (**Schéma 09**). La réaction de la préparation de 2-aryle(ou alkyle)-4-(pyridin-4-yloxy)quinazolines a été faite dans différents solvants sous un chauffage à

50°C, ou un reflux ou à une température ambiante ; les résultats ont donné un rendement de l'ordre de 65% en utilisant l'acétonitrile (CH₃CN) à reflux. (**Schéma 13**).

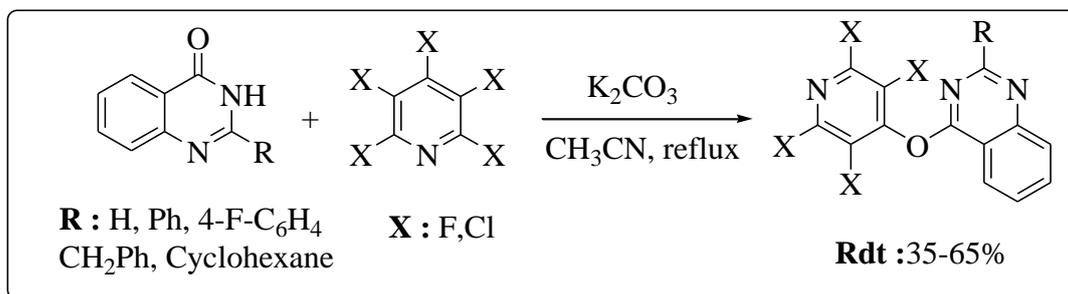


Schéma 13 : Synthèse des dérivés de 4-((perfluoropyridin-4-yl)oxy)quinazoline

IV. Intérêt biologique

La famille de quinazolinone et la quinazoline constituent une classe très importante de produits chimiques en raison de leurs nombreuses applications dans divers domaines ¹⁶.

Ces motifs structuraux sont courants en synthèse organique et ont attiré l'attention des chimistes médicaux en raison de leurs intérêts pharmaceutique et thérapeutique, Ils sont rencontrés dans le traitement de diverses maladies ¹⁵.

La quinazolinone (Febrifigine et Isofebrifigine) ⁸ a été en premier lieu utilisée en tant qu'un antipaludique (**Figure 03**).

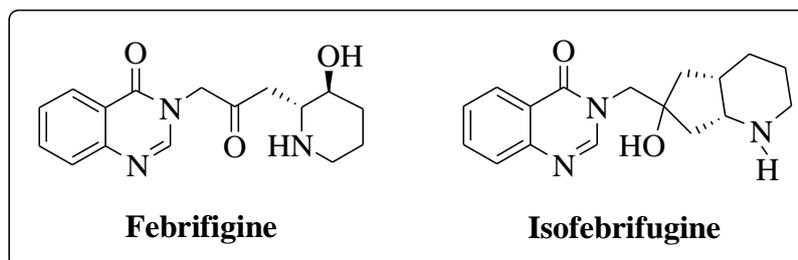


Figure 03 : Febrifigine et Isofebrifigine

Raval et ses collaborateurs ¹⁷ ont développé une technique simple et reproductible pour la synthèse de cette molécule ayant une activité antimicrobienne ¹⁷ (**Figure 04**).

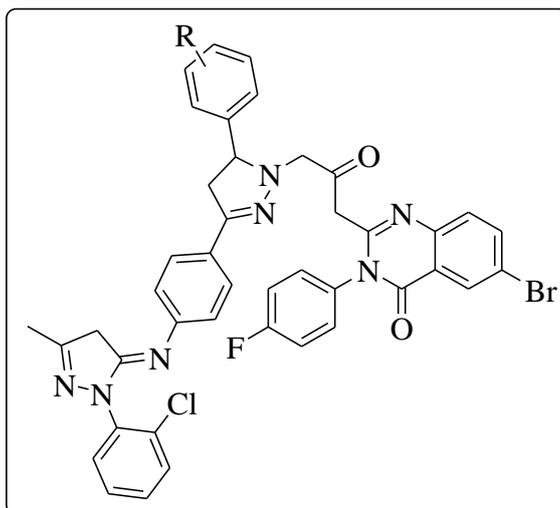


Figure 04 : Dérivés de quinazolinones

Au cours de la dernière décennie, de nombreux médicaments anticancéreux à structure quinazoline/quinazolinone ont été découverts. Le géfitinib (Iressa)¹⁷ et GS1101(CAL101)¹⁸ sont des exemples importants et qui ont été introduits sur le marché en tant qu'agents anticancéreux (**Figure 05**).

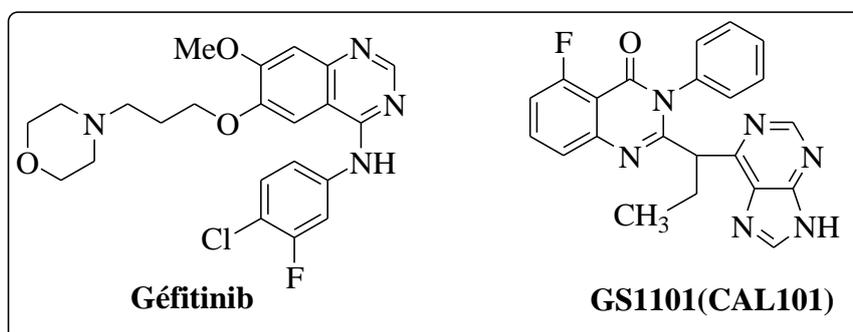


Figure 05 : Géfitinib et GS1101

Dans la littérature ; les études structure-activité des dérivés de quinazolinone ont révélé que les substitutions en positions 2 et 3, l'existence d'un atome d'halogène en position 6 et 8 peuvent améliorer leurs activités antimicrobiennes¹⁷ (**Figure 06**).

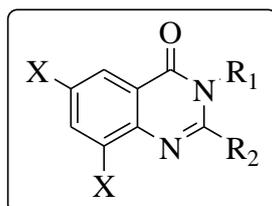


Figure 06 : Dérivés de quinazolinones qui possèdent des activités antimicrobiennes

D'autres médicaments à base de la quinazoline existent sur le marché ayant comme structure de base la Quinazoline ; la Prazocine (antihypertenseur), Doxazocine et Trazocine (améliorent la dynamique urinaire)¹⁷ (**Figure 07**).

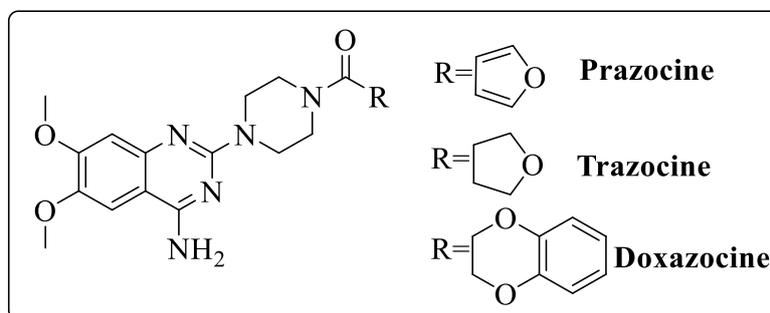


Figure 07 : Prazocine, Doxazocine et Trazocine

V. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons essayé de donner un aperçu global sur les approches récentes de dérivés de quinazolin-4-ones et de quinazolines décrites en littérature, ce qui nous a permis d'avoir une idée générale sur les différentes synthèses et leurs faisabilités au sein de notre laboratoire.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

I. Introduction

Depuis plusieurs années, le squelette de l'hétérocycles quinazolin-4-(3H)-ones et quinazolines attire l'attention de beaucoup de chercheurs chimistes organiciens vu son intérêt considérable dans différents domaines, comme il a été rapporté dans la partie théorique.

Dans le présent travail et en tenant compte des différentes synthèses décrites en littérature et leurs faisabilité au sein de notre laboratoire, nous nous sommes intéressés à la synthèse des dérivés de quinazolin-4-(3H)-ones et de quinazolines suivant plusieurs approches. En utilisant deux modes de chauffage (**Schéma 1**):

- Soit un chauffage classique.
- Soit par activation sous irradiation sou micro-ondes

Tout en essayant de respecter quelques principes de la chimie verte en minimisant l'utilisation des solvants et se penchant plus vers les réactions en one pot.

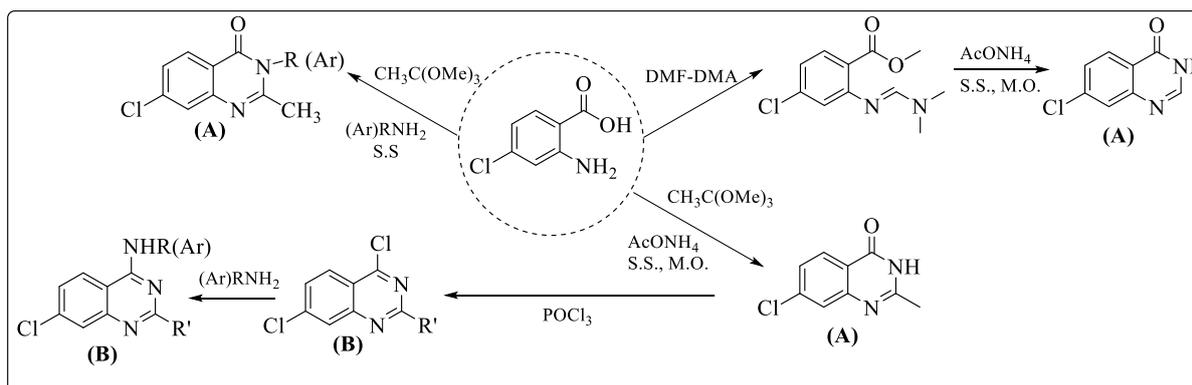


Schéma 1 : Les différentes voies de synthèses des quinazolin-4-(3H)-ones et des quinazolines

Cette stratégie de synthèse est basée en premier lieu sur la préparation de quinazolin-4-(3H)-ones, en utilisant l'acide 4-chloroanthranilique avec une source de carbone (DMF-DMA ou $\text{CH}_3\text{C}(\text{OMe})_3$) et un générateur d'azote en one-pot toute en respectant les critères de la chimie verte. Après avoir construit le squelette quinazolin-4-(3H)-one nous le transformons en quinazoline en présence de POCl_3 .

II. Synthèse de dérivés de quinazolin-4-(3H)-ones

II.1. Synthèse de 2-amino-4-chlorobenzoate de méthyle (I)

La première réaction de ce travail est : L'estérification de l'acide 4-chloroantranilique avec du MeOH en présence d'un excès d'acide sulfurique comme catalyseur. Le rendement de cette réaction est de l'ordre de **83 % (Schéma 2)**.

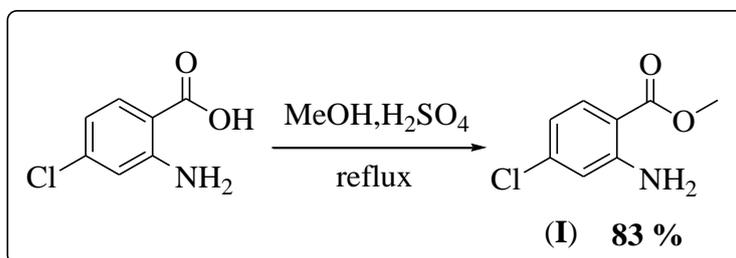


Schéma 2 : Synthèse de 2-amino-4-chlorobenzoate de méthyle

Pour expliquer bien la formation de 2-amino-4-chlorobenzoate de méthyle, nous avons proposé le mécanisme suivant (Schéma 3) :

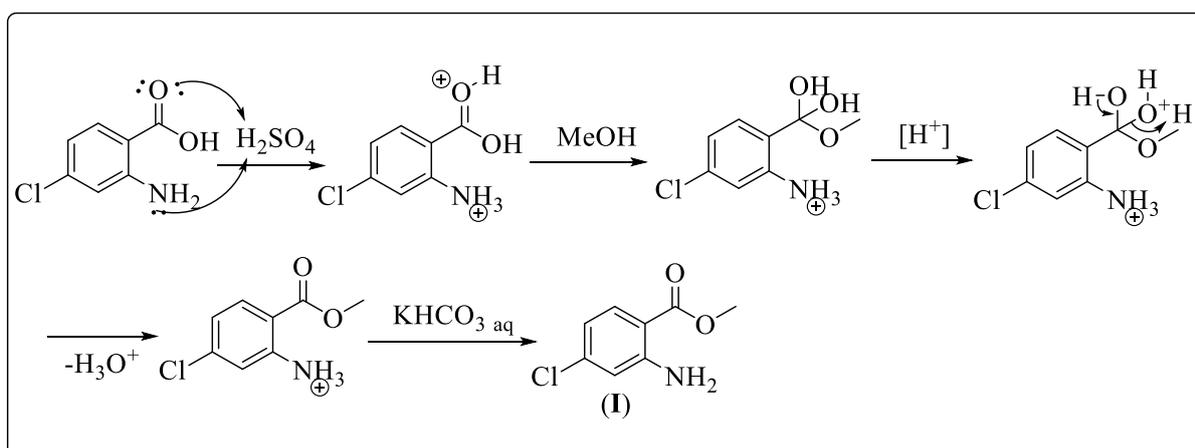


Schéma 3 : mécanisme de la formation de 2-amino-4-chlorobenzoate de méthyle

Les analyses IR et RMN confirment bien la disparition de la bande OH de l'acide et la présence de CH₃ : 2951 cm⁻¹ (C_{sp}³-H), 1242 cm⁻¹ (C_{sp}³-H(CH₃)) ; 3,86 ppm (s, 3H, CH₃) (annexe 1).

II.2. Synthèse de 4-chloro-2-(((diméthylamino)méthylène)amino)benzoate de méthyle (II)

La réaction se fait entre l'acide 4-chloroantranilique avec du DMF-DMA dans le diméthyle formamide à 60°C. Le rendement de cette réaction est de l'ordre de **62 %**. Cette synthèse se fait en deux étapes : la première se fait entre l'amine et le DMF-DMA pour former le *N,N*-diméthylformamide suivi par une réaction intramoléculaire d'estérification par le méthylate produit par DMF-DMA (Schéma 4).

Par ailleurs, Il est à noter que deux isomères sont observés et vu que l'estérification se fait en intramoléculaire l'isomère trans est plus stable et le produit majoritaire.

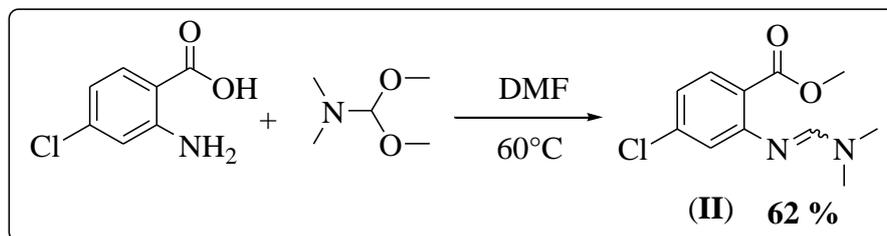


Schéma 4 : Synthèse de 4-chloro-2-(((diméthylamino)méthylène)amino)benzoate de méthyle

En se basant sur la littérature, nous avons proposé le mécanisme suivant pour expliquer cette transformation (**Schéma 5**).

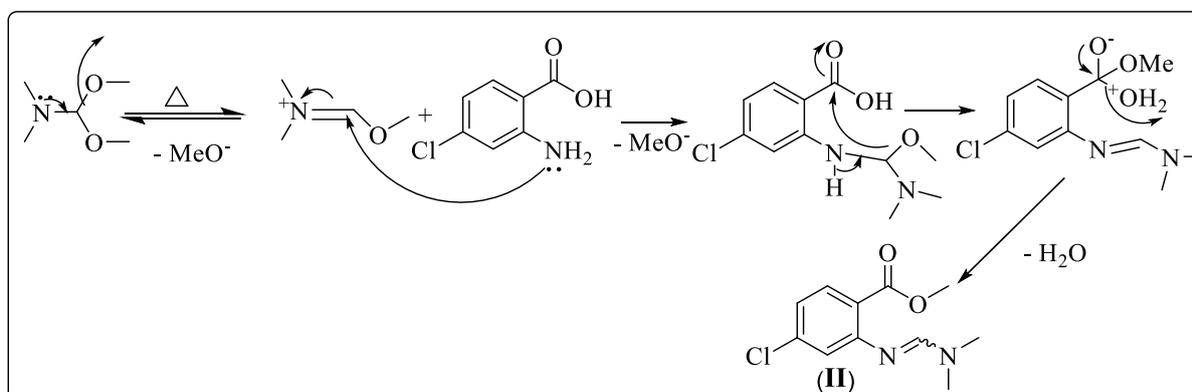


Schéma 5 : mécanisme de la formation du (II)

La structure a été confirmée par les analyses spectrales IR et RMN : la disparition des bandes OH de l'acide et NH₂ de l'amine et l'apparition des CH₃ : 3062 (C_{sp}³-H), 1351 (C_{sp}³-H(CH₃) ; 3,04 ppm (s, 3H, CH₃), 3,27 ppm (d, 6H) et l'hydrogène N=CH- s'observe à 8,59 ppm (s, 1H). (**Annexe 2**)

II.3. Synthèse du 7-chloroquinazolin-4(3H)-one (III)

La synthèse du **7-chloroquinazolin-4(3H)-one (III)** est réalisée en premier lieu par une réaction de cyclisation en deux étapes entre la **4-chloro-2-(((diméthylamino)méthylène)amino)benzoate de méthyle (II)** avec un excès d'acétate d'ammonium à reflux de quelques gouttes d'EtOH (**Schéma 6**). Le rendement de cette première tentative ne dépasse pas les **9 %**.

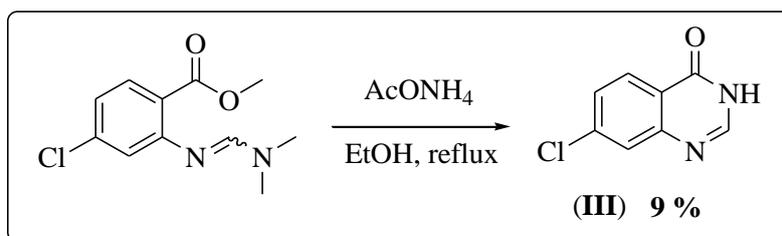


Schéma 6 : Synthèse de la 7-chloroquinazolin-4(3*H*)-one

En littérature, plusieurs mécanismes ont été décrits. En se basant sur ces propositions, de notre part, nous avons proposé les mécanismes suivants (**Schéma 7/9**) : la 1^{ère} approche débute par une addition-1,6 de Michael suivie par une cyclisation intramoléculaire (réaction d'amidification)

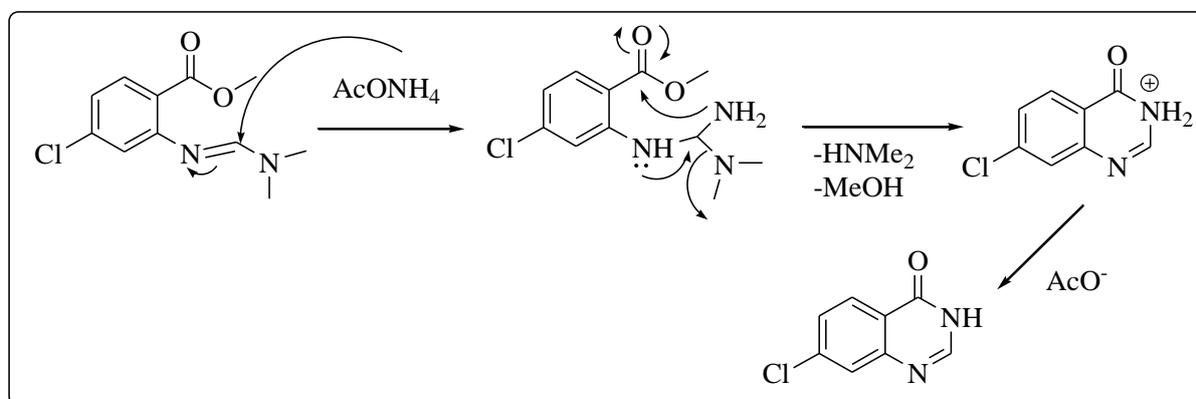


Schéma 7 : Mécanisme de la formation de la 7-chloroquinazolin-4(3*H*)-one

Par ailleurs, nous avons synthétisé le même produit **7-chloroquinazolin-4(3*H*)-one (III)** en utilisant une réaction en one-pot entre l'acide 4-chloroantranilique avec du DMF-DMA et un excès d'acétate d'ammonium en tant que source d'azote. Le mélange réactionnel est chauffé soit par un chauffage classique, soit par une activation sous irradiation sou micro-ondes (**Schéma 8**). L'activation par micro-onde offre un bon rendement par rapport au chauffage classique en minimisant le temps de la préparation.

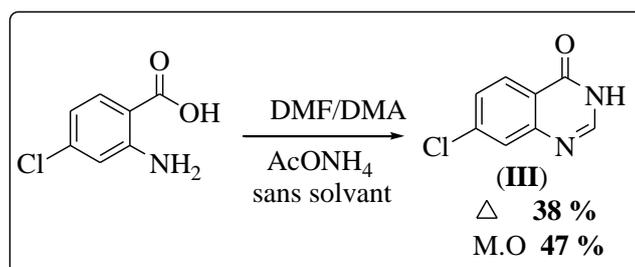


Schéma 8 : Synthèse de la 7-chloroquinazolin-4(3*H*)-one

Une 2^{ème} approche explique bien les étapes de formation de la 7-chloroquinazolin-4(3H)-one débutera par une addition-1,2 de Michael suivie par une cyclisation intramoléculaire (**Schéma 9**).

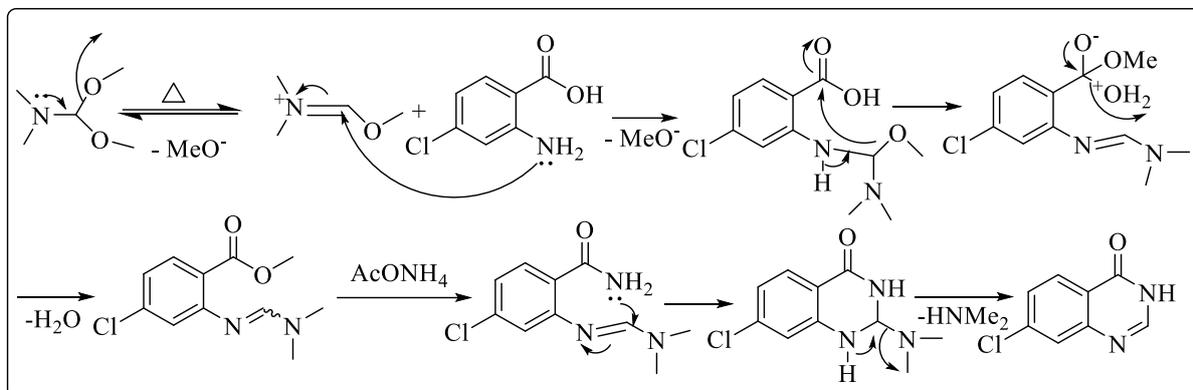


Schéma 9 : mécanisme de la formation de la 7-chloroquinazolin-4(3H)-one

Afin de minimiser le temps de réaction ; on a proposé de préparer l'ester en premier (étape en moins dans la suite réactionnelle) et donc le produit **7-chloroquinazolin-4(3H)-one (III)** a été synthétisé cette fois ci en faisant réagir la 2-amino-4-chlorobenzoate de méthyle avec du DMF-DMA et un excès d'acétate d'ammonium. Le mélange réactionnel est chauffé soit par un chauffage classique, soit par une activation sous irradiation sou micro-ondes (**Schéma 10**). Cependant, l'observation obtenue était différente de ce que l'on s'attendait, la réaction a mis plus de temps ce qui peut être expliqué par le fait que le DMF-DMA s'additionne lentement en raison de la présence du groupe OMe qui est volumineux.

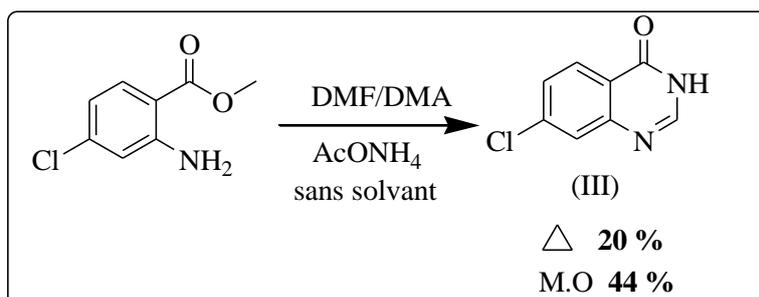


Schéma 10 : Synthèse de la 7-chloroquinazolin-4(3H)-one

Le présent chemin oriente le déroulement de la réaction vers la 2^{ème} approche ; la faisabilité de la réaction d'amidification et la formation d'imine au même temps suivies de la cyclisation (**Schéma 11**).

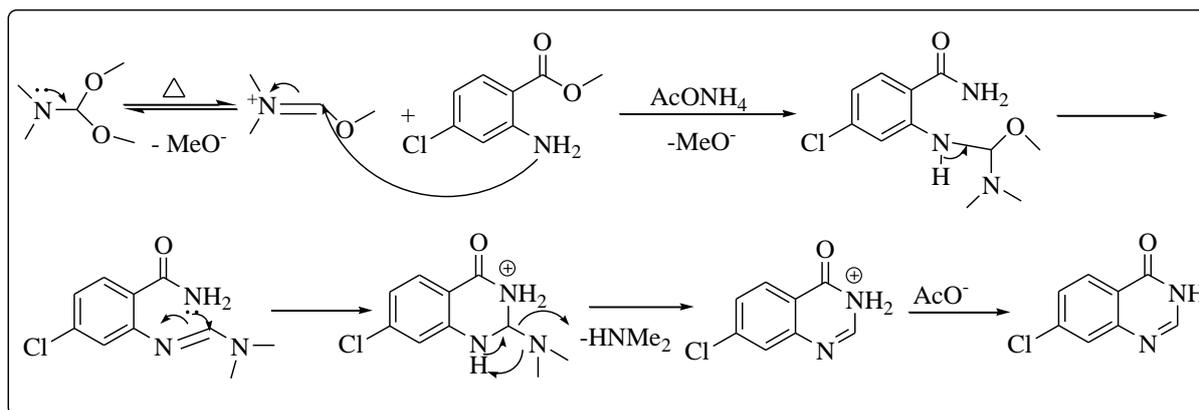


Schéma 11 : Mécanisme de la formation de la 7-chloroquinazolin-4(3H)-one

Le composé 7-chloroquinazolin-4(3H)-one a été confirmé par les analyses spectrales IR et RMN : la disparition de la bande OH de l'acide et NH₂ de l'amine. Et l'observation du pic de NH vers 12,37 ppm (s, 1H) et le H en position 2 vers 8,10-8,11 ppm. (Annexe 3/4/5/6/7)

II.4. Synthèse de 7-chloro-2-méthyle quinazolin-4(3H)-one (IV)

L'une des méthodes utilisées pour synthétiser la **7-chloro-2-méthyle quinazolin-4(3H)-one (IV)** s'effectue entre l'acide 4-chloroanthranilique, l'orthoacétate de triméthyle et un excès d'acétate d'ammonium en présence d'une source de carbone qui nous permet de substituer la position 2 par un CH₃, selon deux modes de chauffage (un chauffage classique, et une activation sous irradiation micro-ondes) (**schéma 12**).

Le rendement faible obtenu est due à faible réactivité de l'orthoacétate de triméthyle par rapport au l'orthoformiate d'éthyle pour cette raison comme 1^{er} essai nous avons ajouté quelque gouttes d'anhydride acétique

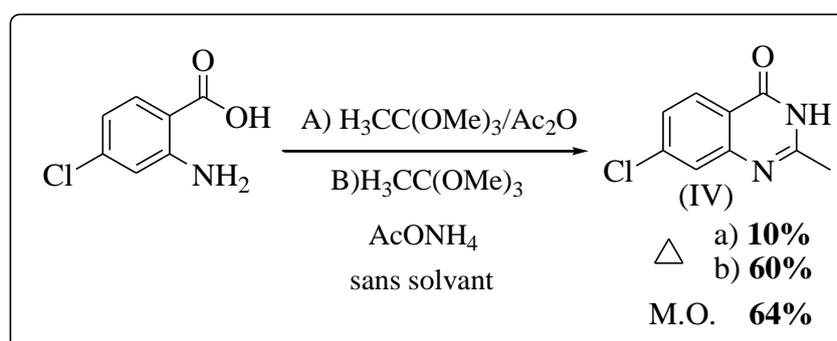


Schéma 12 : Synthèse de la 7-chloro-2-méthylquinazolin-4(3H)-one

Le mécanisme de la réaction pourrait être proposé comme suit :

Deux chemins sont possibles :

- ♦ La première voie, passe par la formation de l'intermédiaire 3,1-benzoxazin-4-ones (4) qui pourrait subir une attaque nucléophile ANRORC (Addition of the Nucleophile, Ring Opening, and Ring Closure) en position 2 et se cycliserait ensuite par amidation pour donner le produit(IV) en présence d'acétate d'ammonium.
- ♦ La deuxième voie, se fait par la formation de l'intermédiaire de amidine (5) qui résulte de la condensation de l'acide anthranilique ,triméthyl orthoacétate, et l'acétate d'ammonium qui se cyclise par la suite pour former le produit (IV).⁶ (Schéma 13).

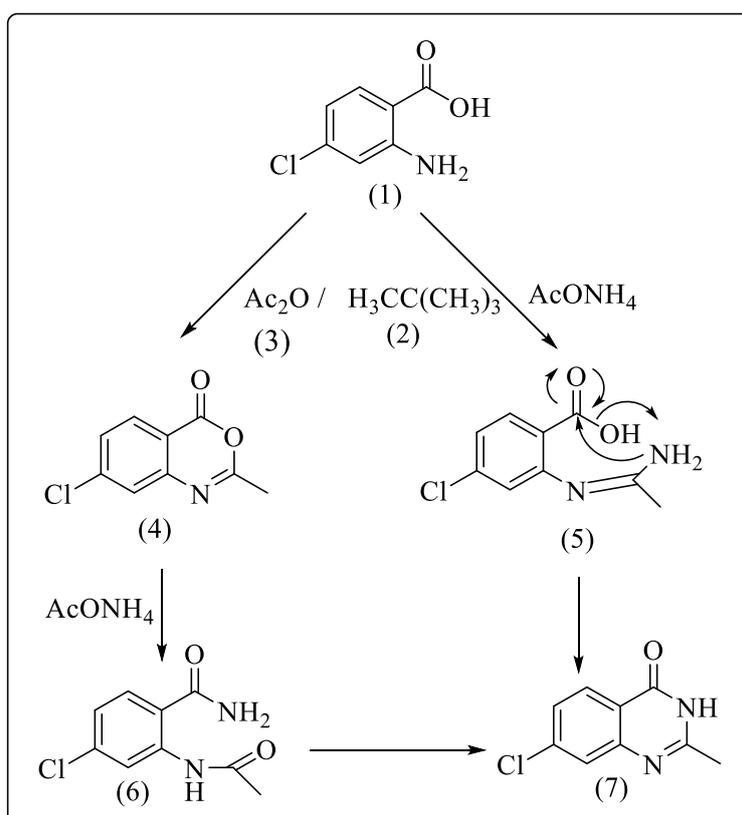


Schéma 13 : Mécanisme de la formation de la 7-chloro-2-méthyle quinazolin-4(3H)-one

Le motif 7-chloro-2-méthylquinazolin-4(3H)-one a été confirmé par les analyses IR et RMN ; la disparition de la bande OH de l'acide et NH₂ de l'amine. le pic NH est observé à 12,31-12,32 ppm (s, 1H) et le CH₃ en position 2 sort à 2,35-2,36 ppm (s,3H). (Annexe 8/9/10)

II.5. Synthèse de 7-chloro-2-phényl-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-one (V)

La benzoxazinone est un intermédiaire de choix pour préparer des motifs quinazolin-4-(3H)-one substitué en position 2 selon les chlorures d'acides utilisés.

La 7-chloro-2-phényle-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-one a été préparé en faisant réagir l'acide 4-chloroanthranilique avec du chlorure de benzoyle en milieu basique à basse température. La stratégie de synthèse est présentée par (**Schéma 14**). La réaction offre un bon rendement de l'ordre de 71%.

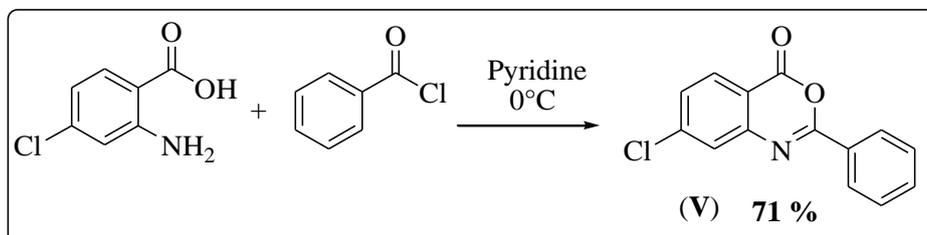


Schéma 14 : Synthèse de 7-chloro-2-phényle-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-one

Toujours en se basant sur ce qui est mentionné en littérature, nous avons proposé le mécanisme suivant : (**Schéma 15**)

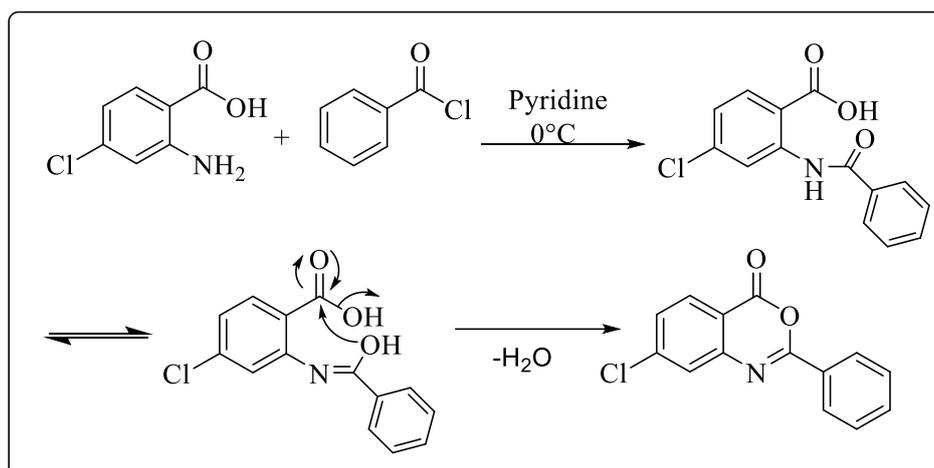


Schéma 15 : Mécanisme de la formation de la 7-chloro-2-phényl-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-one

II.6. Synthèse de 7-chloro-2-phénylquinazolin-4(3*H*)-one (VI)

Dans le même enchaînement d'idée, la 7-chloro-2-phényl-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-one est réagit avec un excès d'acétate d'ammonium sous chauffage classique pour donner 7-chloro-2-phénylquinazolin-4(3*H*)-one (schéma 16) avec un rendement de l'ordre de 32%.

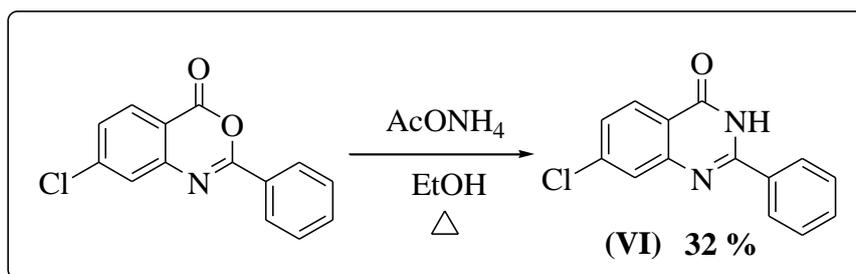


Schéma 16 : Synthèse de la 7-chloro-2-phénylquinazolin-4(3H)-one

Dans un solvant polaire, la **7-chloro-2-phénylquinazolin-4(3H)-one** présente un isomère de fonction, ceci est bien montré dans l'interprétation des spectres IR par la présence de la bande OH à 3384 cm^{-1} et l'absence du pic du carbonyle (**Annexe 12**) (**Figure 1**).

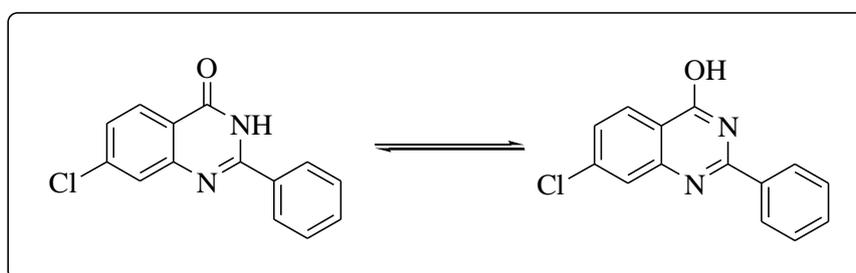


Figure 1 : isomère de nature de fonction du (VI)

II.7. Synthèse de 7-chloro-3-phénylquinazolin-4(3H)-one (VII)

Le réactif de vilsmeier a été couramment utilisé pour les réactions de cyclisation et joue un rôle similaire à celui du DMF-DMA.

De notre côté, nous avons utilisé le réactif de vilsmeier à la place du DMF-DMA avec l'acide 4-chloroanthranilique et un excès d'aniline (**schéma 17**) dans la réaction de synthèse de dérivé de quinazolin-4-(3H)-one substitué en position 3. On mentionne que cette dernière et vu l'indisponibilité partielle de son doublet réagit lentement et donne un rendement faible 18%. Les analyses IR et RMN montrent la disparition de la bande OH de l'acide et NH_2 de l'amine ainsi que le spectre RMN montre la présence des 5 protons du groupe phényle en position 3. (**Annexe 13**)

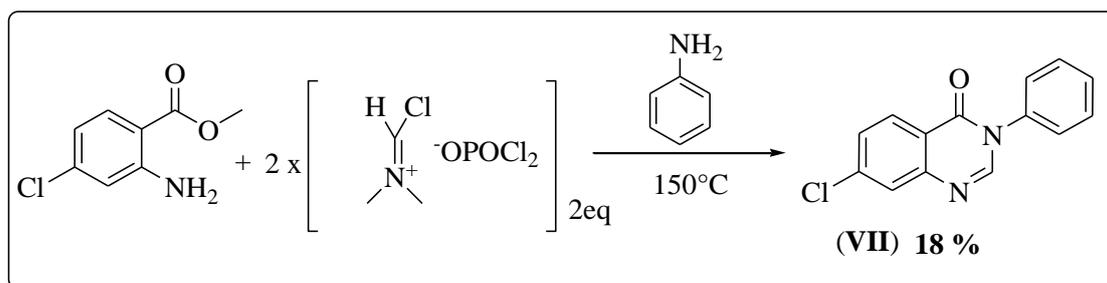


Schéma 17 : Synthèse de 7-chloro-3-phénylquinazolin-4(3H)-one

Pour bien expliquer l'utilisation de vilsmeier dans cette réaction, nous proposons le déroulement de la réaction suivant :(schéma 18)

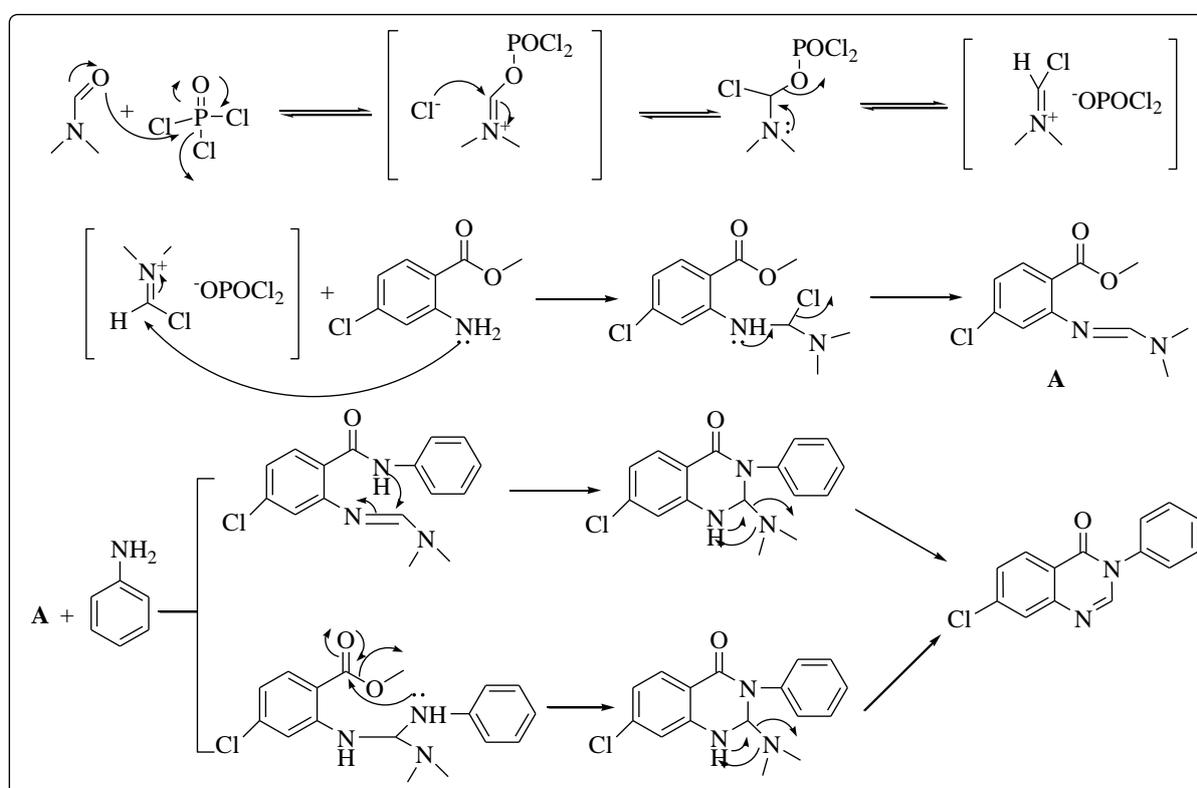


Schéma 18 : Mécanisme de formation de la 7-chloro-3-phénylquinazolin-4(3H)-one

III. Réactivité de quinazolin-4-(3H)-ones

Dans cette partie, nous avons essayé de tester la réactivité des **quinazolin-4-(3H)-ones** par le même principe décrit par P. Mani Chandrika et ses coll.¹⁰ En utilisant du POCl₃ dans PCl₅ (schéma 19) ; et vu l'absence de ce dernier (PCl₅) au labo nous avons effectué la réaction avec du POCl₃ où nous avons obtenu une pate qui n'est pas soluble dans aucun solvant organique. Cela revient, peut être, au fait que le POCl₃ est un acide de Lewis fort et le

PCl_5 sert à le diluer d'une part, et que la quinazolinone possède plusieurs sites où il peut attaquer.

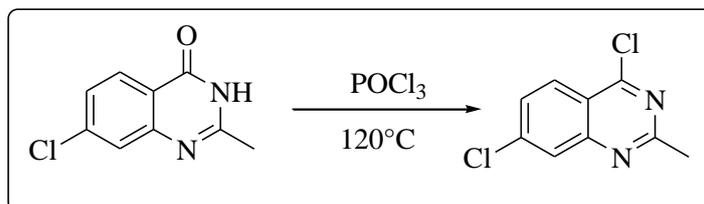


Schéma 19: Synthèse de 4,7-dichloro-2-méthyle-3,4-dihydroquinazoline

IV. Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons suivi plusieurs chemins simples et faciles menant aux dérivés quinazolin-4-(3H)-one. A partir de l'acide 4-chloroanthranilique et en utilisant 5 modes opératoires différents nous avons pu construire le motif **7-chloroquinazolin-4(3H)-one**.

La triméthyle orthoacétate nous a permis d'avoir un groupement méthyle en position 2 selon les 2 modes de chauffage.

L'intermédiaire benzoxazin-4-one ainsi que le réactif de vilsmeier-Haack étaient un bon moyen pour avoir des substituants en position 2 et 3 respectivement.

PARTIE EXPERIMENTALE

Matériels et Méthodes

Température de fusion : Les températures de fusion (T_f) ont été mesurées sur un instrument Banc Kofler HEIZBANK type WME avec un intervalle de température allant de 50 à 260°C et ne sont pas corrigées.

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

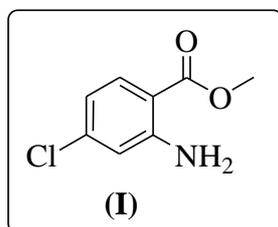
Infrarouge : Les spectres d'absorption dans l'infrarouge (IR) ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre « Perkin Elmer » à transformée de Fourier en mode ATR. Seules les bandes caractéristiques sont mentionnées.

Appareillage micro-onde : Certaines réactions ont été réalisées sous micro-onde domestique irradiée à 360W.

RMN 400 MHz

1. Synthèse de 2-amino-4-chlorobenzoate de méthyle (I)

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique, on introduit (1 g, 5,82 mmoles) de l'acide 4-chloroanthranilique dans 40 mL du méthanol tout en agitant fort, puis on ajoute 10 mL de l'acide sulfurique. Après reflux de 24 h (l'avancement de la réaction est suivi par CCM), on refroidit le mélange et on le verse dans une ampoule à décanter. Le mélange est neutralisé par 50 mL d'une solution de bicarbonate de sodium (10 %) (la quantité est versé en proportion jusqu'à disparition d'effervescence). Ensuite, le mélange est extrait 3 fois par 25 mL du DCM. Les phases organiques sont recueillies, lavées avec de l'eau puis d'une solution saturée en NaCl, séchées sur du sulfate de magnésium et filtrées ensuite évaporées sous pression réduite.



Formule brute : $C_8H_8ClNO_2$

Masse molaire : 185,61 g/mole

Rdt = 83 %

Aspect : Solide marron foncé.

Pt_f = 71°C

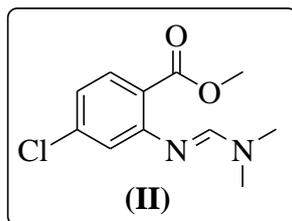
R_f : (éluant : hexane/AcOEt : 80/20) : 0.56

IR ν_{max} cm^{-1} : 3366, 3481 (NH₂), 2951 (C_{sp³}-H), 1694 (C=O), 1575,1509,1485, (C=C)_{arom}, 1242 (C_{sp³}-H(CH₃)). (**Annexe 1**)

RMN¹H (DMSO, 400 MHz, δ (ppm)) : 3,86 (s, 3H, CH₃), 5,79 (s, 2H, NH₂), 6,60 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 2 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 8 Hz). (**Annexe 1**)

2. Synthèse de 4-chloro-2-(((diméthylamino)méthylène)amino)benzoate de méthyle (II)

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique, on introduit (0,5 g, 2,91 mmoles) de l'acide 4-chloroanthranilique, (0,45 g, 3,78 mmoles) de DMF-DMA dans du DMF comme solvant à 60°C. La réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition du réactif de départ. Après un refroidissement, on ajoute l'éther diéthylique au mélange réactionnel, des cristaux commencent à se former. Puis filtrer le solide, laver avec de l'eau puis les sécher à température ambiante pendant deux nuits.



Formule brute : C₁₁H₁₃ClN₂O₂

Masse molaire : 240,69 g/mole

Rdt = 62 %

Aspect : solide marron clair

P_f = 241°C

Rf : (éluant : (DCM et quelque goutte de MeOH) : isomère (1) : 0,6, isomère (2) : 0,54

IR v_{max} cm⁻¹ : 3062 (C_{sp}³-H), 1647 (C=O), 1585 (C=N), [1514, 1473, 1409] (C=C)_{arom}, 1351 (C_{sp}³-H(CH₃)). (**Annexe 2**)

RMN¹H(DMSO,400MHZ,δ(ppm)) :3,04 (s, 3H, CH₃), 3,27 (d, 6H, J = 28 Hz, 2 CH₃), 7,13 (d, 1H, J = 8Hz), 7,63 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 8Hz), 8,59 (s, 1H).(**Annexe 2**)

3. Synthèse de 7-chloroquinazolin-4(3H)-one (III)

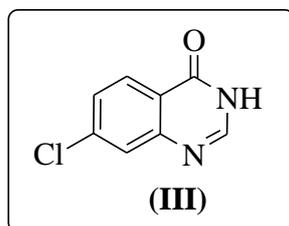
Méthode A : Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique, on introduit (0,59 g, 2,45 mmoles) de **4-chloro-2-(((diméthylamino)méthylène)amino)benzoate de méthyle (II)** avec (0,56 g, 7,26 mmoles) d'acétate d'ammonium dans quelques gouttes d'éthanol. Après reflux de 24 h (l'avancement de la réaction est suivi par CCM), on refroidit le mélange et 25 mL de DCM sont ajoutés. Après une décantation, la phase organique est lavée avec de l'eau ensuite d'une solution saturée en NaCl, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite.

Méthode B : Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique, on met (0,5 g, 2,91 mmoles) de **l'acide 4-chloroanthranillique**, (1,6 g, 13 mmoles) de DMF-DMA et (2,00 g, 26,00 mmoles) d'acétate d'ammonium. Le système est Chauffé à 110°C (l'avancement de la réaction est suivi par CCM) puis on refroidit le mélange et 25 mL de DCM sont ajoutés. Après une décantation, la phase organique est lavée avec de l'eau ensuite d'une solution saturée en NaCl, séchée sur du sulfate de magnésium filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu (solide) obtenu est purifié sur une colonne de chromatographie avec comme un éluant éther/acétate (3/1).

Méthode C : Dans un erlenmeyer rodé, on place (0,5 g, 2,91 mmoles) de l'**acide 4-chloroanthranillique**, (1,6 g, 13 mmoles) de DMF-DMA et (2,00 g, 26,00 mmoles) d'acétate d'ammonium. L'ensemble est irradié sous micro-onde domestique à 360 W pendant 1 min 15. Ensuite, on refroidit le mélange et 25 mL de DCM sont ajoutés. La phase organique est lavée avec de l'eau puis d'une solution saturée en NaCl, séchée sur du sulfate de magnésium filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu (solide) obtenu est purifié sur une colonne de chromatographie avec comme un éluant éther/acétate (3/1).

Méthode D : Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique, on introduit (0,5 g, 2,69 mmoles) de **2-amino-4-chlorobenzoate de méthyle (I)**, (0,96 g, 8,00 mmoles) de DMF-DMA et (1,03 g, 13,00 mmoles) d'acétate d'ammonium. Le tout est chauffé à 100°C. Après avoir suivi l'avancement de la réaction par CCM, on refroidit le mélange et 25 mL de DCM sont ajoutés. La phase organique est lavée avec de l'eau, d'une solution saturée en NaCl, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu (solide) obtenu est purifié sur une colonne de chromatographie avec comme un éluant éther/acétate (3/1).

Méthode E : Dans un erlenmeyer rodé, on place (0,5 g, 2,69 mmoles) de **2-amino-4-chlorobenzoate de méthyle (I)**, (0,96 g, 8 mmoles) de DMF-DMA et (1,03 g, 13 mmoles) d'acétate d'ammonium. L'ensemble est irradié sous micro-onde domestique à 360 W pendant 2 min. Ensuite, on refroidit le mélange et 25 mL de DCM sont ajoutés. La phase organique est lavée avec de l'eau ensuite d'une solution saturée en NaCl, séchée sur du sulfate de magnésium filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu (solide) obtenu est purifié sur une colonne de chromatographie avec comme un éluant éther/acétate (3/1).



Formule brute : C₈H₅ClN₂O

Masse molaire : 180,59 g/mole

Rdt = 9 % (A), 38 % (B), 47 % (C), 20 % (D), 44 % (E)

Aspect : Solide blanc

P_f = 250-256 °C

Rf : (éluant : Et₂O/AcOEt : 3/1) : 0,4 (A), 0,38 (B), 0,36 (C), 0,41 (D), 0,42 (E)

IR ν_{\max} cm⁻¹ : 3020 (N-H), 1667 (C=O), 1604 (C=N), 1490, 1429 (C=C)_{arom.} (A)

IR ν_{\max} cm⁻¹ : 3163(N-H) , 1666(C=O), 1604(C=N) , 1439 , 1385 (C=C)_{aromatique} .(B)

IR ν_{\max} cm⁻¹ : 3023(N-H), 1660(C=O), 1607(C=N), 1490, 1430(C=C)_{arom.} (C)

IR ν_{\max} cm⁻¹ : 3162 (N-H), 1663 (C=O), 1604 (C=N), 1483, 1439 (C=C)_{arom.} (D)

IR ν_{\max} cm⁻¹ : 3175 (N-H), 1661 (C=O), 1605 (C=N), 1490, 1420(C=C)_{arom.} (E)

RMN¹H (DMSO, 400MHz, δ (ppm)) : 7,56 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J = 2 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 12,07 (s, 1H, NH). (A) (Annexe 3)

RMN¹H (DMSO, 400MHz, δ (ppm)) : 7,56 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 2 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 12,37 (s, 1H, NH). (B) (Annexe 4)

RMN¹H(DMSO,400MHz, δ (ppm)) : 7,55 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 2 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,10 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 12,37 (s, 1H, NH). (C) (Annexe 5)

RMN¹H (DMSO, 400 MHz, δ (ppm)) : 7,56 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 2 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 4 Hz), 12,37 (s, 1H, NH). (D) (Annexe 6)

RMN¹H (DMSO, 400 MHz, δ (ppm)) : 7,56 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 2 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 4 Hz), 12,37 (s, 1H, NH). (E) (Annexe 7)

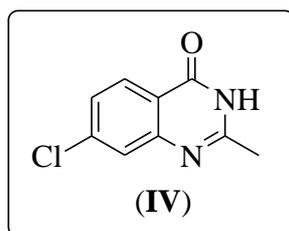
4. Synthèse de 7-chloro-2-méthyle quinazolin-4(3H)-one(IV)

Méthode A : Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique, on introduit (0,50 g, 2,91 mmoles) de l'acide 4-chloroanthranilique, (1,24 g, 10,00 mmoles) de l'orthoacétate de triméthyle et (1,00 g, 13,00 mmoles) d'acétate d'ammonium dans quelques millilitres d'anhydride acétique. L'ensemble est chauffé à 100°C pendant 24 h et la réaction est suivie par CCM. Après la fin de la réaction, on refroidit le mélange réactionnel et on ajoute de l'éther diéthylique, un solide commence à se cristalliser qui est filtré par la suite sur un verre fritté et lavé avec de l'eau.

Méthode B : Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique, on introduit (1,37 g, 7,98 mmoles) de l'acide 4-chloroanthranilique, (1,24 g, 10,00 mmoles) de l'orthoacétate de triméthyle et (1,00 g, 13,00 mmoles) d'acétate d'ammonium dans de l'éthanol absolu comme solvant. Le tout est chauffé au reflux d'éthanol pendant 24 h et la réaction est suivie par CCM. Après la fin de la réaction, on refroidit le mélange réactionnel et

on ajoute de l'éther diéthylique, un solide commence à se cristalliser qui est filtré par la suite sur un verre fritté. Le produit obtenu est purifié par recristallisation dans de l'éthanol aqueux.

Méthode C : Dans un erlenmeyer rodé, on place (1,37 g, 7,98 mmoles) de l'acide 4-chloroanthranilique, (1,24 g, 10 mmoles) de l'orthoacétate de triméthyle et (1,00 g, 13,00 mmoles) d'acétate d'ammonium. L'ensemble est irradié sous micro-onde domestique à 360 W pendant 6,5 x 2 min. Le résidu obtenu est plongé dans de l'eau, filtré sur un verre fritté puis recristallisé dans l'éthanol aqueux.



Formule brute : C₉H₇ClN₂O

Masse molaire : 194,62 g/mole

Rdt : 10 % (A), 60 % (B), 64 % (C)

Aspect : Solide blanc

P_f = 264°C.

R_f : (éluant : Et₂O/AcOEt, (3/1)) : 0,54, 0,56 (C)

IR ν_{\max} cm^{-1} : 2990 (N-H), 1668 (C=O), 1600 (C=N), 1426 (C=C)_{arom.} (Annexe 8)

IR ν_{\max} cm^{-1} : 2990 (N-H), 1668 (C=O), 1600 (C=N), [1521, 1436] (C=C)_{arom.} (Annexe 9)

IR ν_{\max} cm^{-1} : 3077 (N-H), 1738 (C=O), 1669 (C=N), 1436 (C=C)_{arom.} (Annexe 10)

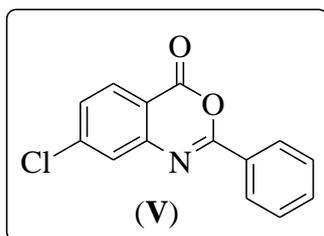
RMN¹H (DMSO, 400MHz, δ (ppm)) : 2,36 (s, 3H, CH₃), 7,47 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J = 2 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 8 Hz), 12,31 (s, 1H, NH). (A) (Annexe 8)

RMN¹H (DMSO, 400MHz, δ (ppm)) : 2,35 (s, 3H, CH₃), 7,48 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,62 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 8 Hz), 12,32 (s, 1H, NH). (B) (Annexe 9)

RMN¹H (DMSO, 400 MHz, δ (ppm)) : 2,35 (s, 3H, CH₃), 7,48 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 2 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 8 Hz), 12,31 (s, 1H, NH). (C) (Annexe 10)

5. 7-chloro-2-phényle-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-one (V)

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique, on introduit (0,51 g, 2,97 mmoles) de l'acide 4-chloroanthranilique dans 4 mL de pyridine à température ambiante, la solution a été refroidie à 0°C et une solution de chlorure de benzoyle (1,2 eq) a été ajoutée lentement sous agitation, pendant 30 minutes ensuite pendant 1h à température ambiante. La pâte obtenue est diluée avec de l'eau puis neutralisée avec une solution de bicarbonate de sodium pour éliminer les réactifs de départ. La benzoxazine brute est séchée ensuite recristallisée avec de l'EtOH absolu.



Formule brute : C₁₄H₈ClNO₂

Masse molaire : 257,67 g/mole

Rdt = 71 %

Aspect : Solide jaune claire

P_f : 182°C

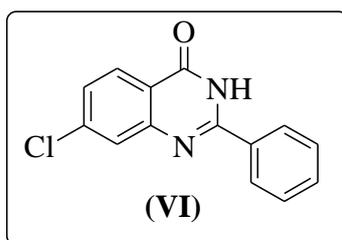
R_f : (éluant : hexane/AcOEt : (80/20)) : 0,59

IR ν_{\max} cm^{-1} : 1753 (C=O), 1593 (C=N), [1419, 1461, 1560] (C=C)_{arom.} (**Annexe 11**)

RMN¹H (DMSO, 400MHz, δ (ppm)) : 7,65 (m, 5H), 7,81 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,20 (d, 1H, J=8Hz). (**Annexe 11**)

6. Synthèse de 7-chloro-2-phényle quinazolin-4(3*H*)-one (VI)

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique, on introduit (0,25 g, 0,97 mmoles) de 7-chloro-2-phényle-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-one (V), (0,75 g, 8,00 mmoles) d'acétate d'ammonium dans quelques gouttes d'éthanol. L'ensemble est porté au reflux d'éthanol pendant 24 h et l'avancement est suivi par CCM. Ensuite, le mélange réactionnel est refroidi et 25 mL de DCM sont ajoutés. La phase organique est lavée avec de l'eau puis d'une solution d'eau saturée en NaCl, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite.



Formule brute : C₁₄H₉ClN₂O

Masse molaire : 256,69 g/mole

Rdt = 30 %

Aspect : Solide blanc

P_f >260°C

R_f : (éluant : Et₂O/AcOEt : (3/1)) : 0,87

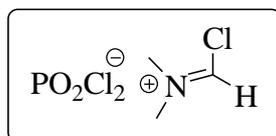
IR ν_{\max} **cm⁻¹** : 1668 (C=N), 1557 (C=C)_{arom}, 3384 (O-H). (**Annexe 12**)

RMN¹H(DMSO,400MHz, δ (ppm)) : 7,57 (m, 5H), 7,77 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 11,51 (s, 1H,NH). (**Annexe 12**)

7. Synthèse de 7-chloro-3-phényl quinazolin-4(3H)-one(VII)

a. Préparation du réactif de Vilsmeier-Haack

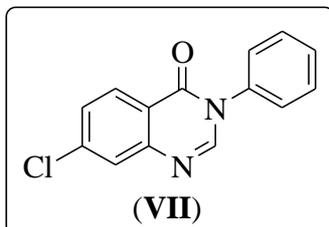
Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'un barreau magnétique, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome : (8 mL) de POCl₃ sont ajoutés puis refroidies à 0 °C à l'aide d'un bain de glace. Ensuite, 6 mL de DMF sont additionnés goutte à goutte sous agitation. Après 30 minutes d'agitations, le produit formé est sous forme d'un sel de couleur jaune.



b. Réaction de cyclisation

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique, on introduit (0,50 g, 2,69 mmoles) de **2-amino-4-chlorobenzoate de méthyle (I)**, (1,30 g, 2,10 éq.g.) du réactif de vilsmeier à température ambiante. L'avancement de réaction est suivie par CCM au bout d'une heure ; lorsque l'intermédiaire se forme y ajouter (1,50 g, 6,00 eq, 16,00 mmoles) d'aniline et on chauffe jusqu'à 150°C.

Ensuite, on refroidit le mélange et 25 mL de DCM sont ajoutés. La phase organique est extraite et lavée avec de l'eau puis d'une solution saturée en NaCl, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit est purifié sur une colonne de chromatographie avec comme un éluant AcOEt/hexane (60/40).



Formule brute : C₁₄H₉ClN₂O

Masse molaire : 256,69 g/mole

Rdt = 18%

Aspect : Solide blanc

P_f : 200°C.

R_f : (éluant : AcOEt/hexane (60/40)) : 0,78

IR ν_{\max} **cm⁻¹ :** 1674 (C=O), 1602 (C=N), 1500, 1424 (C=C)_{arom.} (**Annexe 13**)

RMN¹H (DMSO, 400 MHz, δ (ppm)) : 7,54 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,56 (d, 3H, J = 2,8 Hz), 7,58 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 2 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 8Hz), 8,40 (s, 1H). (**Annexe 13**)

CONCLUSION GENERALE

Conclusion Générale

Dans le présent travail nous avons pu mettre en avant l'objectif principal de notre mémoire en suivant un chemin de synthèse facile, simple et rapide qui conduit au motif Quinazolin-4-(3H)-one et qui s'effectue en one pot ; dans un 1^{er} temps nous avons préparé l'ester de l'acide 4-chloroanthranilique qui nous a servi de réactif de départ pour aboutir à la **7-chloroquinazolin-4(3H)-one**. L'acide 4-chloroanthranilique a réagit de la même façon donnant ainsi le même produit avec amélioration du temps de la réaction.

Dans un second temps, nous avons réussi à mettre au point la synthèse de la **7-chloro-2-méthyle quinazolin-4(3H)-one** avec les deux modes de chauffages offrant de bons rendements.

Par la suite, nous avons synthétisé des dérivés de la quinazolin-4-(3H)-one substitués.

En dernier lieu cette voie nous a permis d'avoir des produits avec des rendements moyens à bons.

En perspective, nous espérons introduire des amines primaires, aniline substituées par des groupements électrodonneurs en position 3 de la Quinazolin-4-(3H)-one et tester sa réactivité pour obtenir le squelette Quinazoline.

Les hydrogènes du groupe méthyle en position 2 de la Quinazolin-4-(3H)-one/Quinazoline sont des hydrogènes acides et donc un site très réactif vis-à-vis différents électrophiles ; alors nous pensons les faire réagir avec des aldéhydes.

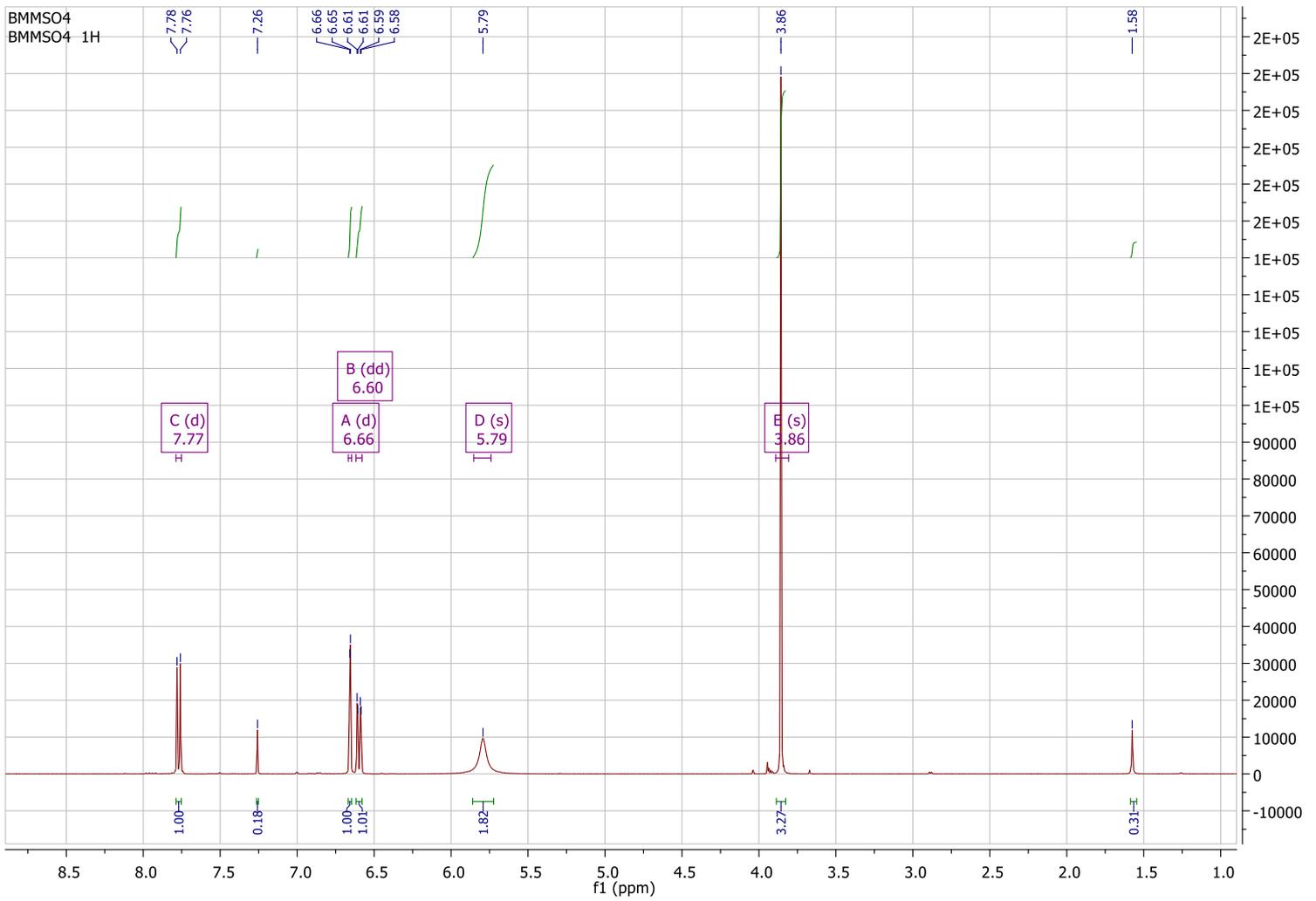
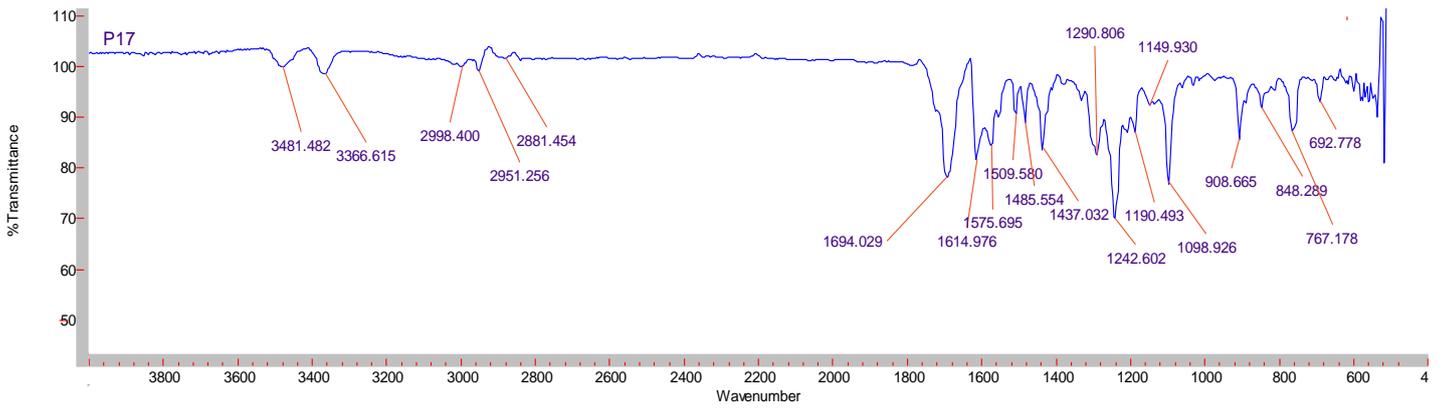
REFERENCES

Références

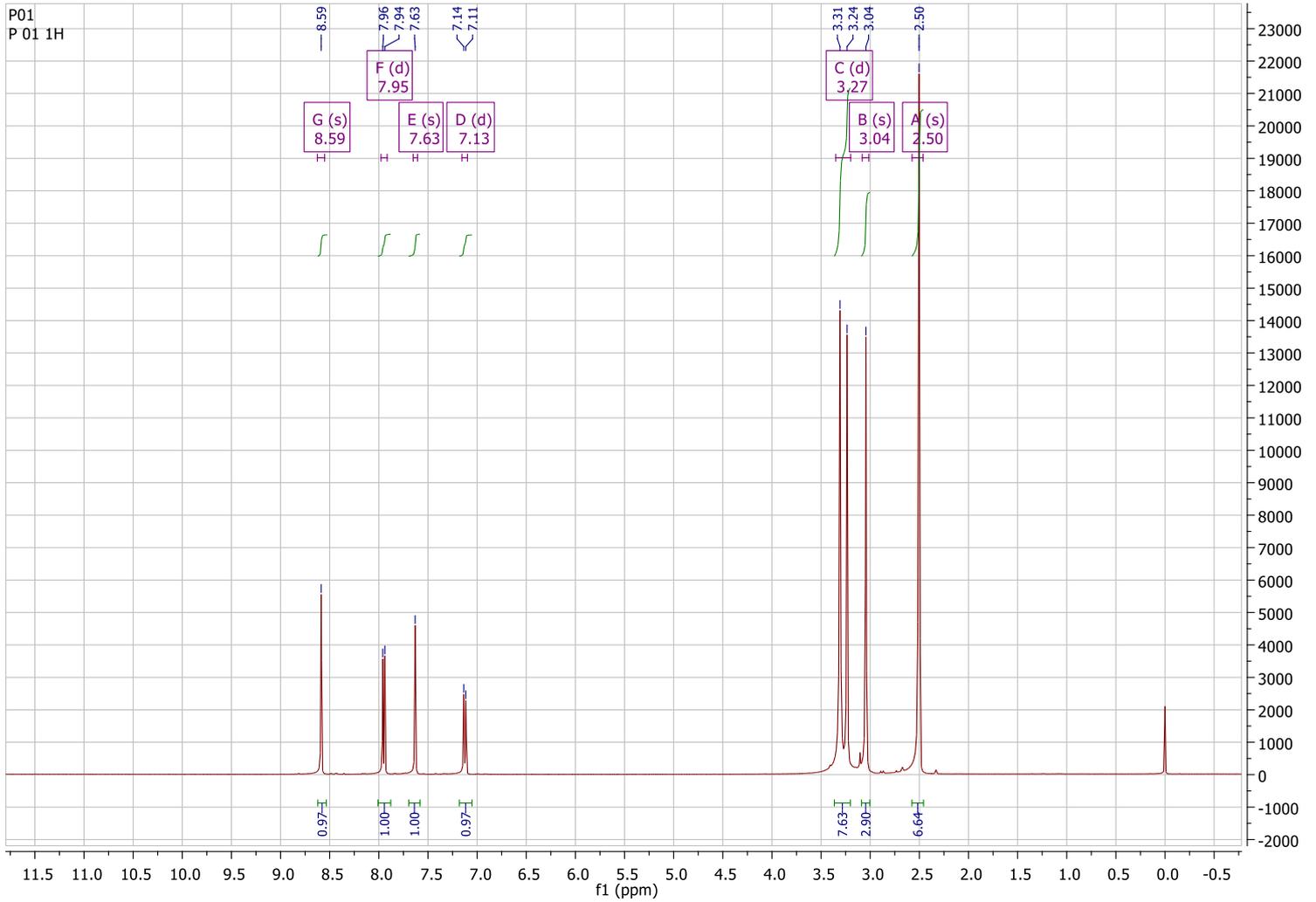
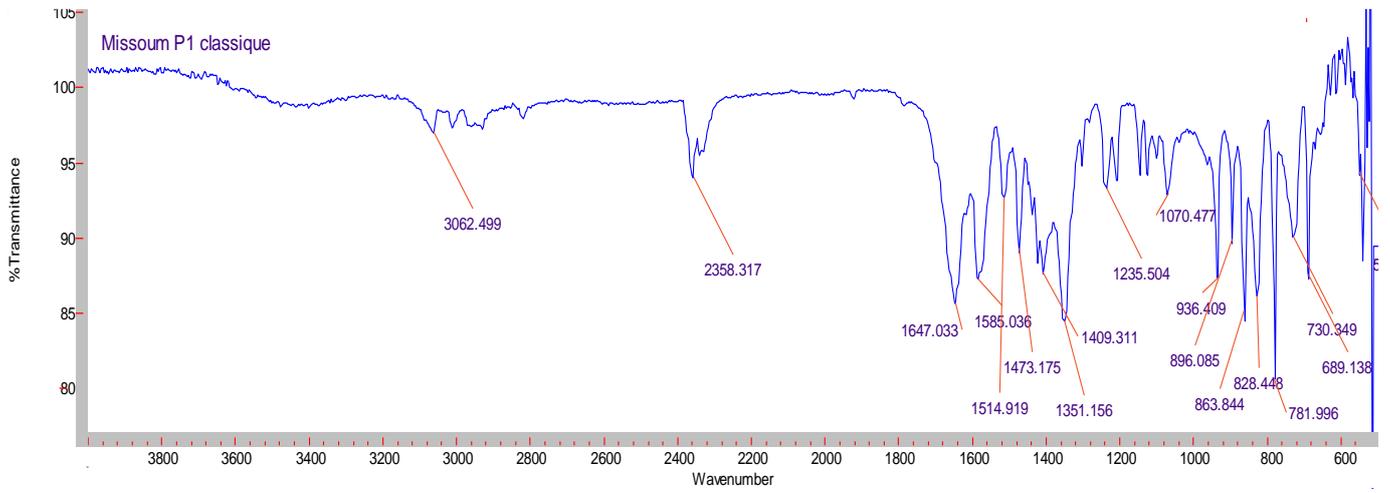
- (1) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Chimie organique: une approche orbitale*; De Boeck Supérieur, 2013.
- (2) Tiwary, B.; Pradhan, K.; Nanda, A.; Chakraborty, R. *Journal of Chemical Biology & Therapeutics* **2015**, *1*, 104.
- (3) Ranjbar-Karimi, R.; Davodian, T.; Mehrabi, H. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2018**, *55*, 475.
- (4) Poojari, S.; KS, J. K.; Naik, S. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2017**, *54*, 3527.
- (5) Marzouk, M. I.; Shaker, S. A.; Farghaly, T. A.; El-Hashash, M. A.; Hussein, S. M. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2017**, *54*, 3331.
- (6) Prabhakar, V.; Sudhakar, B.K.; Ravindranath, L.K.; Latha, J.; Venkateswarlu, B. *Organic Chem. Curr. Res.* **2016**, *5*, 174.
- (7) Bhusari, K.P.; Mehre, A.P.; Warokar, A.S.; Deshmukh, M.P.; Dangre, S.C. *Res. J. Antimicrobial Agents*, **2012**, *1* (1) 01-06.
- (8) Selvam, T. P.; Kumar, P. V. *Research in Pharmacy* **2011**, *1*.
- (9) Rad-Moghadam, K.; Mohseni, M. *Journal of Chemical Research* **2003**, *2003*, 487.
- (10) Chandrika, P. M.; Yakaiah, T.; Narsaiah, B.; Sridhar, V.; Venugopal, G.; Rao, J. V.; Kumar, K. P.; Murthy, U.; Rao, A. **2009**.
- (11) Jalani, H. B.; Pandya, A. N.; Pandya, D. H.; Sharma, J. A.; Sudarsanam, V.; Vasu, K. K. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 4062.
- (12) Ighachane, H.; Sedra, M. H.; Lazrek, H. *Journal of Material And Environmental Science* **2017**, *8*, 134.
- (13) Ajani, O. O.; Audu, O. Y.; Germann, M. W.; Bello, B. L. *Oriental Journal of Chemistry* **2017**, *33*, 562.
- (14) Abe, T.; Kida, K.; Yamada, K. *Chemical Communications* **2017**, *53*, 4362.
- (15) Karnakar, K.; Shankar, J.; Murthy, S. N.; Ramesh, K.; Nageswar, Y. *Synlett* **2011**, *2011*, 1089.
- (16) Akssira, M.; El hakmaoui, A. *Les technologies de laboratoire* **2008**, *3*.
- (17) Jafari, E.; Khajouei, M. R.; Hassanzadeh, F.; Hakimelahi, G. H.; Khodarahmi, G. A. *Research in pharmaceutical sciences* **2016**, *11*, 1.
- (18) Asif, M. *International journal of medicinal chemistry* **2014**, *2014*.

Annexes

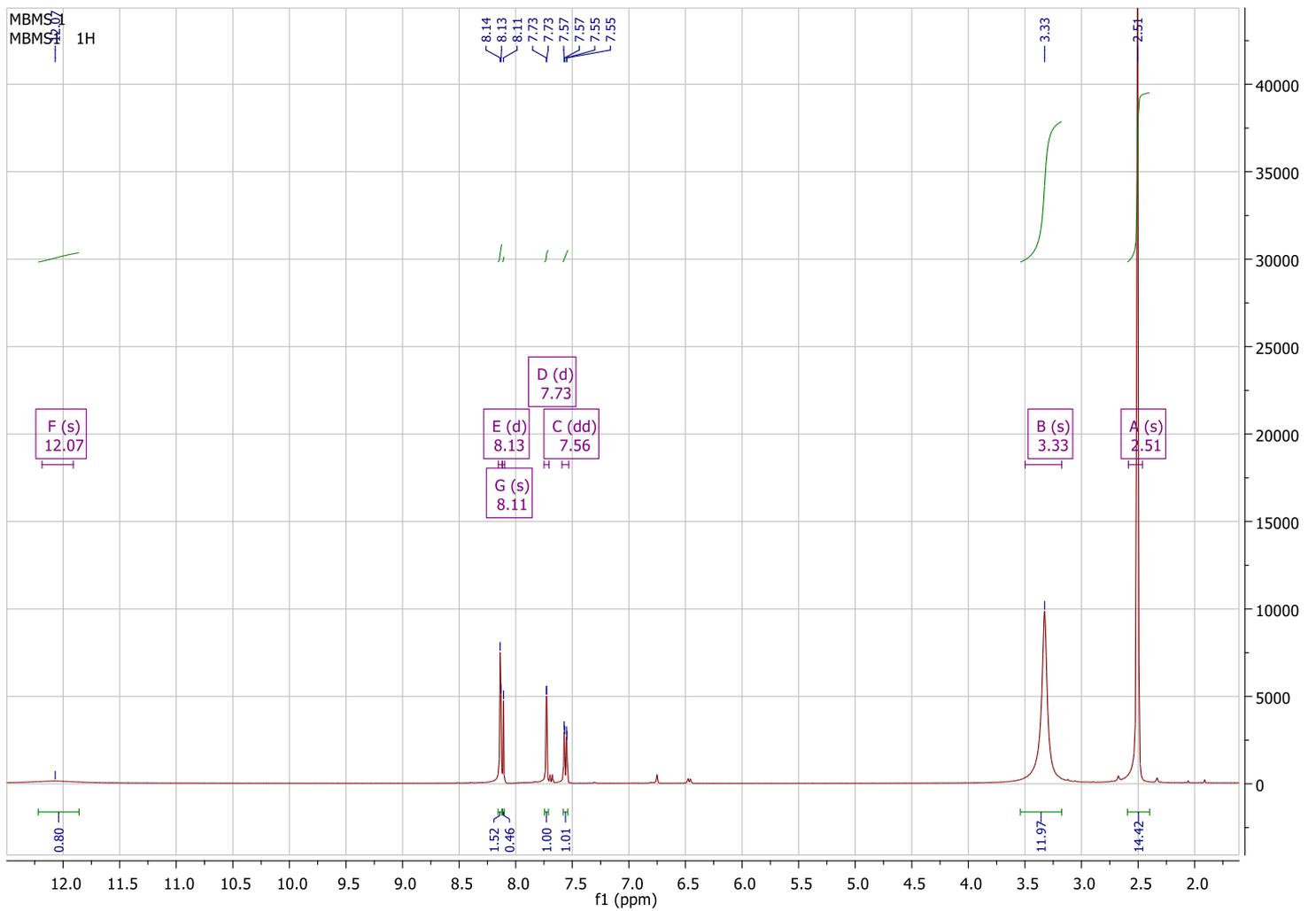
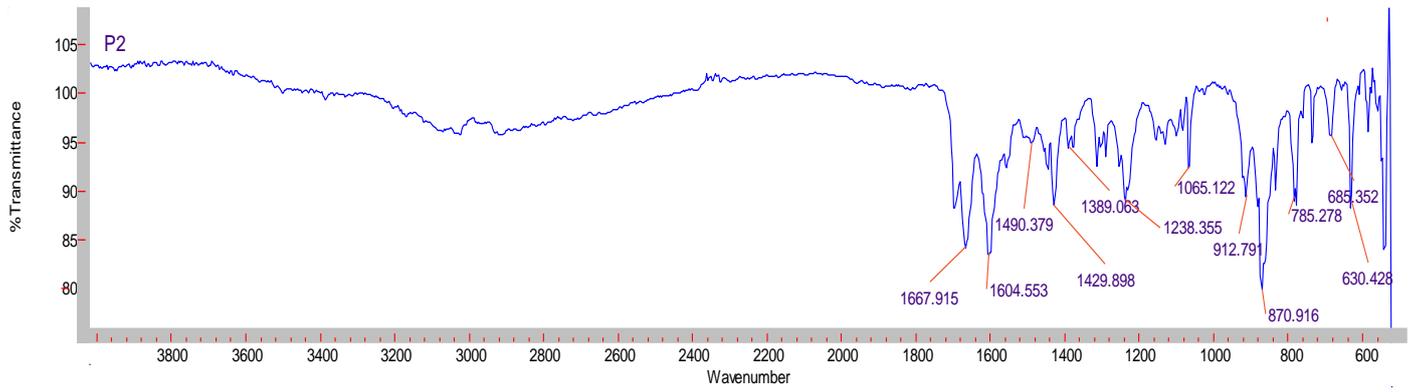
Annexe 1



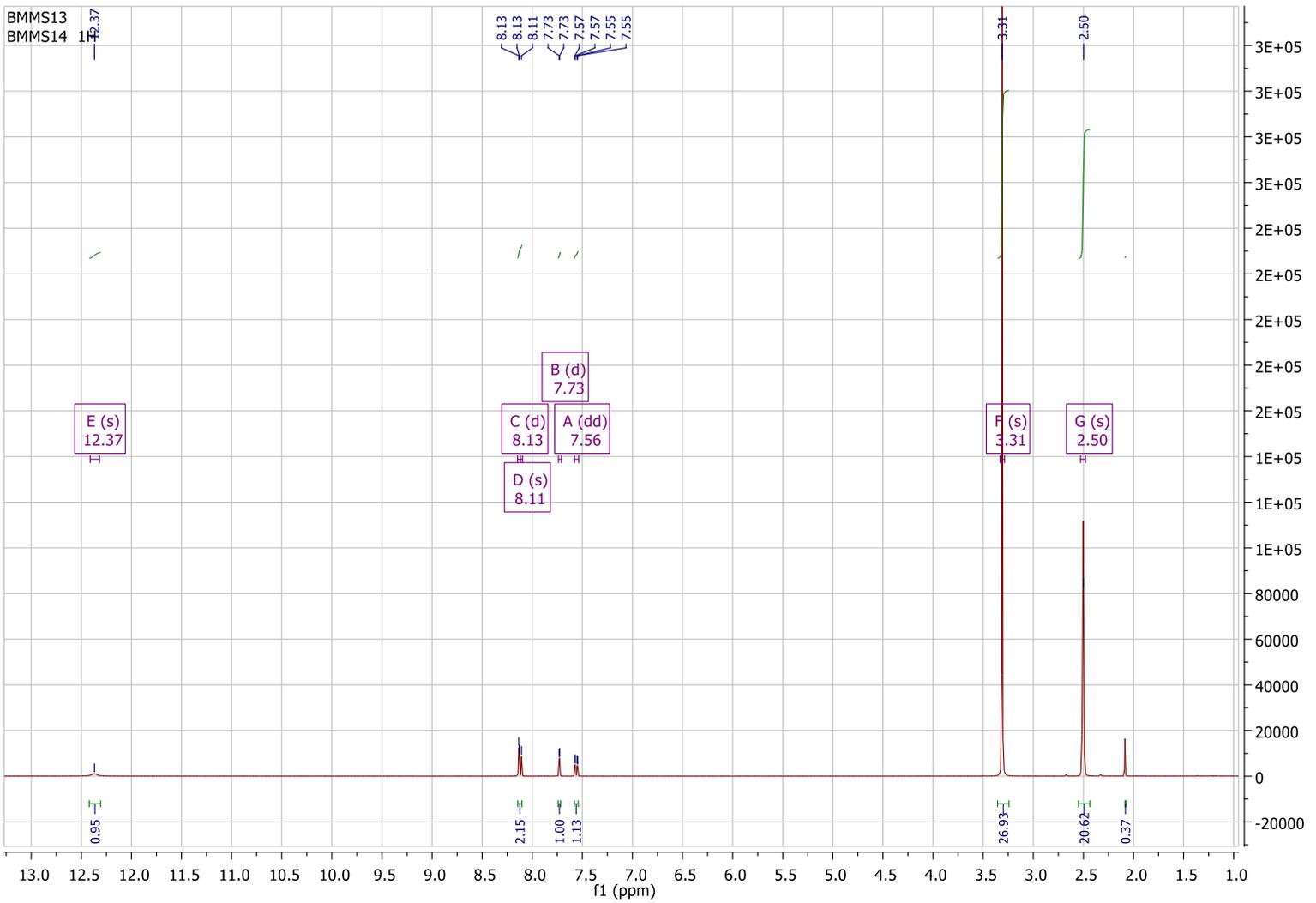
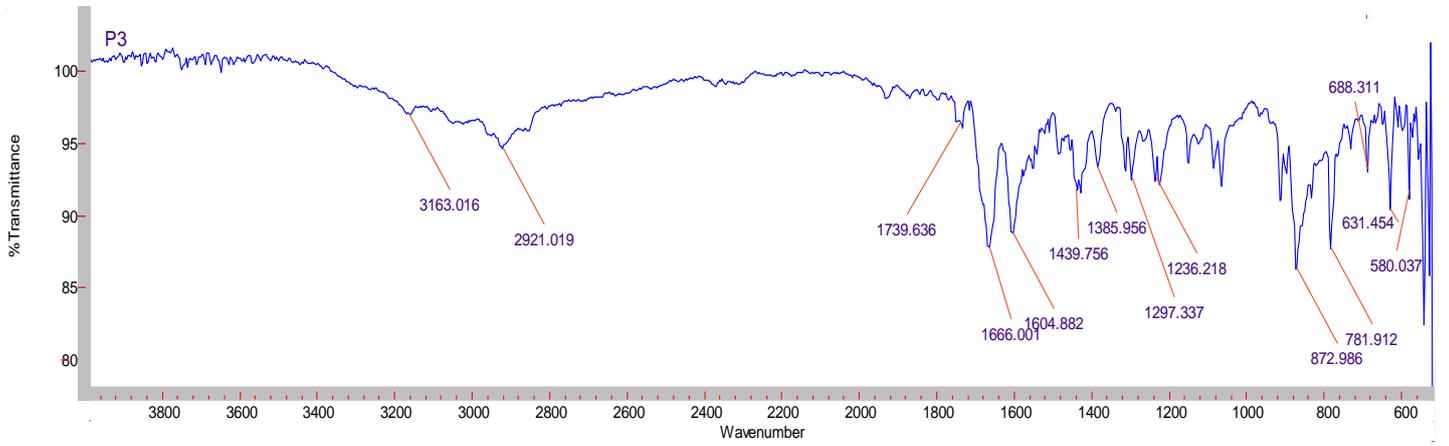
Annexe 2 :



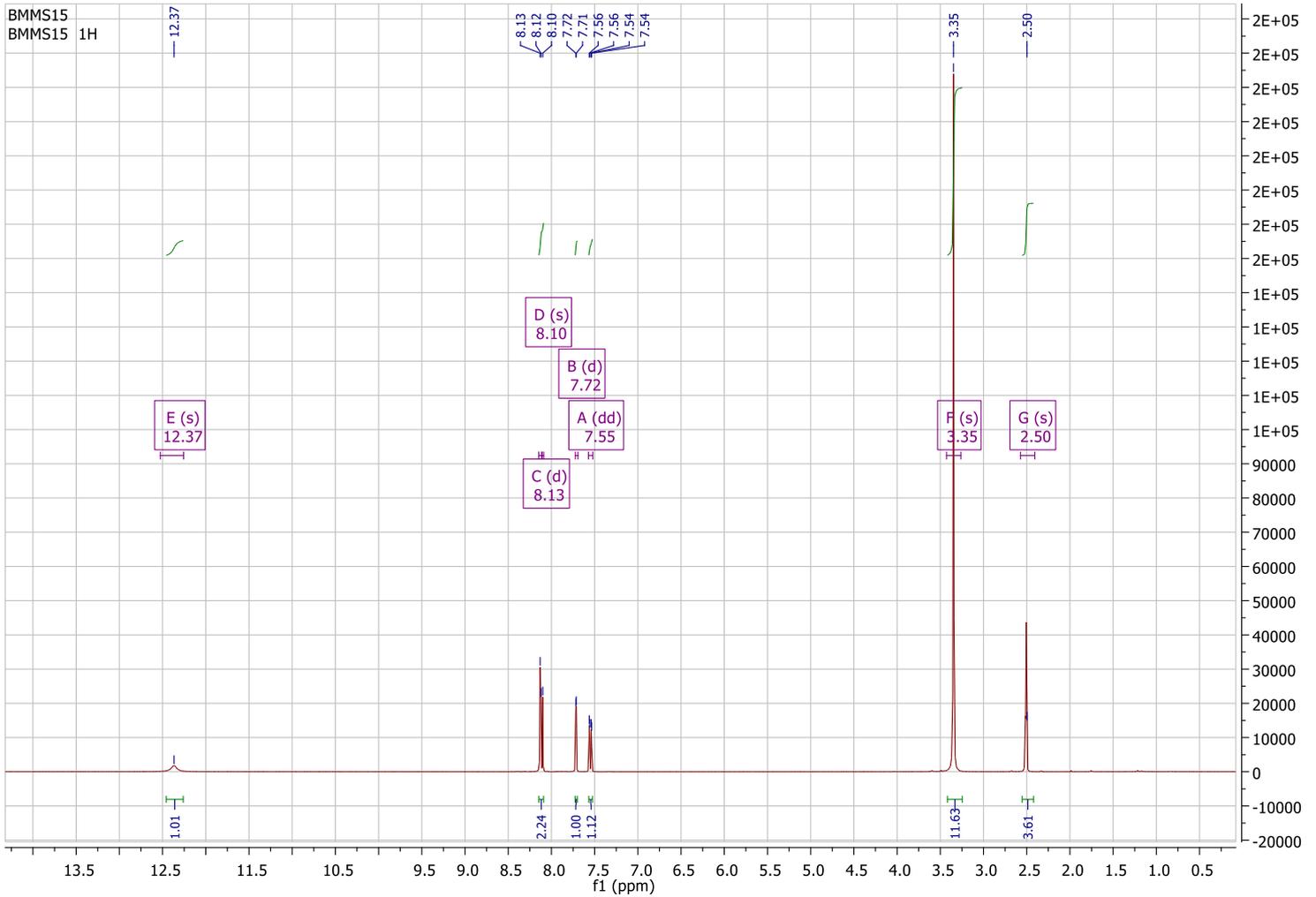
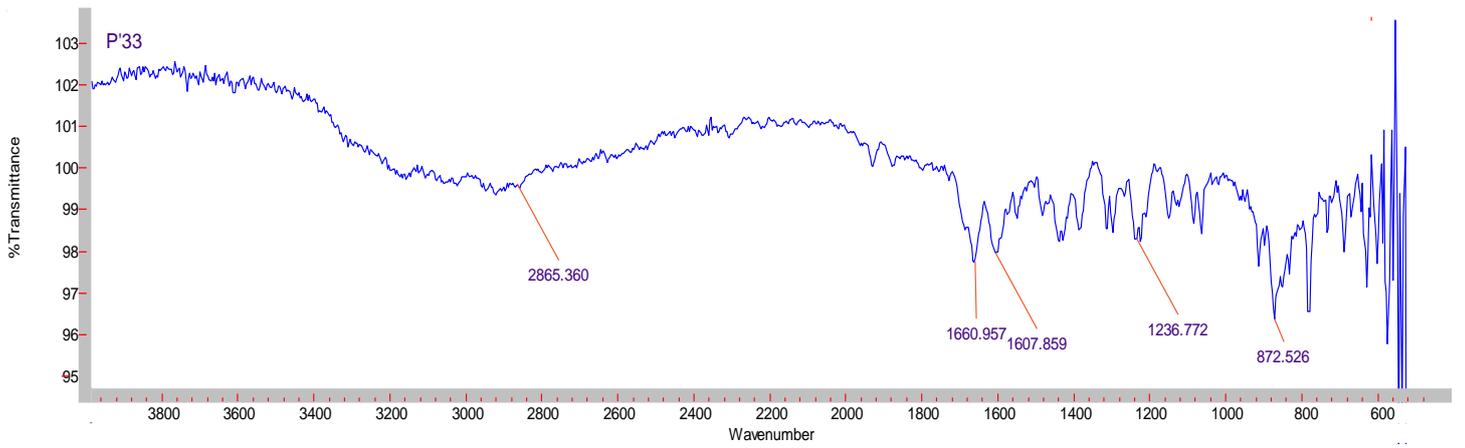
Annexe 3



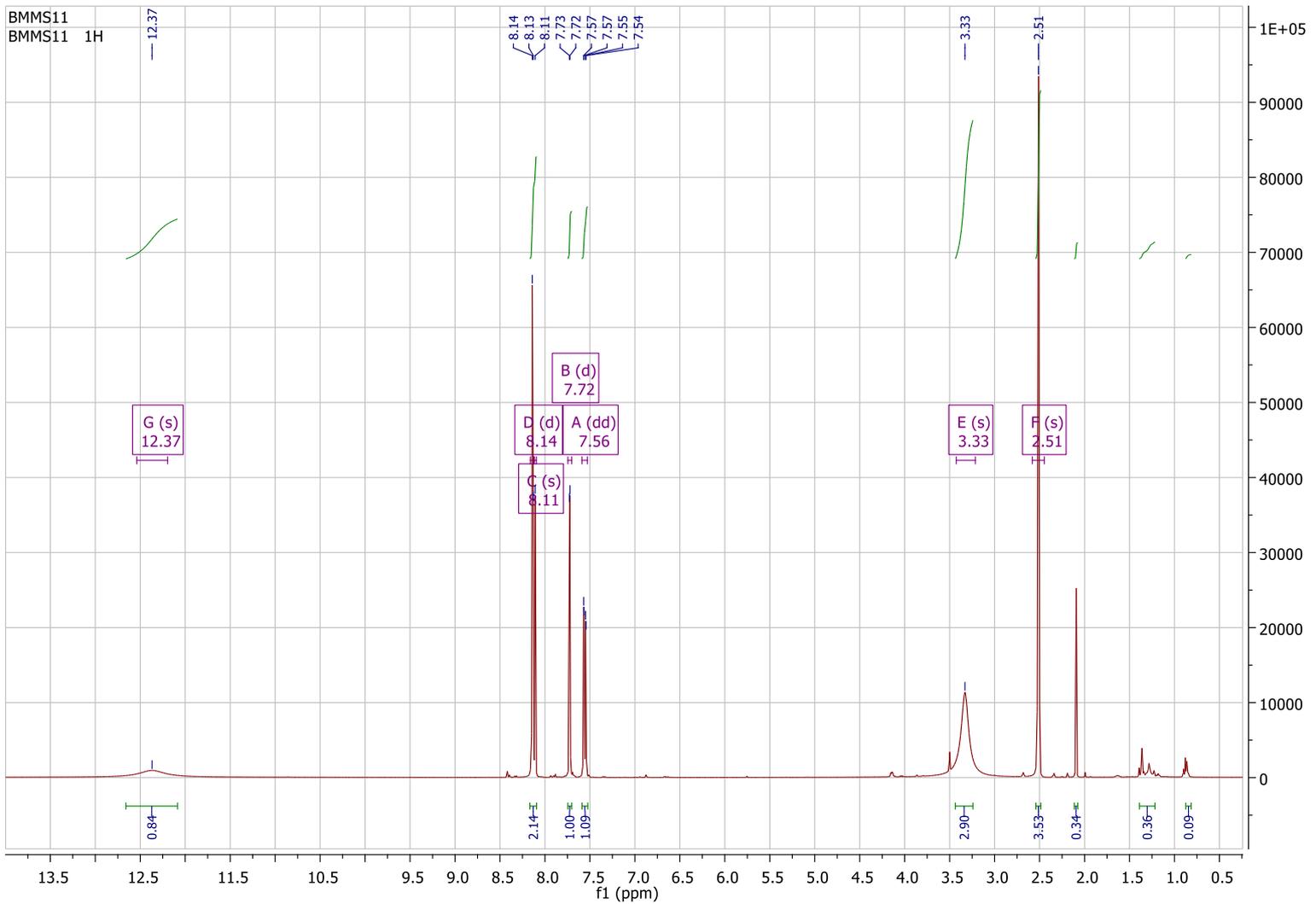
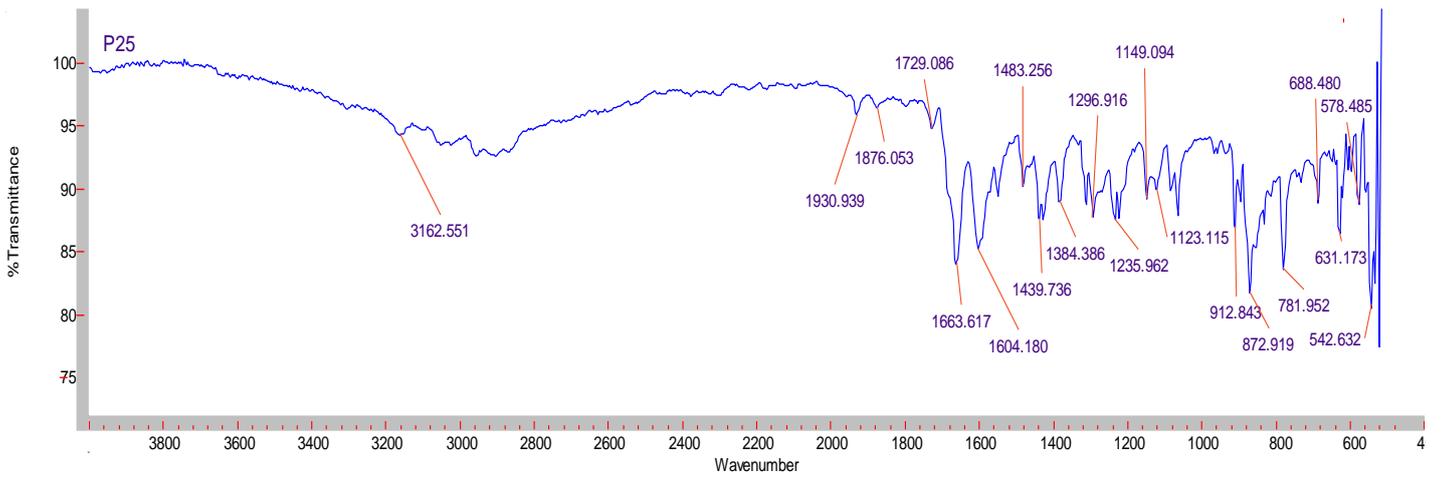
Annexe 4 :



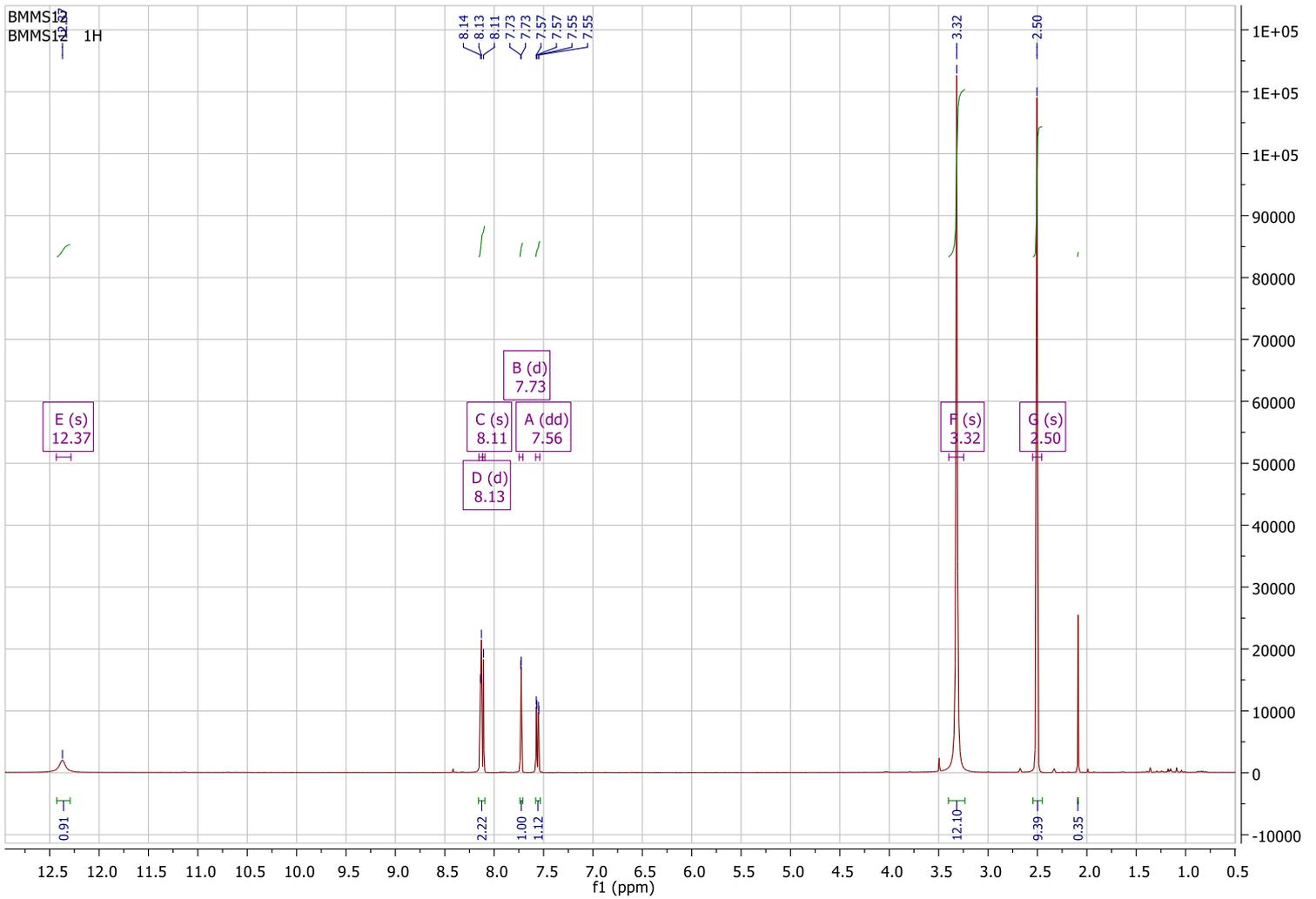
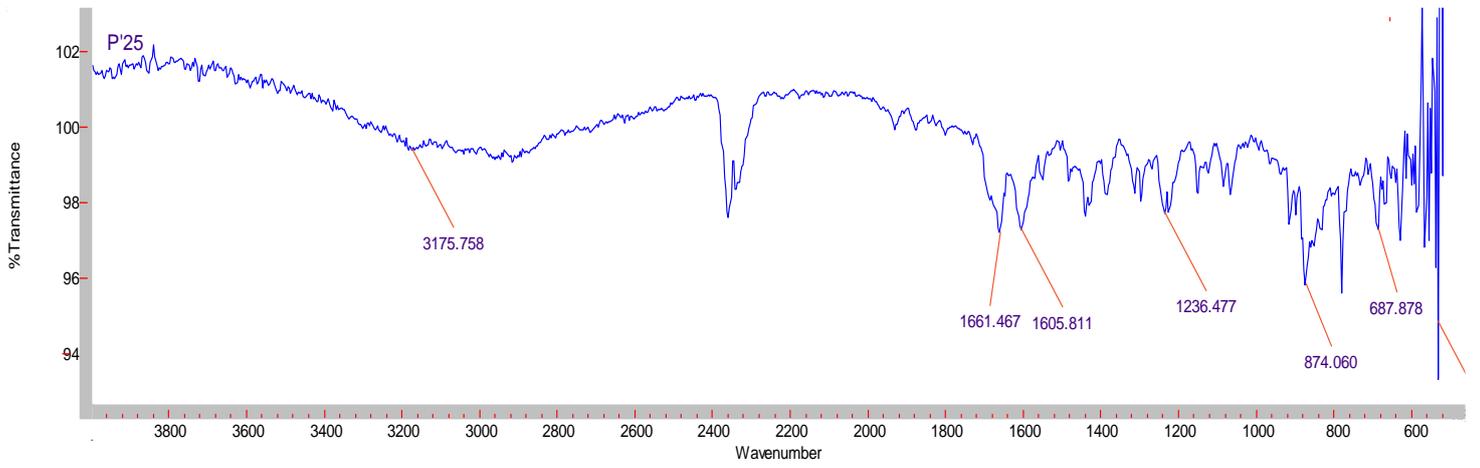
Annexe 5 :



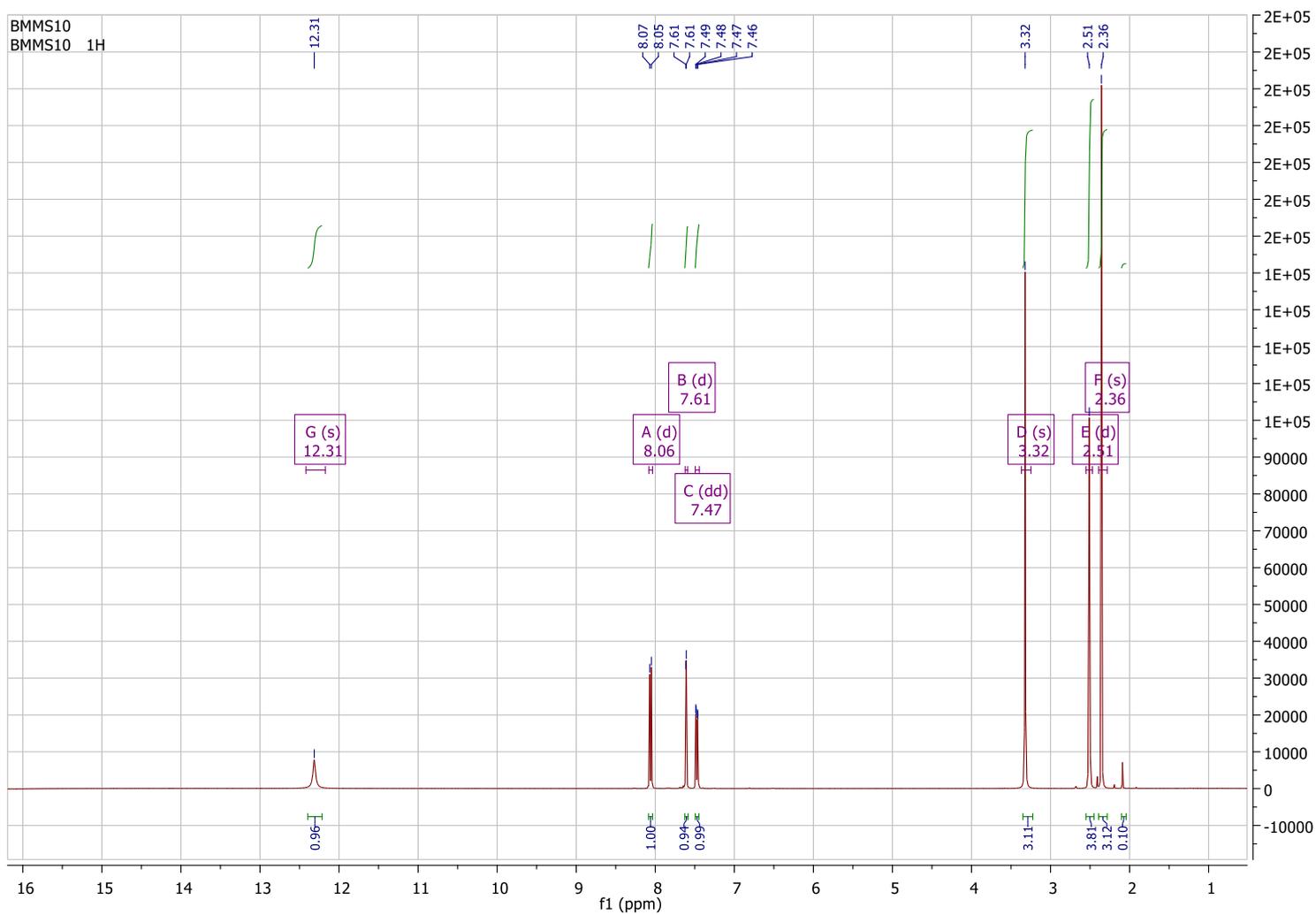
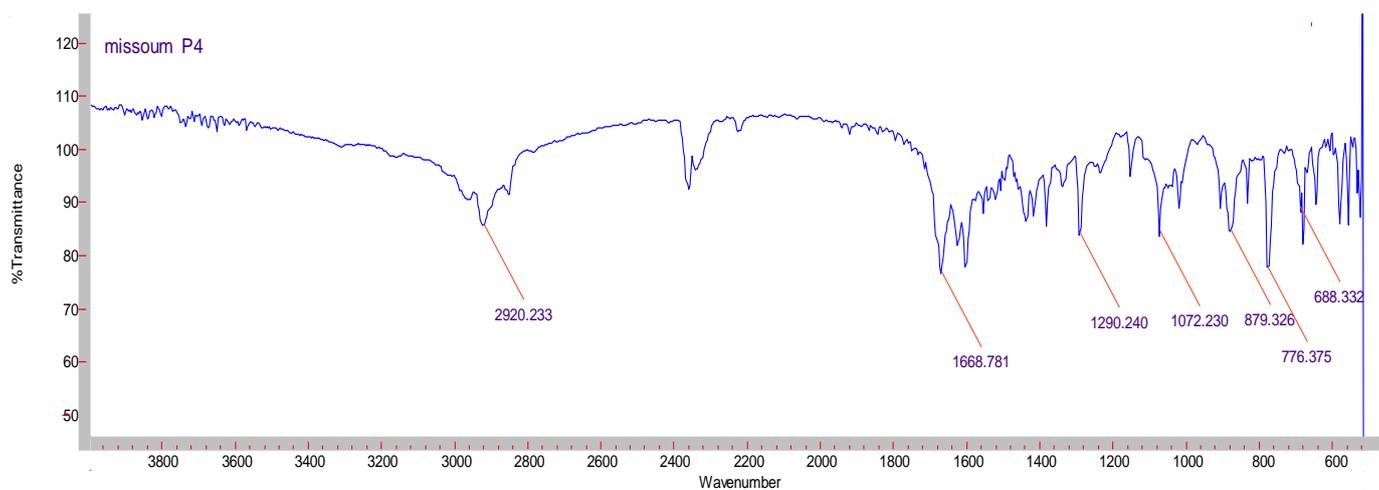
Annexe 6 :



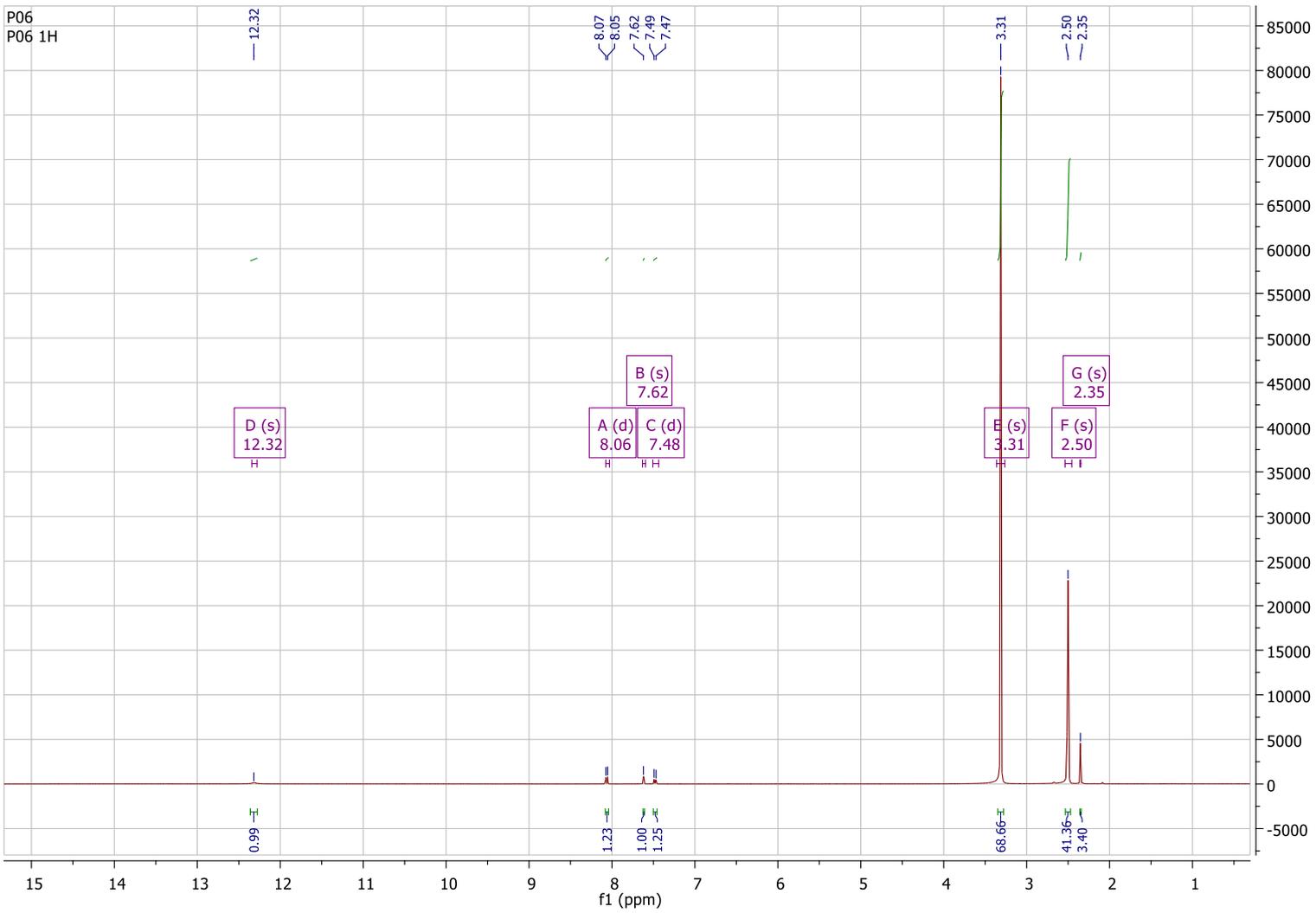
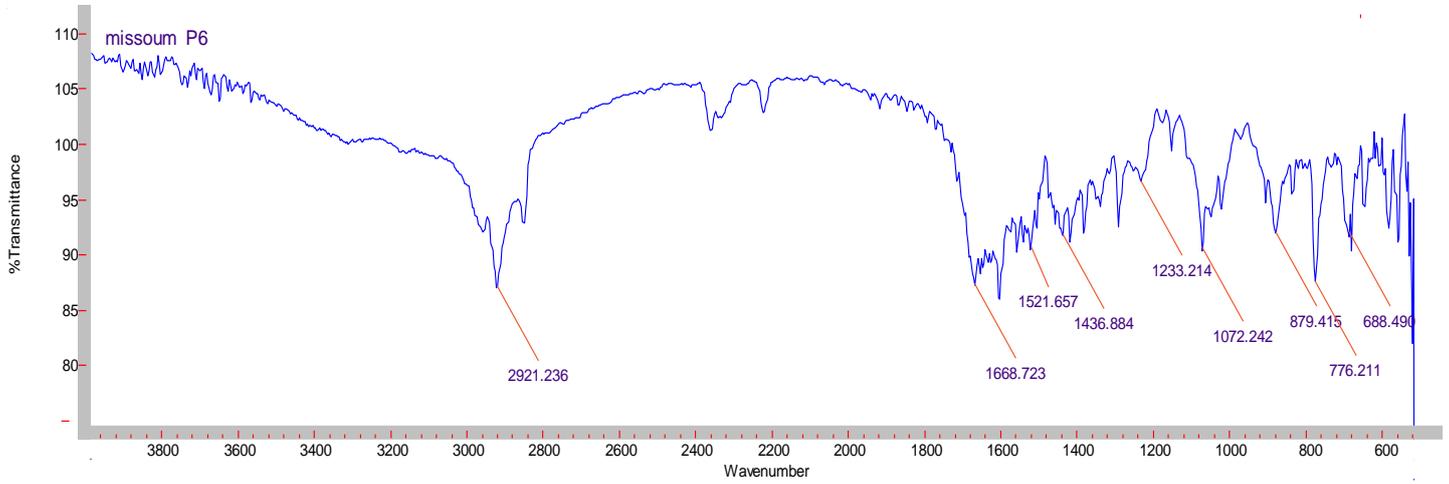
Annexe 7 :



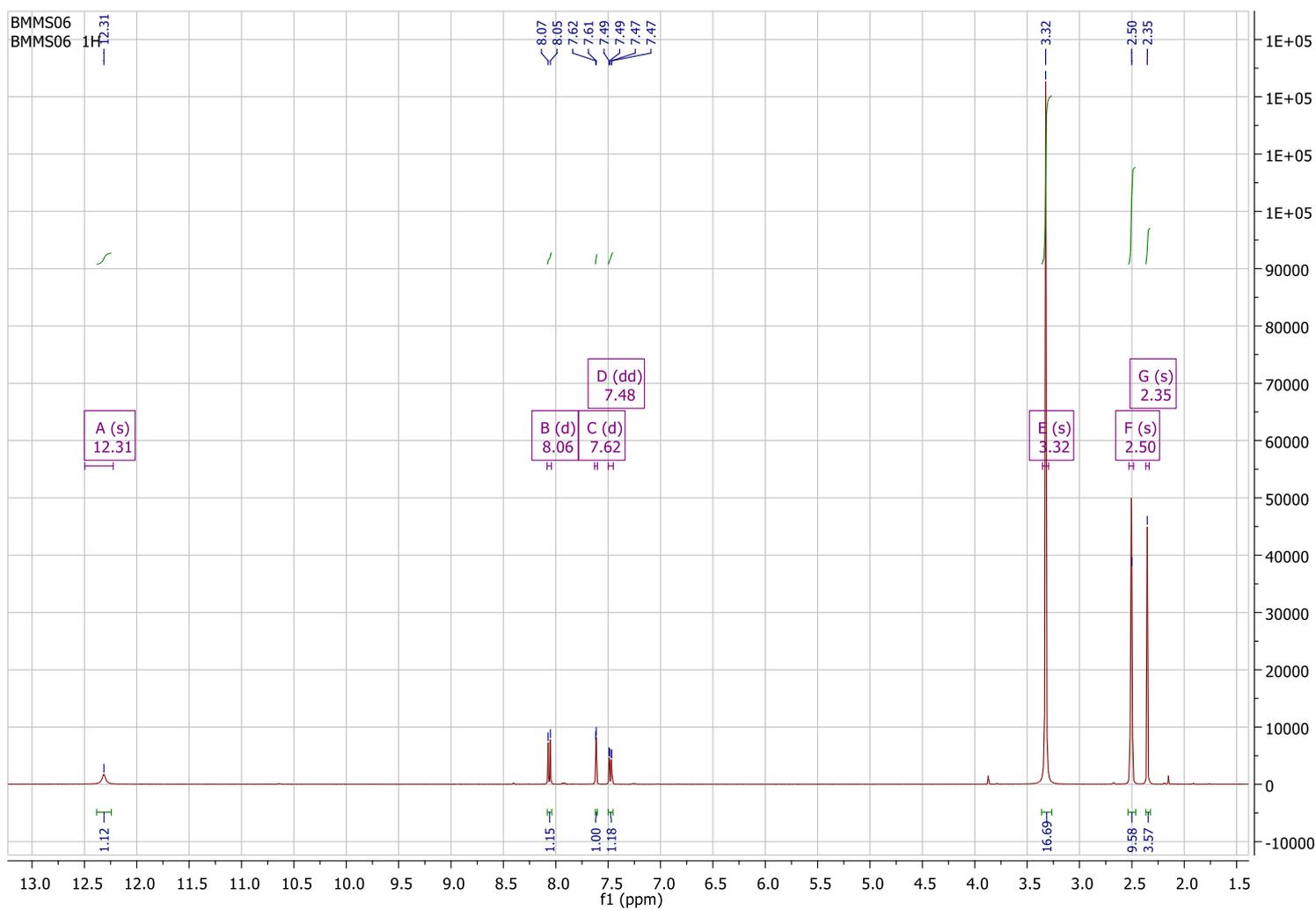
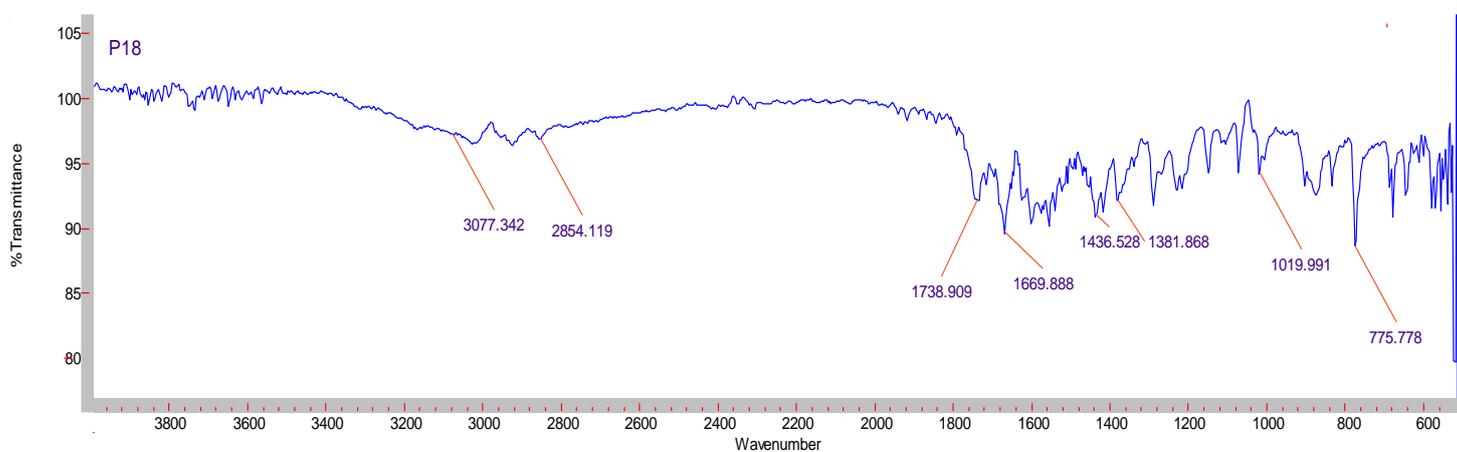
Annexe 8 :



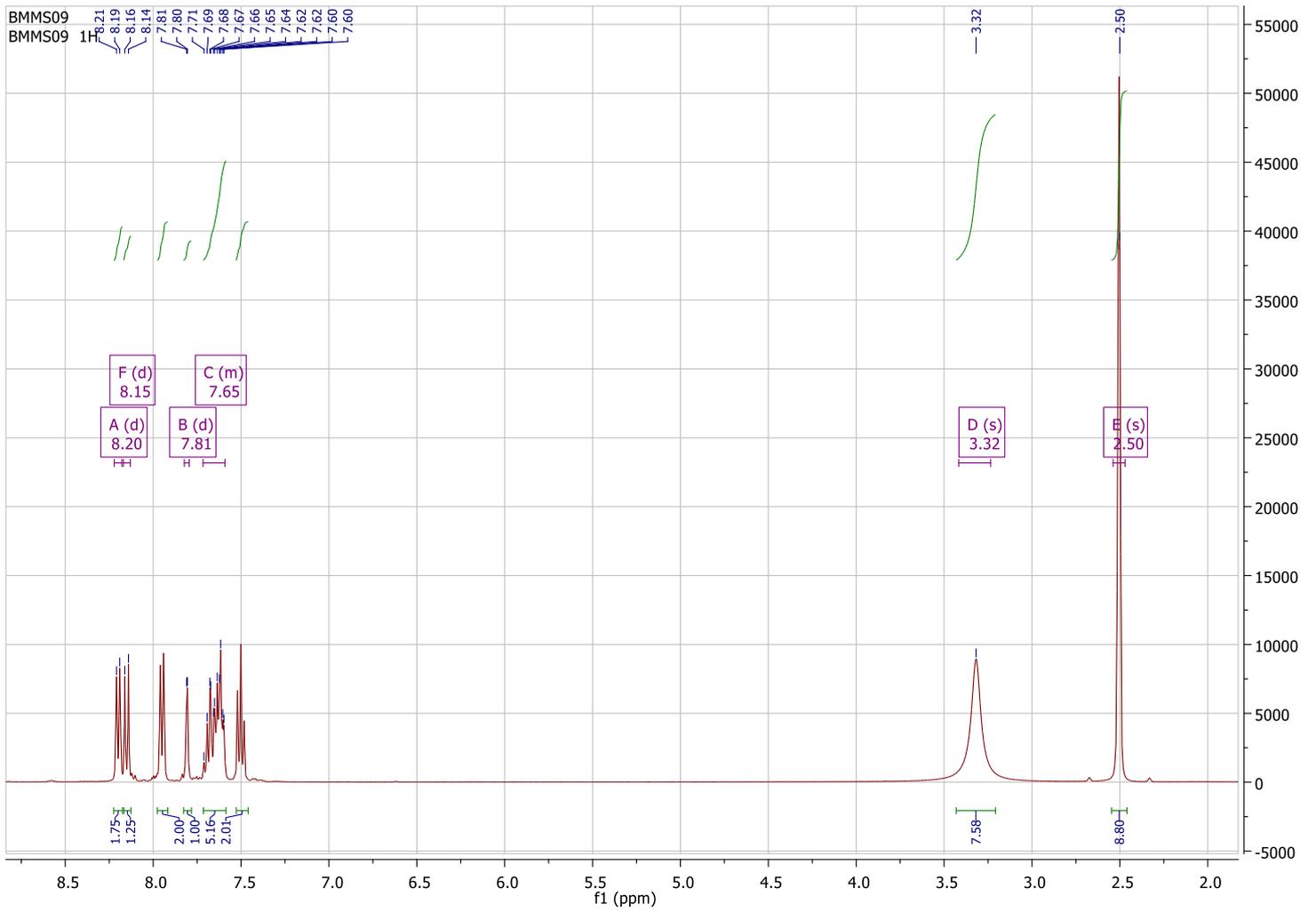
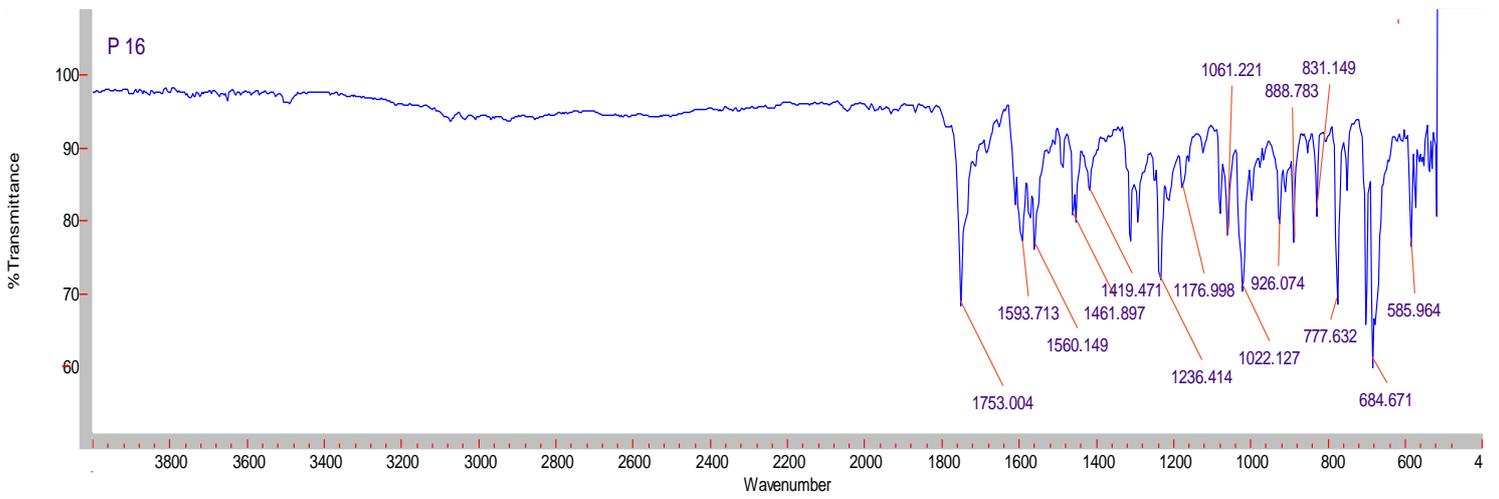
Annexe 9 :



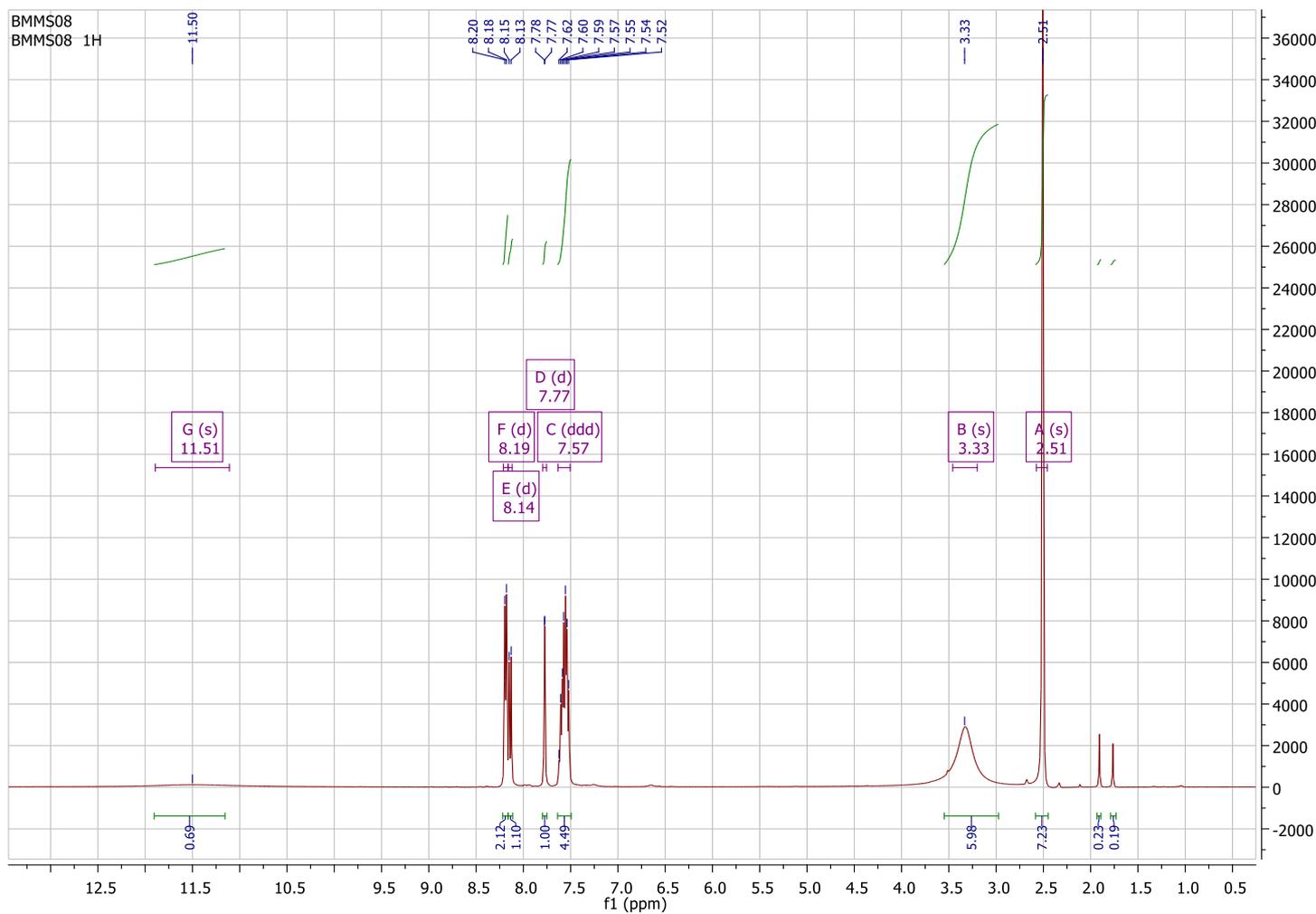
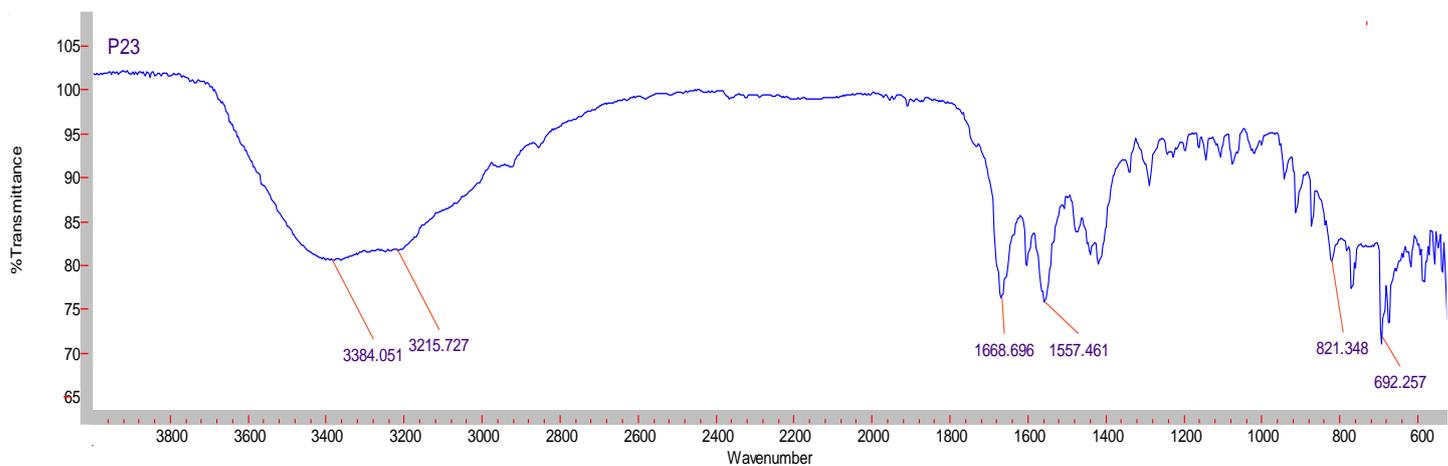
Annexe 10 :



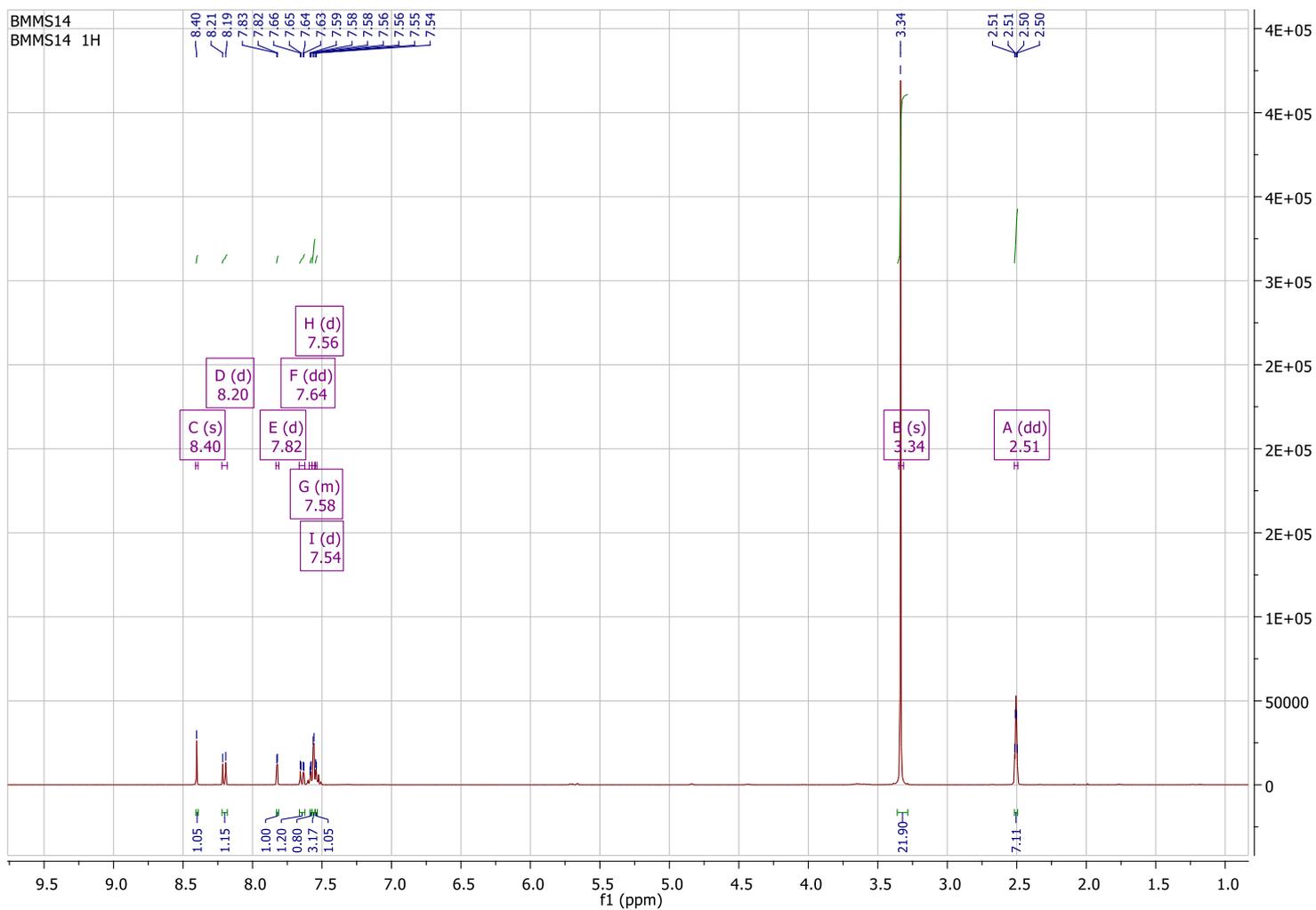
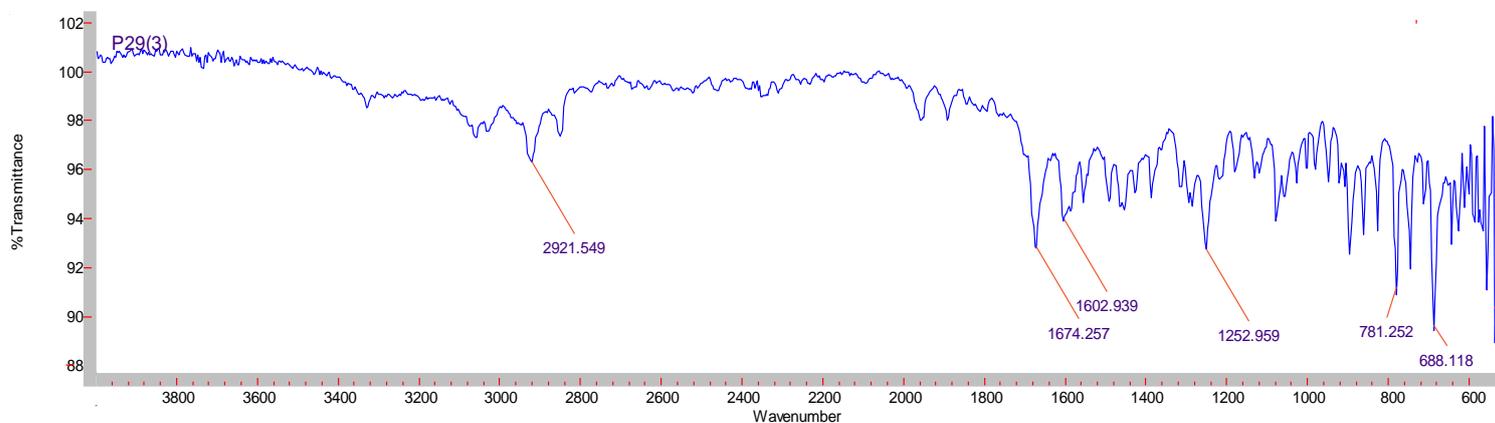
Annexe 11 :



Annexe 12 :



Annexe 13 :



ملخص :

إن الارتفاع السريع في مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية التقليدية ، ومعدل الأمراض الذي يعرفه هذا القرن هي كلها مشكلات دفعت الباحثين العضويين إلى تطوير فئات جديدة من المركبات الحلقية مع أنماط أنشطة جديدة. في هذا السياق عائلة الكينازولينات و الكينازولينونات تعتبر اهداف مهمة لما لها من تطبيقات واسعة. في هذه العمل و بعد التطرق للدراسة الببليوغرافية اهتمنا بتحضير مركبات من نوع كينازولين-4-(3H)-اون و كينازولين بطرق مختلفة بين تدفئة تقليدية واستعمال موجات الفرن الكهربائي " المايكروويف" مع احترام قوانين الكيمياء الخضراء.

الكلمات المفتاحية: كينازولين-4-(3H)-اون , كينازولين, 2-امينو-4-كلوروبانزوات ميتيل , 7-كلورو-2-فينيل-4-بانزو[d][1,3] اكسازين-4-اون.

Résumé :

L'augmentation rapide de la résistance bactérienne aux antibiotiques traditionnels et le taux de maladies que connaît ce siècle sont tous des problèmes qui ont incité les chercheurs organiciens à développer de nouvelles classes de composés hétérocycliques avec de nouveaux modes d'activité.

Dans ce contexte, la famille de quinazolines et de quinazolinones sont de bonnes cibles en raison de leur large spectre d'applications.

Dans le présent mémoire et après avoir fait un aperçu bibliographique nous nous sommes intéressés à la synthèse du motif quinazolin-4-(3H)-one et quinazoline selon plusieurs voies. En utilisant soit un chauffage classique ou une irradiation sous micro-onde en respectant les critères de la chimie verte.

Mots clés : quinazolin-4-(3H)-one, quinazoline, 2-amino-4-chlorobenzoate de méthyle, 7-chloro-2-phényle-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-one, one pot

Abstract:

The rapid rise in bacterial resistance to traditional antibiotics as well the rate of diseases known this century are all considered as problems that have pushed organic researchers to develop new classes of heterocyclic compounds with new modes of activity.

In this context, the quinazolines and quinazolinones families are good targets due to their wide range of applications.

After reviewing the literature that correspond the aim of this present study, we were interested in the synthesis of quinazolin-4-(3H)-one and quinazoline in several ways, by using either a conventional heating or microwave irradiations that respect the criteria of green chemistry.

Keywords: quinazolin-4-(3H)-one, quinazoline, methyl 2-amino-4-chlorobenzoate, 7-chloro-2-phenyl-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-one, one pot