

~~11/12/2013~~
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur
Université de Guelma

17 540.068

Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière
Département des Sciences de la Matière

Master 2



Spécialité : Chimie physique et analytique

Présenté par :

Berredai souad

Aidi Sara

Etude théorique de quelques réactions chimiques

Sous la Direction de :

Encadreur

Djemil Rayenne

Lachi Nadia

Juin 2013

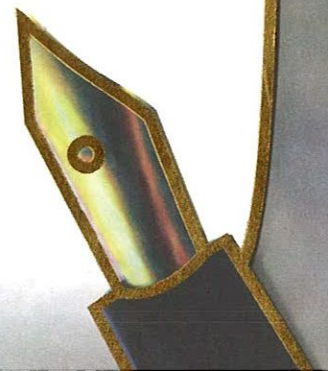
Remerciements

Nous tenons à présenter nos remerciements et notre profonde gratitude avant tous à الله » le tout puissant qui nous a donné le courage et la force pour mener à bien ce travail.

Notre gratitude d'abord au Dr. Djemil Rayenne et Lachi Nadia qui ont accepté de nous encadrer.

Nos sincères remerciements sont adressés aux membres de jury qui ont accepté de juger notre travail.

Comme nous tenons à témoigner notre reconnaissance à tous nos professeurs durant toutes les années d'étude à l'université 8 mai 45 pour leurs conseils rigoureux et leur aide précieuse.



Sommaire :

Chapitre I

Introduction	01
2. Objectifs	01
3. Equation de Schrödinger	02
4. Méthodes Quantiques	02
4.1. Méthode de Hartree-Fock	03
4.2. Méthodes Post Hartree-Fock	03
4.3. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	04
4.3.1. Principes	05
4.3.2. Méthode de Kohn et Sham	05
d. Fonctionnelles DFT- D	06
4.3.4. Différents types de fonctionnelles	06
a. Approximation de la densité locale LDA	08
b. Approximation du gradient généralisé GGA	08
C. Fonctionnelles hybrides	09
Chapitre II	10
Le noyau quinoléine	11
2- préparation	
2.1A partir d'arylamines et de composés 1,3- dicarboxylés	16
2.2 A partir d'arylamines et de composés carbonyles α,β -insaturés	16
Intérêt biologique de noyau quinoléine	17
1--Propriétés anti paludiques	18
2- autres Propriétés anti paludiques	19
3- propriétés anti- inflammatoires	20
4- propriétés anti- cholestérol	20
5- propriétés anticancéreuses	20
6- propriétés vasodilatata	20
7- Propriétés vasodilatatrices	20

Références Bibliographique	21
Résulta et discussion	
Introduction	
1- Méthode de calcul	22
2- Méthode de travail	23
Optimisation	24
Résultats et discussion	24
Les propriétés thermodynamique	24
Les propriétés spectrales	26
A- Bondes IR de l'aniline, glycérol et la quinoléine	28
B- Bondes IR de quelques dérivée de la quinoléine	28
Conclusion	29
Annexe	

Liste des tableaux

Tableaux	titre	page
Tableau.1	Propriétés thermodynamiques calculées par la B 3LYP/311G+(d,p)	26
Tableau.2	Propriétés thermodynamiques de la réaction calculées avec différentes fonctionnelles	27
Tableau.3	fréquences IR de l'aniline, glycérol et la quinoléine	28
Tableau.4	Assignements de quelques vibrations IR expérimentale et théoriques des dérivées de la quinoléine	30

Liste des figures et schémas

Figure	titre	page
Fig.1	Organigramme de la modélisation moléculaire	02
Fig.3	Structures de l'aniline, le glycérol et la quinoléine	25
Fig.4	variation d'énergie en fonction de niveau de calcul	25
Fig.5	Structures de cinq dérivées de la quinoléine	29
Schéma.1	les benzopyridines	14
Schéma.2	synthèse de Combes	16
Schéma3	synthèse de Conrad-Limpach et de Knorr	17
Schéma.4	synthèse de Skraup	18

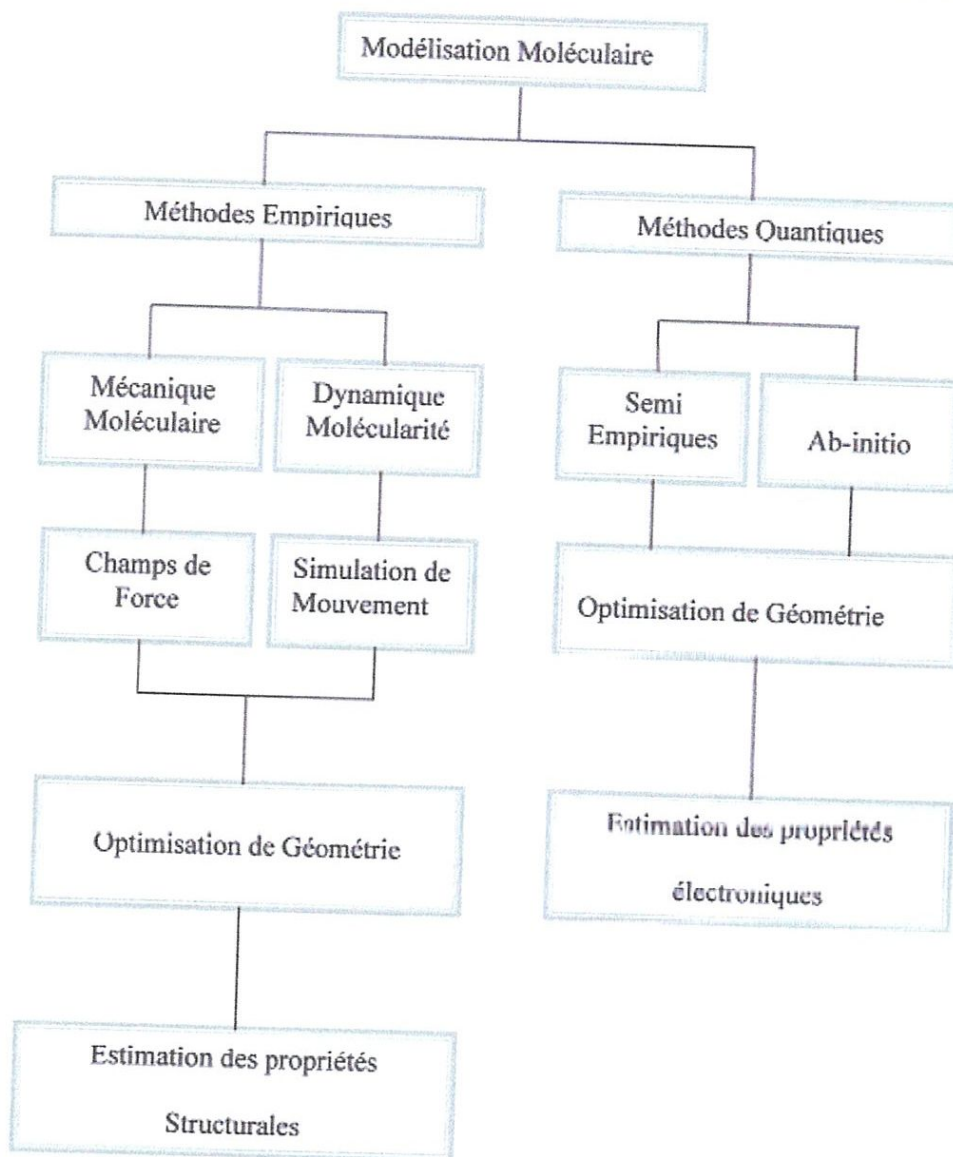


Figure. 1 : Organigramme de la modélisation moléculaire

2. Equation de Schrödinger

En mécanique quantique l'équation de Schrödinger est une équation aux dérivées partielles qui décrit comment l'état quantique de certains systèmes physiques change avec le temps. Elle a été formulée en 1925 en retard, et publié en 1926 Par l'autrichien physicien Erwin Schrödinger. [1]

L'équation de Schrödinger indépendante du temps est l'équation décrivant des états stationnaires.

$$H\psi = E\psi \quad (1)$$

Fock a proposé d'écrire la fonction d'onde totale Ψ sous forme d'un déterminant, appelée déterminant de Slater [6], dont la forme abrégée pour un système à couches fermées est :

$$\Psi_{\text{HF}} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \dots & \phi_n(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \dots & \phi_n(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(n) & \phi_2(n) & \dots & \phi_n(n) \end{vmatrix}$$

Avec :

$$\phi_1(2) = \phi_1(2)\beta(2)$$

$$\phi_1(1) = \phi_1(1)\alpha(1)$$

ϕ_i est une orbitale moléculaire mono électronique. α et β sont les fonctions de spin.

3.2. Méthodes post Hartree-Fock

La fonction d'onde Hartree-Fock n'est pas une solution exacte de l'équation de Schrödinger et ne considère pas les interactions instantanées entre électrons. Mais les électrons se repoussent les uns les autres. Ainsi, si un électron occupe une certaine région de l'espace, il est plus favorable pour un autre électron d'en être éloigné, on parle de trou de Coulomb autour des électrons. Les mouvements des électrons sont corrélés, on parle de corrélation électronique.

L'énergie de corrélation E_{corr} est définie comme la différence entre l'énergie exacte (E_{exacte}), et l'énergie Hartree-Fock (E_{HF}).

$$E_{\text{corr}} = E_{\text{exacte}} - E_{\text{HF}} \quad (3)$$

En effet, elle satisfait au principe de Pauli en étant qu'une fonction antisymétrique. Par conséquent, la probabilité de trouver deux électrons de même spin dans la même région de l'espace est très faible. On parle de trou de Fermi autour de chaque électron.[7]

Plusieurs méthodes post-HF apportent les corrections considérées dans la théorie des perturbations de Møller-Plesset [8] notées MP2, MP3, MP4... en fonction de l'ordre du développement. Ces méthodes sont très performantes, mais demandent du temps de calculs

extrêmement important et ne peuvent donc être raisonnablement utilisées que sur des systèmes ne contenant qu'un nombre restreint d'atomes.

Dans la théorie Coupled-Cluster (CC) [9,10], la fonction d'onde est écrite sous forme d'une exponentielle dont le développement donne une combinaison de déterminants de Slater excités. Selon la précision souhaitée, on considérera un nombre plus ou moins importants d'excitations.

On parlera alors d'excitations simples (S), doubles (D), triples (T) et même quadruples (Q) donnant lieu aux calculs CCSD, CCSD(T), CCSDTQ... De même que précédemment, le temps nécessaire au calcul des termes correspondant aux excitations est très important.

3.3. Méthodes de la fonctionnelle de densité (DFT)

Dans les méthodes décrites précédemment, un système à N électrons est décrit par une fonction d'onde qui dépend de $4N$ variables ($3N$ variables d'espace et N variables de spin). De plus, ces méthodes sont très coûteuses en temps de calcul et en mémoire CPU, en particulier pour des systèmes de grandes tailles.

L'idée fondamentale de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est de réduire le nombre de variables en remplaçant la fonction d'onde par une fonctionnelle qui est la densité électronique $\rho(x,y,z)$ qui ne dépend que de 3 variables seulement [11].

3.3.1. Principe

Les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent Thomas (1927), Fermi (1927, 1928) [7] et Dirac (1930) [12] sur le modèle du gaz uniforme d'électrons non interagissant.

Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de relier la densité électronique à l'énergie.

Cependant, la DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn (HK) [13]. En 1964, (HK) ont démontrés que toutes les propriétés d'un système dans son état fondamental non dégénéré sont complètement déterminées par sa densité électronique $\rho(\mathbf{r})$.

L'énergie de l'état fondamental peut alors s'écrire :

$$E_0(\rho_0) = V_{ee}(\rho_0) + T(\rho_0) + V_{Ne}(\rho_0) \quad (4)$$

Le terme $T(\rho_0)$ représente l'énergie cinétique des électrons et $V_{Ne}(\rho_0)$ exprime l'interaction électrons-noyaux. Le potentiel $V_{ee}(\rho_0)$ représente l'interaction électron-électron.

Pour accéder à l'énergie de l'état fondamental, le principe variationnel (minimisation de l'énergie totale du système) peut être appliqué relativement à $\rho(r)$ tout comme il l'est pour la fonction d'onde dans le cadre des méthodes de type ab initio ou semi empirique.

3.3.2 Méthode de Kohn et Sham

Les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne donnent pas une procédure pour calculer l'énergie E_0 à partir de ρ_0 , ni comment déterminer ρ_0 sans déterminer, au préalable, la fonction d'onde. C'est Kohn et Sham, [14] en 1965, qui ont élaboré une méthode pratique pour trouver E_0 à partir de ρ_0 . Ils ont considéré un système fictif de référence, noté s , constitué par les n électrons non interagissants. Le système de référence est choisi de telle façon à avoir :

$$\rho_s(r) = \rho_0(r) \quad (5)$$

Etant donné que les électrons n'interagissent pas entre eux dans le système de référence, l'hamiltonien de système de référence s'écrit :

$$H_s = \sum_i \left[-\frac{1}{2\nabla_i^2} + V_s(r) \right] = \sum_i h_i^{KS} \quad (6)$$

avec: $h_i^{KS} = -\frac{1}{2\nabla_i^2} + V_s(r)$

Par conséquent, les équations de Kohn et Sham, pour l'électron i , peuvent s'écrire comme suit:

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (7)$$

θ_i^{KS} : orbitale de kohn et sham de l'électron i .



3.3.3. Terme d'échange corrélation :

Soit ΔT la différence de l'énergie cinétique entre le système réel (électrons interagissants) et le système fictif (électrons non-interagissants).

$$\Delta T = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (8)$$

$$\Delta V = V_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} d_{r_1} d_{r_2} \quad (9)$$

ΔV est la différence entre les vraies répulsions électron-électron et la répulsion coulombienne entre deux distributions de charge ponctuelle.

La fonctionnelle d'énergie d'échange- corrélation (E_{xc}) est définie comme suit :

$$E_{xc}[\rho] = \Delta \bar{v}[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (10)$$

— Le problème majeur pour les calculs DFT, selon le schéma de Kohn et Sham(KS), est de trouver une bonne approximation pour l'énergie échange-corrélation E_{xc} . Les orbitales de KS permettent également de calculer la cinétique du système de référence T_S . De cette manière, l'énergie E_0 peut s'écrire : —

$$E_0 = \frac{1}{2} \sum_k \int \phi_k(\vec{r}) \nabla^2 \phi_k(\vec{r}) d\vec{r} + \sum_i \int \frac{Z_i}{|\vec{R}_i - \vec{r}|} \rho(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\vec{r}) \rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' + E_{xc}[\rho] \quad (11)$$

Dans cette expression, le premier terme représente l'énergie cinétique du système fictif, souvent notés $T_S[\rho]$, le second est l'énergie d'attraction électrons-noyaux $V_{eN}(\rho)$, le troisième terme est l'énergie de répulsion coulombienne interélectronique classique $J(\rho)$ et, le dernier terme, l'énergie d'échange et de corrélation qui regroupe toutes les interactions électroniques non classiques :

$$E[\rho] = T_S[\rho] + V_{eN}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (12)$$

L'énergie du système étant donnée par l'expression (13), l'application du principe variationnel par rapport aux fonctions conduit aux équations de Kohn- Sham (KS) :

$$\left(\frac{1}{2} \Delta + \sum_i \frac{Z_i}{|\vec{R}_i - \vec{r}|} + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + V_{xc}[\rho] \right) \phi_k(\vec{r}) = \varepsilon_k \phi_k(\vec{r}) \quad (13)$$

Dans la mesure où le potentiel d'échange-corrélation $V_{xc}[\rho]$ dérivée fonctionnelle de $E_{xc}[\rho]$ est exact, la résolution de ces équations permet d'obtenir la densité électronique exacte et donc l'énergie exacte du système.

sera particulièrement pertinente lorsque l'on étudiera des radicaux évidemment, mais aussi des structures transitoires où des liaisons de valence seront proches de la dissociation.

b. Approximation du Gradient Généralisé (GGA)

La méthode du gradient généralisé améliore les deux précédentes LDA et LSDA en prenant en compte l'influence du gradient de densité électronique sur la fonctionnelle d'échange-corrélation.

La correction de cette approximation, plus au moins grossière, nécessite l'inclusion des gradients des densités des spin ρ^α, ρ^β [ρ^α, ρ^β]. L'énergie d'échange-corrélation, dans le cadre de l'approximation du gradient généralisé GGA (Generalized-gradient approximation), s'écrit alors :

$$E_{XC}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha(\mathbf{r}), \rho^\beta(\mathbf{r}), \nabla\rho^\alpha(\mathbf{r}), \nabla\rho^\beta(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (19)$$

f : est une fonction des densités de spin et de leurs gradients.

E_{XC}^{GGA} est divisée en deux contributions : échange et corrélation.

$$E_{XC}^{GGA} = E_X^{GGA} + E_C^{GGA} \quad (20)$$

Terme d'échange

En 1988, Becke [16] a utilisé le terme d'échange pour apporter une correction de l'approximation LSDA :

$$E_X^{B88} = E_X^{LSDA} - b \sum \int \frac{(\rho^\sigma)^{5/4} X_\sigma^2}{1 + 5b \frac{X_\sigma^2}{\sigma \sinh^{-1} X_\sigma}} d\mathbf{r} \quad (21)$$

D'où :

$$X_\sigma = \frac{\nabla\rho^\sigma}{(\rho^\sigma)^{3/4}} \quad (22)$$

$$\sinh^{-1} X = \lim [(x^2 + 1)^{1/2}] \quad (23)$$

$$E_X^{LSDA} = -\frac{3}{4} \left(\frac{6}{\pi}\right)^{1/3} \int [(\rho^\alpha)^{4/3} + (\rho^\beta)^{4/3}] d\mathbf{r} \quad (24)$$

Terme de corrélation

La fonctionnelle de l'énergie de corrélation $E_c[\rho]$, corrigé à l'aide de l'approximation GGA, est exprimée à l'aide de la formule de Lee-Yang-Parr [17] :

$$E_C^{GGA} = E_C^{LYP}$$

Les développements actuels incluent également un terme dépendant du laplacien de la densité. On parle alors de fonctionnelles méta-GGA [18,19].

c. Fonctionnelle hybrides

Afin d'améliorer encore les performances de la DFT, une troisième génération de fonctionnelle a été définie. Ces fonctionnelles comportent un certain pourcentage de l'énergie non local Hartree-Fock, par exemples pour les fonctionnelle B3LYP et B3PW91.

Expression générale :

$$E_{XC} = aE_X^{HF} + (1 - a)E_X^{LSDA} + bE_X^{GGA} + cE_C^{LSDA} + cE_C^{GAG} \quad (25)$$

La fonctionnelle hybride la plus utilisée est la B3LYP. "B" renvoie à Becke [20], "LYP" à la fonctionnelle de corrélation de Lee, Yang et Parr.[17], la fonctionnelle d'échange-corrélation E_{XC}^{B3LYP} combine la fonctionnelle d'échange exacte Hartree-Fock E_X^{HF} à deux autres fonctionnelle d'échange : la fonctionnelle locale 'standard' E_X^{LDA} et la fonctionnelle de correction de gradient ΔE_X^{B88} proposée par Becke (1988).

A ces trois termes s'ajoutent deux fonctionnelle de corrélation : la fonctionnelle de corrélation locale de Vosko E_C^{VWN} (Vosko1980) et celle proposée par Lee-Yang-parr E_C^{LYP} (Lee1988). L'expression finale de E_{XC}^{B3LYP} est donc :

$$E_{XC} = aE_X^{HF} + (1 - a)E_X^{LSDA} + bE_X^{GGA} + cE_C^{LSDA} + cE_C^{GAG} \quad (26)$$

Où : les coefficients $a_0 = 0.2$, $a_x = 0.72$ et $a_c = 0.81$ ont été proposée par Becke.

d. Fonctionnelles DFT-D

La DFT-D représente la théorie de la fonctionnelle de la densité avec des corrections de dispersion empiriques. [21-23]

Le schéma général de la DFT-D est :

$$E_{DFT-D} = E_{KS-DFT} + E_{Disp} \quad (27)$$

Il est considéré comme la somme de la partie KS-DFT et une correction de dispersion empirique atome-atome. La condition de correction de dispersion zéro de court e distance et le potentiel de Van der Waals par paire d'atomes corrigée asymptotiquement ont été utilisées avec une fonction atténuante (28).

$$f_{amp}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + \alpha \left(\frac{R_{ij}}{R_r}\right)^{-12}} \quad (28)$$

R_{ij} : distance interatomique (entre atome i et atome j).

Références Bibliographiques :

1. E. Schrödinger, Ann. Phys. Leipzig. 1926, 76, 361
2. Born, M. ; Oppenheimer, R. Ann. Phys. 1927, 84, 457.
3. D. R. Hartree, Proc. Camb. Phil. Soc. 1928, 24, 89.
4. V. Fock, Z. Physik., 1930, 61, 126
5. V. Eliet, Thèse de l'Université de Paris 11, 1996
6. J. C Slater, Phys. Rev. Rev.1930, 35, 210.
7. (a) L. H. Thomas, Proc. Camb. Phil. Soc. 1927, 23, 542. (b) E. Fermi, Z. Physik 1928, 48, 73.
8. C. Møller, M. S. Plesset, Phys. Rev. 1934, 46, 618.
9. J. A. Pople, R. Krishnan, H. B. Schlegel, J. S. Binkley, Int. J. Quant. Chem. 1978, 14, 545.
10. R. J. Bartlett, G. D. Purvis, Int. J. Quant. Chem. 14 (1978) 561-581.
11. (a) R. G. Parr and W. Yang «Density Functional Theory», Oxford University Press, 1989.
12. (a) P. A. M. Dirac, Proc. Roy. Soc. London 1928, A117, 610. (b) P. A. M. Dirac, Proc. Roy. Soc. London 1928, A118, 351.
13. P. Hohenberg and W. Kohn, Phys. Rev., 1964, 136, B846.
14. W. Khon and L. J. Sham, Phys. Rev., 1965, 140, A1133.
15. S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, Can. J. Phys. 1980, 58, 1200.
16. A.D. Becke, Phys. Rev. A 1988, 38, 3098.
17. C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, Phys. Rev. B, 1988, 37, 785.
18. Y. Zhao, N. E. Schultz, D. G. Truhlar, J. Chem. Phys.2005, 123, 161103.
19. Y. Zhao, N. E. Schultz, D. G. Truhlar, J. Chem. Theory Comput. 2006, 2, 364.
20. A. D. Becke, J. Chem. Phys. 1993, 98, 5648.
21. S. Grimme, J. Comput. Chem. 2006, 27, 1787.

22. S. Grimme, J. Comput. Chem. 2004, 25, 1463.

23. S. Grimme, J. Antony, J. Schwabe, T. Muck-Lichtenfeld, C. org. Biomol. Chem. 2007, 5, 741.



CHAPITRE II

Le noyau quinoléique

1. Généralités et réactivité

C'est un Composé organique aromatique hétérocyclique (pyridine + noyau benzénique) de formule chimique C_9H_7N , se présentant sous la forme d'un liquide incolore hygroscopique possédant une odeur forte.

Il ya plusieurs possibilités pour coller le cycle benzénique sur la pyridine. Si on colle le benzène sur les sites α et β on obtient la quinoléine. Si c'est sur les sites β et γ on obtient l'isoquinoléine. Et si c'est sur les sites N et α on obtient l'ion quinozilium schéma (1).

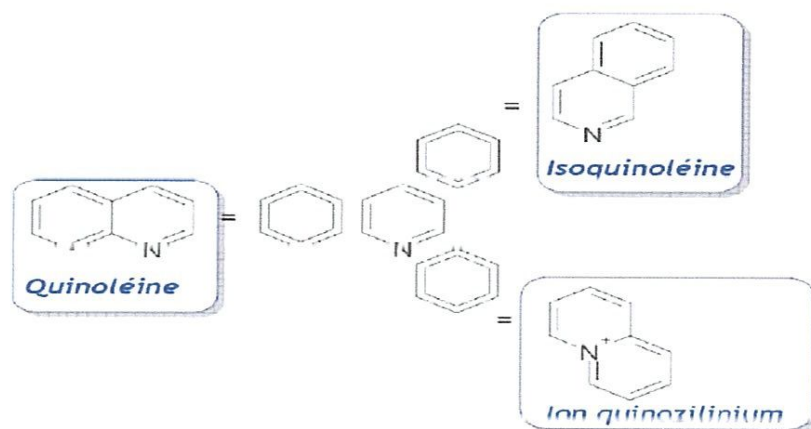


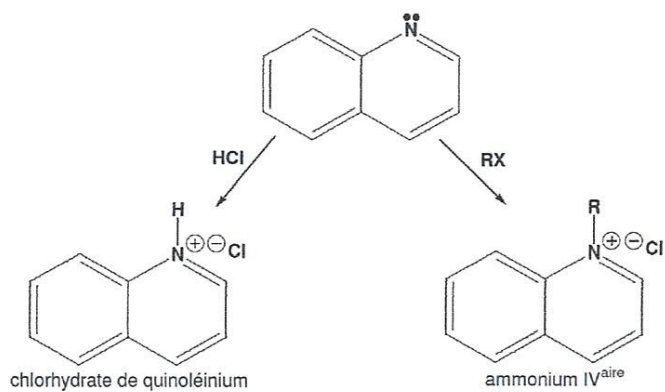
schéma 1 : les benzopyridines

Ces dérivés ont des réactivités comparables au naphthalène (N remplacé par un CH). Ce sont des hétérocycles stables donc peu sensibles à l'oxydation (même à chaud et en milieu acide). Il y a une protection du cycle grâce à l'azote qui se protonne (à chaud, il y a uniquement ouverture du cycle benzénique sur le côté et on ne touche pas à l'autre cycle).

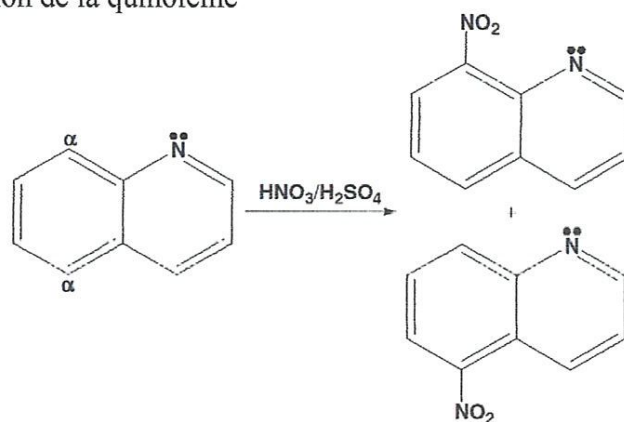
Comme pour la pyridine le doublet non liant de l'atome de l'azote n'intervient pas dans l'aromaticité. Ce qui donne les propriétés basique et nucléophiles.

Qu'es ce que l'on peut voir comme réactions?

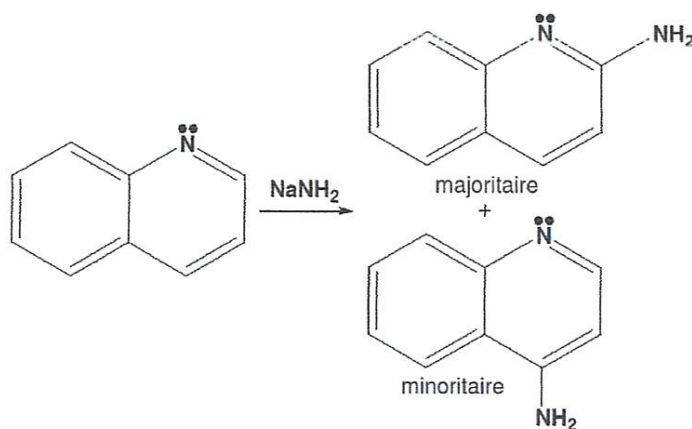
- alkylation de l'azote en présence d'un dérivé halogéné.
- acylation de l'azote en présence d'un chlorure d'acide



- SE_{AR} : nitration de la quinoléine



- bromation : l'électrophile se positionne en 5 et en 8.
- Les SN (substitutions nucléophiles : réactivité vis-à-vis des Nu au niveau de l'hétérocycle) elles sont plus faciles que les SE (substitutions électrophiles), et l'attaque du noyau comme la pyridine en position 2 et 4.



2. Préparation

En raison de l'intérêt pharmacologique des dérivés de cet hétérocycle, il existe un nombre considérable de méthodes de synthèse. Seules, les plus importantes sont rassemblées dans ce chapitre.

2.1.A partir d'arylamines et de composés 1,3-dicarbonyles

Les β -dicétones ou les aldéhydes β -cétoniques se condensent avec les arylamines, par chauffage à 100 °C, pour former des β -aminoenones. En présence d'acide fort, elles sont O-protomées ce qui permet une substitution électrophile du cycle aromatique avec production de quinoléines (schéma 2). La présence de substituant électro donneurs sur le cycle aromatique, en position *mé*ta, favorisent cette réaction. C'est la **synthèse de Combes**. [1]

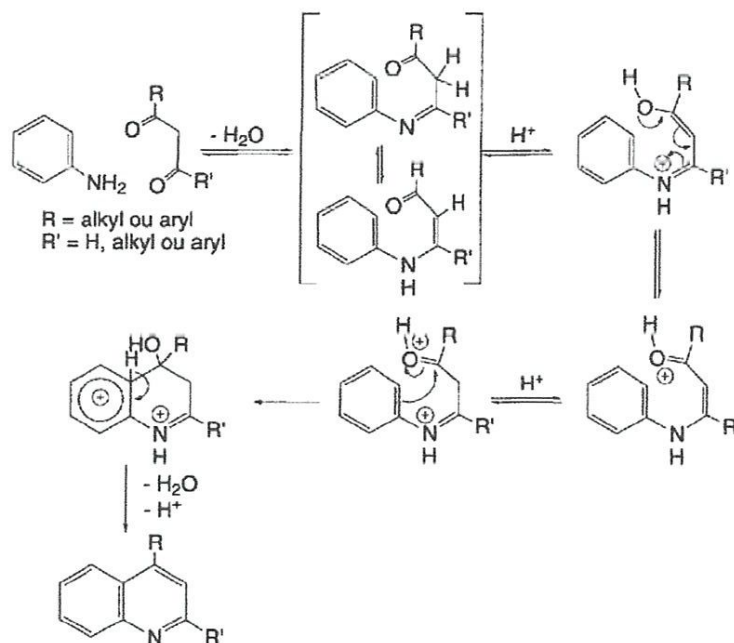


Schéma 2 : synthèse de Combes

À 25 °C, un β -arylaminoacrylate est le résultat de la condensation. Il est cyclisé en **4-quinolone**. C'est la **synthèse de Conrad-Limpach (c)**.

Au-dessus de 100 °C un β -acétanilide 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** (schéma 3) [2].

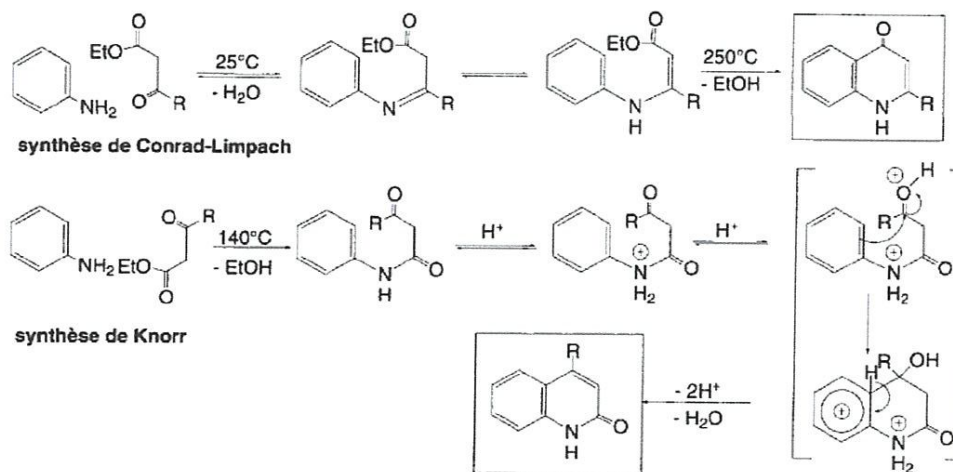


Schéma 3: synthèse de Conrad-Limpach et de Knorr

2.2. A partir d'arylamines et de composés carbonyles α,β -insaturés

Deux méthodes de synthèse des quinoléines utilisent les réactions entre une arylamine primaire (et pour quelques cas, des dérivés de la diphenylamine) et des aldéhydes ou cétones α,β insaturés : la **synthèse de Skraup**[3] et celle de **Doebner et von Miller** [4] diffèrent par l'emploi d'acroléine synthétisée *in situ*, pour la première, et de cétones ou aldéhydes α,β insaturés (autres que l'acroléine) pour la seconde.

La **synthèse de Skraup** (1880) consiste à faire réagir d'aniline, d'acide sulfurique, du glycérol et un oxydant doux à une température supérieure à 100°C . C'est une réaction qui peut devenir très violente.

Le glycérol, chauffé avec d'acide sulfurique à 100°C , se déshydrate en acroléine. En présence d'aniline, acroléine s'additionne sur aniline. Une 1,2 dihydroquinoléine est produite. Elle est très facilement oxydée et aromatisée en quinoléine par un oxydant doux comme le nitrobenzène, l'acide arsénique ou mieux encore le β -chloranile. On ajoute au milieu du sulfate ferreux ce qui rend la réaction moins violente. L'acroléine ne peut pas être utilisée directement dans cette réaction car elle se polymérise aussitôt en milieu fortement acide, ce qui explique sa préparation *in situ*.

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. L'intérêt de ces deux méthodes très proches est la possibilité de les utiliser avec de nombreuses anilines *ortho* et *para* substituées par des groupes aussi divers que alkyles, aryles, alcoxy ou aryloxy, aroles, carboxyles, sulfures, sulfones et sulfoxydes. Les quinoléines substituées en position 6 ou 8 en sont les résultats respectifs.

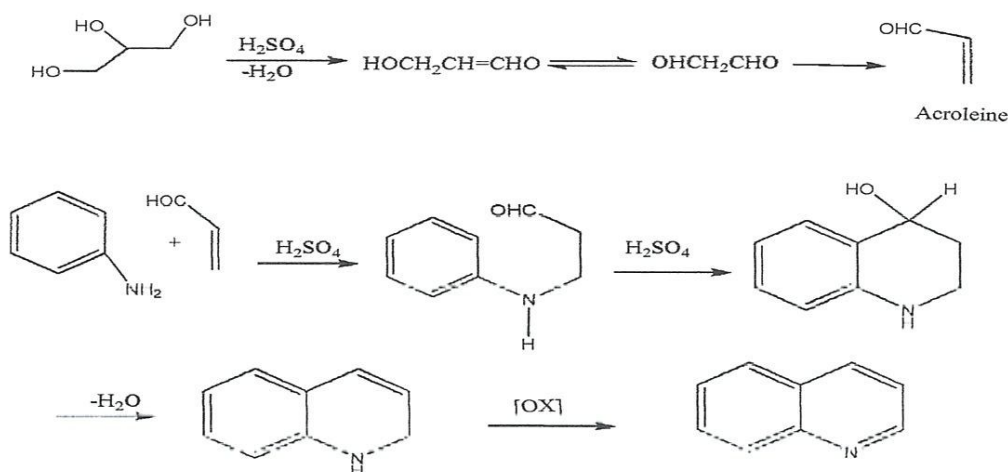


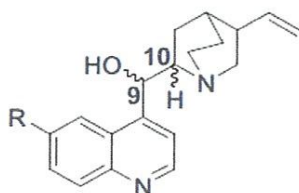
Schéma 4 : synthèse de Skraup

3. Intérêt biologique du noyau quinoléine

1. Propriétés antipaludiques

Les composés de la famille des quinoléines présentent des activités biologiques dans de nombreux domaines conduisant à leur large exploitation depuis le 19^{ème} siècle.

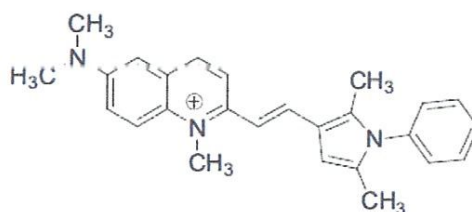
En 1820, une substance ayant un noyau quinoléine substitué par un hétérocycle quinuclidine fut isolée d'extraits d'écorce de Quinquina : la quinine. Ce composé fut le premier agent de traitement du paludisme et il est encore utilisé de nos jours (Quin forme®, Suréquipa®). On trouve également dans l'écorce du Quinquina, d'autres alcaloïdes dérivés du motif quinoléine-quinuclidique : la quinidine, la cinchonine et la cinchonamine, utilisés en association à la quinine dans le traitement curatif antipaludique (Quinimax®).



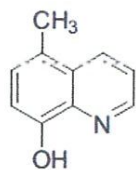
R = OCH₃ ; C9 (R)/C10 (S) : Quinine
 R = OCH₃ ; C9 (S)/C10 (R) : Quinidine
 R = H ; C9 (S)/C10 (R) : Cinchonine
 R = H ; C9 (R)/C10 (S) : Cinchonidine

2. Autres propriétés antiparasitaires

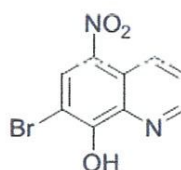
Certains composés porteurs d'un noyau quinoléine sont également efficaces vis-à-vis d'autres infections parasitaires. C'est le cas du partinium (Polanyi®) qui est utilisé pour traiter l'oxyurose, Le tiliquinol et le tilbroquinol permettent de soigner les infections intestinales.



Pyrvinium



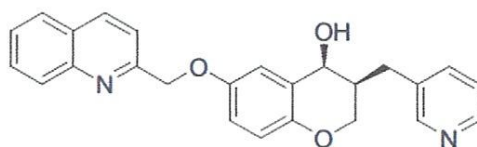
Tiliquinol



Tilbroquinol

3. Propriétés anti-inflammatoires

En 1995, Masamune [5] a synthétisé des quinoléines substituées en position 2 par un groupement chromanol. Il a montré que de tels composés pouvaient avoir une bonne activité inhibitrice *in vitro* sur les leucotriènes B₄ (LTB₄).

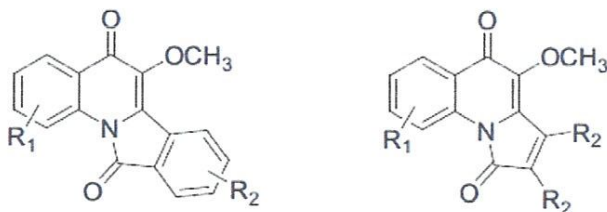


4. Propriétés anti-cholestérol

En 2001, trois équipes de recherche japonaises [6], ont décrit la synthèse d'arylquinoléines qui se sont avérés être des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, enzyme catalysant l'étape précoce de la biosynthèse du cholestérol, ayant un effet hypocholestérolémiant puissant.

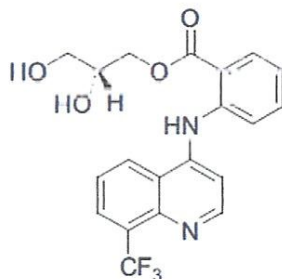
5. Propriétés anticancéreuses

Ohemeng, [7] en synthétisant des isoindolo[2,1-*a*]quinoléine-diones et des pyrolo[1,2-*a*]quinoléine-diones, a obtenu des composés à potentialités anticancéreuses de part leur potentiel d'inhibition des topo isomérases bloquant ainsi la réplication des cellules atteintes.



6. Propriétés antalgiques

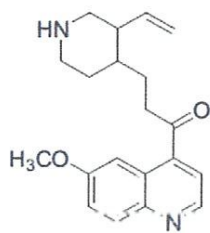
La floctafénine (Idarac[®]) est commercialisée comme antalgique de palier I dans le traitement symptomatique des douleurs légères à modérées.



Floctafénine

7-Propriétés vasodilatatrices

Le viquidil est utilisé dans de nombreux pays pour ses propriétés vasodilatatrices cérébrales. Il est indiqué dans la prise en charge de l'insuffisance circulatoire cérébrale et d'autres propriétés (antituberculeuses, vasodilatatrices, anti-arythmiques,...).



Viquidil

Références bibliographiques

1. A. Combes, *Bull.Soc. Chim. France*, **1988**, 49,89.
2. Z.D.M. Skraup, *Ber.*, **1880**, 13, 2089.
3. R. H. F. Mauske and Mulka “ The Skraup Synthesis of quinolins inorganic reaction” éd. R. Adam Wiley, New York, **1953**, Vol VII, 59.
4. O. Doebner, W. Von Miller, *Ber.* **1881**, 21, 523.
5. Masamune, H.; Breslow, R.; Cheng, J. B.; Conklyn, M. J.; Eggler, J. F.; Marfat, A.; Melvin, L. S.; Pillar, J. S.; Shirley, J. T.; Showell, H. J.; Tickner, J. E. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, 5, 887.
6. Suzuki, M.; Iwasaki, H.; Fujikawa, Y.; Kitahara, M.; Sakashita, M.; Sakoda, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 2727.
7. Sui, Z.; Altom, J.; Nguyen, V. N.; Fernandez, J.; Bernstein, J. I.; Hiliard, J. J.; Barrett, J. F.; Podlogar, B. L.; Ohemeng, K. A. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 735.



RESULTATS
&
DISCUSSION

INTRODUCTION

Etudier, au niveau théorique, une réaction chimique permet de prédire les propriétés chimiques des réactifs et des produits par les outils de la chimie quantique.

En effet, la modélisation moléculaire permet de comprendre et de prédire de manière fiable les chemins réactionnels, les produits qui se forment.

Le mémoire vise ainsi à comprendre à l'échelle moléculaire quelques propriétés de la quinoléine et ses dérivés à l'aide de la modélisation moléculaire en utilisant les outils de la mécanique quantique, plus précisément de la DFT (*DensityFunctionalTheory*).

Plusieurs réactions de synthèse de la quinoléine ont été décrites précédemment. Parmi lesquelles, nous avons choisi la réaction de Skraup dont la quinoléine est obtenue à partir de l'aniline et du glycérol.

1. Méthode de calcul:

Dans le présent travail nous avons appliqué la méthode DFT avec plusieurs bases (STO-3G,3-21G 6-31Gd,... 6-311+2d.2p.).

Pour étudier théoriquement la structure de quinoléine, les calculs sont réalisés par le logiciel Gaussian09 à l'aide de l'interface graphique Gauss viewer 05.

2. Méthodologie de travail :

L'étude de la réactivité entre deux molécules va se dérouler dans ce mémoire selon les phases suivantes :

1. Construction des réactifs et de la quinoléine
2. Etude théorique par DFT
3. Calcul des fréquences pour les espèces en question
4. Comparaison des résultats théoriques avec l'expérimentale

-Optimisation:

- ✓ optimisation de la quinoléine, Aniline, Glycérol a été réalisée par la méthode B3LYP avec plusieurs bases pour choisir l'énergie minimale.
- ✓ calcul de fréquence pour accéder aux propriétés thermodynamiques (ΔH , ΔG , ΔS), et aux spectres IR
- ✓ refaire le même travail en utilisant différentes fonctionnelles (LSDA, ...) avec la base (6-311G+(d,p).

2. Propriétés spectrales :

a- Bondes IR de l'aniline, glycérol et la quinoléine

Tableau .3 : fréquences IR de l'aniline, glycérol et la quinoléine

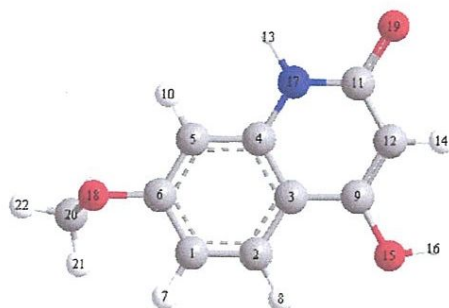
molécule	Attribution	IR théoriques cm^{-1}
aniline	C-N élongation	1296.11
	C=C aromatique	1663.23
	NH ₂ élongation	3174.88
Glycérol	C-O élongation	1064.88
	C-H élongation	3002.95
quinoléine	C-H déformation	829.53
	C=C aromatique	1535,354

Les bandes caractéristiques du produit obtenu sont :

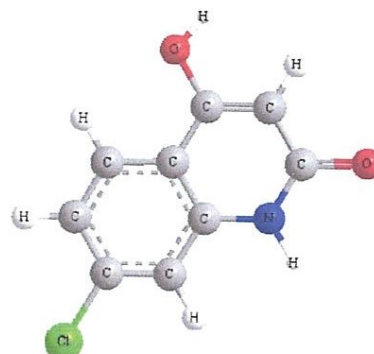
-N=C située à 3135.25 cm^{-1} , C=C à 1535.35 cm^{-1} et C-H aromatique qui apparue à 829.53 cm^{-1} .
 . tandis que principales fréquences de l'aniline sont : -NH₂ (3174.88 cm^{-1}), C=C (1529.20 cm^{-1}), C-H (571.97 cm^{-1}), C-N (1296.11 cm^{-1}), C=C du cycle aromatique (1663.23 cm^{-1}) et celles du glycérol sont: C-O (1064.88 cm^{-1}), C-H (3002.95 cm^{-1})

b- Bondes IR de quelques dérivées de la quinoléine

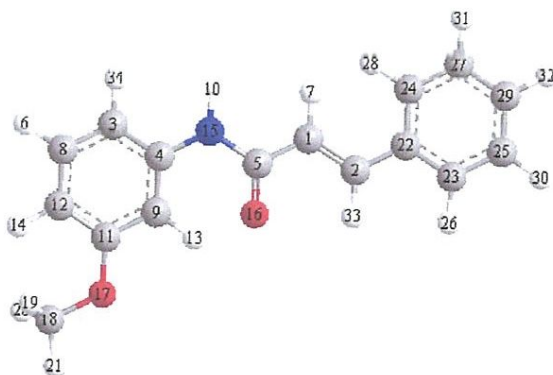
Les spectre IR théoriques de cinq dérivées de la quinoléine sont déterminés (figure 3) par le calcul des fréquences utilisant B3LYP 6-311G+(d, p) et comparés avec ceux expérimentaux.



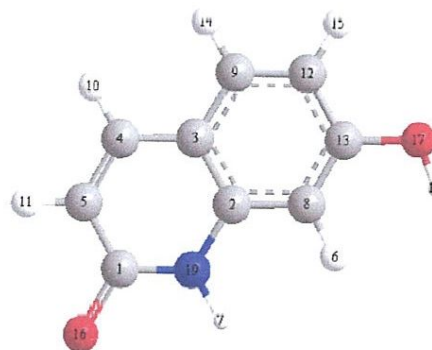
4-Hydroxy -7-methoxy quinolin-2-one



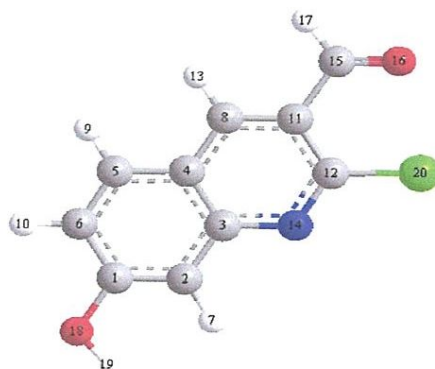
7-chloro-4-hydroxy quinolin-2-



3-methoxy cinnamanilide



7-hydroxy quinolin-2-one



2-chloro-3-formyl-7-hydroxy quinoléine

Figure.3 Structures de cinq dérivées de la quinoléine

Résultats & discussions

Tableau.4. Assignements des vibrations IR expérimentale et théoriques de quelques dérivées de la quinoléine

Les molécules	Attribution	experimental cm^{-1}	théoriques cm^{-1}
4-Hydroxy-7-methoxy quinoléine-2-one	Déformation CH_2	1463	1324.27
	C=O	1647	1673.10
	Elongation : CH_2 - CH_3	3082	3011.57
7-chloro-4-hydroxy quinolin-2-one	C-Cl	780	835.92
	C=O	1627	1740.48
	C-O	1250	1106.99
	OH	3385	3595.73
	N-H	3446	3821.33
	C=C	1458	1666.87
	C-N	1026	1106.99
3-methoxy cinnamamide	C-O	1210	1203.73
	C-H déformation	750	731.78
	C=O	1662	1734.45
	N-H	3300	3073.56
	C=C	1450	1659.86
7-hydroxy quinolin-2-one	C-N	1224	1211.21
	C=O	1656	1740.69
	OH	3566	3588.67
	C=C	1475	1663.11
2-chloro-3-formyl-7-hydroxy quinoléine	C-O	1203	1182.72
	C-N	1234	1060.67
	C=O	1685	1781.92
	Déformation C-H	1456	1387.06
	Elongation C-H	3081	2864.67
	C=C	1622	1628.47

Résultats & discussions

D'après le tableau ci-dessus les structures des cinq dérivés sont données par les bandes caractéristiques : NH à $3300-3446\text{cm}^{-1}$, OH à $3385-3566\text{cm}^{-1}$, C-O à $1203-1250\text{cm}^{-1}$, C=O à $1627-1685\text{cm}^{-1}$, C=C $1450-1622\text{cm}^{-1}$

Tandis que chacun est caractérisé par quelques bandes spécifiques selon sa structure. Le 7-chloro-4-hydroxy quinolin-2-one est identifié par la bande C-Cl situé à 780cm^{-1} .

La plupart des valeurs de vibration théoriques sont proches des valeurs expérimentales.



CONCLUSION

Conclusion

Conclusion

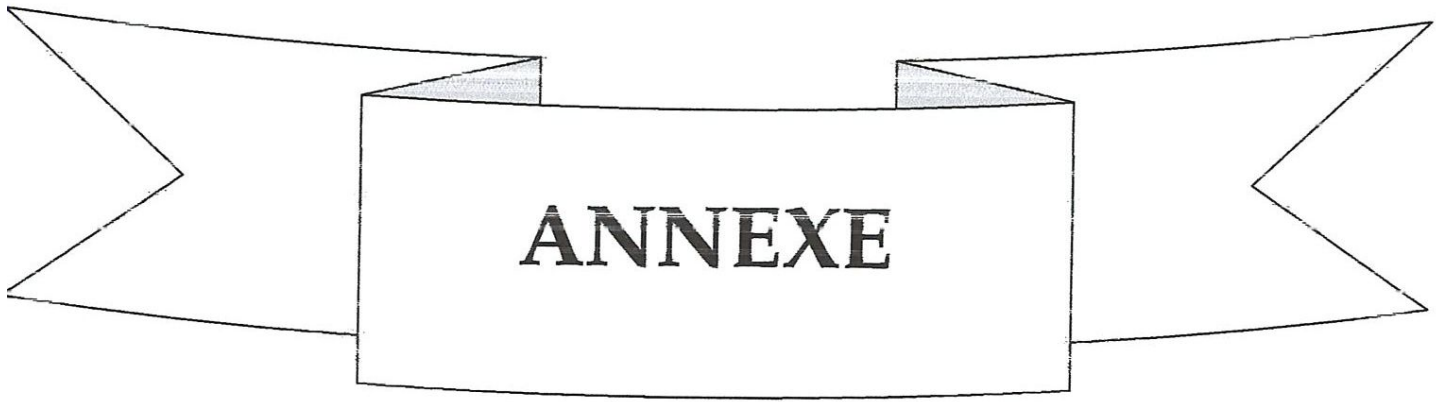
Dans ce travail nous avons étudié la synthèse de la quinoléine par la réaction de Skraup à l'aide de la modélisation moléculaire utilisant des outils de la mécanique quantique, plus précisément de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

Nous sommes concentré sur la théorie de la fonctionnelle de densité DFT qui constitue la méthode de choix dans les calculs quantiques de la structure électronique de la matière en raison de l'excellent rapport cout-performance.

Les résultats montrent que les propriétés thermodynamiques des réactifs et de la quinoléine obtenue par les différentes fonctionnelles sont en faveur d'une réaction endergonique et endothermique.

Concernant les propriétés spectrales, les spectres théoriques obtenus par la méthode B3LYP présentent des fréquences de vibration très proches de celles expérimentales.

Cette étude ne représente qu'un début, elle doit être suivie d'un travail plus approfondi pour prédire le chemin réactionnel et mieux comprendre le mécanisme réactionnel.

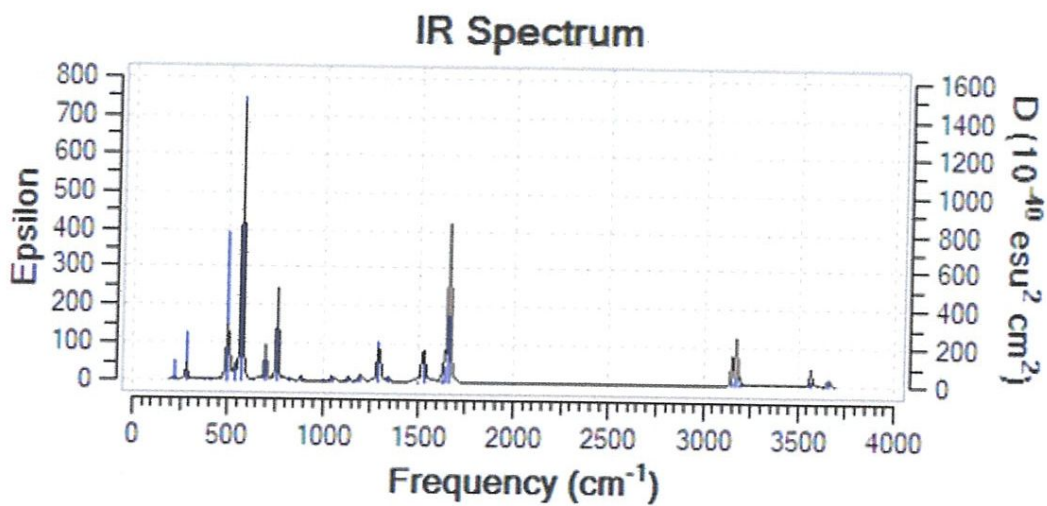


ANNEXE

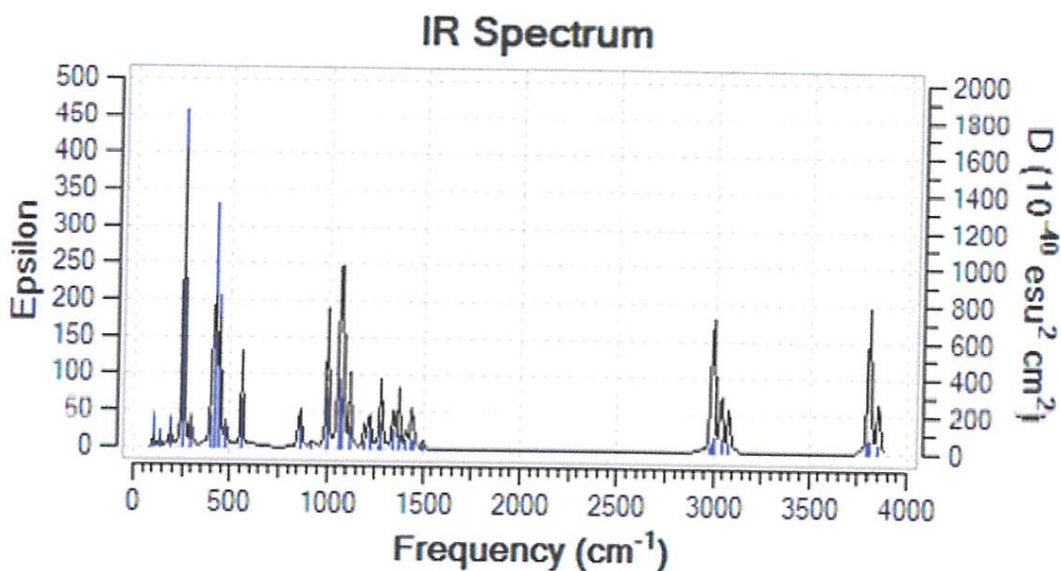
Annexe

Tableau .1. Calcul des énergies avec B3LYP à différentes bases

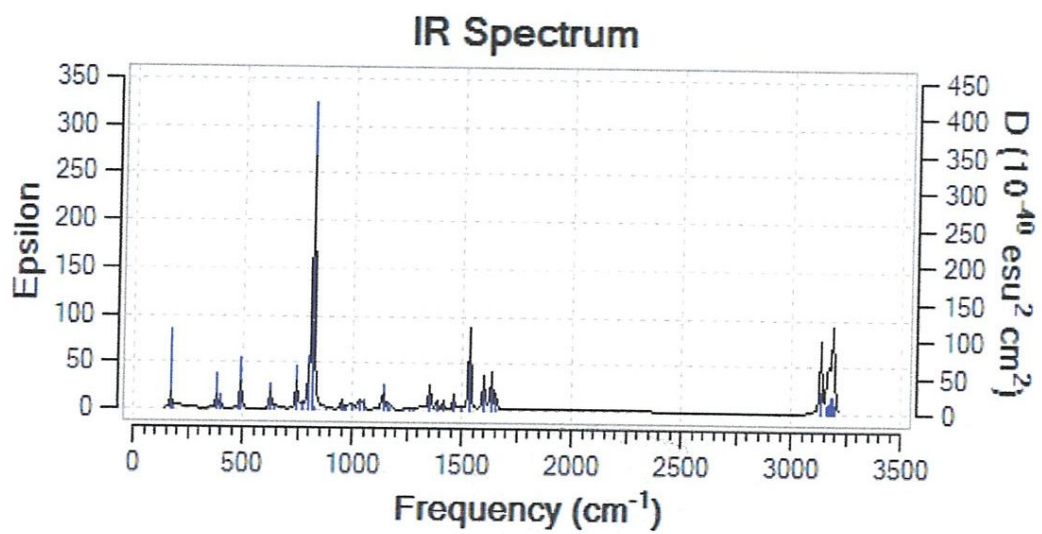
Base	Aniline U.a	Glycérol U.a	Quinoléine U.a
STO-3G	-284.02771462	-340.17810509	-396.95146277
3-21G	-286.02407243	-342.87275818	-399.71317413
3-21G(d)	-286.0314607	-342.86544028	-399.71317413
6-31G(d)	-287.59269951	-342.76378269	-401.93079452
6-31G+(d)	-287.61612972	-344.79057147	-401.94583494
6-31G+(d,p)	-287.60176070	-344.81308444	-401.95665207
6-31G +(2d,2p)	-287.62894514	-344.82764514	-401.96475350
6-31G++(d,p)	-287.63113108	-344.81343887	-401.95674291
6-311G +(d,p)	-28768762663	-344.90112641	-402.03103895
6-311G(d)	-287.65771056	-344.85937645	-402.01366400
6-311G+ (d)	-287.67237666	-344.6931606	-401.84311941
6-311 G ++(d,p)	-287.68007022	-344.90137281	-402.02574871
6-311G+(2d- 2p)	-287.69912069	-344.90851376	-402.05780891



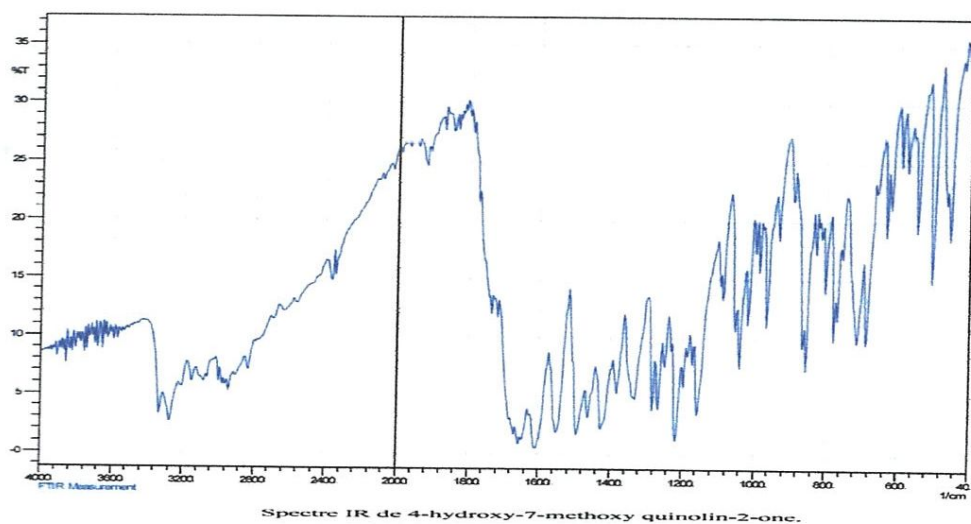
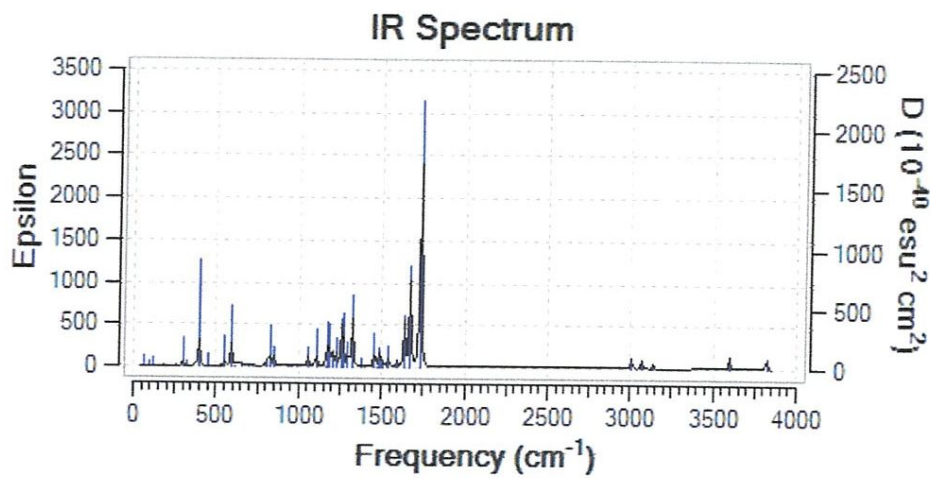
Spectre IR d'aniline par B3LYP/(6-311 G+ (d, p))



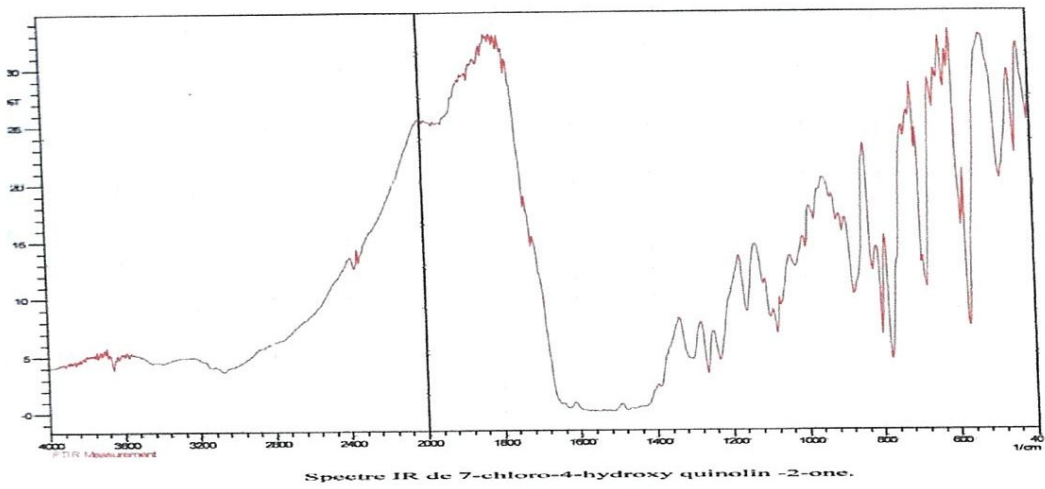
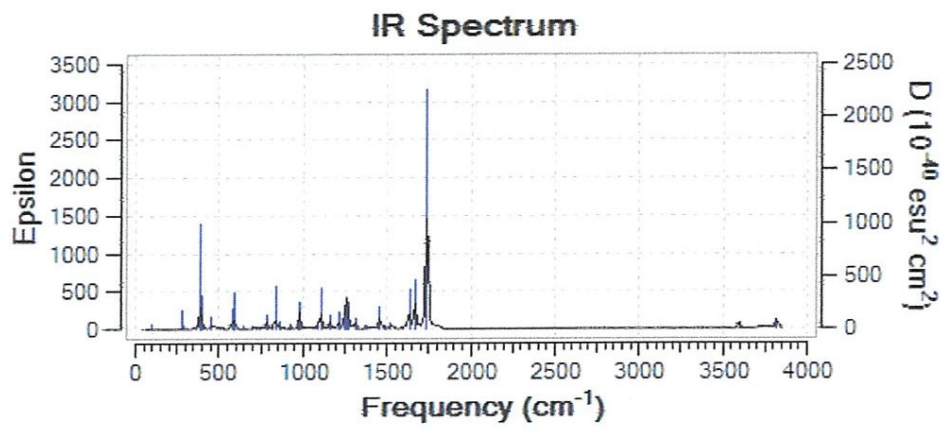
Spectre IR Glycérol par B3LYP/(6-311 G+ (d, p))



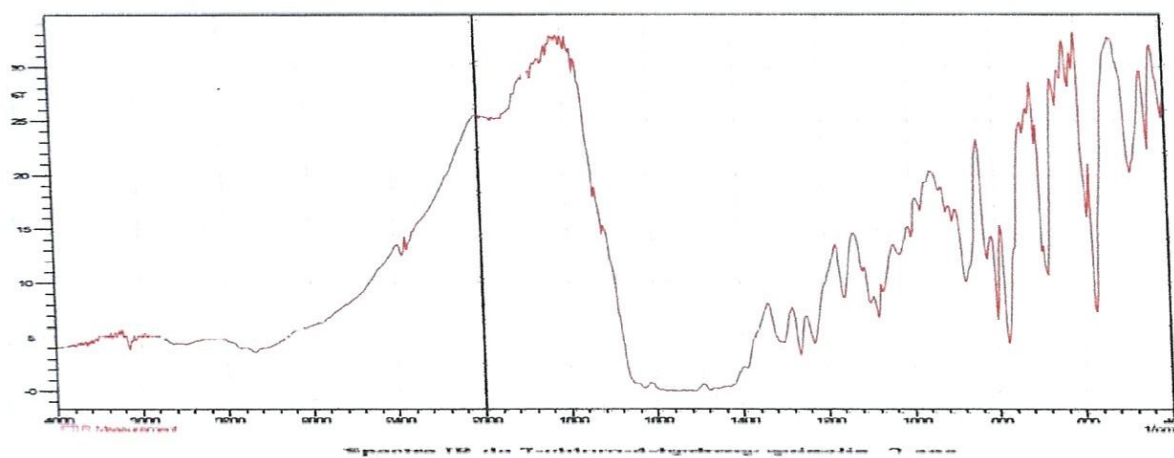
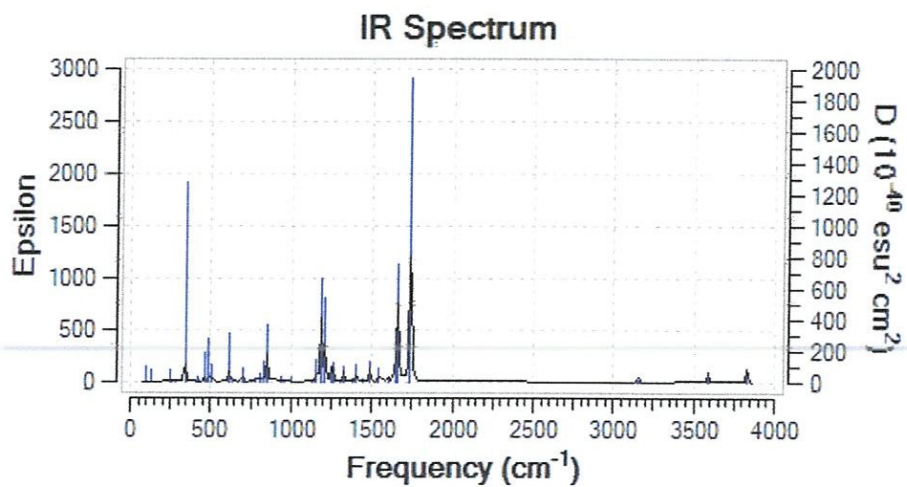
Spectre IR de quinoléine par B3LYP/(6-311 G+ (d, p))



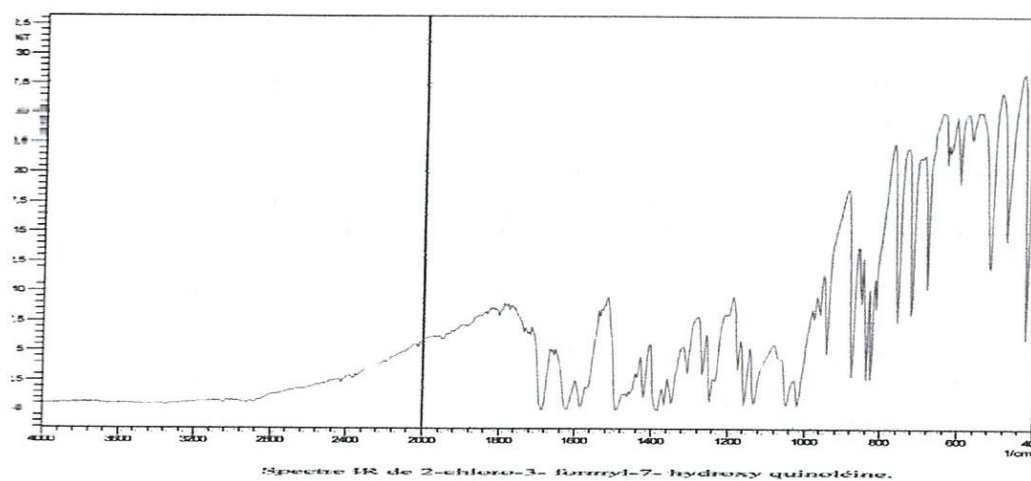
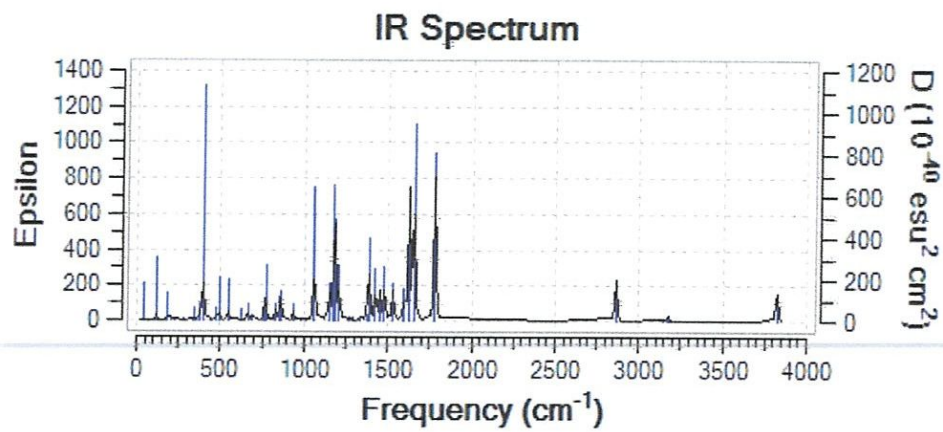
Spectre IR theorique et expeementale de 4-Hydrox-7-methoxy quinoléine-2-one



Spectre IR thoirique et exeperimentale 7-chloro-4-hydroxy quinolin-2-one



SpectreIR theorique et exeprementale 7-hydroxy quinolin-2-one



Spectre IR 2-chloro-3-formyl-7-hydroxy quinoléine