



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



Université de Tissemsilt

Faculté de Sciences et de la technologie

Département de science et de la technologie

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme

De master académique

Filière : **Industrie pétrochimie**

Spécialité : **Génie du raffinage**

Présenté par :

BOUCHERIT Achouak Tahani

Thème

**Synthèse et caractérisation de molécules pharmacologiques
à partir de dérivés pétroliers « cyclohexanone »**

Membre de jury

Dr MAHROUG Hanane	Présidente	M.C.B.	Univ-Tissemsilt
Dr LADEG Sofiane	Examineur	M.A.A.	Univ-Tissemsilt
Dr CHELALLI	Examineur	M.A.A.	Univ-Tissemsilt
Dr BOUKANOUN Meriem	Encadrante	M.A.A.	Univ-Tissemsilt

Année universitaire -2021/2022

Remerciements

Je remercie en premier lieu, Dieu le tout-puissant qui m'a aidé et m'a donné la patience et la volonté durant ces longues années d'étude et la force d'accomplir ce modeste travail.

*Je tiens aussi à remercier vivement et particulièrement ma directrice de travaux, Madame **BOUKANOUN Meriem Karima** pour la confiance qu'elle m'a accordée en me proposant cette étude et aussi d'avoir accepté de la diriger. Je la remercie également pour m'avoir patiemment guidée, et me faire profiter de sa grande expérience, avec abnégation et professionnalisme, aussi pour ses conseils, ses orientations et ses précieux encouragements qu'elle m'a apportés au cours de la réalisation de ce travail, ainsi que pour sa gentillesse.*

*Ainsi tous mes remerciements pour monsieur **CHAKER Yacine** pour sa précieuse aide pour la réalisation des spectres infrarouge.*

Mes vifs remerciements vont également aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer ce modeste travail

Je remercie aussi les enseignantes et les enseignants du département de science et de technologie

Et enfin, mes profonds remerciements à ma famille et mes amis pour leur soutien permanent

Dédicace

Je dédie mon humble travail

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde pour moi, à toi **mon père Mouhamed**, merci pour tout ce que tu as fait et tu fais pour moi, et merci pour m'avoir aidé à réaliser ce travail. Je t'aime tellement.*

*A la lumière de mes jours, ma source d'inspiration, de tendresse et d'amour, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; **maman Kheira** que j'adore merci d'être toujours là à mes côtés, et merci pour tous tes sacrifices et tes prières, que dieu te garde pour moi.*

*À ma chère sœur : l'adorable **Nour El Iman, Anayis et Afnane**.*

A la mémoire de mes grands-parents maternels

*A toute ma grande famille et mes chères amies **Chahinaz et Iman***

A tous ceux que j'aime et qui m'aiment

Sommaire

Remerciement.....	I
Dédicace.....	II
Liste des figures	III
Liste des abréviations	VI
Introduction Générale	01
Chapitre I généralité sur le pétrole	
1-Introduction	02
2-Aperçue historique	02
2-2Composition du pétrole	03
2-2-Les principales familles d'hydrocarbures.....	03
I-2-2 Hydrocarbures aliphatiques	03
I-2-3 Hydrocarbures cycliques:.....	03
I-2-4 Les hydrocarbures mixtes	05
I-3 Les différents composés contenus dans le brut	05
I-3-1 Composés sulfurés	05
I-3-2 Composés azotés	06
I-3-3 Les composés oxygénés	06
I-3-4 Composés métalliques.....	06
I-4 Caractéristiques du pétrole brut	07
I-4-1 Caractéristique physico-chimique du pétrole brut.....	07
I-5 L'exploitation pétrolière.....	08
I-5-1 La découverte du champ.....	08
I-5-2 L'évaluation du champ	08
I-5-3 La production du champ.....	08
I-6 Généralité sur le raffinage	09
I-6-1 Le raffinage dans le monde	09
I-6-2Le raffinage en Algérie	10
I-7 Principe du raffinage	11
I-8 Les procédés de séparation	11
I-8-1 La distillation atmosphérique.....	11
I-8-2 La distillation sous vide	12
I-9 Les procédés de transformation	13

I-9-1 Reformage catalytique	13
I-9-2 Isomérisation	13
I-9-3 Alkylation	14
I-10 Les procédés de conversion	14
I-10-1Cokéfaction	14
I-10-2 Craquage catalytique.....	14
I-10-3 Vaporeformage.....	15
I-11 Les procédés de finition	15
I-11-1 Hydrotraitement	15
I-11-2 Les procédés d'adoucissement	15
I-12 Les procédés d'obtention de cyclohexanone et cyclohexanol.....	16
I-12-1 Procédés industriel	16
Références bibliographie chapitre I.....	18

Chapitre II

Propriété chimique, méthode de synthèse et potentiel biologique des dérivés de quinazoline et de quinazolinone

II- Introduction	19
II-1 Les médicaments disponible sur les marchés	20
II-3 historique.....	21
II-4Propriétés chimique de la quinazoline.....	22
II-4-1 Hydrolyse,oxydation et réduction	22
II-4-2 Réaction de substitution nucléophile et électrophile.....	23
II-4-3 Réaction de substitution électrophile de la quinazoline.....	23
II-5 Méthode de synthèse des dérivés de la quinazoline et de la quinazolinone (benzylidène urée)	25
II-5-1 À partir de l'acideanthranillique et urée.....	25
II-5-2 À partir d'Acide o-uréidobenzoïque.....	25
II-5-3 À partir de l'acide 2-azido-4-chlorobenzoïque	26
II-6 Importance biologique des dérivés de la quinazoline.....	26
II-6-1 Quinazoline comme activité anticancéreuse.....	27
II-6-2 Activité antibactérienne des quinazolinones.....	28
II-6-3 Activité antituberculeuse.....	29
II-7 Conclusion	31

Référence bibliographique chapitre II.....	32
Chapitre III	
(partie expérimentale)	
III-1Appareillage	38
III-1-1Spectroscopie	38
III-1-1 a)Infrarouge.....	38
III-1-1 b) Résonance magnétique nucléaire RMN.....	39
III-1-2-Montage expérimentaleutilisé.....	39
III-1-3Présentation du banc de kofler.....	39
III-1-4La lampe UV.	41
III-1-5Plaque CCM.	41
III-2Produits de départ	42
III-3Mode opératoire	43
III-4 Interprétation des résultats.....	43
III-5Discussion du mécanisme	46
III-6 Spectre RMN H¹ et IR des analogues synthésés	47
Conclusion Générale	51
Résumé	52

Listes des figures :

Figure I-1 : la distillation atmosferique.....	11
Figure I-2 : distilation sous vide.....	12
Figure1 : Composés de quinazoline et de quinazolinone et leurs utilisations	20
Figure2 : Le premier dérivé de quinazoline.....	21
Figure3 :Oxydation.....	22
Figure4 :Réduction.....	22
Figure5 : Réactions de substitution nucléophile et électrophile	23
Figure6 : Réaction de substitution électrophile de la quinazoline	24
Figure7 : Réaction d'alkylation	24
Figure8 :Réaction d'addition (à partir de l'acide anthranilique et urée).....	25
Figure9 :Réaction d'addition (à partir de Acide o-uréidobenzoïque).....	25
Figure10 :Réaction d'addition (àpartir de l'acide 2-azido-4-chlorobenzoïque)....	26
Figure11 :Quinazolinones comme activité anticancéreuse	27
Figure12 :Quinazolinones comme activité anticancéreuse(série de dérivés phényl N-quinazoline).....	27
Figure13 :Quinazolinones comme activité anticancéreuse (série de quelques dérivés 4,6-disubstitués-(diphénylamino)quinazoline (8a-b).....	28
Figure14 :Activité antibactérienne des quinazolinones.....	28
Figure15 :Activité antibactérienne des quinazolinones (activité comparative).....	29
Figure16 :Activité antituberculeuse	29
Figure 17 : Le mécanisme.....	47
Figure 18 : Spectre IR dibenzylidenecyclohexanone (2).....	48
Figure 19 : Spectre RMN ¹ H phenylquinazoline thione(3).....	48
Figure 20 : Spectre IR phenylquinazoline thione (3).....	49
Figure 21 : Spectre RMN ¹ H <u>thiazoloquinazolinone</u> (4).....	49
Figure 22 : Spectre IR tiazoloquinazolinone (4).....	50
Figure 23 : Comparison des spectres IR.....	50

Liste des abréviations :

BTX : Benzène, Toluène, Xylène

CCM : Chromatographie sur couche mince

D: Double

EGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate

HDS : Hydrodésulfuration

Hz : HERTZ

IR : Infrarouge

m : multiplet.

PONA : Paraffine, oléfine, naphène et aromatique

P.T.E : Plomb-tétraéthyle

SPECT: Single photon emission computed tomography

q : quadruplet

qt :quintuplet

RMN : Résonance magnétique nucléaire

S : Singulet

SL :Singulet large

TB : Tuberculose

TMS :Tétraméthylsilane

T : Triplet

s :sex-tuplet

Introduction générale

Introduction générale

Introduction générale :

Dans le cadre de recherche de nouvelles approches thérapeutiques capables de stopper et guérir de nombreuses maladies, nous nous sommes penchés sur le développement de nouvelles molécules à intérêts biologiques comportant un groupe quinazoline et quinazolinone. Ces molécules seraient susceptibles de traiter plusieurs formes de pathologies telles que le cancer, les maladies inflammatoires, l'Alzheimer, la malaria et la tuberculose...

Notre objectif est donc de synthétiser des analogues à caractères pharmacologiques à partir de dérivés pétroliers. Notre choix s'est porté sur le cyclohexanone comme précurseur pour développer une suite de stratégie qui va permettre d'obtenir des dérivés de la quinazolinone avec de bons rendements. Cette méthode consiste à condenser le cyclohexanone sur le benzaldéhyde, le produit obtenu est ensuite engagé dans une cyclisation avec la thio-urée pour subir une cyclo-addition inter moléculaire avec l'acide chlor-acétique afin de donner les analogues désirés. Les résultats obtenus ont été confirmés par spectroscopies infrarouge (IR) et résonance magnétique nucléaire (RMN).

Notre mémoire comporte trois chapitres :

Chapitre I : Rappel bibliographique sur le raffinage et les procédés utilisés pour obtenir le cyclohexanone la molécule de départ.

Chapitre II : Rappel bibliographique sur la synthèse des quinazolines et quinazolinone nos molécules « targets », suivie d'un rappel de leurs intérêts pharmacologique et biologique, afin de montrer l'utilité de la molécule synthétisé.

Chapitre III : Partie expérimentale, stratégie de synthèse de la quinazolinone et interprétation des résultats.

Enfin nous finirons notre mémoire par une conclusion et des perspectives

Chapitre I

Généralité sur le pétrole

I.Introduction :

Le pétrole est un combustible fossile utilisé notamment dans les industries du transport et de la pétrochimie. Il a été découvert en Pennsylvanie au milieu du XIXe siècle sous forme d'huile minérale, produite par la décomposition de composés organiques carbonés sédimentaires. Une fois extrait des gisements souterrains, le pétrole brut est transporté par pipelines puis raffiné ou converti. Le pétrole est la première source d'énergie pour l'homme : en 2005, la production mondiale de pétrole a atteint 84 millions de barils par jour.[1]

I.1 Aperçue historique :

Le 27 août 1859, l'Américain Edwin L. Drake foras pour la première fois à une profondeur d'environ 20 mètres à Titusville, en Pennsylvanie. Il s'est inspiré de la technique de forage des puits de sel. Lors du creusement du sol, un foret robuste est suspendu à l'extrémité du câble, transmettant le mouvement alternatif créé par le pendule d'un sol à l'autre. Dans la ville, le pétrole près de la surface a été utilisé à des fins médicales par Pennsylvania Rock Oil, dans laquelle Drake, un conducteur de train du Connecticut, détient une participation.[1]

Drake ne réussit pourtant pas à breveter sa technique de forage alors que de nombreuses villes de l'État connaissent une expansion considérable, le pétrole supplantant très vite l'huile de baleine comme combustible pour l'éclairage. Le pétrole était certes connu depuis l'Antiquité, mais c'est la découverte de Drake qui marque le début de son exploitation industrielle. C'est également à Titusville que la première raffinerie des États-Unis voit le jour.[1]

C'est en janvier 1956 que le pétrole a été découvert pour la première fois au Sahara, à Edjeleh, dans la région d'In Amenas, Fort Polignac à l'époque. La découverte du plus grand champ pétrolier algérien, Hassi Messaoud est intervenue en juin de la même année. auparavant, en 1954, a eu lieu la première découverte d'hydrocarbures; il s'agissait d'une grosse accumulation de gaz qui a été trouvée à Djebel Berga, au sud d'In Salah. C'était là le premier grand gisement de gaz algérien dont les réserves étaient estimées à 100 milliards de mètres cubes, qui n'ont pu être exploitées par manque de débouché commercial.[1]

I.2 Composition du pétrole :

Pétrole brut, aussi appelé hydrocarbures, selon cette nomenclature on distingue les mots hydrogène et carbone, qui sont les constituants de base de tous les pétroles bruts ; ils ont une teneur en carbone de (83%-87%) et une teneur en hydrogène de (11 %-14 %). Ces deux éléments forment trois grandes familles d'hydrocarbures qui sont[2]

- a) Hydrocarbures Aliphatiques
- b) Hydrocarbures Cycliques
- c) Les hydrocarbures mixtes.

Mais, on trouve aussi d'autres éléments qui le compose, qui sont plus au moins nocifs dans le traitement de brut ou lors de l'utilisation des fractions pétrolières finies. Ces éléments sont : l'oxygène, le soufre, et l'azote (au total jusqu'à 6% ÷ 7%) sous forme de composés.

Aussi, on a pu détecter par l'analyse des cendres du pétrole la présence d'autres composés tels Cl, I, P, As, Si, Na, Fer...[2]

I-2-1- Les principales familles d'hydrocarbures

Compte tenu de la tétravalence de l'atome de carbone et de la monovalence de l'atome d'hydrogénées différentes possibilités de combinaison de ces atomes peuvent se classer selon deux règlesgénérales : addition des atomes de carbone en chaînes ou en cycles avec saturation ou non entre les atomes de carbone .[3]

I-2-2 Hydrocarburesaliphatiques :

Il s'agit d'hydrocarbures paraffiniques, d'oléfines et d'acétylèneà chaîne ouverte.

Saturés : Paraffinique de formule générale C_nH_{2n+2} ce sont les alcanes qui sont soit à structure normale, soit ramifiée (isoméries). Les pétroles paraffinés contiennent environ 50% de paraffine.[3]

Non saturés:

Ils sont formés pendant le traitement du pétrole par les procédés de craquage thermique ou thermo catalytique. Ces non saturés sont appelés les oléfines dont la formule générale est C_nH_{2n} pour les alcènes et C_nH_{2n-2} pour les alcynes.[3]

I-2-3 Hydrocarbures cycliques:

Il est possible de réaliser le cycle ou le noyau avec n'importe quel nombre d'atomes de carbone mais le cycle à six carbones est le plus fréquent car il correspond à l'angle normal de raccordement de 109° des atomes de carbone. Na isolé cependant des cycles à 3,4,5,7et 8 atomes de carbone surtout dans les séries cycliques saturées .De plus, deux ou plusieurs cycles peuvent se condenser entre eux pour donner des hydrocarbures polycycliques.

Généralement le cycle comprend 05 ou 06 atomes de carbone.[3]

*** Saturés :**

Sont-les hydrocarbures naphténiques ayant la formule C_nH_{2n}

Ex : C_6H_{12} ou C_5H_{10}

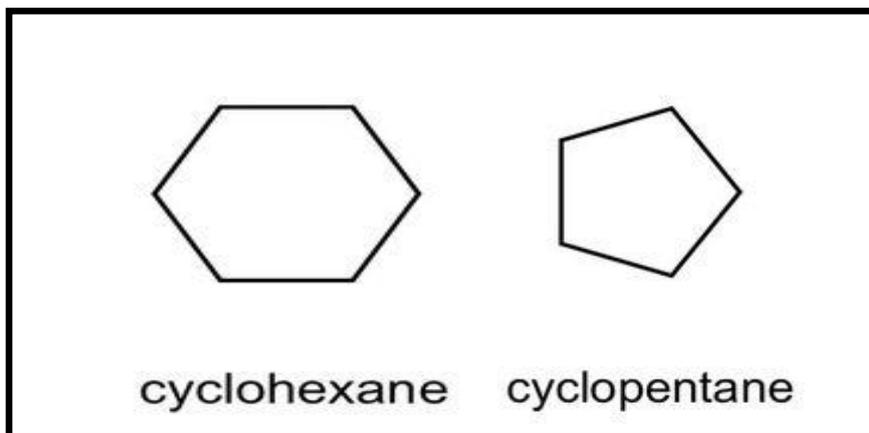


Figure Hydrocarbures cycliques saturés

Ils sont divisés en naphténiques monocyclique, bicyclique et polycyclique.

Non saturés :

Ces sont les aromatiques dont la formule chimique est C_nH_{2n-6} .

En ne considérant que le cycle à six atomes de carbone la non saturation pourra se présenter que sous trois formes : simple, double ou triple car dans ce noyau deux double liaisons consécutives sont impossibles :[3]

1 double liaison : cyclooléfinique tels que le cyclohexène ;

2 double liaisons : cyclodioléfiniques tels que le cyclohexadiène ;

3 doubles liaisons : benzénique ou aromatique

Cette dernière structure non saturée cyclique correspond à une forme stable de la molécule : aussi est-elle beaucoup plus fréquente que les deux précédentes. La chimie du benzène, extrait de la houille, est très ancienne. Les carbures benzéniques se trouvent dans les pétroles bruts en proportions variables : les bruts de Boméo et Sumatra ont une nature aromatique très prononcée. Par ailleurs certains catalyseurs tels que ceux utilisés en réformation catalytique permettent d'obtenir ces formes benzéniques intéressantes pour leur propriété indétonante.[4]

En outre, plusieurs cycles peuvent se condenser et donner des molécules lourdes et compactes qui sont recherchées dans les industries des parfums des colorants et pharmaceutiques.

Ex : le benzène C_6H_6

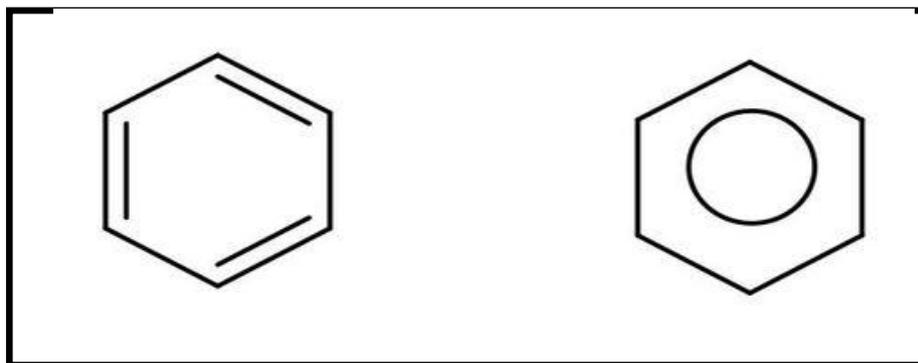


Figure Hydrocarbures cycliques non saturés

Les aromatiques se présentent dans le pétrole sous forme de BTX (Benzène, Toluène, Xylène), naphthalène, anthracène, pyrène, etc...

I-2-4 Les hydrocarbures mixtes :

Les deux familles précédentes peuvent être qualifiées de race pure. L'union des hydrocarbures cycliques et aliphatiques donne des molécules mixtes (cycle+chaîne). Les propriétés de ces molécules mixtes sont en fonction de l'importance du cycle ou des chaînes dans la structure.

Remarque : La composition chimique du pétrole brut est donnée par la teneur en paraffine, oléfine, naphène et en aromatique dite le PONA de la fraction pétrolière. [7]

I-3 Les différents composés contenus dans le brut

I-3-1 Composés sulfurés

Tous les pétroles contiennent du soufre Pratiquement. La teneur de ce dernier augmente avec l'augmentation de la température d'ébullition de la fraction pétrolière. Ces composés sulfurés sont divisés en 03 groupes

* **Le premier groupe :** comprend H_2S et $R-SH$ (mercaptans) qui ont des propriétés acides, corrosive et odeur désagréable.

***Le deuxième groupe :** renferme les sulfures $R-S-R'$ et disulfures $R-S-S-R'$ qui sont neutres à froid et instables à une température élevée entre 130 à 160°C pour donner les mercaptans et H_2S .

***Le troisième groupe :** renferme les composés hétérocycliques, à savoir thiophène (1) et thiophène (2), instables à température élevée de l'ordre de 500 à 600°C pour donner les mercaptans et H_2S . [7]

Les composés sulfurés sont indésirables, par ce qu'ils diminuent le nombre d'octane de l'essence, en agissant sur l'efficacité de l'action des additifs antidétonants, tels que le P.T.E (Plomb-tétraéthyle).

Ces composés empoisonnent aussi les catalyseurs des procédés catalytiques b)

I-3-2 Les composés azotés :

Elle est définie comme la pression de vapeur absolue exercée par la vapeur du liquide et tout gaz dissous/humidité à 37,8 °C (100 °F), déterminée par la méthode d'essai ASTM D-323, qui a été développée pour la première fois en 1930 et a été révisée plusieurs fois (la dernière version est ASTM D323-15a).

I-4-1-3 Viscosité cinématique :

Leurs principales caractéristiques sont les suivantes : elles sont incolores et, dans la plupart des cas, inodores et translucides; elles ont un point de fusion supérieur à 45° C, une densité d'environ 0,77 à 800 C et une viscosité cinématique s'établissant entre 3,7 et 5,5 centistokes à 990 C.

I-4-1-4 Point d'éclair:

Les pétroles lampants sont des liquides inflammables (point d'éclair > 38 °C), dont les vapeurs peuvent former des mélanges explosifs avec l'air dans les limites de 0,5 à 6 % en volume. Ils sont susceptibles de provoquer des incendies par accumulation de charges électrostatiques.

I-4-1-5 Point d'écoulement :

Le point d'écoulement est la température la plus basse à laquelle le fluide coule encore lorsqu'il est refroidi, sans agitation, dans des conditions normalisées. La technique et la procédure de mesure sont définies par des normes françaises (NF), anglaises (BF) ou américaines (ASTM). [8]

I-5 L'exploitation pétrolière

Les gisements d'hydrocarbures ont une longue durée de vie. Les opérations d'exploration et de production s'étendent sur des décennies, de la découverte à la production. Il y a quatre étapes principales dans le cycle de vie d'un gisement de pétrole et de gaz. [8]

I-5-1 La découverte du champ:

Le pétrole et le gaz sont piégés dans des roches réservoirs enfouies sous les océans ou les continents. Pour les trouver, des géologues ont analysé des images du sous-sol obtenues par ultrasons sismiques. Ils reconstituent les couches géologiques du sous-sol puis définissent des "prospects" ou gisements potentiels. Afin de confirmer la présence d'hydrocarbures dans le gisement, des forages d'exploration de plusieurs kilomètres de profondeur sont requis. [8]

I-5-2 L'évaluation du champ:

Une fois la découverte confirmée, un modèle numérique (généralement 3D) du gisement est généré sur ordinateur. Ils permettent : - L'estimation du volume de pétrole et de gaz dans le réservoir avant la mise en production du gisement, en simulant l'extraction des fluides contenus dans la roche réservoir. - Créer des scénarios potentiels pour mettre les champs en production en fonction de divers facteurs tels que la technologie d'extraction, le nombre de puits, la taille et le type d'installations de production. Des forages d'évaluation du gisement sont en cours pour obtenir de nouvelles données sur les caractéristiques du réservoir. Remarque : Si l'équilibre entre le montant des "ressources en place" et les coûts de développement prévisionnels est économiquement satisfaisant, le gisement sera développé puis mis en production. [8]

I-5-3 La production du champ:

Il s'agit de la phase de développement sur site où tous les équipements nécessaires doivent être installés. - Définition du plan de développement du champ : - Nombre de puits à forer pour pouvoir produire, - Technologie de récupération et d'extraction du pétrole piégé dans la roche réservoir, - Type et coût des équipements type plateformes, en fonction de l'environnement, orageux), courants océaniques, vent, corrosion, etc.), - les équipements de séparation des gaz et des liquides, - les sites de traitement pour la protection de l'environnement. Le cycle de production des hydrocarbures est généralement de 15 à 30 ans, et les "grands gisements pétroliers" peuvent être étendus à 50 ans ou plus. Production sur le terrain Lorsque le débit d'hydrocarbures est minimal, les sédiments sont épuisés, c'est la phase de fermeture du gisement. Avant d'abandonner le champ, la compagnie pétrolière :

- démantèle la plate-forme,
- protège le puits de pétrole,
- préserve les réserves de pétrole restantes,
- nettoie, décontamine et réhabilite le site si nécessaire conformément à la législation nationale et internationale.

I-6 Généralité sur le raffinage

I-6-1 Le raffinage dans le monde

Au cours de l'année 2000, la capacité mondiale de raffinage est restée pratiquement stable avec un total de 4064 Mt/an. Cette stabilité résulte d'un équilibre entre une diminution de capacité de 65 Mt/an dans les pays de l'ancien bloc soviétique, et une augmentation de 55 Mt/an en Asie (26,1 Mt/an), Amérique du sud (11,4 Mt/an) et Afrique 11,0 Mt/an. L'année 2000 a vu plus précisément la mise en service de quatre nouvelles raffineries, correspondant à une augmentation

de la capacité de traitement de 19,5 Mt/an : deux pour la zone Asie Pacifique, une en Afrique et la quatrième en Russie. Les fermetures les plus notables sont celles des trois raffineries de Groznyï en Russie à la suite de leur destruction partielle pendant la guerre en Tchétchène. La seule autre fermeture importante est celle de la raffinerie SHELL de Zola en Norvège (2,7 Mt/an) à la fin du premier trimestre 2002. Les dépenses mondiales de l'industrie du raffinage sont restées à un niveau stable ; les dépenses de maintenance et d'investissement sont au même niveau. Les capacités de conversion augmentent un peu par rapport à l'année 1999, avec une hausse notable de la capacité d'hydrocraquage de 32 à 42 Mt/an dans l'Union européenne et une augmentation de 5% (5 Mt/an) en craquage catalytique en Asie. Sur une plus longue période, on observe une remontée de la production d'essences à fort indice d'octane aux Etats-Unis depuis 1998, une tendance à l'augmentation des capacités d'hydrocraquage dans toutes les zones et des capacités de craquage catalytique aux Etats-Unis et dans la zone Asie-Pacifique. Les 20 premières sociétés ont totalisé, en 2000, 49 % des capacités mondiales de raffinage, soit 4% de plus qu'en 1999, avec 2000 Mt/an. Comme en 1999, plusieurs changements sont intervenus dans leur classement du fait de la poursuite des mouvements de concentration dans le secteur pétrolier. Le groupe Exxon-Mobil (272 Mt/an de capacités de raffinage) a ravi la première place mondiale au groupe Royal Dutch. Shell 200 Mt/an. Le groupe TotalFinaElf (125 Mt/an) passe de la 11ème à la 6ème place. Enfin, le nouvel ensemble Chevron-Texaco est désormais le quatrième raffineur mondial, avec 136 Mt/an. [9]

I-6-2 Le raffinage en Algérie

En Algérie, l'industrie de raffinage est née avec la découverte et la production du pétrole brut de Hassi Messaoud. La première unité fut construite sur les lieux même de la découverte qui a été orientée vers la satisfaction des besoins excessifs des sociétés opérantes dans le cadre de la recherche et l'exploitation de brut. Aussitôt l'indépendance acquise, l'Algérie s'est attachée à l'idée d'accéder au développement économique en avantageant la mise en place d'une industrie pétrolière par la transformation systématique de ses hydrocarbures. C'est ainsi que vont être réalisées diverses unités industrielles et des expansions de celles déjà en place en vue d'accroître les capacités de première transformation. Dans le domaine de raffinage, l'Algérie possède cinq raffineries d'une totale capacité de production de $22,3 \cdot 10^6$ t/an soit 45% environ de sa production en pétrole brut. A l'origine, ces raffineries étaient une partie intégrante dans SONATRACH. En 1982, le raffinage et la distribution des produits pétroliers sont séparés et érigés en entreprise nationale de raffinage et de distribution des produits pétroliers ERDP-NAFTAL. En 1988, le raffinage est à son tour, séparé de l'activité distribution et érigé en entreprise nationale de raffinage de pétrole NAFTEC. En avril 1998, l'entreprise devient une filiale dont les actions détenues à

100% par le holding raffinage et chimie de SONATRACH avec un capital social de 12 milliards de DA. Dénommé société nationale de raffinage de pétrole NAFTEC Spa; Ces principaux objectifs sont :

*Améliorer la valeur de la société sur le marché national

*Continuer à assurer couverture des besoins en produits raffinés sur le plan quantitatif et qualitatif, dont un programme de suppression du plomb des essences avec une réduction actuelle à 0.40g/l depuis 01/01/1999, à 0.15g/l à partir de 01/01/2002 et suppression totale en 2005.

* Intégration d'une unité isomérisation à partir de l'an 2005 pour la production de Eurosuper 95 (teneur en aromatique). Quant au gazole (gas-oil), une unité d'hydrodésulfuration (HDS) est nécessaire pour être au rendez-vous des nouvelles spécifications européennes. [9]

I-7 Principe du raffinage :

Le raffinage de pétrole fait appel à une grande variété de procédés, parmi ceci, on distingue les grandes familles suivantes : -Procédés de séparation qui partagent une charge en fraction plus simples -Procédés de transformation qui génèrent les molécules nouvelles, aux propriétés adaptées à l'usage du produit. -Procédés de finition qui éliminent des composés indésirables. -Procédés de protection de l'environnement qui traitent les gaz de raffinerie, les fumées et les eaux résiduaires.[9]

I-8 Les procédés de séparation :

Les principaux procédés de séparation sont :

-La distillation,

-L'absorption,

-L'extraction

-La cristallisation,

- L'adsorption.

Le procédé de séparation par excellence est la distillation du brut, et en deuxième lieu, si l'on envisage une conversion plus profonde, l'extraction par solvant (désasphaltage).

La distillation du pétrole brut est réalisée en deux étapes complémentaires. Une première distillation dite atmosphérique permet de séparer les gaz, les essences et le naphta (coupes légères), le kérosène et le gazole (coupes moyennes) et les coupes lourdes.[9]

I-8-1 La distillation atmosphérique :

L'opération consiste à séparer les différents composants d'un mélange liquide en fonction de leur température d'évaporation. Le pétrole brut est injecté dans une grande tour de distillation, haute de 60 mètres et large de 8 mètres environ, où il est chauffé à environ 400°C. Les différents hydrocarbures contenus dans le pétrole brut sont vaporisés : d'abord les légers, puis les moyens, et enfin une partie des lourds. La température décroît au fur et à mesure que l'on monte dans la tour, permettant à chaque type d'hydrocarbure de se liquéfier afin d'être récupéré. Les plus légers sont récupérés tout en haut, et les plus lourds restent au fond de la t

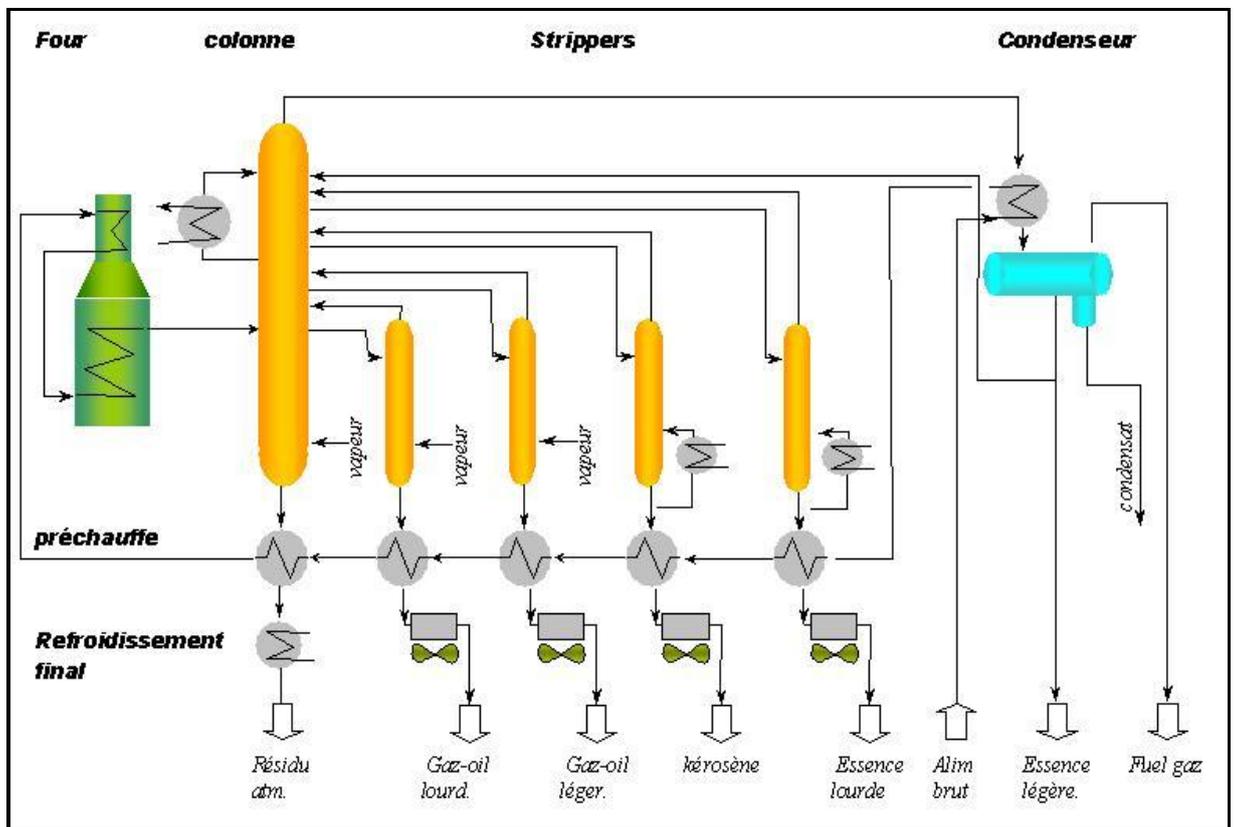


Figure I-1 : la distillation atmosphérique [9]

I-8-2 La distillation sous vide :

L'opération consiste à séparer sur le même principe que la distillation atmosphérique les produits lourds des résidus de produits moyens en les soumettant à une deuxième phase de distillation dite « sous vide ». La colonne plus petite est fermée puis dépressurisée, ce qui fait diminuer la pression. Les produits, alors plus volatils, ont une température d'ébullition plus faible permettant ainsi aux produits lourds d'être plus facilement récupérable. En haut de la colonne on

recupère du gazole et à sa base du fioul lourd. Les résidus de cette distillation sous vide sont récupérés en vue de produire des lubrifiants.[9]

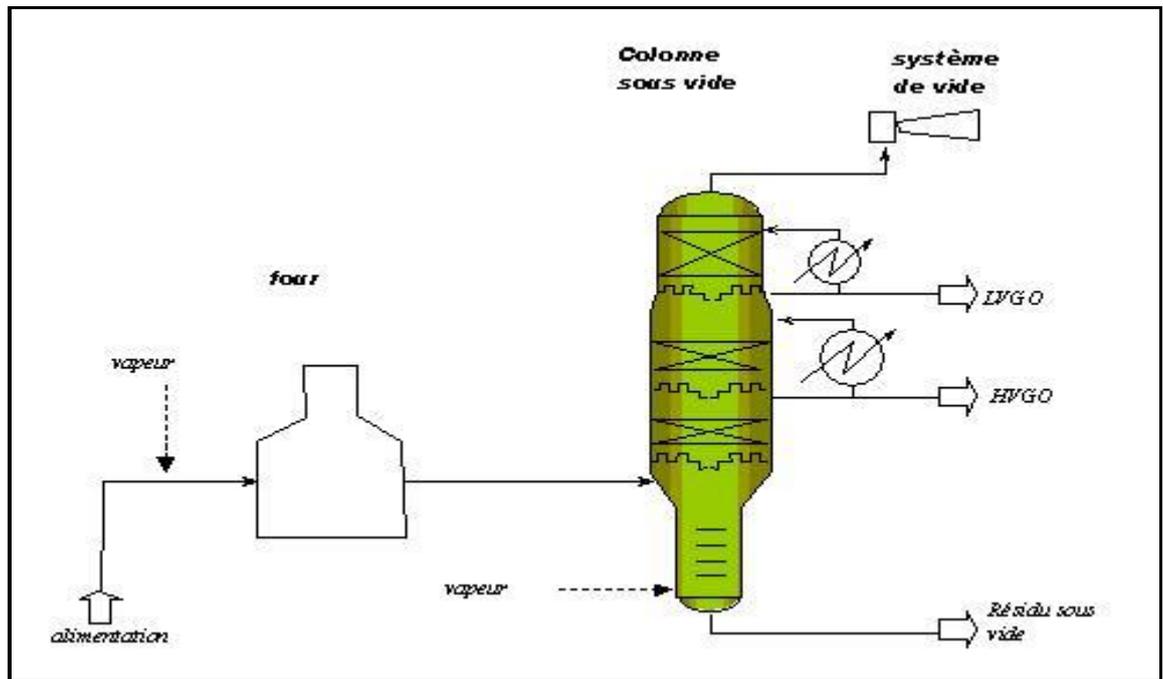


Figure I.2 : distillation sous vide[5]

I-9 Les procédés de transformation :

Ce sont les procédés majeurs de raffinage et de la pétrochimie. Dans cette grande famille, on distingue :

I-9-1 Reformage catalytique :

Ce procédé est une méthode de raffinage pour convertir les molécules naphténiques en molécules aromatiques ayant un indice d'octane élevé servant de base dans la fabrication des carburants automobiles. Dans ce procédé, un catalyseur permet de déclencher les réactions chimiques. À partir d'un naphta lourd débarrassé de soufre, le produit passe à travers une série de 3 réacteurs qui transforment les produits naphténiques en produits aromatiques en les débarrassant partiellement de l'hydrogène. À la sortie des réacteurs, après passage dans le fractionateur, il a : - de l'hydrogène, - du fuel gaz (méthane et éthane), - du propane, - du butane, - du reformat. Cette réaction se fait sous pression et à haute température (de l'ordre de 500 à 550 °C). - L'hydrogène sera utilisé dans l'hydrotraitement et l'hydrodésulfuration. - Le fuel gaz est dirigé vers le réseau de gaz combustible. - Le propane et le butane sont dirigés vers un récipient de stockage. [10]

I-9-2 Isomérisation :

L'isomérisation permet de convertir le n-butane, le n-pentane et le n-hexane en leurs isoparaffines respectives. Certains des constituants des paraffines linéaires du naphta léger obtenu par distillation directe ont un indice d'octane peu élevé. On peut convertir ces constituants en isomères ramifiés à indice d'octane élevé en réarrangeant les liaisons interatomiques sans changer le nombre ni le type des atomes. L'isomérisation ressemble au reformage catalytique, car elle comporte, elle aussi, un réarrangement des molécules d'hydrocarbures; cependant, contrairement au reformage catalytique, l'isomérisation ne fait que convertir les paraffines linéaires en isoparaffines. Le catalyseur utilisé pour l'isomérisation est différent de celui employé pour le reformage catalytique. [10]

I-9-3 Alkylation :

Combine les molécules d'oléfines obtenues par craquage catalytique avec des molécules d'isoparaffines et accroît ainsi le volume et l'indice d'octane des essences de base. Les oléfines réagissent avec les isoparaffines en présence d'un catalyseur très actif, généralement de l'acide sulfurique ou de l'acide fluorhydrique (ou du chlorure d'aluminium), pour donner une molécule paraffinique à longue chaîne ramifiée, appelée alkylat (iso-octane), qui possède des qualités antidétonantes exceptionnelles. L'alkylat est ensuite séparé et fractionné. Les températures de réaction relativement faibles de 10 à 16 °C pour l'acide sulfurique, de 27 à 0 °C pour l'acide fluorhydrique et de 0 °C pour le chlorure d'aluminium sont contrôlées par réfrigération. [10]

I-10 Les procédés de conversion :

I-10-1 Cokéfaction :

C'est un craquage thermique poussé permettant d'obtenir de l'essence de distillation directe (naphta de cokéfaction) et divers distillats moyens qui sont envoyés dans les unités de craquage catalytique. Ce procédé réduit si complètement l'hydrogène contenu dans les molécules d'hydrocarbure que le résidu est constitué de carbone presque pur appelé coke. Les deux procédés de cokéfaction les plus courants sont la cokéfaction différée et la cokéfaction en continu (par contact ou sur lit fluidisé) qui, selon le mécanisme de réaction, la durée du procédé, la température et le brut traité, produisent trois types de coke [10]

I-10-2 Craquage catalytique :

Ce procédé permet d'obtenir des molécules plus simples par fragmentation d'hydrocarbures complexes, d'améliorer ainsi la qualité et d'augmenter la quantité de produits légers plus

intéressants et de diminuer la quantité de résidus. Des hydrocarbures lourds sont exposés, dans des conditions de température élevée et de basse pression, à des catalyseurs qui initient les réactions chimiques. Au cours de ce processus, il y a réarrangement de la structure moléculaire, ce qui transforme les charges d'hydrocarbures lourds en fractions plus légères, par exemple kérosène, essence, gaz de pétrole liquéfiés, fioul domestique et charges pétrochimiques. On choisit le catalyseur de façon à obtenir à la fois la réactivité la plus élevée possible et la meilleure résistance à l'attrition. Les catalyseurs utilisés dans les unités de craquage des raffineries sont normalement des matières solides poreuses (zéolite, hydrosilicate d'aluminium, argile de bentonite traitée, terre à foulon, bauxite et silico-aluminates) se présentant sous forme de poudres, de billes, de pastilles ou de granules façonnés appelés extrudites.

I-10-3 Vaporeformage :

Être destiné à des charges légères, principalement du gaz naturel, mais aussi du gaz combustible de raffinerie, du gaz de pétrole liquéfié (propane, butane) ou du naphta léger. Les charges les plus lourdes nécessitent de préférence un préreformage.

I-11 Les procédés de finition:

I-11-1 Hydrotraitement :

Les procédés d'hydrotraitement s'appliquent aux produit finis pour améliorer leurs caractéristiques : teneur en soufre, indice de cétane point de fumée et teneur en aromatiques et oléfines. Les charges concernées sont les produits de la distillation primaire et de certains produits deconversion provenant des unités de craquage catalytique, de cokéfaction, de viscoréduction, de conversion des résidus.

Pour ce qui est du kérosène, les procédés visent à réduire la teneur en aromatique (amélioration du point de fumée).

Pour le gazole : réduction du soufre, réduction des aromatiques visent à augmenter le nombre de cétane et à améliorer couleur et stabilité thermique. Les sous-produits de ces procédés d'hydrotraitement sont les gaz, H₂S, un peu de naphta la consommation d'hydrogène est relativement importante et fonction des performances requises.

I-11-2 Les procédés d'adoucissement :

Les mercaptans sont naturellement présents dans le brut, ou résultent de la décomposition d'autres composés soufrés lors des opérations de craquage thermique ou catalytique. L'opération d'adoucissement consiste à transformer les mercaptans en disulfures par oxydation en présence d'un catalyseur, en milieu sodé par de l'air. Le but de l'opération est d'obtenir :

-L'adoucissement.

-Une réduction de la teneur en soufre des fractions légères. Les fractions concernées par ce procédé sont les produits légers de la distillation primaire GPL-kérosène, ou les produits légers des craquages thermiques et catalytiques. Les sous-produits sont :

-Les rejets de soude usée,

-Les disulfures.

I-12 Les procédés d'obtention de cyclohexanone et cyclohexanol :

On peut définir globalement trois groupes de produits : les acides et les esters, les produits plus légers que le cyclohexanone et les produits plus lourds que le cyclohexanol

Le cyclohexanone c'est un liquide incolore, mobile, d'odeur relativement agréable, insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques sa formule brute $C_6H_{10}O$.

Le cyclohexanone intervient comme intermédiaire chimique dans la synthèse de l'acide adipique et du caprolactame utilisés pour la fabrication du nylon.

Ce produit est aussi utilisé comme monomère pour la fabrication de résine de cyclohexanone et comme solvant pour :

- les composés cellulosiques
- les résines synthétiques et naturelles
- les cires
- les graisses
- les insecticides.

I-12-1 Procédé industriel

Les procédés d'oxydation des hydrocarbures (Toluène, Cyclohexanone, Cyclohexane) tiennent une place importante dans l'industrie pétrochimique. L'oxydation du cyclohexanone est typiquement un des procédés possédant un intérêt industriel considérable. Ce procédé fournit une des matières premières nécessaires à la production des sels nylon : l'acide adipique. [10]

L'acide adipique est produit industriellement par un procédé à deux étapes

Première étape : elle correspond soit à :

♣ L'oxydation du cyclohexane en un mélange de cyclohexanol (-ol) et de cyclohexanone (-one) en utilisant comme oxydant l'oxygène de l'air.

♣ L'hydrogénation du phénol en (-ol) en présence d'hydrogène.

♣ L'hydratation du cyclohexène en (-ol) en présence de molécules d'eau

Les réactifs, cyclohexane, cyclohexène et phénol sont obtenus à partir de l'hydrogénation ou de l'oxydation du benzène.

Seconde étape : dans cette seconde étape, le mélange (-ol /-one) ou le (-ol) seul est oxydé en AA en présence d'acide nitrique (HNO₃), comme oxydant et d'un catalyseur à base de cuivre et de vanadium (Cu/V).[10]

1. Références bibliographie chapitre I

- 1 *Généralité sur le raffinage du pétrole brut (PIERRE WUITHIER).*
- 2 *k-Othmer ,conciseEncyclopedia des eaux usés Me Mesziane Usto2005.*
- 3 *Livre de société nationale de raffinage de pétrole.*
- 4 *J.-P ; WAUQUIER ; Le raffinage de pétrole brut ; procédés de séparation ; EDITIONS TECHNIP ; Tom 2 ; 1998 ; pp 240-260.*
- 5 *Pétrole et Gaz naturel-Energy4eme (<https://www.energy4eme.org>).*
- 6 *Ken Arnold et Maurice Stewart ; Crude Oil Treating and Oil Desalting Systems ; Chapitre 7 ;Surface Production Operations ; AMEC Paragon, Houston, Texas ; 2008; pp 351–456.*
- 7 *K-Othmer ,conciseEncyclopedia of chemical Technologie ,3rd Ed ,John Wiley,New York - Journal officiel de la république algérienne -Anonyme,Bilan annuel du traitement du pétrole brut .*
- 8 *FHC Boumerdes 2007.*
- 9 *BELKHIR Nabil et TORCHE Mohammed généralité sur le raffinage du pétrole brut ; mémoire d'ingénieur ; Université de Boumerdès ; 2007.*
- 10 *HOUGENet WATSON –Chemical Process Principalespp 109-140.*
- 11 *PERRY (J.H)-Chemical Engineer's Handbook McGraw Hill Book Company .New York .*

CHAPITE II

**Propriété chimique, méthode de synthèse et
potentiel biologique des dérivés de quinazoline et de
quinazolinone**

II- Introduction

Les quinazolines et les quinazolinones hétérocycliques qui ont fait l'objet d'une attention considérable en raison de leur large application en chimie médicinale. Les quinazolines et les quinazolinones ont été signalées pour leurs différentes activités biologiques, avec un large éventail d'activités biologiques, telles que anti-VIH, anticancéreuses, antifongiques, antibactériennes, antimutagènes, anticoccidiennes, anticonvulsives, anti-inflammatoire, antidépresseur, antipaludéen, antioxydant, anti-leucémique et antipaludéen. Les modifications sont effectuées avec différents substituants compte tenu de l'échafaudage favorable [1].

Les composés de quinazoline et de quinazolinone sont également utilisés dans la préparation de divers matériaux fonctionnels pour la chimie de synthèse et sont

également présents dans diverses molécules médicamenteuses (Figure 1). [2]

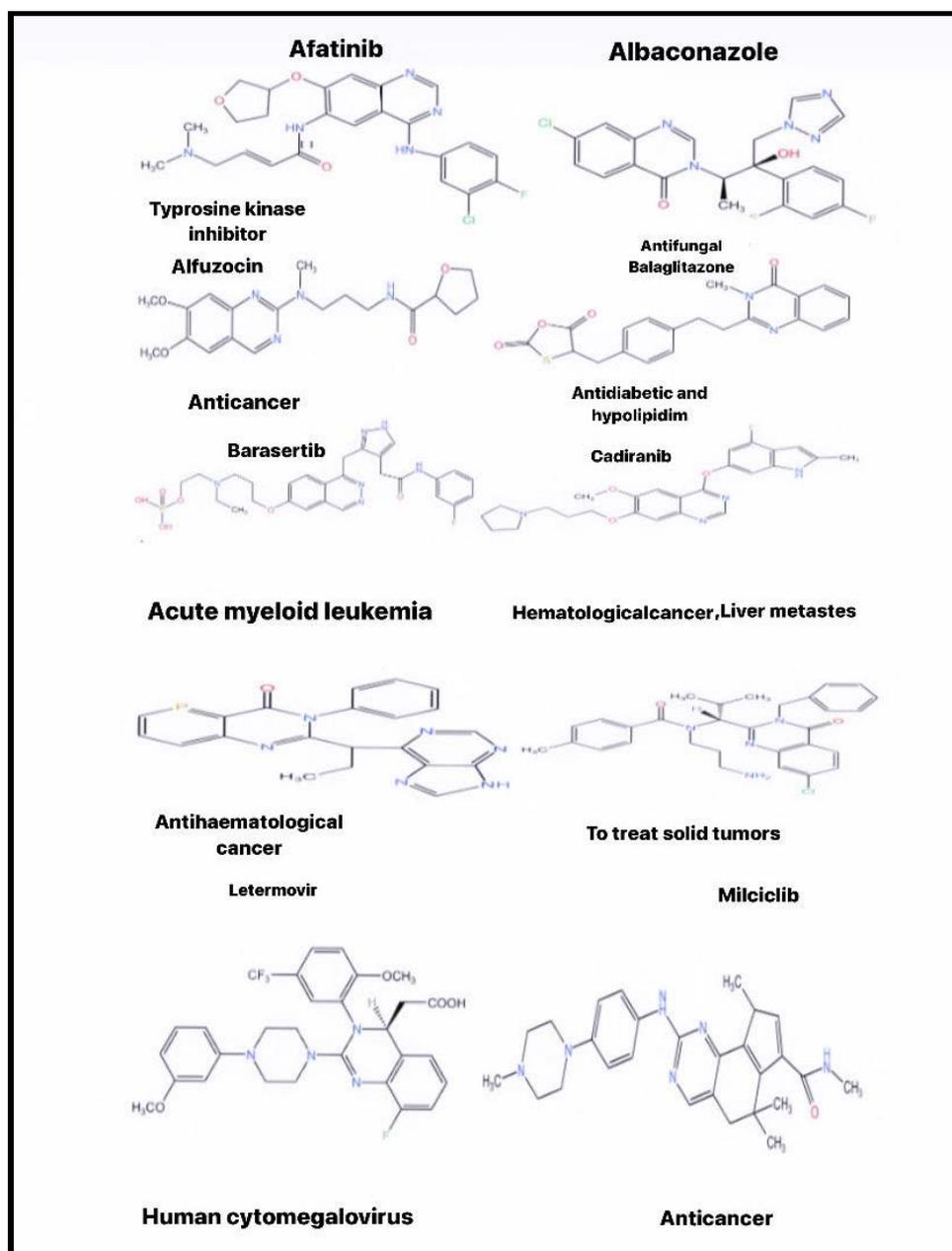


Figure 1 : Composés de quinazoline et de quinazolinone et leurs utilisations

II-1 Certains médicaments disponibles sur le marché contiennent des fractions quinazoline et quinazolinone [2].

Selon le schéma de substitution du système cyclique, les quinazolinones sont classées dans les cinq catégories suivantes [3]. Il s'agit des 2-substituées-4(3H)-quinazolinones, des 3-substituées-4(3H)-quinazolinones, des 4-substituées-quinazolines, des 2,3-disubstituées-4(3H)-quinazolinones et des 2,4-disubstituées-4(3H)-quinazolinones. Ces composés peuvent être classés en trois types selon la position du groupe céto ou oxo [4]. Parmi les trois structures de

quinazolinone (2(1H)quinazolinone, 4(3H)quinazolinone et 2,4(1H,3H)quinazolinedione), les 4(3H)-quinazolinoneLinones sont les plus courantes, soit en tant qu'intermédiaires, soit en tant que produits fournis par de nombreux produits naturels. Voie de biosynthèse (Figure 2).

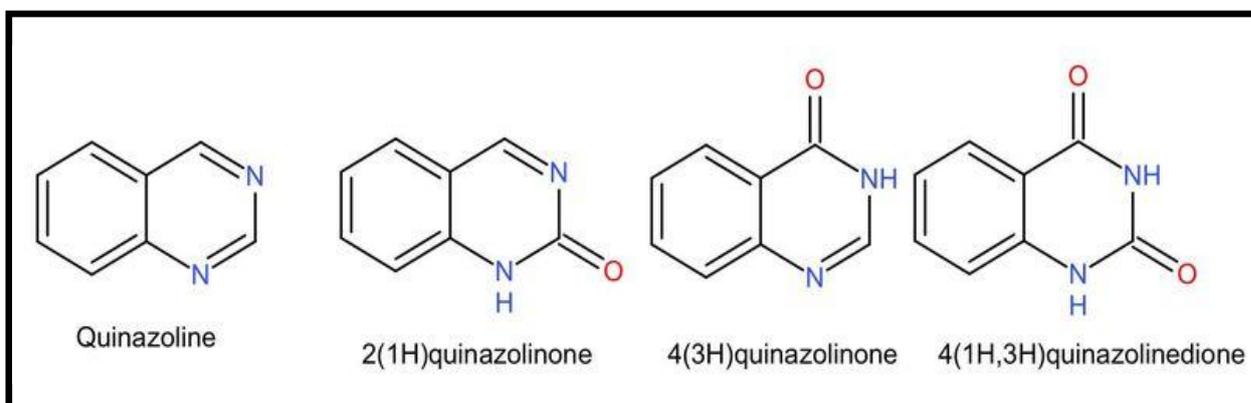


Figure 02 : le premier dérivé de quinazoline

C'est en partie parce que la structure est dérivée d'antranilates (acide anthranilique ou divers esters, anhydride isatoïque, anthranilamide et anthranilonitrile), alors que les cétones 2(1H)-quinazoline sont principalement des produits d'antranilates ou de benzamides avec des nitriles [4].

II-3 Historique :

Récit En 1869, Griess a préparé le premier dérivé de quinazoline, la 2-cyano-3,4-dihydro-4-oxoquinazoline, en faisant réagir du cyanure avec de l'acide anthranilique. Ce produit bicyclique est appelé dicyandiamide, un nom qui n'a été utilisé qu'en 1885 [5]. Des années plus tard, Bischler et Lang ont préparé des quinazolines par décarboxylation de dérivés 2-carboxy. Plus tard, Gabriel a conçu une synthèse plus satisfaisante des quinazolines en 1903. Le nom a été proposé par Widdege. D'autres noms sont parfois utilisés, tels que benzimidazine, benzamidine, benzo-1,3-diazine, 5,6-benzopyrimidine et 1,3-naphtalène. La présence du cycle benzénique condensé modifie considérablement les propriétés du cycle pyrimidine. Les deux atomes d'azote ne sont pas équivalents et la polarisation importante de la double liaison 3,4 se reflète dans la réaction de la quinazoline. Les propriétés quinazolines des substituants dépendent en grande partie de (a) la nature des substituants, (b) s'ils se trouvent dans le cycle pyrimidine ou benzène, et (c) la présence ou l'absence d'une conjugaison complète dans le cycle pyrimidine [6–8].

II-4 Propriétés chimiques de la quinazoline :

La chimie de la quinazoline a été revue par Williamson en 1957 et Linkquist en 1959 et mise à jour par Armarego en 1963. Les quinazolines sont stables dans les solutions acides et basiques diluées froides, mais sont détruites lorsque ces solutions sont bouillies. La quinazoline est portée à ébullition avec de l'acide chlorhydrique pour générer de l'o-aminobenzaldéhyde, de l'ammoniac et de l'acide formique.

II-4-1 Hydrolyse, oxydation et réduction :

L'hydroxydation de la quinazoline avec deux équivalents de peroxyde dans un acide aqueux dilué à température ambiante donne la 3,4-dihydro-4-oxoquinazoline. En milieu alcalin, la substance neutre anhydre de la quinazoline est principalement oxydée par le KMnO_4 pour générer la 3,4-dihydro-6,4-oxo quinazoline

II-4-1-1 Oxydation :

L'hydrogénation catalytique de la quinazoline est stoppée après la captation d'une molécule d'hydrogène pour donner la 3,4-dihydroquinazoline (Figure 3).

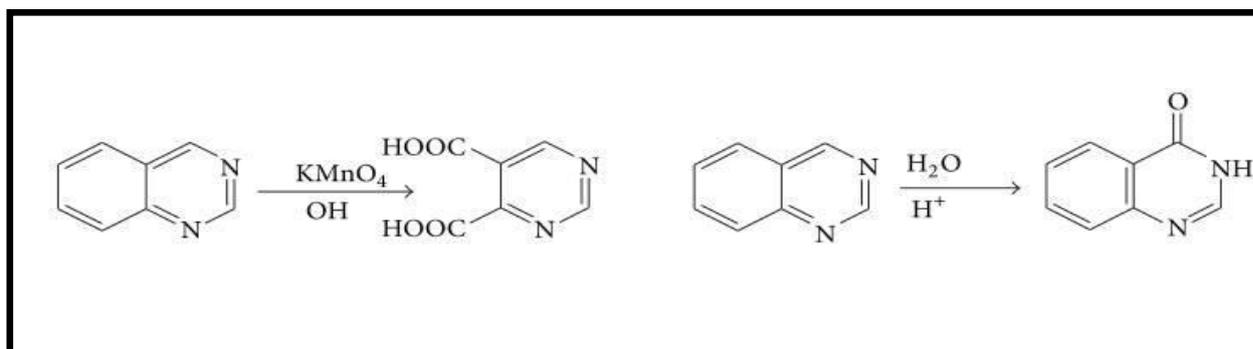


Figure 3 : oxydation

II-4-1-2 Réduction :

Réduire La réduction avec l'amalgame de sodium donne la 1,2,3,4-tétrahydroquinazoline. L'hydruure de lithium et d'aluminium et le borohydruure de sodium donnent des 3,4-dihydro et des 1,2,3,4-tétrahydroquinazolines (Figure 4)

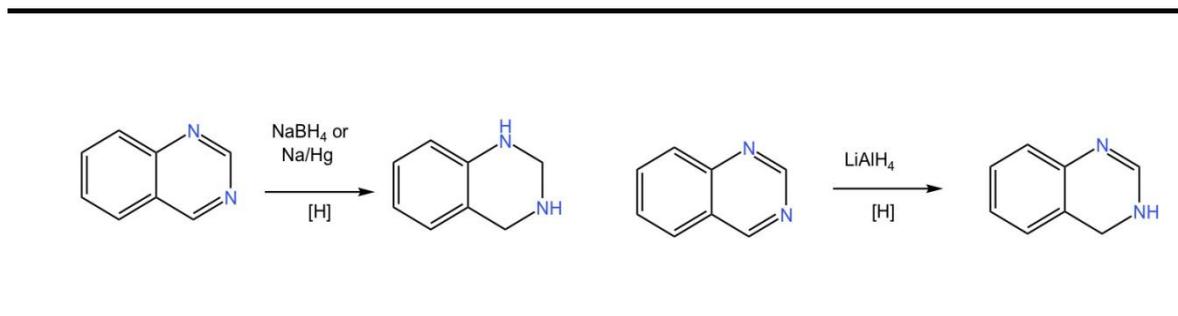


Figure 4 : réduction

II-4-2 Réactions de substitution nucléophile et électrophile :

Deux réactions de substitution nucléophile connues pour les quinazolines sont l'amidure de sodium et l'hydrazine, très probablement via des adduits intermédiaires et donnent des 4-amino et 4-hydrazinoquinazolines (Figure 5).

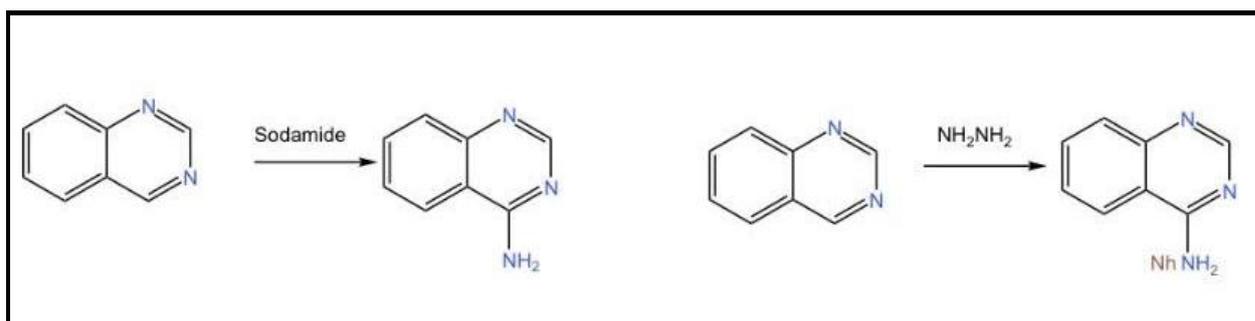


Figure 5 : réactions de substitution nucléophile et électrophile

II-4-3 Réaction de substitution électrophile de la quinazoline :

La nitration est la seule réaction de substitution électrophile connue pour les quinazolines. La séquence de réaction attendue est la position $8 > 6 > 5 > 7 > 4 > 2$. La quinazoline réagit avec l'acide nitrique fumant dans du H_2SO_4 concentré pour donner de la 6-nitroquinazoline. L'oxydation de l'hétérocycle ne se produit pas dans ces conditions en raison de l'absence de cations hydratés (figure 6).

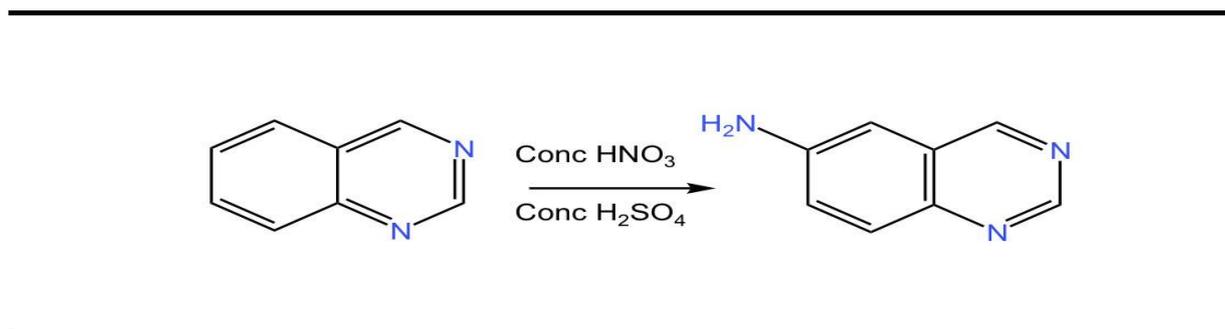


Figure 6 : Réaction de substitution électrophile de la quinazoline

II-4-3-1 Réaction d'alkylation :

L'alkylation des quinazolines se produit sur l'atome N, les sels de 3-méthyl, 3-éthyl-3-alkyle et 3-benzyl quinazoline, qui absorbent facilement les molécules d'alcool pour former des groupes 4-alcoxy -3-alkyl-3,4-match. Sel de dihydroquinazoline. Le traitement de ces sels avec des bases fortes a donné la pseudobase, les 3-alkyl-3,4-dihydro-4-hydroxyquinazolines (Figure 7).

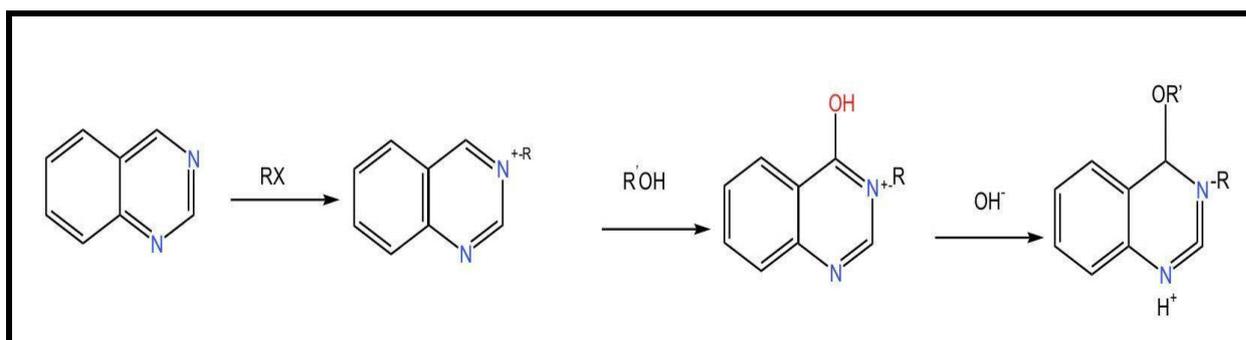


Figure 7 : Réaction d'alkylation

II-4-3-2 Réactions d'addition :

La quinazoline est très réactive avec les réactifs anioniques attaquant la position 4, le bisulfate de sodium, le cyanure d'hydrogène, l'acétone, la 2-butanone, l'acétophénone et la cyclohexanone sont ajoutés via la double liaison 3,4 de la quinazoline. Des halogénures de méthyle, d'éthyle, d'isopropyle, de benzyle, de tert-butyle et de phénylmagnésium et du phényllithium sont également ajoutés sur la double liaison 3,4 pour donner les 3,4-dihydroquinolines 4-substituées correspondantes oxazoline.

II-5 Méthode de synthèse des dérivés de la quinazoline et de la quinazolinone (benzylidène urée) Certains procédés de synthèse de quinazolines et de quinazolinones ont été rapportés comme suit.

II-5-1 À partir de l'acideanthranilique et urée

La fusion de l'acide anthranilique avec l'urée produit la 1,2,3,4-tétrahydro-2,4-dioxoquinazoline (Figure 8)

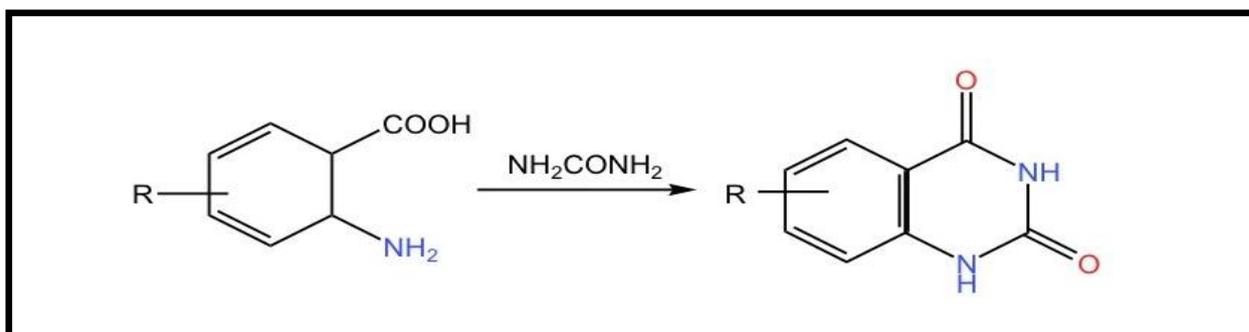


Figure 8 : Réactions d'addition (À partir de l'acideanthranilique et urée)

II-5-2 À partir d'Acide o-uréidobenzoïque

Le O-uréidobenzoïque est préparé à partir de l'acide anthranilique correspondant et du cyanate de potassium. Les uréidoacides sont ensuite facilement cyclisés en leurs 1,2,3,4-tétrahydro-2,4-dioxoquinazolines respectives par chauffage avec un acide ou une base (figure 9)

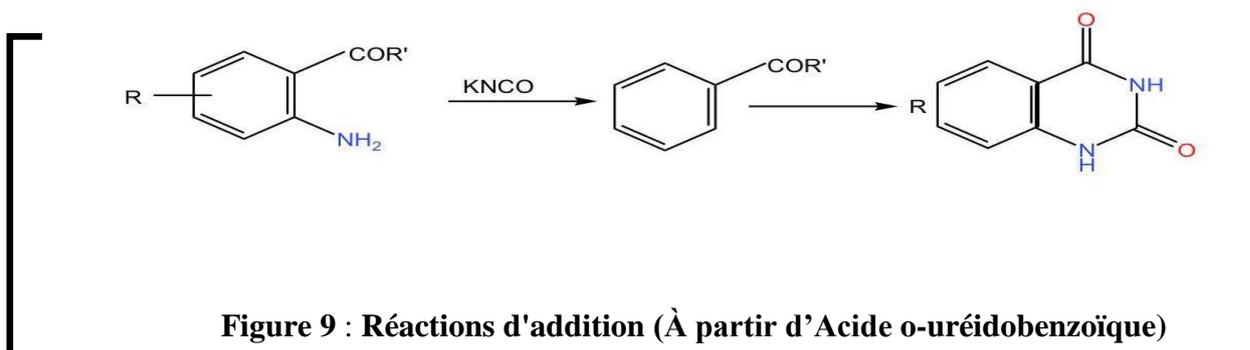


Figure 9 : Réactions d'addition (À partir d'Acide o-uréidobenzoïque)

II-5-3 À partir de l'acide 2-azido-4-chlorobenzoïque

L'acide 2-azido-4-chlorobenzoïque a été mis à réagir avec du benzonitrile pour donner du 7-chloro-3-phényl-[1,5-a]quinazolin-5-one[9] (figure10).

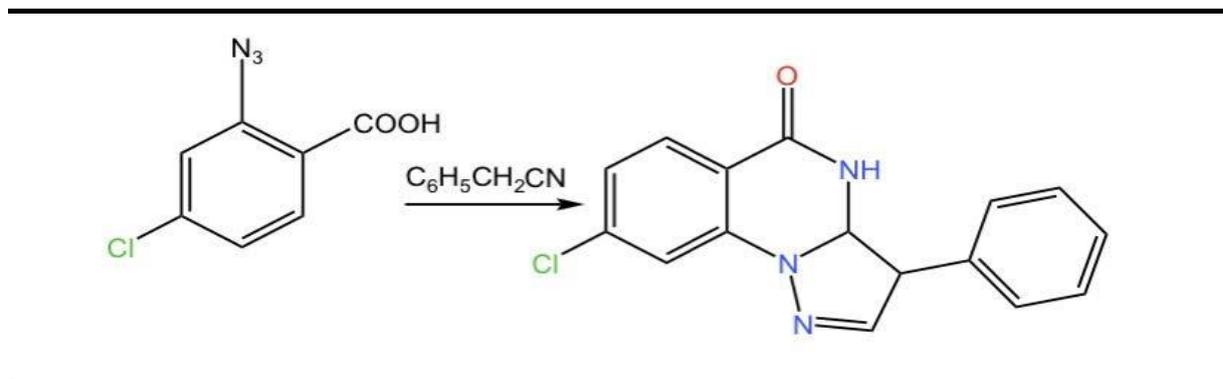


Figure 10 : Réactions d'addition (À partir de l'acide 2-azido-4-chlorobenzoïque)

Dans des conditions de N-arylation d'Ullmann catalysées par du cuivre sans ligand, l'iodobenzaldéhyde a été condensé avec du chlorhydrate d'amidine pour donner les quinazolines correspondantes [10]. Le traitement de la benzoxazine avec de l'hydrate d'hydrazine dans l'éthanol a préparé la 3-amino-2-phénylquinazoline-4-(3H)-one, qui a été condensée avec un aldéhyde pour donner le dérivé 3-aryléneamino correspondant. La cyclisation de ces dérivés avec l'acide mercaptosuccinique donne des acides [11]. [12]. [13]. [14]. [15].

II-6 Importance biologique des dérivés de la quinazoline

Le squelette quinazoline et quinazolinone est fréquemment rencontré en chimie médicinale. Les diverses quinazolines et quinazolinones substituées ont des activités antihypertensives, antinéoplasiques, antidépressives et antipsychotiques importantes alors que certains dérivés de la quinazoline et des quinazolinones se révèlent être des agents efficaces tels que les analgésiques, les antipsychotiques, les antiarythmiques, les hypnotiques sédatifs, les antibactériens, les anti-inflammatoires, les antifongiques, les antipaludéen, anticonvulsivant, anticoccidien, antiparkinsonien, anticancéreux et autres activités [6–8].

II-6-1 Quinazolinones comme activité anticancéreuse

Certains nouveaux dérivés de quinazolin-4(3H)-ones 3-substituées et de 3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-ones ont été rapportés comme composés 2-[2-(4-chloro phényl)-2-oxo-éthylthio]-3-(4-méthoxyphényl)quinazolin-4(3H)one (1) et 3-(4-chlorophényl)-2-[2-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-éthylthio]quinazoline-4(3H)-un(2), car il sont des antinéoplasique à large spectre [16] (figure 11).

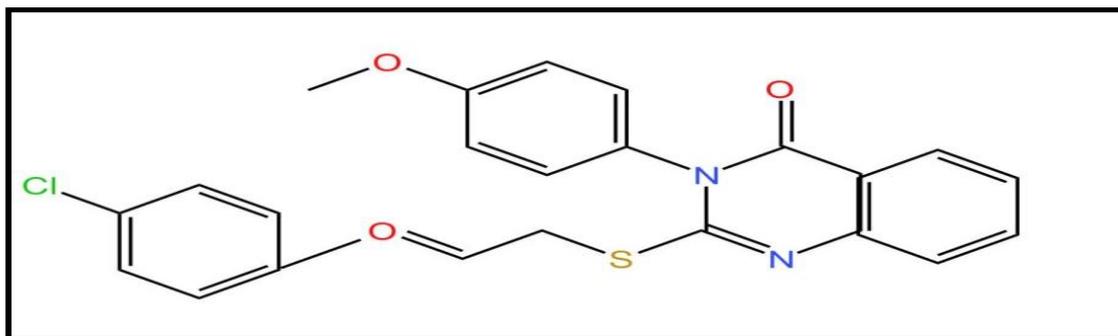


Figure 11 : Quinazolinones comme activité anticancéreuse

Une série de dérivés phényl N-quinazoline (7a-d) ont été évalués pour leur activité antitumorale [18] (Figure 12).

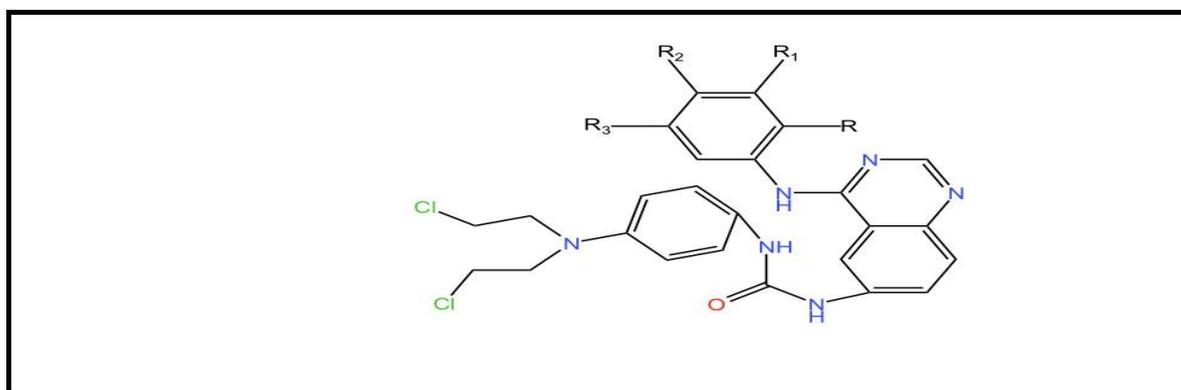


Figure 12 : Quinazolinones comme activité anticancéreuse (série de dérivés phényl N-quinazoline)

Une série de quelques dérivés 4,6-disubstitués-(diphénylamino)quinazoline (8a-b) ont été évalués pour leur activité antitumorale et se sont révélés être de puissants inhibiteurs de l'EGFR [19]. Une série de dérivés de quinazoline (9a-c) ont été évalués pour leur fonction en tant qu'inhibiteurs de l'EGFR en appliquant une radioiodation. Tous ces composés ont ensuite été évalués pour leur activité SPECT potentielle pour l'imagerie moléculaire du cancer du sein [20] (figure 13)

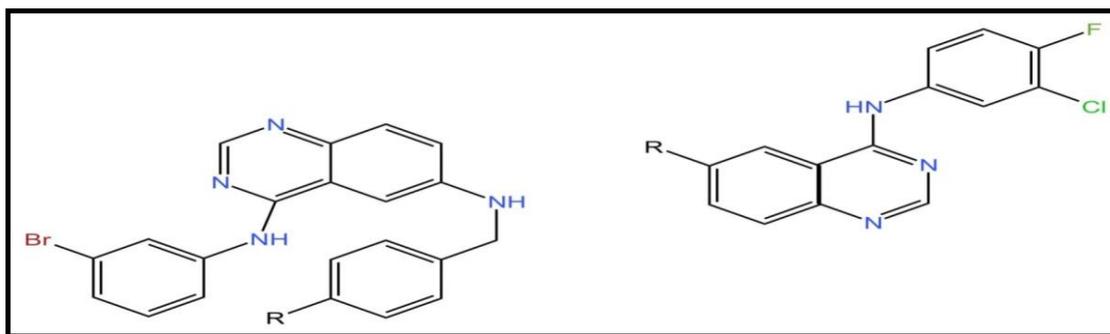


Figure 13 : Quinazolinones comme activité anticancéreuse (série de dérivés 4,6-disubstitués-(diphénylamine)quinazoline)

II-6-2 Activité antibactérienne des quinazolinones

Une série de nouvelles 2-[2-(2,6-dichlorophényl)amino]phénylméthyl-3-[(phényle substitué en 5)-1,5-dihydro-1H-pyrazole-3-yl-amino]-6-iodoquinazoline-4(3H) (46) a été mesuré contre différentes souches (telles que *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis*) et deux bactéries Gram-négatives (c'est-à-dire *Escherichia coli* et *Cerium* est disponible en deux concentrations différentes. Le composé (47) a montré une activité antibactérienne plus forte que le médicament standard, l'ampicilline [41]. Une série de dérivés de quinazoline ont été évalués pour leur activité biologique contre différentes cultures bactériennes [42] (figure14).

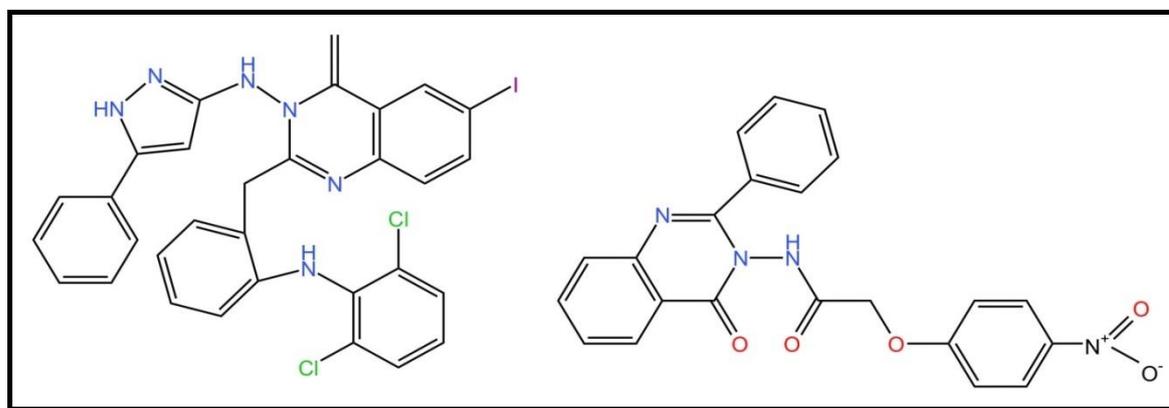


Figure 14 : Activité antibactérienne des quinazolinones

Les composés 49 et 50 ont montré une activité comparative contre *Kpneumonie* et la ciprofloxacine. Comparé à la ciprofloxacine, le composé 48 a montré une plus grande activité contre *S. sonnei*, *E. faecalis* et *P. aeruginosa*. Une série de nouveaux dérivés substitués de l'iodoquinazoline sont en cours d'évaluation pour leur activité antibactérienne [43]. Les composés 52 et 53 ont montré une activité significative contre la bactérie Gram-négative *Escherichia coli*,

tandis que les composés 51, 52 et 54 ont montré une activité puissante contre *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces cerevisiae* et *Candida albicans* (figure 15).

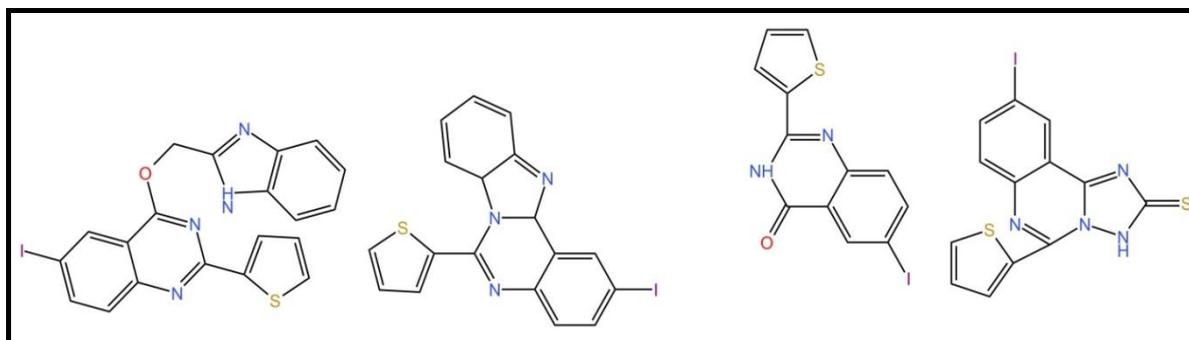


Figure 15 : Activité antibactérienne des quinazolinones (activité comparative)

II-6-3 Activité antituberculeuse :

Certaines quinazolinones se sont révélées être des agents chimiothérapeutiques efficaces pour le traitement de la tuberculose (TB). Par exemple, 3-aryl-6,8-dichloro-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-dione (60) et 3-arylquinazoline-2,4 (1H,3H)-dione (61) est utilisé comme médicament antituberculeux et un dérivé de la quinazolinone comme médicament antituberculeux [4]. Une série de dérivés de 2-alkylthio-6-iodo-3-substitués-quinazoline-4-one ont été criblés pour l'activité antituberculeuse *in vitro* contre la souche *Mycobacterium tuberculosis* [53]. Une série de dérivés de quinazoline (62a-d) ont été évalués pour leur activité pharmacologique contre la tuberculose [54](figure16)

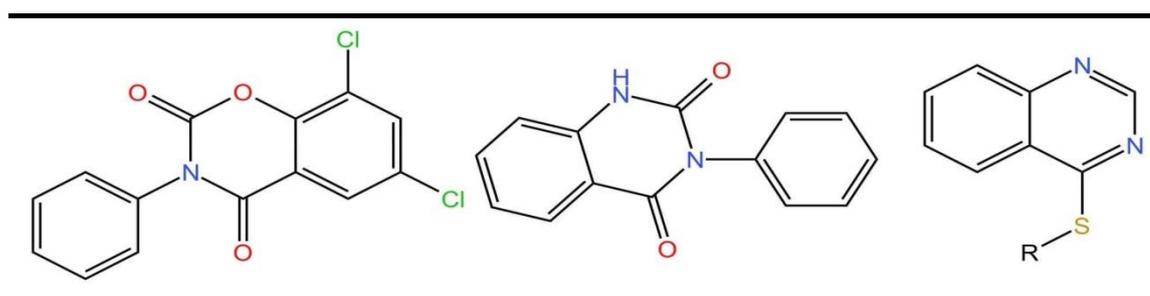


Figure 16 : Activité antituberculeuse

Les 3-[3'-(2'-phényl-4'-oxo-quinazoliny)]-2-azétidinones 1,4-disubstituées possèdent une activité anti-fertilité [55]. Les 6-substitués-2-phényl-3-(mercapto-1,3,4-thiadiazol-2-yl)quinazolin-4-(3H)-ones possèdent une activité antituberculeuse [56]. La plupart des composés synthétisés ont montré une activité antituberculeuse contre des souches de *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. kansas* et *M. intracellulare*. Le processus de modification de diverses chaînes

Chapitre II : propriété chimique, méthode de synthèse et potentiel biologique des dérivés de quinazoline et de quinazolinone

hydrophobes a clairement démontré la présence de poches hydrophobes au niveau des sites actifs cibles de diverses mycobactéries, ce qui peut augmenter l'effet thérapeutique.

II-7 Conclusion

En conclusion Les quinazolines et les quinazolinones, en tant que corps central du pharmacophore, contiennent différents types de substituants. De par leurs différentes propriétés physico-chimiques, ils exercent divers effets thérapeutiques., nous pouvons conclure que ce chapitre donnera certainement une meilleure compréhension des études de relation structure-activité, ce qui aidera davantage à la conception d'un grand nombre de quinazolines et de quinazoles qui ont un fort impact sur la guérison de nombreuses maladies mortelles .

Références bibliographie chapitre II

- 1D. J. Connolly, D. Cusack, T. P. O'Sullivan, and P. J. Guiry, "Synthesis of quinazolinones and quinazolines," *Tetrahedron*, vol. 61, no. 43, pp. 10153–10202, 2005.
- 1 Abida, P. Nayyar, and M. Arpanarana, "An updated review: newer quinazoline derivatives under clinical trial," *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archive*, vol. 2, no. 6, pp. 1651–1657, 2011.
 - 2 S. B. Mhaske and N. P. Argade, "The chemistry of recently isolated naturally occurring quinazolinone alkaloids," *Tetrahedron*, vol. 62, no. 42, pp. 9787–9826, 2006. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#)
 - 3 A. K. Mahato, B. Srivastava, and S. Nithya, "Chemistry structure activity relationship and biological activity of quinazoline-4(3H)-one derivatives," *Inventi Rapid: MedChem*, vol. 2, no. 1, 2011.
 - 4 W. L. F. Armarego, *A Text Book of Quinazolines*, 1963.
 - 5 R. Rajput and A. P. Mishra, "A review on biological activity of quinazolinones," *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 4, no. 2, pp. 66–70, 2012.
 - 6 B. Pati and S. Banerjee, "Quinazolines: an illustrated review," *Journal of Advanced Pharmacy. Education & Research*, vol. 3, no. 3, pp. 136–151, 2013.
 - 7 B. Vijayakumar, P. Prasanthi, K. M. Teja et al., "Quinazoline derivatives and pharmacological activities: a review," *International Journal of Medicinal Chemistry & Analysis*, vol. 3, no. 1, pp. 10–21,.
 - 8 X. Yang, H. Liu, H. Futa, R. Qiao, Y. Jiang, and Y. Zhao, "Efficient copper-catalyzed synthesis of 4-aminoquinazoline and 2,4-diaminoquinazoline derivatives," *Synlett*, no. 1, pp. 101–106, 2010.
 - 9 V. L. Truong and M. Morrow, "Mild and efficient ligand-free copper-catalyzed condensation for the synthesis of quinazolines," *Tetrahedron Letters*, vol. 51, no. 4, pp. 758–760, 2010.
 - 12S. Shweta, S. Chirag, T. Bhawana, and J. Talesara, "Synthesis of phthalimido or succinimido[2-aryl-4-oxo-3-{2-phenyl-4(3H)-quinazolinon-3-yl}-1,3-thiazolidin-5-yl]ethanoate," *Journal of the Indian Chemical Society*, vol. 86, no. 4, pp. 397–401, 2009.
 - 11O. O. Ajani, C. A. Obafemi, C. O. Ikpo, K. O. Ajanaku, K. O. Ogunniran, and O. O. James, "Comparative study of microwave assisted and conventional synthesis of novel 2-quinoxalinone-3- hydrazone derivatives and its spectroscopic properties," *International Journal of Physical Sciences*, vol. 4, no. 4, pp. 156–164, 2009.

- 10 H. Mutlu and G. Irez, "Synthesis and characterization of new tridentate iminooxime ligands and their Co(III) complexes," *Turkish Journal of Chemistry*, vol. 32, no. 6, pp. 731–741, 2008.
- 11 G. Abdel and H. A. W. Mohammed, "Design and synthesis of some new derivatives of 3H-quinazolin-4-one with promising anticonvulsant activity," *Acta Pharmaceutica*, vol. 53, no. 2, pp. 127–138.
- 12 A.-F. E. Mourad, A. A. Aly, H. H. Farag, and E. A. Beshr, "Microwave assisted synthesis of triazoloquinazolinones and benzimidazoquinazolinones," *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, vol. 3, article 11, 2007.
- 13 N. M. Abdel Gawad, H. H. Georgey, R. M. Youssef, and N. A. El-Sayed, "Synthesis and antitumor activity of some 2, 3-disubstituted quinazolin-4(3H)-ones and 4, 6-disubstituted- 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinazolin- 2H-ones," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, no. 12, pp. 6058–6067, 2010.
- 14 J. He, X. Wang, X. Zhao, Y. Liang, H. He, and L. Fu, "Synthesis and antitumor activity of novel quinazoline derivatives containing thiosemicarbazide moiety," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 54, pp. 925–930, 2012.
- 15 B. Marvania, P.-C. Lee, R. Chaniyara et al., "Design, synthesis and antitumor evaluation of phenyl N-mustard-quinazoline conjugates," *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol. 19, no. 6, pp. 1987–1998, 2011.
- 16 H.-Q. Li, D.-D. Li, X. Lu, Y.-Y. Xu, and H.-L. Zhu, "Design and synthesis of 4,6-substituted-(diphenylamino)quinazolines as potent EGFR inhibitors with antitumor activity," *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol. 20, no. 1, pp. 317–323, 2012.
- 17 C. Fernandes, C. Oliveira, L. Gano, A. Bourkoula, I. Pirmettis, and I. Santos, "Radioiodination of new EGFR inhibitors as potential SPECT agents for molecular imaging of breast cancer," *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol. 15, no. 12, pp. 3974–3980, 2007.
- 18 K. G. Petrov, Y.-M. Zhang, M. Carter et al., "Optimization and SAR for dual ErbB-1/ErbB-2 tyrosine kinase inhibition in the 6-furanylquinazoline series," *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 16, no. 17, pp. 4686–4691, 2006.
- 19 A. S. Rosenthal, C. Tanega, M. Shen et al., "Potent and selective small molecule inhibitors of specific isoforms of Cdc2-like kinases (Clk) and dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinases (Dyrk)," *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 21, no. 10, pp. 3152–3158, 2011.

- 20** F. Gellibert, M. H. Fouchet, V. L. Nguyen et al., “Design of novel quinazoline derivatives and related analogues as potent and selective ALK5 inhibitors,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 19, no. 8, pp. 2277–2281, 2009.
- 21** A. Wissner, H. L. Fraser, C. L. Ingalls et al., “Dual irreversible kinase inhibitors: quinazoline-based inhibitors incorporating two independent reactive centers with each targeting different cysteine residues in the kinase domains of EGFR and VEGFR-2,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol. 15, no. 11, pp. 3635–3648, 2007.
- 22** M. N. Noolvi and H. M. Patel, “A comparative QSAR analysis and molecular docking studies of quinazoline derivatives as tyrosine kinase (EGFR) inhibitors: a rational approach to anticancer drug design,” *Journal of Saudi Chemical Society*, vol. 17, no. 4, pp. 361–379, 2013.
- 23** J. A. Heath, M. M. Mehrotra, S. Chi et al., “Identification of 4-piperazin-1-yl-quinazoline template based aryl and benzyl thioureas as potent, selective, and orally bioavailable inhibitors of platelet-derived growth factor (PDGF) receptor,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 14, no. 19, pp. 4867–4872, 2004.
- 24** K. Matsuno, T. Seishi, T. Nakajima et al., “Potent and selective inhibitors of platelet-derived growth factor receptor phosphorylation, part 4: structure-activity relationships for substituents on the quinazoline moiety of 4-[4-(N-substituted(thio)carbamoyl)-1-piperazinyl]-6,7-dimethoxyquinazoline derivatives,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 13, no. 18, pp. 3001–3004, 2003.
- 25** N. M. Heron, M. Anderson, D. P. Blowers et al., “SAR and inhibitor complex structure determination of a novel class of potent and specific Aurora kinase inhibitors,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 16, no. 5, pp. 1320–1323, 2006.
- 26** K. M. Foote, A. A. Mortlock, N. M. Heron et al., “Synthesis and SAR of 1-acetanilide-4-aminopyrazole-substituted quinazolines: Selective inhibitors of Aurora B kinase with potent anti-tumor activity,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 18, no. 6, pp. 1904–1909, 2008.
- 27** Z. Chen, X. Huang, H. Yang et al., “Anti-tumor effects of B-2, a novel 2,3-disubstituted 8-arylamino-3H-imidazo[4,5-g]quinazoline derivative, on the human lung adenocarcinoma A549 cell line in vitro and in vivo,” *Chemico-Biological Interactions*, vol. 189, no. 1-2, pp. 90–99, 2011.
- 28** P. Ballard, R. H. Bradbury, C. S. Harris et al., “Inhibitors of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase: Novel C-5 substituted anilinoquinazolines designed to target the ribose pocket,” *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 16, no. 6, pp. 1633–1637, 2006.

- 29** P. M. Chandrika, T. Yakaiah, A. R. R. Rao et al., "Synthesis of novel 4,6-disubstituted quinazoline derivatives, their anti-inflammatory and anti-cancer activity (cytotoxic) against U937 leukemia cell lines," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 43, no. 4, pp. 846–852, 2008.
- 30** L. Zhu, J. Jin, C. Liu et al., "Synthesis and biological evaluation of novel quinazoline-derived human Pin1 inhibitors," *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol. 19, no. 9, pp. 2797–2807, 2011.
- 31** A. S. El-Azab, M. A. Al-Omar, A. A. M. Abdel-Aziz et al., "Design, synthesis and biological evaluation of novel quinazoline derivatives as potential antitumor agents: Molecular docking study," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, no. 9, pp. 4188–4198, 2010.
- 32** L. Cedric, T. Alexandra, T. Valerie et al., "Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of quinazoline derivatives," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 43, pp. 1469–1477, 2008.
- 33** P. Selvam, P. Vijayalakshimi, D. F. Smee et al., "Novel 3-sulphonamido-quinazolin-4(3H)-one derivatives: Microwave-assisted synthesis and evaluation of antiviral activities against respiratory and biodefense viruses," *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, vol. 18, no. 5, pp. 301–305, 2007.
- 34** G. D. Galarce, R. E. Foncea, A. M. Edwards, H. Pessoa-Mahana, C. D. Pessoa-Mahana, and R. A. Ebensperger, "Biological evaluation of novel 6-Arylbenzimidazo [1,2-c]quinazoline derivatives as inhibitors of LPS-induced TNF-alpha secretion," *Biological Research*, vol. 41, no. 1, pp. 43–50, 2008.
- 35** K. S. Hatti, V. Chandregowda, G. VenkateswaraRao, A. Kush, and G. Chandrasekara Reddy, "In-silico interaction studies of quinazoline derivatives for their inhibitory action on both wild and mutant EGFRs," *Journal of Proteomics and Bioinformatics*, vol. 2, no. 3, pp. 126–130, 2009.
- 36** D. Raffa, G. Daidone, B. Maggio, S. Cascioferro, F. Plescia, and D. Schillaci, "Synthesis and antileukemic activity of new 3-(5-methylisoxazol-3-yl) and 3-(pyrimidin-2-yl)-2-styrylquinazolin-4(3H)-ones," *Farmaco*, vol. 59, no. 6, pp. 451–455, 2004.
- 37** N. B. Patel and J. C. Patel, "Synthesis and antimicrobial activity of Schiff bases and 2-azetidiones derived from quinazolin-4(3H)-one," *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 4, no. 4, pp. 403–411, 2011.
- 38** M. Cakici, M. Catir, S. Karabuga et al., "Synthesis and biological evaluation of (S)-4-aminoquinazoline alcohols," *Tetrahedron Asymmetry*, vol. 21, no. 16, pp. 2027–2031, 2010.

- 39** P. M. S. Bedi, V. Kumar, and M. P. Mahajan, "Synthesis and biological activity of novel antibacterial quinazolines," *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 14, no. 20, pp. 5211–5213, 2004.
- 40** A. M. Alafeefy, A. S. El-Azab, M. A. Mohamed, M. A. Bakhat, and S. G. Abdel-Hamid, "Synthesis of some new substituted iodoquinazoline derivatives and their antimicrobial screening," *Journal of Saudi Chemical Society*, vol. 15, no. 4, pp. 319–325, 2011.
- 41** V. Jatav, S. Kashaw, and P. Mishra, "Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some novel 3-[5-(4-substituted phenyl) 1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3H)-ones," *Medicinal Chemistry Research*, vol. 17, no. 2–7, pp. 169–181, 2008.
- 42** P. Praveen Kumar, Y. Rajendra Prasad, N. R. Kumar, and S. Sridhar, "Synthesis and antimicrobial activity of 6,7,8,9-tetrahydro-5(H)-5-nitrophenylthiazolo[2,3-b]-quinazoline-3(2H)-one derivatives," *Asian Journal of Chemistry*, vol. 20, no. 7, pp. 5161–5165, 2008.
- 43** K. Siddappa, T. Reddy, M. Mallikarjun, and C. V. Reddy, "Synthesis, characterization and antimicrobial studies of 3-[(2-hydroxy-quinolin-3-ylmethylene)-amino]-2-phenyl-3H-quinazolin-4-one and its metal(II) complexes," *E-Journal of Chemistry*, vol. 5, no. 1, pp. 155–162, 2008.
- 44** N. C. Desai, P. N. Shihora, and D. L. Moradia, "Synthesis and characterization of new quinazolines as potential antimicrobial agents," *Indian Journal of Chemistry*, vol. 46, no. 3, pp. 550–553, 2007.
- 45** R. Suthakaran, S. Kavimani, P. Venkaiaiah, and K. Suganthi, "Synthesis and antimicrobial activity of 3-(2-(4z)-4-substituted benzylidene-4,5-dihydro-5-oxo-2-phenylimidazol-1-yl)ethyl)-6,8-un/dibromo substituted-2-substituted quinazoline-(3H)-one," *Rasāyan Journal of Chemistry*, vol. 1, no. 1, pp. 22–29, 2008.
- 46** S. Jantová, Š. Stankovský, and K. Špirková, "In vitro antibacterial activity of ten series of substituted quinazolines," *Biologia*, vol. 59, no. 6, pp. 741–752, 2004.
- 47** J. A. Patel, B. D. Mistry, and K. R. Desai, "Synthesis and antimicrobial activity of newer quinazolinones," *E-Journal of Chemistry*, vol. 3, no. 2, pp. 97–102, 2006.
- 48** M. M. Ghorab, S. M. Abdel-Gawad, and M. S. A. El-Gaby, "Synthesis and evaluation of some new fluorinated hydroquinazoline derivatives as antifungal agents," *Farmaco*, vol. 55, no. 4, pp. 249–255, 2000.
- 49** G.-F. Xu, B.-A. Song, P. S. Bhadury et al., "Synthesis and antifungal activity of novel s-substituted 6-fluoro-4-alkyl(aryl)thioquinazoline derivatives," *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol. 15, no. 11, pp. 3768–3774, 2007.

- 50** A. Omar and M. A. Ahmed, "Synthesis of some new 3H-quinazolin-4-one derivatives as potential Antitubercular agents," *World Applied Sciences Journal*, vol. 5, no. 1, pp. 94–99, 2008.
- 51** J. Í Kune, B. Jaroslav, M. Pour, K. Waisser, M. Iosárek, and J. Í Janota, "Quinazoline derivatives with antitubercular activity," *Farmaco*, vol. 55, no. 11-12, pp. 725–729, 2000.
- 52** V. K. Srivastava and A. Kumar, "Synthesis of newer thiadiazolyl and thiazolidinonyl quinazolin-4(3H)-ones as potential anticonvulsant agents," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 37, no. 11, pp. 873–882, 2003.

CHAPITRE III

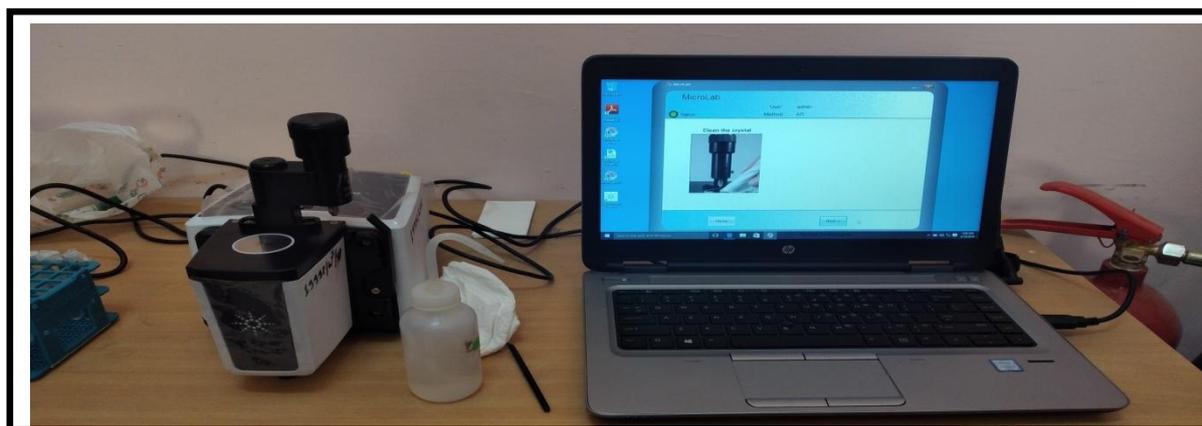
Partie expérimentale

1-Appareillage :

Au cours de ce travail, l'appareillage suivant a été utilisé :

1-1Spectroscopie

1-1-1a) L'infrarouge : Les analyses IR ont été effectuées sur un appareil Agilent Technologies Cary 630 FTIR au laboratoire de Tissemsilt,



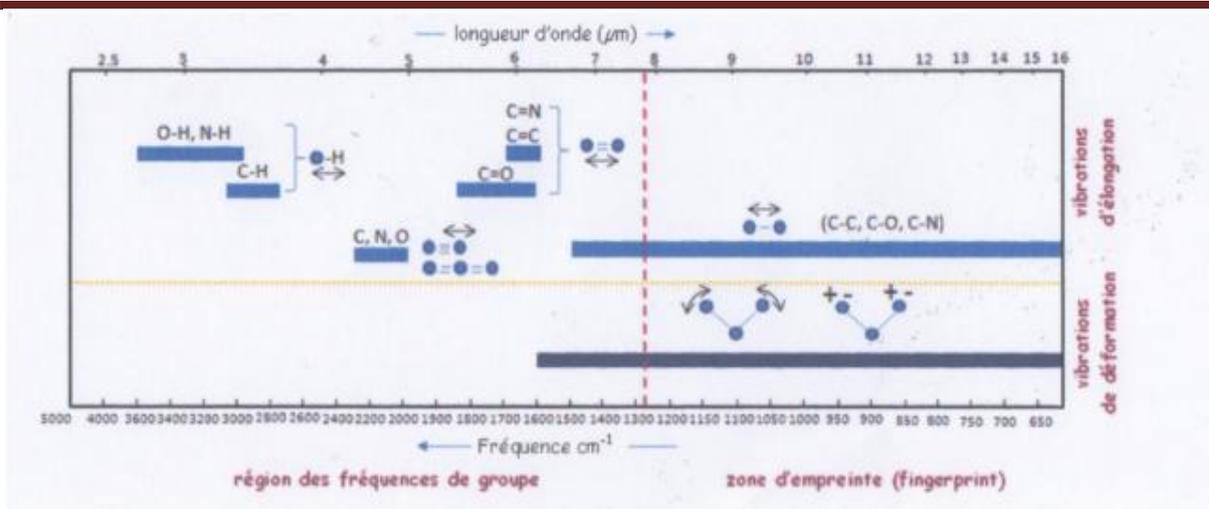
La spectroscopie infra-rouge étudie les vibrations des molécules lorsqu'elles sont irradiées une onde électromagnétique comprise entre 0,8 et 1000 μm . Cette zone spectrale est divisée en :

1- Proche IR : 0,8-2,5 μm (13300-4000) cm^{-1}

2- IR moyen 2,5-25 μm (4000-400) cm^{-1}

3- IR lointain : 25-1000 μm (400-10) cm^{-1}

Dans notre cas le spectre permet **d'identifier les différents types de liaisons présentes dans les molécules organiques synthétisées**



1-1-2 b) Résonance magnétique nucléaire RMN :

Elle a été réalisée à Université d'Oran

Les spectres de RMN¹H ont été enregistrés à : . 200MHz à l'aide d'un appareil à transformé de Fourier Bruker ARX200. .300MHz à l'aide d'un appareil de Fourier Bruker AC 300P.

Les spectres de RMN¹³C ont été enregistrés à : .75MHz à l'aide d'un appareil à transformé de Fourier Bruker AC 300P.

Le solvant utilisé pour l'enregistrement des spectres de RMN¹H et ¹³C est indiqué pour chaque spectre.

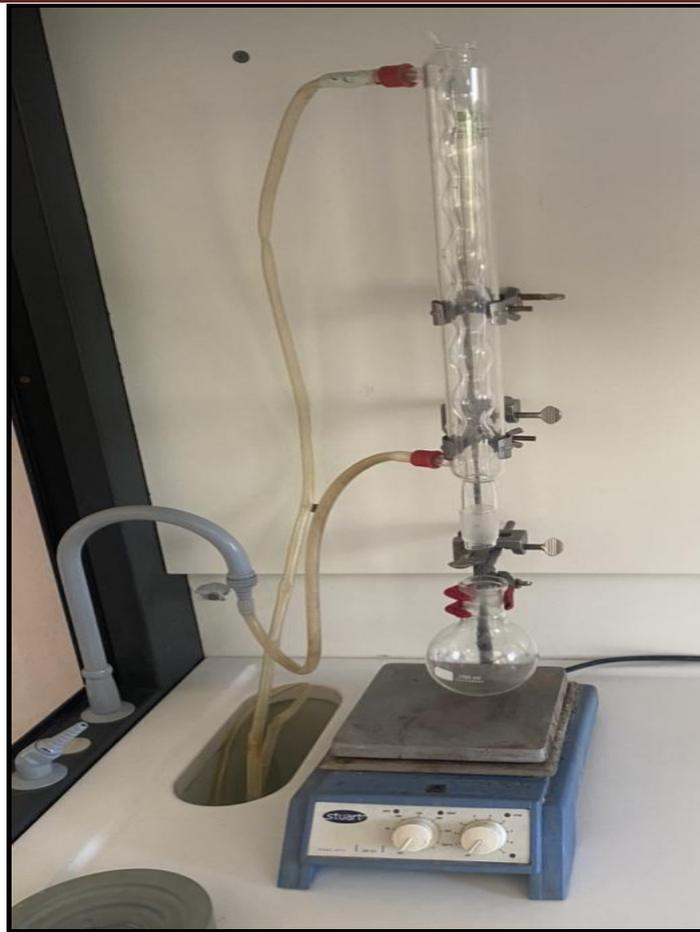
Toutes les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en échelle δ, en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne pour la RMN du proton et du carbone 13. Les constantes de couplages sont exprimées en Hertz (Hz).

Les abréviations suivantes ont été adoptées quant à la multiplicité des signaux : s singulet, slsingulet large d double, t triplet, q quadruplet, qtquintuplet, sexsex-tuplet, m multiplet.

2-Montage expérimental utilisé :

Le montage utilisé pour notre synthèse est un dispositif à reflux

Le chauffage au reflux est une configuration courante en chimie organique. La réaction dans La chimie organique est généralement lente, donc la refusions est utilisée pour l'activation thermique de la réaction chimique.

**Composants des montages :**

. Présentation du matériel

Nous avons ici besoin de ces différents éléments :

- Bain d'huile,
- Plaque chauffante,
- Support élévateur
- Ballon de 100 ml
- Réfrigérant à boule (+ tuyaux),
- Pincés
- Barreaux magnétiques

3-Présentation du banc Kofler

Le banc Kofler est une plaque constituée d'un alliage métallique recouvert d'un acier anticorrosion. L'alimentation électrique permet le chauffage d'une des extrémités à environ 260°C. L'autre extrémité n'est pas chauffée, il s'établit donc un gradient de température le long de la plaque.



Le banc Kofler est avant tout une plaque chauffante, il est donc impératif de respecter les précautions suivantes :

- il doit être manipulé sans gants. En effet, un contact, même furtif, des gants en latex avec la partie chaude de la plaque peut les faire fondre sur la peau et provoquer des brûlures importantes.
- il doit être placé loin des solvants volatils et inflammables.

L'appareil a été utilisé pour prendre le point de fusion de molécules synthétisées.

- l'appareil est étalonné avec les produits fournis pour l'étalonnage.
- On dépose un petit échantillon du produit sur la plaque, puis on le fait trainer jusqu'à qu'il fusionne, on prend la lecture correspondante.

4-La lampe UV :

La lampe à rayons ultraviolets est une ampoule fluorescente qui envoie des rayons ultraviolets. Dans le monde du laboratoire, la lampe à rayons UV a plusieurs utilités, notamment la stérilisation de l'eau, de l'air ou des surfaces, on parlera de lampe UV germicide, ou la détection de la fluorescence, en microbiologie. Dans notre cas cette lampe a été utilisée pour révéler les produits qui étaient élués sur les plaques de chromatographie à couche mince CCM .



Plaque CCM :

La chromatographie sur couche mince est une technique expérimentale permettant de séparer les constituants d'un mélange, suivre la réaction du produit et identifier la pureté de produit.

Au début nous observons seulement les taches des produits de départ, au bout d'un certain temps nous remarquons l'apparition d'une nouvelle tache et la disparition des produits de départ et à t final nous avons vu la disparition complète des produits de départ et une nouvelle tache ça veut dire qu'il y a un nouveau produit.

Nous avons vu que la technique de CCM est une technique fiable et rapide. Ceci explique son emploi très fréquent dans les laboratoires.

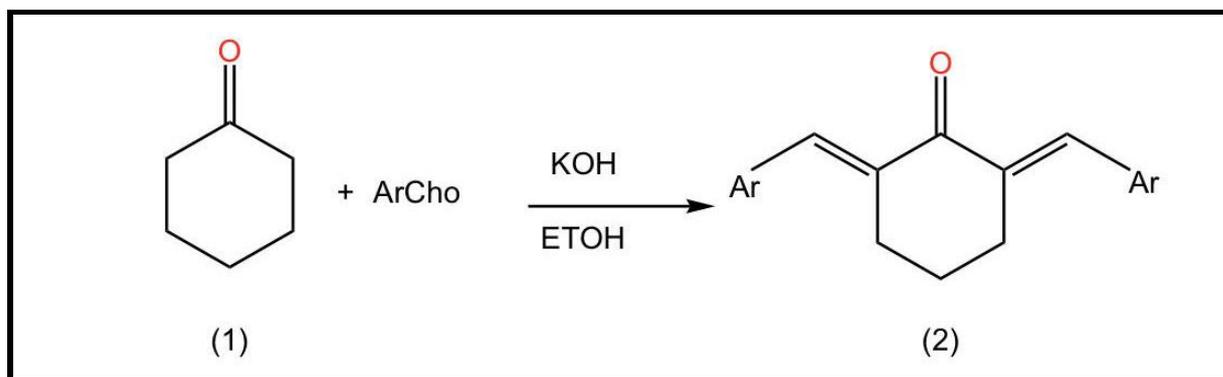


6-Produits de départ

Tous les composés de départ nécessaires à la réalisation de ce travail ont été préparés à partir de réactifs usuels de laboratoire (cyclohexanone, acide chloro-acétique, acide acétique glacial, acétate de sodium anhydre, eau distillée, thiourée, benzaldéhyde, KOH, EtOH, HCl).

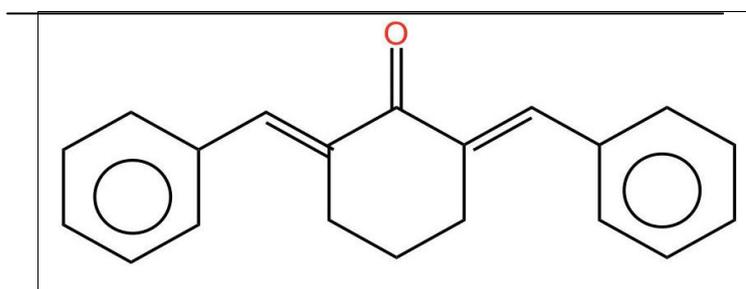
7-Mode opératoire :

Première réaction



Dans un erlenmeyer, on dissout 5g de la potasse KOH (0.1mol) dans 50ml d'eau distillée qu'on refroidit dans un bain de glace on rajoute 40 ml d'éthanol. Ce mélange est mis sous agitation magnétique à température ambiante jusqu'à obtention d'une solution transparente, on rajoute à ce mélange 0.985g (10mmol, 1eq) de cyclohexanone et 2.12g (20mmol, 2eq) de benzaldéhyde.

Après 30min d'agitation, un solide jaune se forme. On filtre le mélange obtenu à l'aide d'un entonnoir de Buchner qui contient du papier filtre. On lave abondamment avec de l'eau froide. On met le papier filtre contenant le produit final dans un endroit sec pendant quelques jours. Après le séchage on obtient notre produit qui le **dibenzylidencyclohexanone** sous forme de cristaux de couleur jaune citron.



(2E,6E)-2,6-dibenzylidencyclohexanone (2)

Produit obtenu :

Un solide jaune

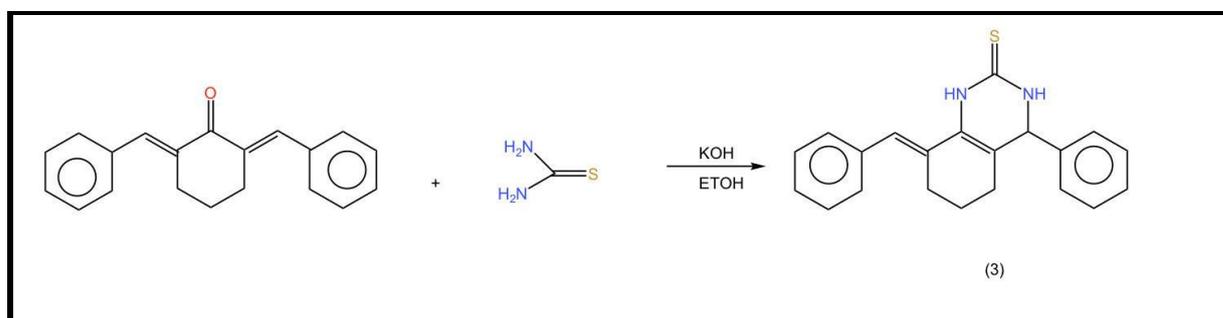
La masse 1.6g

Point de fusion =90°C.

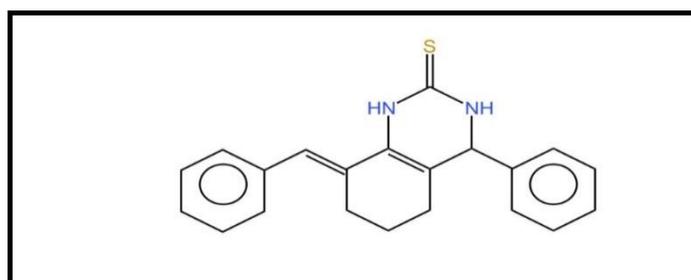
Rendement : 92 %

Le spectre IR montre une bande vers 1600 caractéristique du carbonyle.

Deuxième réaction :



. Placer dans un ballon à fond rond rodé 500mg de (2), 138.32mg de la thio-urée .On dissout 235mg une solution de KOH dans l'éthanol (25ml), mettre au reflux pendant 5-6h .Suivre par CCM .Neutraliser avec de la glace et quelques gouttes de HCL .Le solide obtenu est filtré puis recristallisé dans l'éthanol .On obtient la thioxopyrimidine.



(8E)-8-benzylidene-3,4,5,6,7,8-hexahydro-4-phenylquinazoline-2(1H)-thione (3)

Produit obtenu :

Produit fluorescent UV

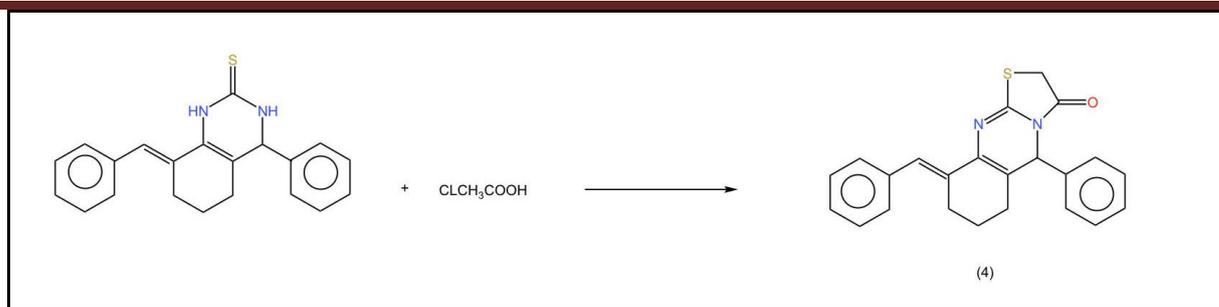
Point de fusion : 190°C

Solide blanc

Rendement : 78%

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO d-6) δ (ppm): 7.53 (s, 1H, =CH), 7.51-7.36 (m, 10H, Ha), 5.57(s, 1H, CH-Ph), 2.57 (d, 1H, J = 5.2Hz, NH), 2.55(s, 1H, NH), 2.37(t, 4H, J = 7.2Hz, 2xCH₂), 1.46 (quint, 2H, J = 7.6Hz, CH₂),

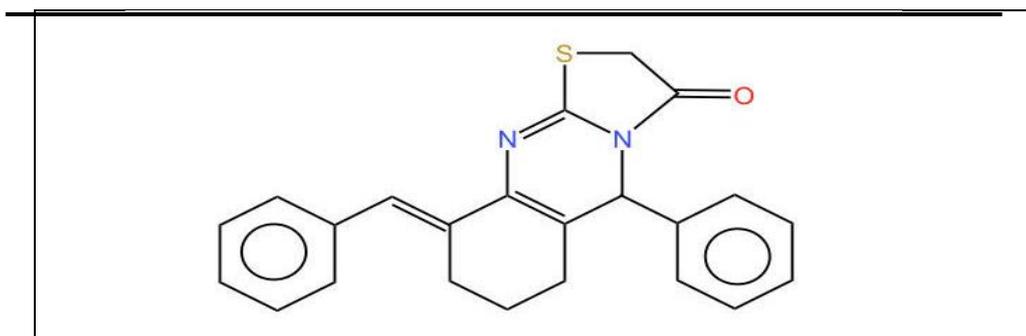
Troisième réaction :



On introduit dans un ballon à fond rond 3mmol de(2) ,5mmol d'acide chloroacétique, 15ml d'acide acétique glacial et 1.5g d'acétate de sodium anhydre le mélange est mis sous agitation magnétique sous reflux pendant 3 à 5 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel a été versé sous agitation sur de l'eau froide et conservé pendant une nuit.

Le solide ainsi obtenu a été filtré et recristallisé dans l'éthanol pour donner la thiazolopyrimidine(4)correspondante.La filtration de produit obtenue donne des cristaux orange un rendement de 72% et un point de fusion de 205 °C

Produit obtenue :



(9E)-9-benzylidene-6,7,8,9-tetrahydro-5-phenyl-2H-thiazoloquinazolin-3(5H)-one (4)

Cristaux orange

Rendement : 72 %

Point de fusion : 205°

¹HNMR (400MHz, DMSO d-6) δ(ppm): 7.82 (s, 1H, =CH), 7.37-7.17 (m, 10H, Ha), 5.82(s, 1H, CH-Ph), 4.90(s, 2H, CH₂), 2.70(t, 4H, J = 6.8Hz, 2xCH₂), 1.67 (quint, 2H, J = 6Hz,CH₂),

8-Interprétation des résultats RMN

La stratégie de synthèse adopté au court de cette étude utilise comme synthon de départ, la cyclohexanone condensé sur un d'aldéhyde aromatique, à savoir le benzaldéhyde, dans de l'hydroxyde de potassium éthanolique. Les résultats despectres RMN proton et IR, confirment l'obtention du produit désiré.

Le reflux du produit 2 avec de la thio-urée dans le milieu basique d'hydroxyde de potassium a donné donne thioquinazoline 3 avec un rendement de 78 %. Le spectre RMN proton de ce composé est caractérisé par deux pics singulet à 2,56-4,80 ppm attribués au NH et un proton singulet à 4,70-7,04 ppm attribué au CH-Ar du cycle pyrimidine.

Le dérivé de thioxopyrimidine 3 lors de la condensation avec l'acide chloroacétique en présence d'acétate de sodium anhydre suivie de la cyclisation de l'intermédiaire donne la thiazoloquinazolinone correspondante 4 avec un rendement de 72%. Leur spectre 1HNMR a montré un nouveau singulet à 4,90-5,71 ppm en raison de deux protons méthylène du cycle.

9-Discussion du mécanisme :

En bref, le bis(arylidène) cyclohexanones 2 substitué a été préparé avec un bon rendements 92 % dans des conditions basiques par la méthode de condensation de Claisen Schmidt.

La deuxième étape est une addition aza-Michael de thiourée à Bis (arylidène) Cyclohexanone 2 dans des conditions basiques similaires pour donner un intermédiaire, qui peut subir une cyclisation en attaquant le groupe carbonyle pour produire l'intermédiaire 3.

Ensuite, l'intermédiaire 4 a été préparé par cyclo-condensation de l'intermédiaire 3 et de l'acide chloroacétique. Le soufre de la quinazoline thione 3 attaque le centre de carbocation électrophile de l'acide chloroacétique par un mécanisme SN2 pour fournir l'intermédiaire après élimination d'une molécule d'eau et de chlorure d'hydrogène (voir figure 17).

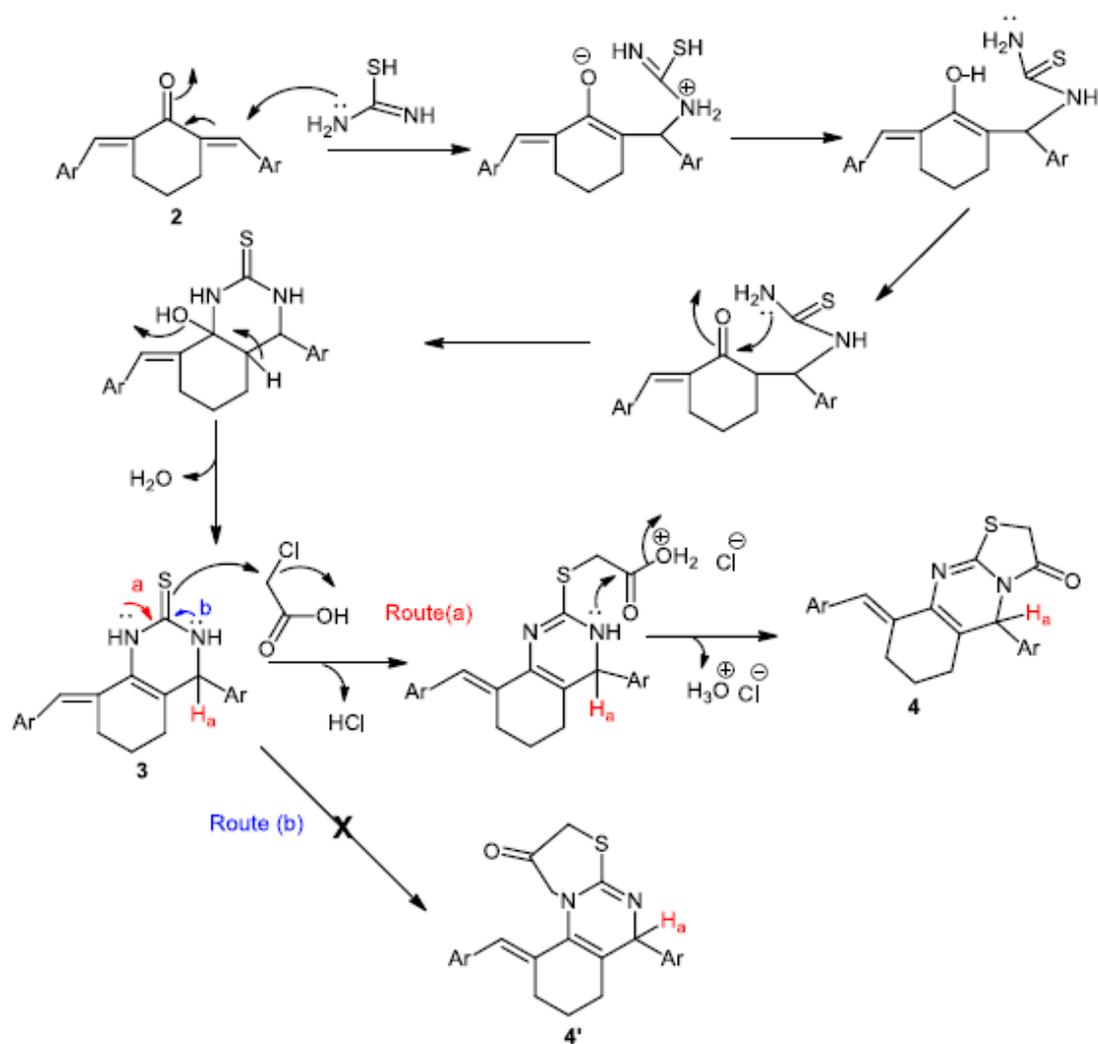


Figure 17 : le mécanisme réactionnel

III-6 Spectre RMN H^1 et IR des Analogues synthétisés

- (2E,6E)-2,6-dibenzylidencyclohexanone (2)

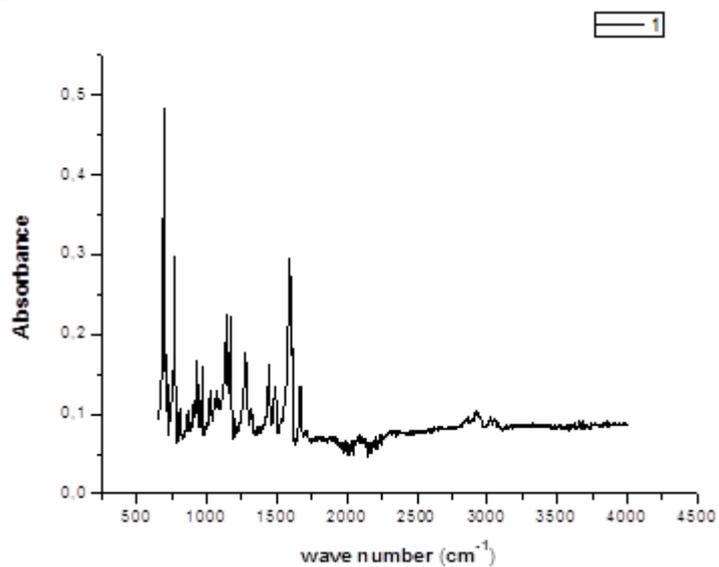


Figure 18 : Spectre IR dibenzylidenecyclohexanone (2)

➤ (8E)-8-benzylidene-3,4,5,6,7,8-hexahydro-4-phenylquinazoline-2(1H)-thione (3)

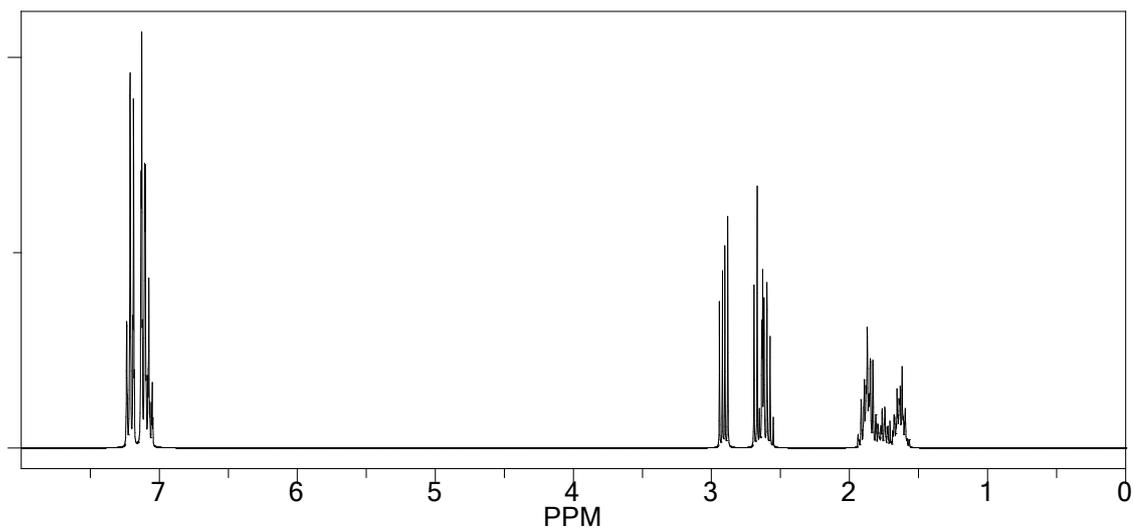


Figure 19 : Spectre RMN¹H phenylquinazoline thione(3)

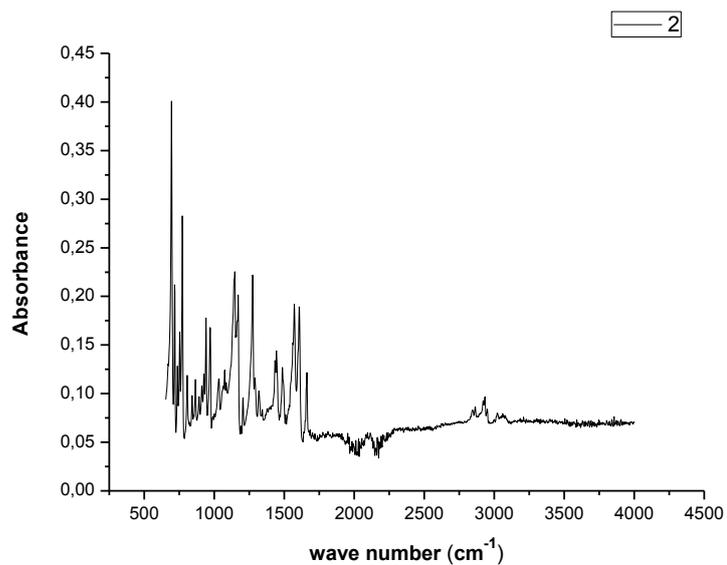


Figure 20 : Spectre IR phenylquinazoline thione (3)

➤ (9E)-9-benzylidene-6,7,8,9-tetrahydro-5-phenyl-2H-thiazoloquinazolin-3(5H)-one (4)

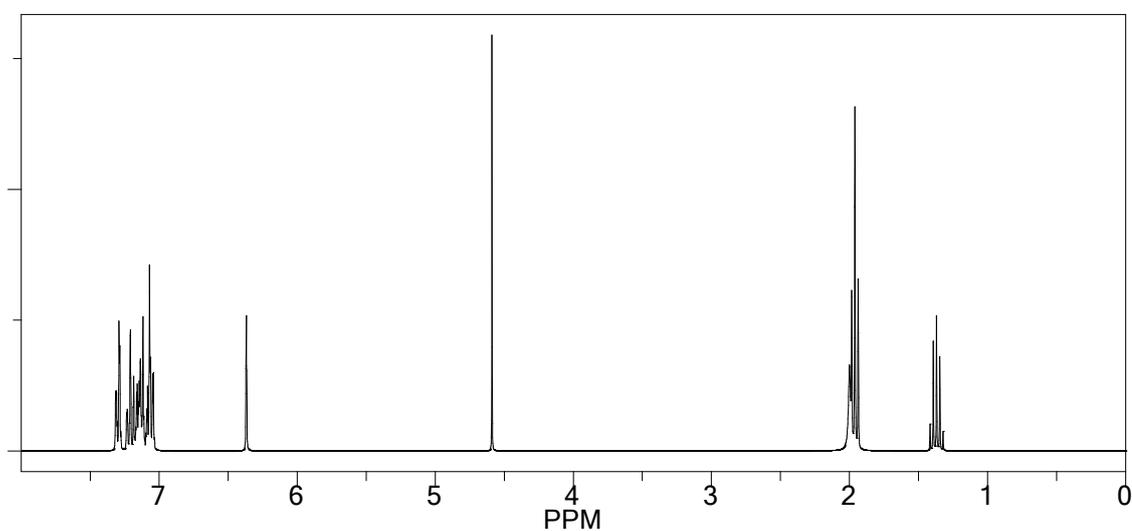


Figure 21 : Spectre RMN¹H thiazoloquinazolinone (4)

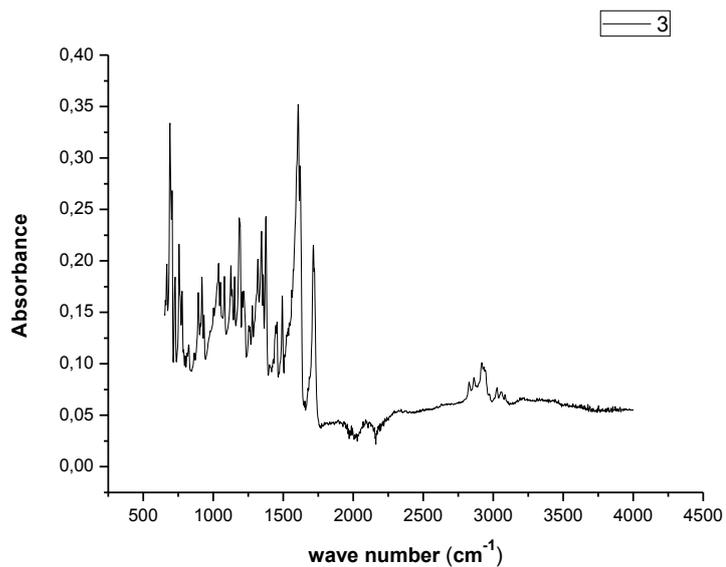


Figure 22 : Spectre IR tiazoloquinazolinone (4)

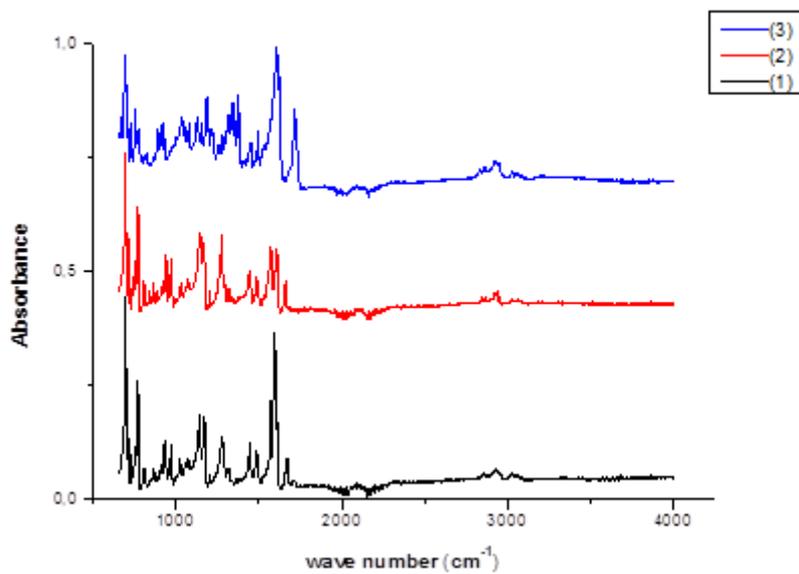


Figure 23: Comparison des spectres IR $^{-1}\text{CM}^{-1}$

-1

Conclusion générale

Conclusion générale

Les essais thérapeutiques sont indispensables au développement de nouveaux médicaments ou dispositifs de soins. Ce mémoire est focalisé sur la synthèse de molécules pharmacologiques à partir des dérivés pétroliers (cyclohexanone).

Nous avons synthétisé trois produits dans le but de trouver des approximations thérapeutiques capables de guérir certaines maladies incurables. Ces molécules pourraient potentiellement traiter de nombreuses formes de maladies comme les maladies inflammatoires le cancer, l'Alzheimer, la malaria....

La quinazolinone, a été synthétisé à partir du cyclohexanone un produit d'origine pétrolier :

- 1- Première étape condensation de cyclohexanone avec le benzaldéhyde,
- 2- La deuxième étape est une addition aza-Michael de thiourée à Bis (arylidène) Cyclohexanone
- 3- Troisième étape une cyclo-condensation de l'intermédiaire 3 et de l'acide chloroacétique par un mécanisme SN2
- 4- Toutes les étapes sont suivies par une chromatographie couche mince (CCM)
- 5- Les analyses l'infrarouge (IR) et la résonance magnétique nucléaire (RMN) confirment la structure des produits obtenus.
- 6- La stratégie de synthèse s'avère très prometteuse car elle permet d'obtenir les produits désirés avec de bon rendement

المخلص:

يندرج هذا العمل ضمن اطار تحليل و تطوير الجزيئات الصيدلانية انطلاقا من مشتقات البترول (سيكلوهكسانون). وهي استراتيجية هامة للتطوير تبينها من اجل الحصول على سلسلة جديدة (الكينازولينون). ان تفاعل التكتيف للسيكلوهكسانون مع البنزليدهيد متبوع مع ثيووري و اضافة بعض الجزيئات مع حمض الكلورو أسيتيك اعطى النتائج المرغوب بمردودية مرتفعة .

الكلمات المفتاحية: سيكلوهيكسانون، كينازولين، كينازولينون. الاساليب العلاجية ، مشتقات النفط.

Résumé :

Ce mémoire s'inscrit dans le cadre de la synthèse, développement et caractérisation de molécules pharmacologiques à partir des dérivés pétroliers (cyclohexanone). Une stratégie de synthèse intéressante a été adoptée afin d'obtenir une nouvelle série de quinazolinone. En effet la réaction de condensation du cyclohexanone sur le benzaldéhyde suivie d'une cyclisation avec la thio-urée puis une cyclo-addition inter moléculaire avec l'acide chlor-acétique à donner les analogues désirés avec de bons rendements.

Mot clés : cyclohexanone, quinazoline quinazolinone. approches thérapeutiques, dérivés pétroliers.

Abstract:

This work is part of the synthesis, development and characterization of pharmacological molecules from petroleum derivatives (cyclohexanone). An interesting synthetic strategy was adopted in order to obtain a new series of quinazolinone. In fact, the condensation reaction of cyclohexanone followed by a cyclization with thiourea then an inter-molecular cyclo-addition with chloro-acetic acid gave the desired analogues with good yields.

Key words: Cyclohexanone, quinazoline, quinazolinone. therapeutic approaches petroleum derivatives.