

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MENTOURI-CONSTANTINE
FACULTE des SCIENCES EXACTES
DEPARTEMENT de CHIMIE

N° d'ordre.....
Série.....

MEMOIRE

PRESENTE POUR OBTENIR LE DIPLÔME DE MAGISTER
EN CHIMIE ORGANIQUE

OPTION

SYNTHÈSE ORGANIQUE

INTITULÉ

**SYNTHÈSE DE NOUVEAUX DERIVES DE 3-
METHYLE-2-SUBSTITUE QUINOXALINE-ETUDE
DE LA CONDENSATION DE CES DERIVES**

PAR

ZABAT Mohamed

Devant le jury :

Président	A. MOUSSER	prof	Univ. Mentouri	Constantine
Rapporteur	A. TENIOU	prof	Univ. Mentouri	Constantine
Examineur	D. TEBANI	M.C	Univ. Mentouri	Constantine
Examineur	A. BELATAR	prof	Univ. Mentouri	Constantine

Novembre 2010

À ma mère

À mon père

À ma famille

À mes amies

REMERCIEMENTS :

Ce travail a été réalisé au laboratoire des produits naturels d'origine végétale et de synthèse organique (PHYSYNOR) du département de chimie de la faculté des sciences exactes, université Mentouri de Constantine, sous la direction de M^r A. TENIOU, Professeur à l'université Mentouri de Constantine.

Qu'il me soit permis de le remercier très sincèrement et de lui exprimer ma profonde gratitude pour l'aide précieuse, les orientations et les nombreux conseils qu'il n'a sans cesse prodigués.

Je remercie M^r A.M OUSSER, Professeur à l'université Mentouri de Constantine, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de soutenance de ce mémoire.

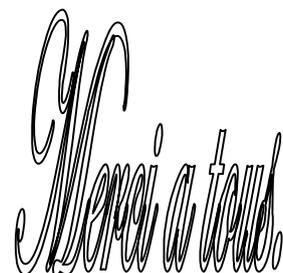
J'exprime toute ma gratitude à M^r D. TEBBANI, maître de conférence à l'université Mentouri de Constantine., d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'examiner ce travail.

Je tiens à adresser mes plus vifs remerciements à M^r A. BELATAR Professeur à l'université Mentouri de Constantine, d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie les membres de ma promotion pour ces trois années que je viens de passer.

Je remercie aussi, Mr BOULCINA Raouf et tous mes collègues de labo de leur soutien tout au long de ce travail.

Enfin que tous ceux et celles qui ont contribué, de près ou de loin à la réalisation de ce travail, qu'ils trouvent ici mes vifs remerciements.



Abréviations utilisées

Ar	Aryl
CCM	Chromatographie sur couche mince
Coll	Collaborateurs
°C	Degré Celsius
¹³C	Carbone 13
δ	Déplacement chimique
DMSO	Diméthylsulfoxyde
¹H	Proton
Hz	Hertz
h	Heure
IR	Infra-Rouge
<i>J</i>	Constante de couplage RMN
Δ	Chauffage
Me	Methyle
Mw	Micro-wave
Min	Minute
mbar	Millibar
POCl₃	Oxychlorure de phosphore
ppm	partie par million
ph	Phényle
P₂O₅	Pentoxyde de phosphore
P₂S₅	Pentasulfide de phosphore
Rdt	Rendement
R_f	Facteur de retardement
ref	Reflux
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
T.amb.	Température ambiante
T.fus.	Température de fusion
TMS	Tétraméthylsilane

Notes Techniques

L'appareillage utilisé au cours de ce travail est le suivant:

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

L'appareil utilisé est :

Spectromètre à transformée de Fourier DP 250 (250 MHz pour le ^1H , 62.9 MHz pour le carbone ^{13}C) du département de Chimie de l'université Mentouri-Constantine.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne.

Les spectres sont enregistrés dans le DMSO deutéré ou le chloroforme deutéré CDCl_3 .

Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) ; pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées :

s : singulet ; **d** : doublet ; **dd**: doublet dédoublé; **ddd**: doublet de doublet dédoublé
m: multiplet; **t** : triplet; **q** : quadruplet.

Spectrométrie Infra Rouge :

Spectromètre Shimadzu F IR-8201 PC de l'université Mentouri-Constantine. Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr. Les fréquences d'absorption sont données en cm^{-1} .

Point de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil pour point de fusion à capillaire et «Electrothermal Digital Melting Points Apparatus IA 9200» et n'ont pas été corrigés.

Chromatographie :

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice 60 Merck (230-400 Mesh).

Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0,2 mm) et révélées par une lampe UV réglée sur 254 nm.

Les solvants et réactifs utilisés :

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation.

- L'éthanol est distillé sur du magnésium en tournures, en présence d'iode.
- La pipéridine et la pyridine sont purifiées par distillation sous vide.
- Les réactifs commerciaux sont utilisés dans la majorité des cas sans purification préalable.

CHAPITRE II

Etude de la condensation des dérivés de quinoxaline avec des aldéhydes

II.1. Introduction	39
II.2. Intérêts biologique	40
II. 2.a. Intérêt biologique des dérivés des styryles	40
II-2-b. Intérêt biologiques des dérivés de la styrylquinoxaline	43
II. 3. Méthodes de synthèse	45
II-3-a. Méthodes de synthèse des styryles	45
II-3-b. Méthodes de synthèse des styrylquinoxaline	49
II. 4. Résultats et discussions	51
II. 5. Conclusion	66
II. 6. Partie expérimentale	67
Bibliographie	77
Conclusion Générale	80

ANNEXE

Introduction Générale

La chimie des composés azotés est la source privilégiée de nombreux sujets d'étude en chimie organique. L'atome d'azote est présent dans de nombreuses molécules naturelles d'intérêt pharmacologique et de très nombreuses méthodes ont été mises au point pour accéder aux composés azotés, notamment hétérocycliques. Quelques unes d'entre elles ont été explorées, à travers la chimie des quinoxalines.

Cet intérêt est encore stimulé par la mise en évidence des activités pharmacologiques variées que présentent la majorité de ces composés.

Parmi les différentes classes de ces composés, la quinoxaline et ses dérivés qui jouent un rôle intéressant comme squelette de base pour la synthèse de beaucoup d'autres produits pharmacologiquement et biologiquement actifs où on les trouve comme: insecticides, herbicides, antifongiques, ^[1] antibactériens, antiviraux, anticancéreux. Leur intérêt dans la chimie médicinale est lointain pour venir à une fin. ^[2,3]

Ce sont des unités structurales indispensables pour les pharmaciens et les biochimistes. Ils ont été utilisés depuis longtemps et leur utilisation s'est poursuivie jusqu'à nos jours. Ils sont bien connus et bien utilisés dans l'industrie pharmaceutique où la bague quinoxaline est une partie de plusieurs antibiotiques ^[4,5] et actifs contre plusieurs tumeurs. ^[6]

En l'occurrence, et pour toutes ces raisons la synthèse de nouvelles molécules à noyau quinoxalinique est devenue un défi important pour les chimistes organiciens. Dans ce cadre, nous nous sommes intéressés dans notre laboratoire, depuis quelques années, à la synthèse de nouvelles molécules d'intérêts biologiques à partir des quinoxalines préparés selon des méthodes simples. Voir le schéma réactionnel général suivant :

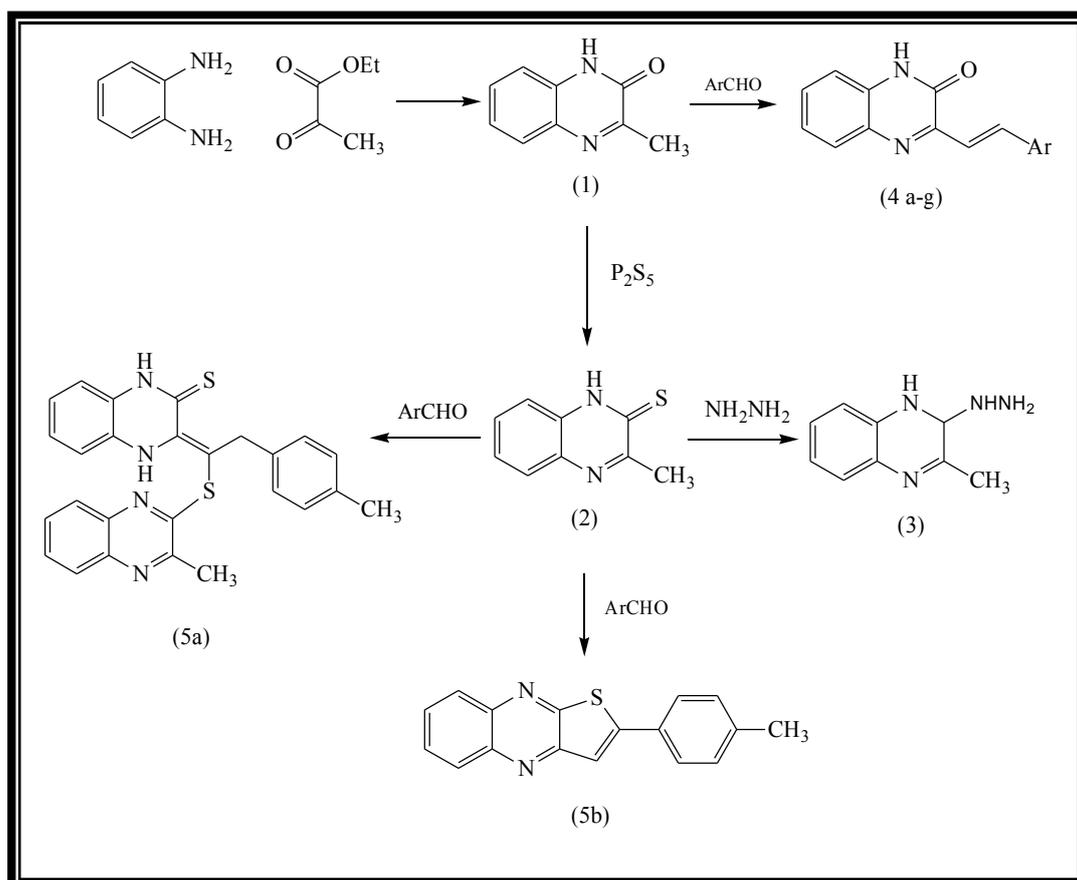


Schéma réactionnel général

La stratégie envisagée dans ce mémoire est de préparer quelques dérivés de la quinoxaline selon des procédures simples et des modes opératoires réalisés dans des conditions douces. En effet, et à partir de composés commercialement disponibles et peu coûteux, en l'occurrence phénylène diamine et le pyruvate d'éthyle, nous avons préparé le 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone (1) qui sera facilement convertie en 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinethione (2) et 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline (3) correspondantes.

Dans un deuxième lieu, nous avons employés cette matière première (composés 1 et 2) pour synthétiser des dérivés nouveaux de la quinoxaline par une simple crotonisation avec des aldéhydes aromatiques différemment substitués (composés 4a-g, 5a-b).

L'ensemble des composés préparés dans ce travail seront complété par des études de l'activité biologique, et les résultats seront sûrement prometteuses par comparaison avec des structures quinoxaliniques qui ont prouvé leur efficacité certaine dans le domaine biologique.

Chapitre 1

Synthèse des dérivés de la quinoxaline

Introduction

Introduction :

Depuis ces dernières quarantaines d'années, le nombre croissant de travaux consacrés à l'obtention de nouveaux dérivés de la quinoxaline s'explique par l'activité biologique importante de ces composés. L'avancement des produits tels que le XK 469 ^[1] et la riboflavine ^[2] dans les différents tests cliniques laisse présumer un grand avenir à cette famille dans la recherche pharmaceutique. En effet, l'intérêt biologique et la grande diversité structurale des dérivés de la quinoxaline en font des cibles de choix pour les chimistes organiciens.

Dans ce chapitre nous allons donner un aperçu détaillé sur les intérêts biologiques des dérivés de la quinoxaline. Nous allons présenter également, un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse du noyau quinoxaline comme la méthode décrite par Hinsberg. ^[3]

La deuxième partie de ce chapitre sera consacrée à la synthèse et l'identification spectroscopique de nos produits 3-méthyl-2(1H)quinoxalinone intermédiaires selon le schéma réactionnel suivant : (schéma 1)

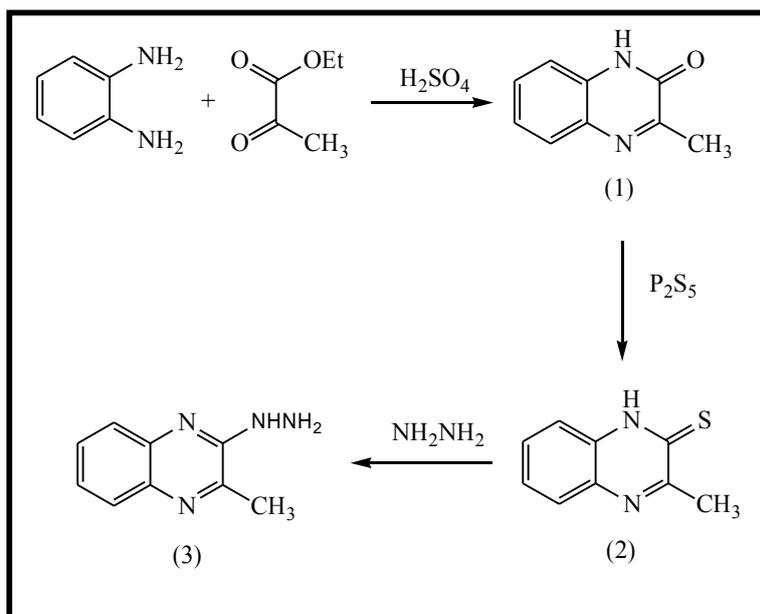
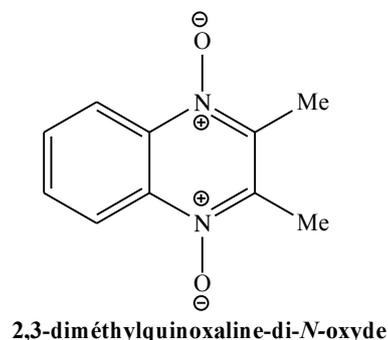
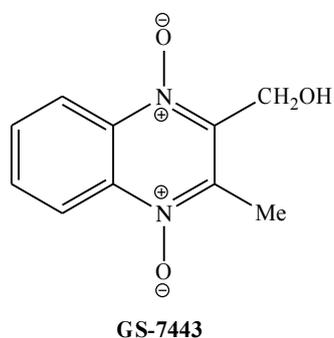


Schéma (1)

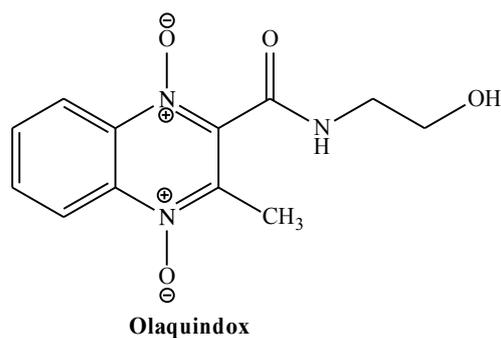
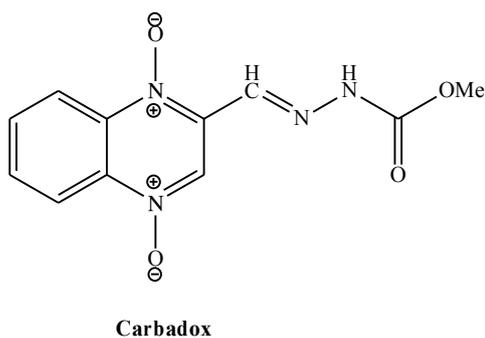
I-2. Intérêt biologique :

Les dérivés de la quinoxaline 1,4-dioxyde ont été synthétisés dès le début des années quarante et ont été évalués comme substances chimiothérapeutiques humaines. Une variété d'effets secondaires indésirables a rendu ces composés inaptes pour la thérapie clinique. Cependant, un intérêt renouvelé pour la quinoxaline a émergé leur usage comme agents anti infectieux dans les aliments des animaux et ce par suite de leur activité antibactérienne efficace.

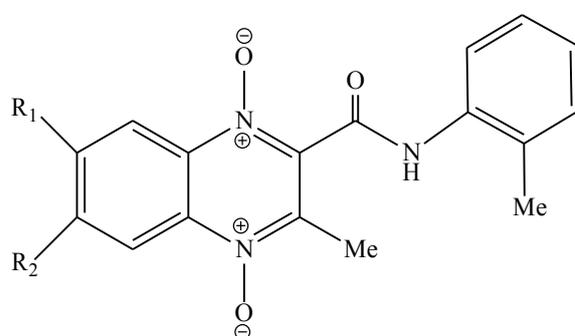
Le 2-hydroxyméthyl-3-méthylquinoxaline-di-*N*-oxyde (**GS-7443**) ont été décrits par la première fois en 1956 par **Francis** et **Coll.** comme un des métabolites de la 2,3-diméthylquinoxaline-di-*N*-oxyde, ayant une activité antibactérienne contre les bactéries à *gram négatif*.^[4]



Le **Carbadox** et l'**Olaquinox** sont des antibactériens synthétiques actifs contre les bactéries à *gram négatif*. Ces dérivés sont considérés comme promoteurs de la croissance, ils sont utilisés principalement dans la prévention de la dysenterie du porc causé par *brachyspira hyodysenteriae*.^[5]



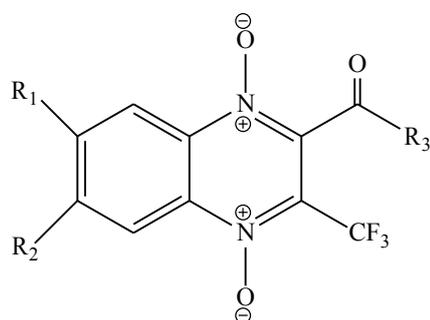
D'autres séries dérivées de la 1,4-di-*N*-oxyde-2-carboxamidequinoxaline ont été évaluées pour leur activité antituberculeuse contre la *Mycobactéries tuberculosis* (H37Rv). Les arylcarboxamides analogues (1) et (2) étaient les composés les plus actifs, leurs effets cytotoxiques indiquent qu'ils ont une bonne activité antituberculeuse. ^[6]



(1): $R_1=R_2=H$
 (2): $R_1=Cl, R_2=H$

1,4-di-*N*-oxyde-2-carboxamidequinoxaline

Récemment d'autres dérivés de la 1,4-di-*N*-oxydequinoxaline (3-7) ont été testés pour leur activité anticancéreuse *in vitro*. Les résultats ont montré que l'activité anticancéreuse dépend généralement du substituant R_3 sur le groupement carbonyle. Les composés (3), (4), (5) et leurs analogues difluorés (6 et 7) ont montré une grande efficacité comme étant des inhibiteurs de l'évolution d'une lignée cellulaire de la *leucémie*. ^[7]

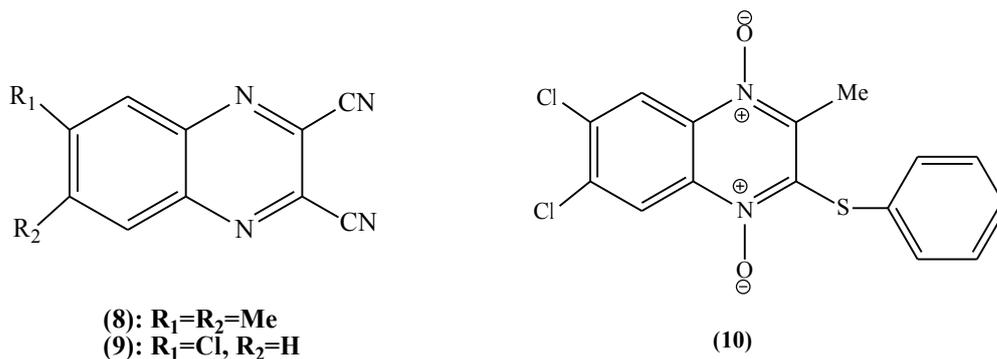


(3): $R_1=R_2=H, R_3=i\text{-propyl}$
 (4): $R_1=R_2=Cl, R_3=Ph$
 (5): $R_1=R_2=H, R_3=t\text{-butyl}$
 (6): $R_1=R_2=F, R_3=Ph$
 (7): $R_1=R_2=F, R_3=i\text{-propyl}$

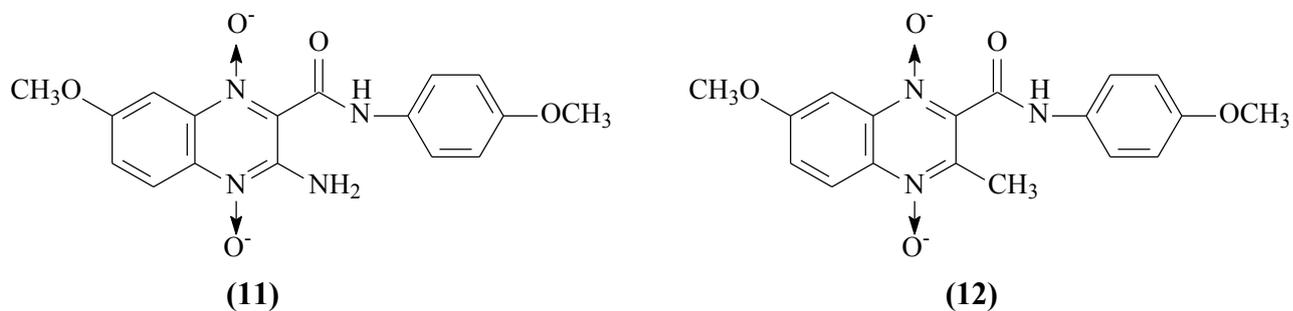
(3-7)

Dans l'objectif de mettre en place de nouveaux inhibiteurs de la maladie de *chagas* (trypanosomiase américaine), une étude établie par B. Zarranz et Coll. ^[8] sur plus de 33 dérivés de la quinoxaline. Parmi ces dérivés les composés (8), (9) et (10) étaient les plus

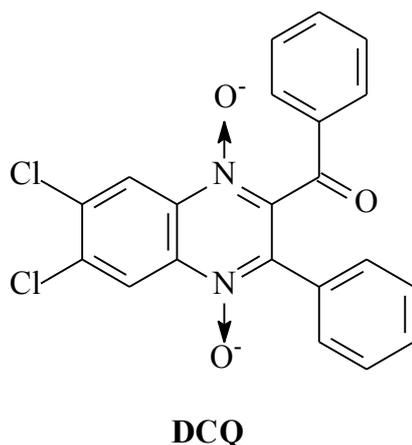
cytotoxiques contre ce protozoaire. Ils ont présenté une bonne activité inhibitrice de l'évolution de la *trypanosoma cruzi* par des analyses *in vitro*.



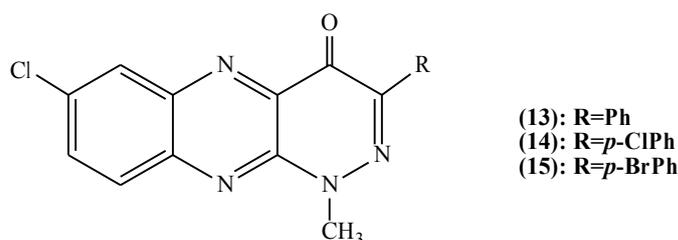
D'autres dérivés de la 1,4-di-N-oxydequinoxaline ont montré une activité anticancéreuse très intéressante. [7] Les composés (11) et (12) sont deux agents anti-tumoraux préconisés dans le traitement du cancer du foie. [9]



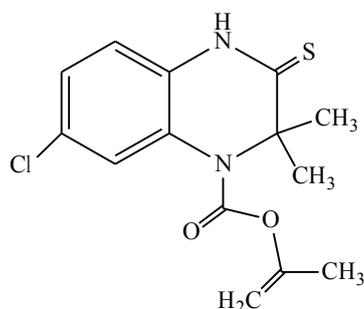
Le "DCQ" à une valeur potentielle comme agent chimiothérapeutique dans les maladies LTA (la leucémie T-Cellulaire adulte), causées par le virus du lymphotrophique T-cellulaire humaine type-1 (HTLV-1). [10]



Une série de pyridazino[3,4-*b*]quinoxalines (**13**), (**14**) et (**15**) possède une activité antibactérienne intéressante contre la *Bacille Subtili*.^[11]

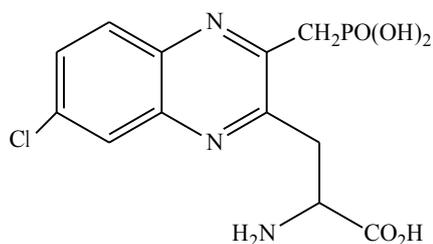


Le dérivé dénommé communément **S-2720** est un inhibiteur puissant de l'immunodéficience humaine de type HIV-1RT (*human immunodeficiency virus* «*HIV-1 RT*») agit au niveau des cellules infectées dans les tissus humains de façon particulière en affectant la réplication du virus SIDA (*HIV-1*).^[12]

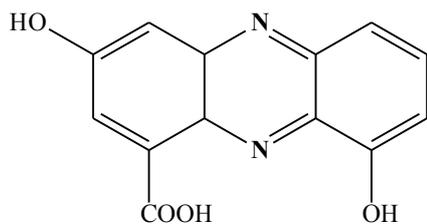


S-2720

Une recherche pharmacologique considérable a été portée sur les dérivés de la quinoxaline dont L'acide 2-amino-3-[7'-chloro-3'-(phosphonométhyl)-3'-quinoxalyl]propénoïque qui a été désigné comme un antagoniste du récepteur NMDA (*N*-méthyl-*D*-aspartique).^[13]

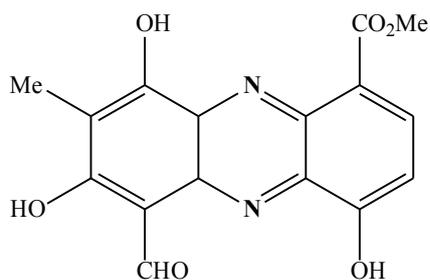


Acide 2-amino-3-[7'-chloro-3'-(phosphonométhyl)-3'-quinoxalyl]propénoïque



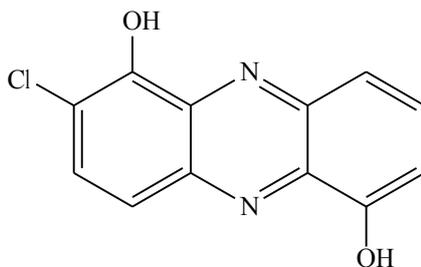
Phenacein

- **Le PD116152** : un antibiotique produit par *la streptomyces lomondensis*, qui est actif contre *la streptococcus pneumoniae* et contre la leucémie du murine P388. ^[18]



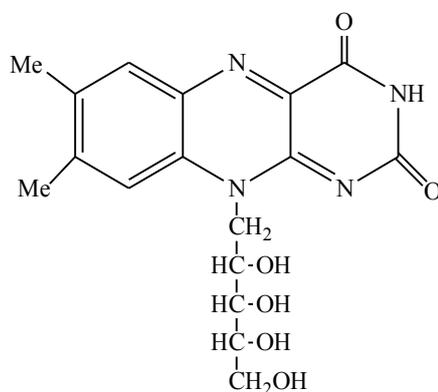
Antibiotique PD116152

- **Le 2-chlorophenazine-1.6-diol** : isolé de *la streptosporangium* et montre *in vitro* un spectre général d'activité antifongique contre les *dermophytes* et *la candida spi*. ^[19]



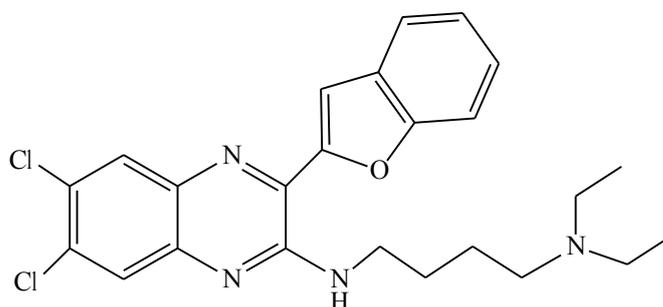
2-chlorophenazine-1.6-diol

La vitamine B2 (Riboflavine, Lactoflavine) est l'un des constituants du ferment jaune de Warburg qui joue un rôle important dans les réactions d'oxydo-réduction cellulaires. Elle est surtout utilisée dans le traitement des infections gastro-intestinales, de trouble visuels et de diverses infections oculaires. ^[2]



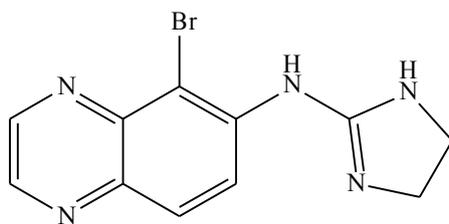
Rbovlavine

L'étude de la relation activité-structure du composé 3-(benzofuran-2'-yl)-6,7-dichloro-2-(4''-(diéthylamino) butylamine) quinoxaline a montré que de nouveaux antagonistes du récepteur interleukine-8 ont été développés (la modulation de l'interleukin-8 est impliquée dans plusieurs maladies inflammatoire et cancéreuses). ^[20]



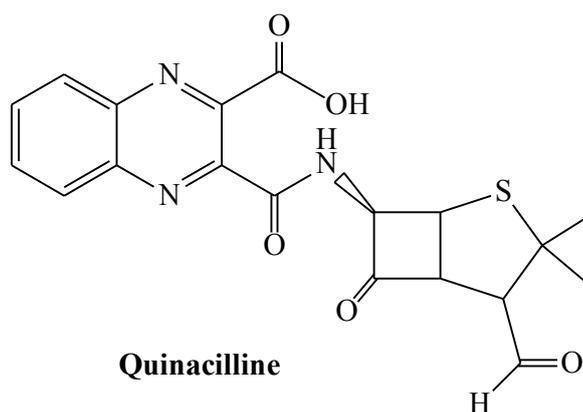
3-(benzofuran-2'-yl)-6,7-dichloro-2-(diéthylamino)butylaminequinoxaline

La Brimonidine est un antagoniste d' α_2 adrénorecepteur, il est utilisé dans le traitement de la pression intraoculaire chez les patients ayant un *glaucome* à angle ouvert. ^[21]



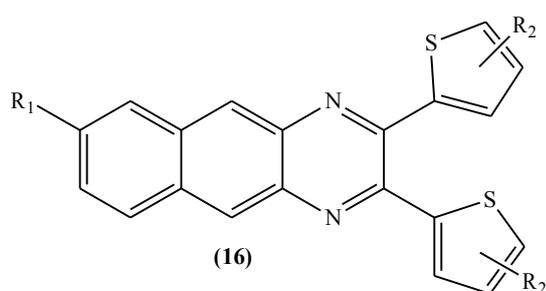
Brimonidine

La quinacilline est un antibiotique semi-synthétique qui a montré une haute activité contre *les staphylococcies aureus*.^[22]



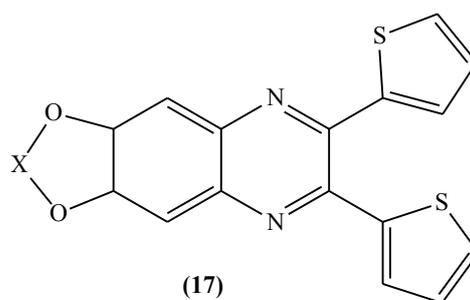
Quinacilline

Une série de nouveaux dérivés tricycliques de la quinoxaline (**16,17**) a été synthétisée et évaluée comme des agents antiviraux. Ils ont été établis d'être très actifs et hautement sélective pour *la kinase SRPK-1*.^[23]



(16)

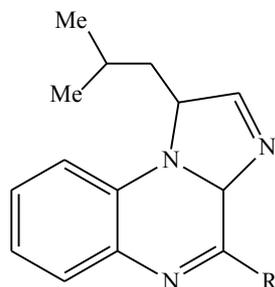
$R_1 = \text{COOH, H}$
 $R_2 = \text{Alkyl, COOH, H}$



(17)

$X = (\text{CH}_2)_n$
 $n = 1-3$

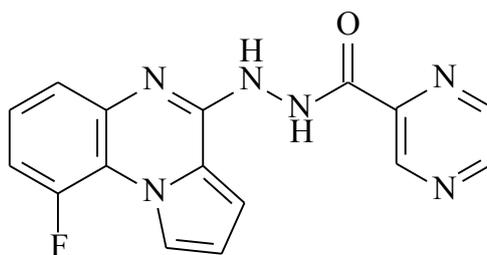
De nouveaux dérivés d'imidazo [1,2, α] quinoxaline ont été synthétisés par la condensation d'un α -aminoalcol approprié avec le noyau quinoxaline. Leurs activités inhibitrices de la phosphodiesterase ont été évaluées sur l'isoforme **PDE4** épuré d'une lignée cellulaire épithéliale alvéolaire humaine (A549). Ces études ont montré les propriétés inhibitrices efficaces de ces dérivés. ^[24]



Imidazo[1,2-*a*]quinoxaline

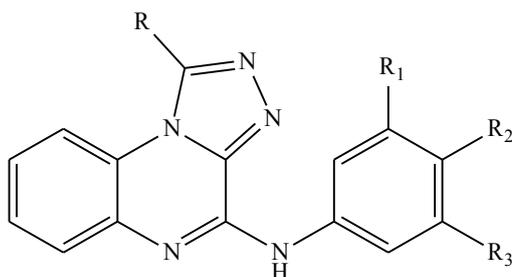
R=NH₂, NHCH₃, piperazinyl

Le **SC144** est un composé prototype de dérivés des quinoxalinhydrazine, qui a montré une efficacité considérable dans des testes "*in vivo*" sur les rats contre le cancer de la poitrine MDA-MB-435. ^[25]



SC144

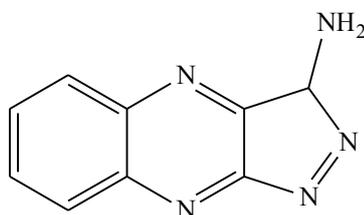
Des anilinothiazolo [4,3-*a*]quinoxaline (**18**), (**19**) et (**20**) ont été utilisés pour leur activité anti-HIV1 modérée. ^[26]



(18): R=H, R₁=R₂=R₃=OCH₃
(19): R=H, R₁=R₃=H, R₂=OCH₃
(20): R=CH₃, R₁=R₃=H, R₂=OCH₃

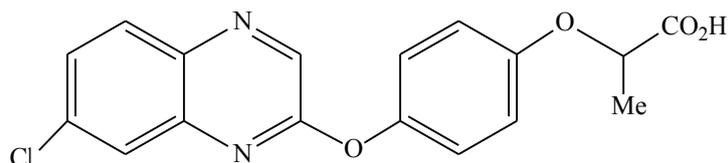
Anilinothiazolo [4,3- *a*]quinoxalines

Les pyrazolo [3, 4, b] quinoxalines sont identifiés comme inhibiteurs secondaires micro-molaires de *CDK/cyclinB*. Une étude préliminaire du rapport structure-activité a montré leurs activités antiproliférative, spécialement pour le composé 3-amino-pyrazolo [3, 4, b] quinoxaline qui a été testé contre les Kinase CDK5/p25 et GSK-3 du cerveau. ^[27]



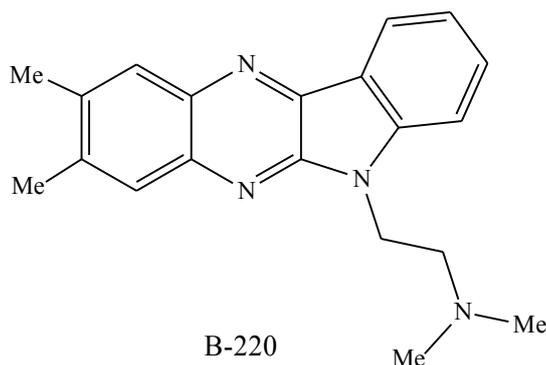
3-Amino-pyrazolo[3,4,b]quinoxaline

Le **XK469** est un dérivé synthétique de la quinoxaline sélectif et très actif contre des tumeurs chimiorésistances. ^[28] C'est un agent fort contre les tumeurs solides et un inhibiteur contre la croissance de différentes lignées cellulaires des cancers des poumons *H460* et du colon *HCT116*. Des études récentes ont montré que le **XK469** est un inhibiteur sélectif du *Topoisomerase II*. ^[1]



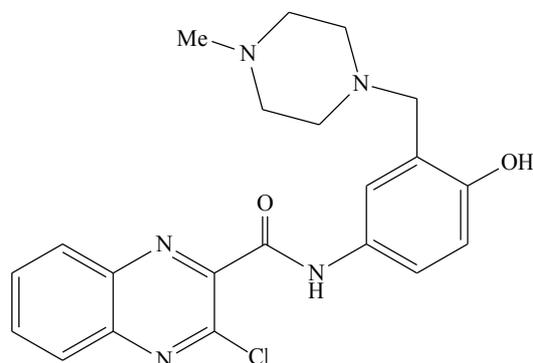
XK 469

Les dérivés de l'indolquinoxaline ont été évalués pour leur activité antihérétique. Le **B-220** est le composé le plus actif parmi cette classe de composés, Il maîtrise la multiplication de différentes espèces virales telles le virus *Herpes simple* de type 1, les *Cytomégalo*virus et le virus *varicellazoster*. ^[29]



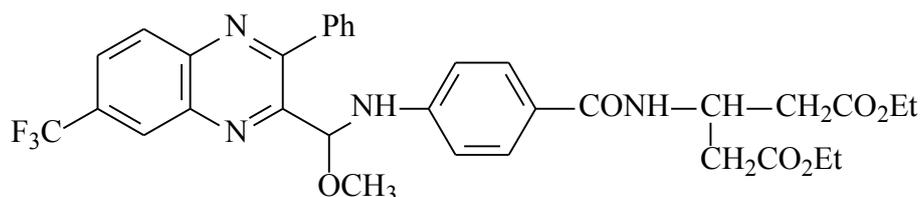
B-220

La 3-chloro-*N*-4'-hydroxy-3'-((*N*'-méthylpiperazinyl) méthyl) quinoxaline-2 Carboxamide a été évalué comme un antagoniste pour la sérotonine (5-HT₃) (5-hydroxy-tryptamine).^[30]

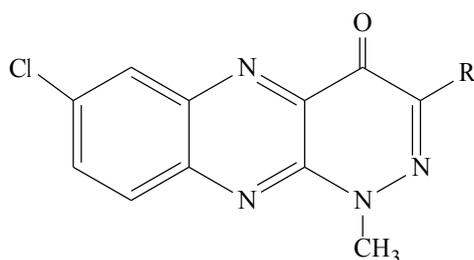


3-chloro-*N*-(4'-hydroxy-3'-((*N*'-méthylpiperazinyl)méthyl)phényle)quinoxaline-2-carboxamide

Plusieurs dérivés de la quinoxaline ont montré une grande efficacité contre des différentes tumeurs telles que le composé **(21)**,^[31] qui lutte la leucémie subpanel du colon ligne cellulaire.

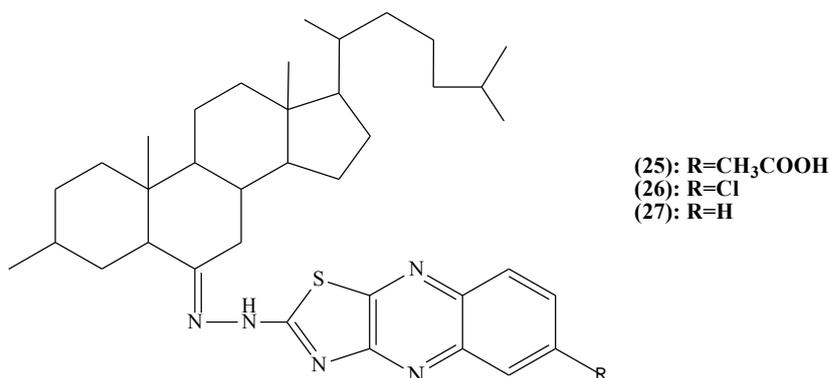


Une série de pyridazino [3,4-*b*] quinoxalines **(22)**, **(23)** et **(24)** ont montré une activité antibactérienne vis-à-vis la *Bacille Subtili*.^[11]

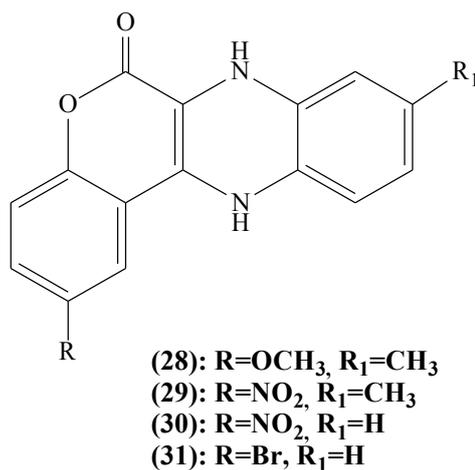


(22): R=Ph
(23): R=*p*-ClPh
(24): *p*-BrPh

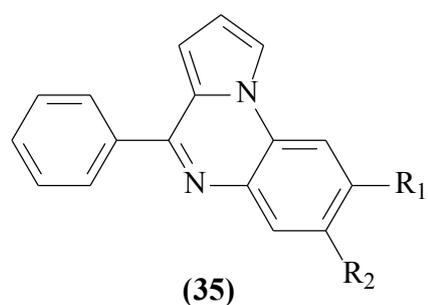
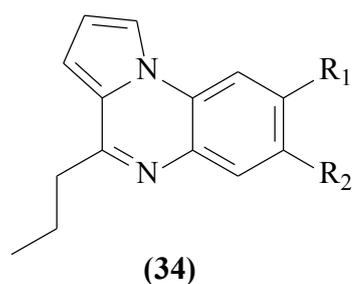
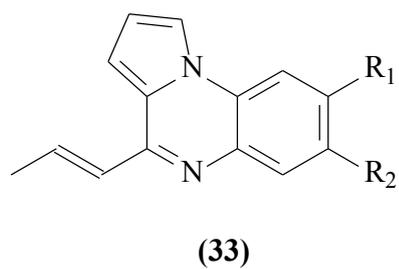
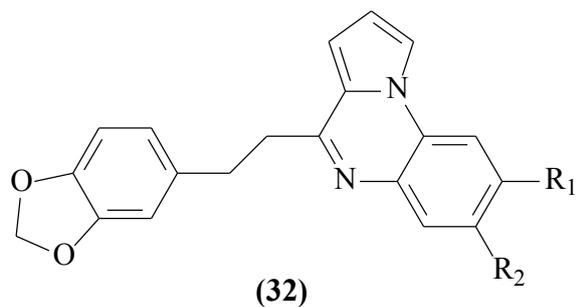
La condensation des thiazoloquinoxalines avec des structures stéroïdales donne des molécules de type (25), (26) et (27) qui possèdent une activité antibactérienne très intéressante d'après des tests effectués "in vitro" contre *l'Escherichia coli*.^[32]



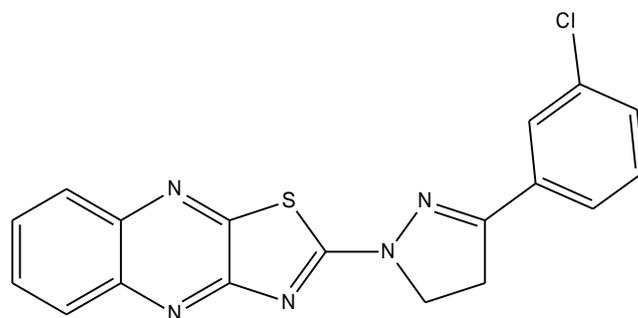
De nouvelles séries des dérivé, de la 2,9,10-trisubstitué-6-oxo-7,12-dihydrochromeno (3,4-b)quinoxalie (28), (29), (30) et (31) ont été synthétisés et montrant une bonne activité antibactérienne sur *la staphylococcus aureus*, *la bacillus*, *escherichira coli*, *la pseudomononas aeruginos*, et antifongique sur *l'aspergillus flavus* et *la fusarium oxysporum*.^[33]



Les tests biologiques effectués sur une série originale des dérivés de la pyrrolo[1,2-a]quinoxaline substitués en position 4 : (32), (33), (34) et (35) ont montré une activité anti-parasitaire "in vitro" sur *la Leishmania amazonensis* et *la Leishmania infantum*. En effet, les résultats préliminaires suggèrent que ces dérivés pourraient être développés comme médicaments antileishmanial potentiels.^[34]



L'activité anti-microbienne a été observée également chez plusieurs autres dérivés de la quinoxaline comme par exemple 5 noyaux de composé (36).^[35]



2-(3'-(3''-chlorophenyl)-4',5'-dihydropyrazol-1-yl)thiazolo[4,5-b]quinoxaline

(36)

I-3. Méthodes de synthèse :

D'une façon générale la synthèse des dérivés de la quinoxaline, a depuis longtemps attiré l'attention des chimistes dans la mesure où ces dérivés se trouvent dans de nombreux produits naturels biologiquement actifs. En effet, plusieurs recherches ont été orientées vers le développement des méthodes de synthèse de ces composés. Parmi les méthodes rapportées à ce jour, la réaction de condensation entre l'*o*-phénylènediamine et les 1,2-dicétones qui ont été particulièrement étudiées et largement utilisées.

I-3-1. Synthèse des quinoxalinones :

La réaction de condensation entre l'*o*-phénylènediamine et les acides α -cétocarboxyliques ou leurs esters est considérée comme étant la méthode la plus utilisée pour la préparation du noyau quinoxaline (**schéma 2**). Cette réaction connue sous le nom de **Hinsberg** ^[31] plusieurs quinoxaline-2-(1*H*)-ones sont préparées selon ce processus. ^[36]

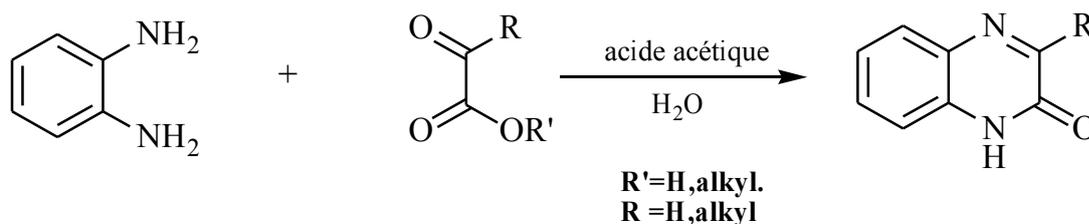


Schéma 2

La condensation d'un haloester avec l'*o*-phénylènediamine conduit aux dérivés 1,4-dihydroquinoxalinones. Sa déshydrogénation par l'action de H_2O_2 , mène aux dérivés quinoxaline-2(1*H*)-ones correspondantes (**schéma 3**). ^[31]

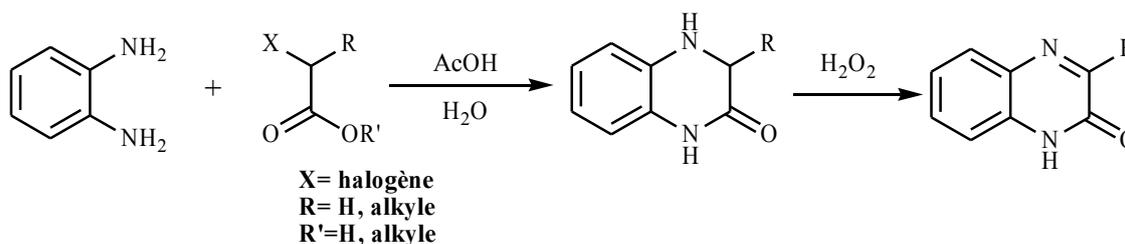


Schéma 3

La condensation de l'acide glyoxalique ou le pyruvate de méthyle avec des différents dérivés de l'*o*-phénylènediamine conduit aux dérivés de la 3-alkyl-2(1*H*)-quinoxalinone différemment substitués en position 6 (**schéma 4**).^[36]

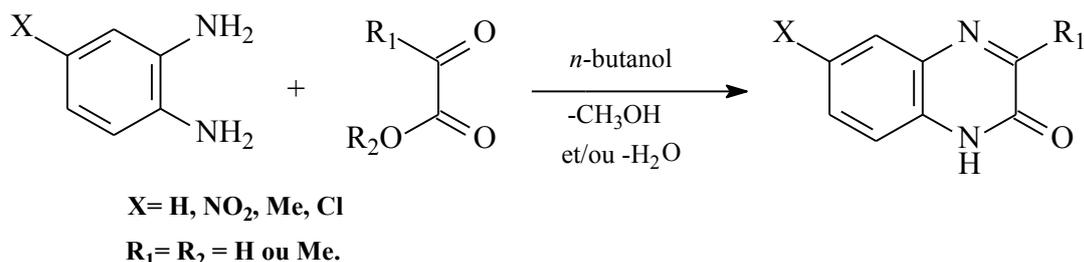


Schéma 4

L'acylation de l'*o*-nitroaniline par l'acide cyanoacétique en présence de carbonate de sodium donne accès aux composés intermédiaires (2-cyano-*N*-(2-nitrophényl) acétamide) qui donne en présence d'une base, donne la *N*-oxidequinoxaline correspondante (**schéma 5**).^[37]

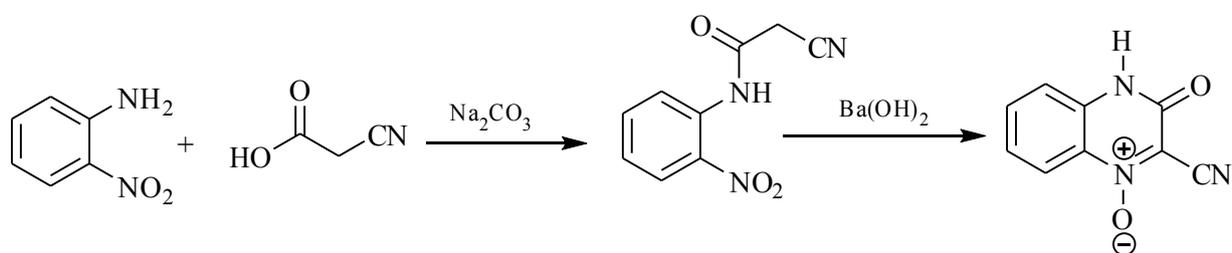


Schéma 5

En milieu acide, l'action de l'*o*-phénylènediamine sur l'alloxane conduit à la formation d'une carboxamidequinoxaline avec un rendement de 50% (**Schéma 6**).^[36] La méthode de transformation d'une alloxane en quinoxaline par Kurosawa et Coll.^[40] a montré que cette condensation peut avoir lieu avec des rendements nettement améliorés et ce par l'emploi des supports solide.

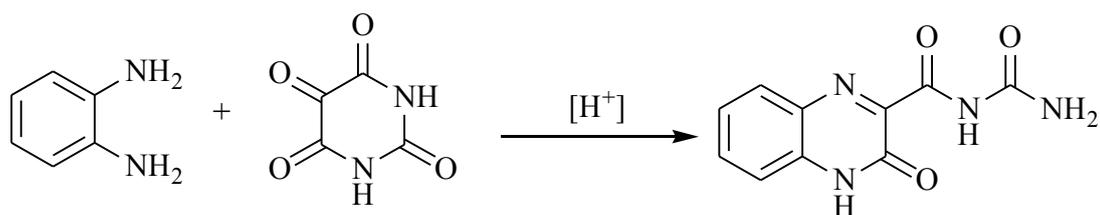


Schéma 6

L'addition des alcynes sur les dérivés *o*-phénylènediamines est également l'une des méthodes de synthèses les plus courantes. Cette procédure a permis la préparation d'une large gamme de quinoxalinones (**schéma 7**).^[39]

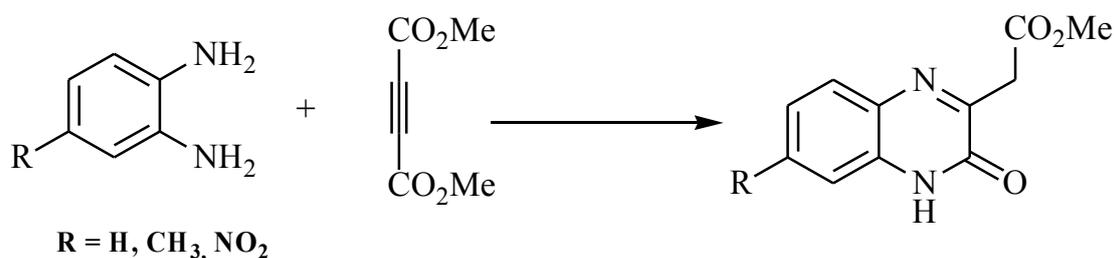


Schéma 7

Shu-Kun Lin^[40] a synthétisé des quinoxalin-2,3-diones par la condensation des dérivées de l'*o*-phénylènediamine et l'oxalate d'alkyle (**Schéma 8**).

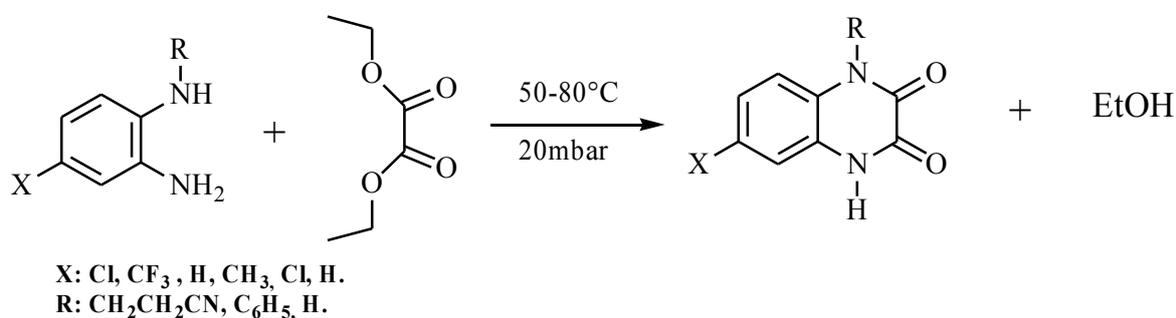


Schéma 8

De même, *Harjyoti Thakuria et Coll.*^[41] ont additionné par le broyage, les dérivés de l'*o*-phénylènediamine et l'acide oxalique dihydraté à température ambiante, pour préparer toute une série des dérivés de la 1,4-dihydro-quinoxalin-2,3-dione (**Schéma 9**).

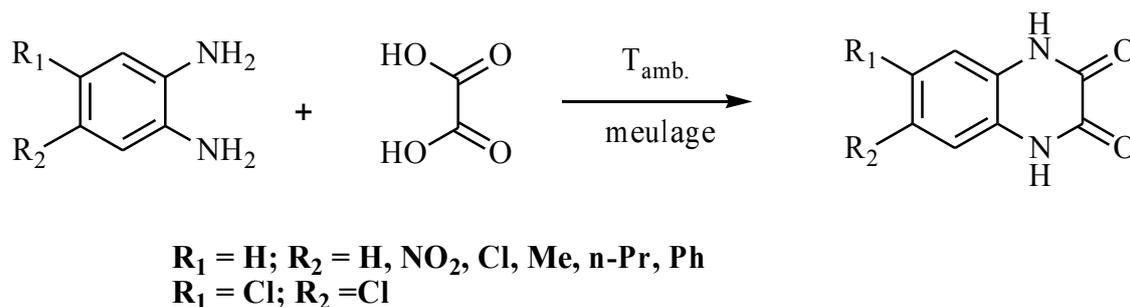


Schéma 9

Les nouvelles méthodes de synthèse des quinoxaline-2,3-diones, ont mis en évidence l'intérêt expérimental d'utiliser le four à micro-ondes dans les réactions de condensations radicalaires, entre les dérivés de l'*o*-phénylènediamine et l'acide oxalique dihydraté dans l'eau. Grâce à ces méthodes, les rendements réactionnels ont atteint les 99% dans des temps record (**Schéma 10**).^[40]

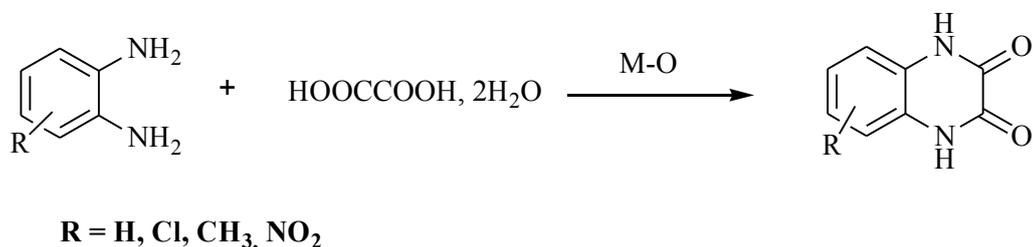


Schéma 10

I-3-2.Synthèse de la quinoxaline simple :

En 1992 une nouvelle méthode a été effectuée pour la synthèse des dérivés de la quinoxaline. En effet Les sbenzolsélenadiazoles substitués sont réduits en benzodiamines correspondants par l'utilisation de l'acide iodhydrique (57%) dans une solution d'acide chlorhydrique (HCl). Cette réaction de condensation avec des α -dicarbonylglyoxaliques a permis la synthèse des 6-halogéno-5-nitroquinoxalines (**Schéma 11**).^[42]

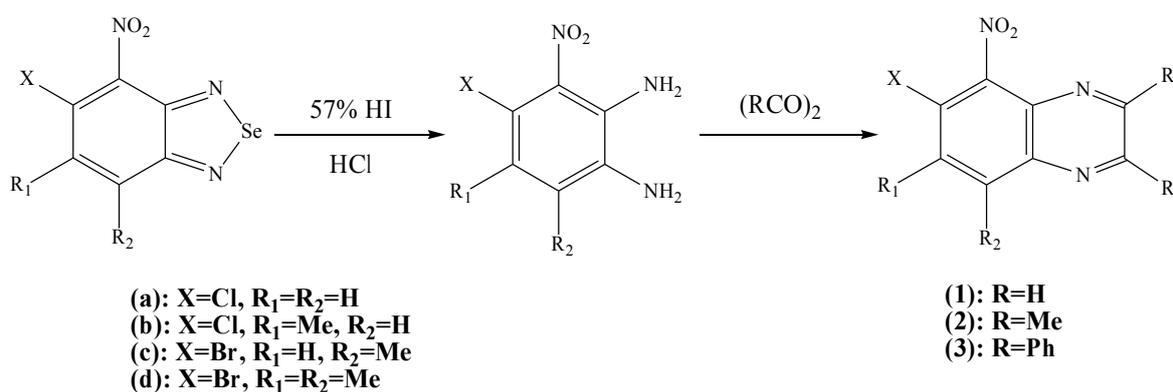


Schéma 11

La toute première étude menée sur la réaction de condensation entre les benzodiamines et les époxydes substitués a été réalisée en 2002 par *Antoniotti et Dunnach*.^[43] Elle consiste à faire réagir ces réactifs en présence de l'hydroxyde de cuivre (Cu(OH)₂) dans le DMSO à une température de 100 °C (**Schéma 12**)

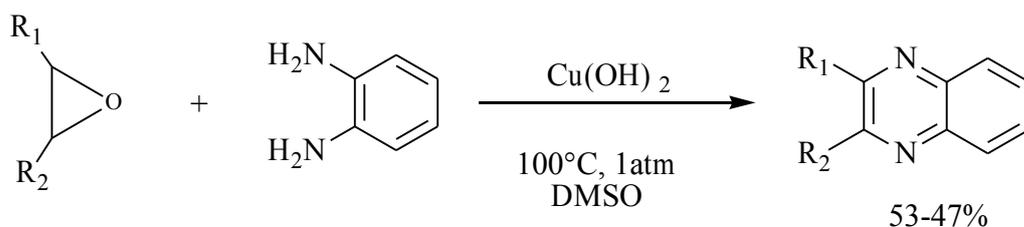


Schéma 12

Cette étude a été reprise par un groupe de chercheurs russes, ^[44] qui ont trouvé une nouvelle voie pour la préparation de nouveaux dérivés de la 2,3-bis-(perfluoroalkyl) quinoxaline. La réaction a été étudiée avec différents *trans* ou *cis* époxydes fluorés et l'*o*-phénylènediamine dans le dioxane (Schéma 13).

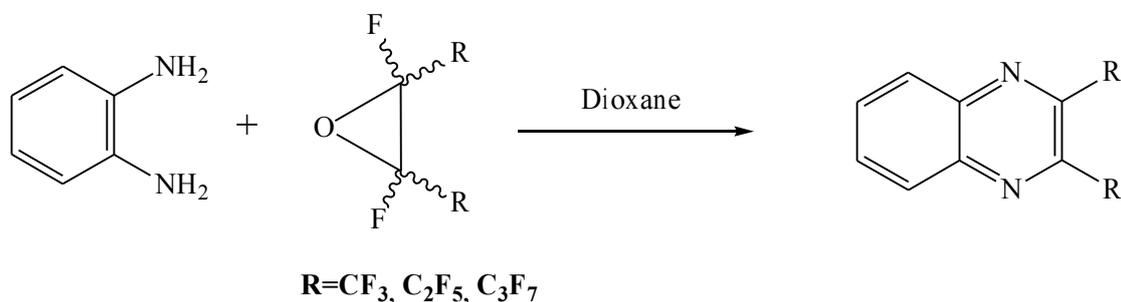


Schéma 13

Jonçai et Cool. ^[45] ont utilisé également un four à micro-onde dans la réaction de condensation de l'*o*-phénylènediamine et l'acyloïne en l'absence de solvants organiques. Par l'emploi de ce mode opératoire, ils ont obtenu le produit désiré avec de très bon rendement (Schéma 14).

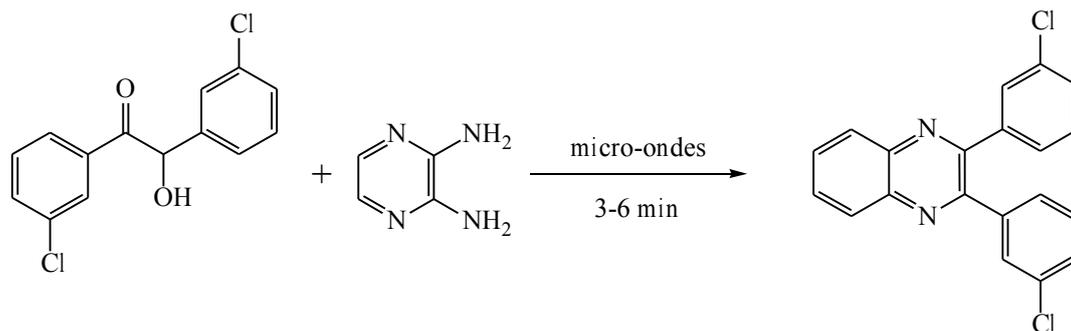


Schéma 14

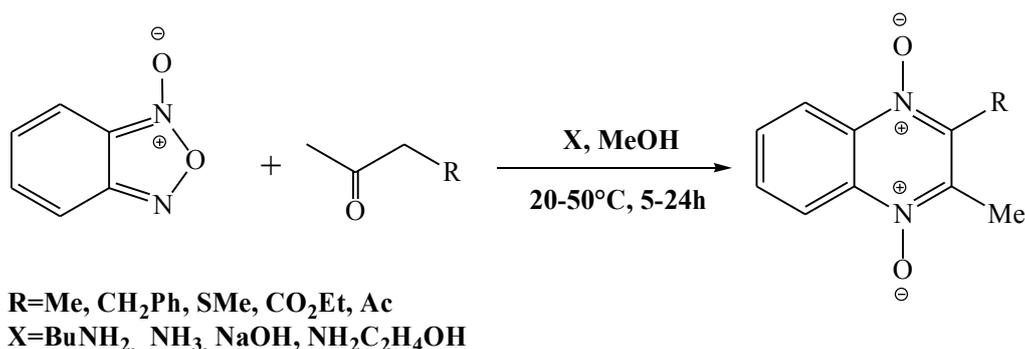


Schéma 19

- Les synthèses des 1,4-di-N-oxydequinoxalines par la réaction du benzofuroxane avec des alcènes activés comme les énamines, sont connues sous le nom de la réaction de *Beiruth* en l'honneur de la ville de sa découverte. De nouvelles évolutions ont été mises en oeuvre par *P. Devi et Coll.* ^[52-54] sur cette réaction, tandis que les améliorations les plus récentes ont été réalisées par *Haddadin et Issidorides.* ^[55]

Une nouvelle approche sur la synthèse de Beiruth a été mise au point par *B. Zarranz et Coll.* ^[7] Elle consiste à faire réagir du benzofuroxane avec les dérivés de la trifluoro-2,4-pentanedione dans le chloroforme, suivie par l'addition de la triméthylamine comme catalyseur pour obtenir les 1,4-di-N-oxydequinoxalines correspondantes (**Schéma 20**).

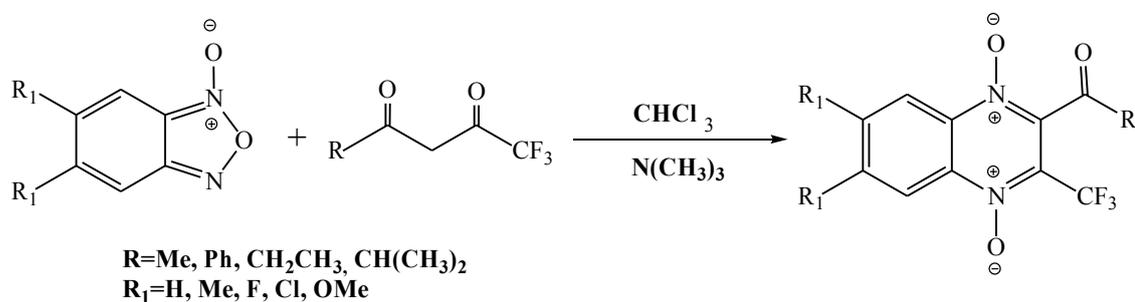


Schéma 20

I-4. Résultats et discussions :

Selon la littérature, la synthèse de la quinoxalinone et ses dérivés peu être effectuée selon plusieurs méthodes. Parmi les réactions les plus utilisées on peut citer la condensation entre L'*o*-phénylènediamine et le pyruvate d'éthyle. Cette méthode sera utilisée dans la synthèse de produit de départ (**composé 1**) ou la "3-méthylquinoxalin-2(1*H*)-one". A partir de ce dernier, nous allons synthétiser la 3-méthylquinoxalin-2(1*H*)-thione et la 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline. Qui seront par la suite sujets à des réactions de condensation avec différents carbonyles afin d'obtenir de nouveaux styryles dérivés de quinoxaline.

I-4-1. Synthèse de 3-méthylquinoxalin-2(1*H*)-one : ^[56]

La condensation de l'*o*-phénylènediamine et le pyruvate d'éthyle dans l'eau distillée acidifiée (par l'acide sulfurique) à température ambiante, pendant une heure de temps nous a permis de synthétiser le composé (**1**) qui sera purifié par recristallisation dans l'eau distillée (**Schéma 21**).

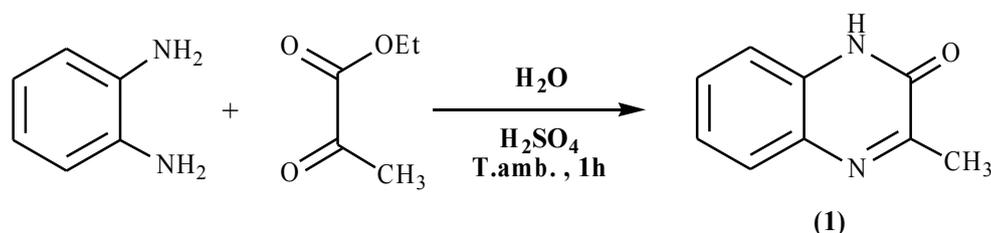


Schéma 21

Le mécanisme réactionnel de l'obtention du composé (1) :

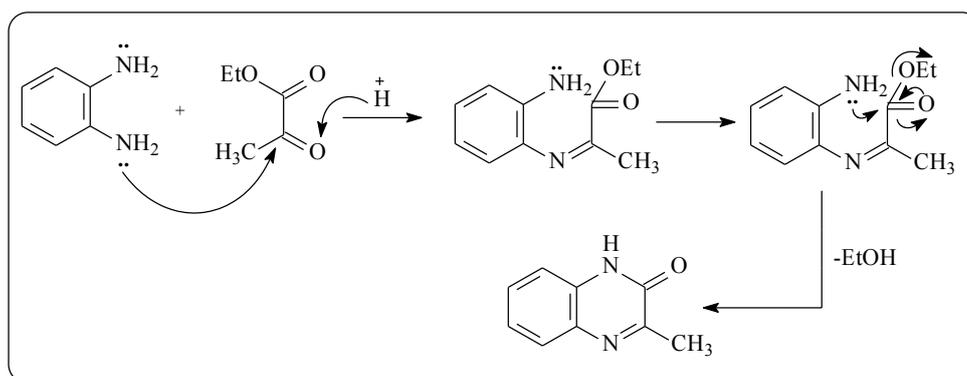
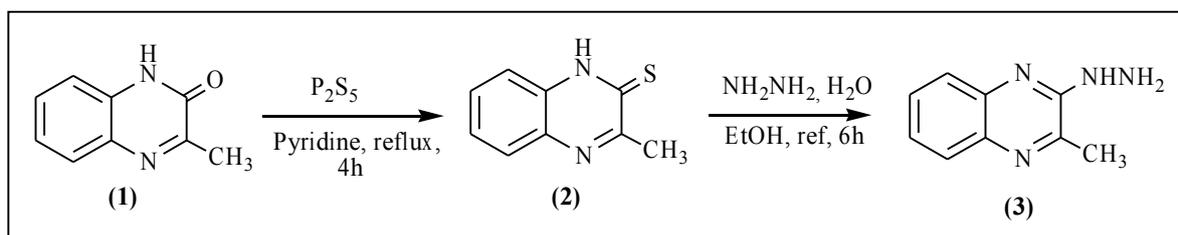


Schéma 21

I-4-2. La synthèse de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline:

Nous avons utilisé la méthode de synthèse décrite par O. S. Moustafa ^[57] pour obtenir la 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline à partir de la 3-méthylquinoxalin-2(1*H*)-thione (composé **2**). La réaction de substitution de l'oxygène en position 2 dans le composé (**1**) par le soufre en utilisant le pentasulfide de phosphore P₂S₅ à reflux de la pyridine pendant quatre heures a donné le produit (**2**) avec de très bon rendement.

Dans une deuxième étape, on fait agir ce dernier avec l'hydrazine hydratée à reflux de l'éthanol pendant six heures, pour obtenir le composé (**3**) avec un excellent rendement (90%) sous forme de cristaux orange après la recristallisation dans l'éthanol (**schéma 22**).

**Schéma 22**

Le tableau A résume les propriétés physiques des produits préparés ainsi que les rendements obtenus.

Tableau A : propriété physiques des dérivés de la quinoxaline.

quinoxaline	Rdt (%) [*]	T _{fus.} (°C)	R _f ^{**}
1	81	248	0.55
2	75	269	0.50
3	90	170	0.33

* Rendement en produit pur.

** Eluant : acétate d'éthyle/ éther de pétrole.

Composé 2 : 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinethione

IR : L'analyse des résultats en spectroscopie infra-rouge de ce composé, montre la présence de trois bandes caractéristiques la première correspond à la liaison $\nu_{C=S}$ à 1250 cm^{-1} et la deuxième ν_{C-N} à 1620 cm^{-1} avec une bande de fréquence ν_{N-H} à 3743 cm^{-1} .

RMN ^1H : tous les protons de noyau quinoxaline apparaissent sous forme de multiplet (m) dans la zone 8.00-7.30 ppm d'une intégrale de 4 H, sauf le proton NH qui donne à 10.3 ppm un signal singlet (s).

Les trois protons de groupement méthyle résonnent sous forme d'un singlet à 2.86 ppm.

Composé 3 : 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline

RMN ^1H :

Le spectre de ce produit est caractérisé par deux singlets larges le premier correspondant au proton du groupement NH qui sort à 6.26 ppm d'intégration 1 H, le deuxième correspondant aux protons du groupement NHNH_2 qui sortent à 4.27 ppm d'intégration 3H. Les autres protons du noyau quinoxaline apparaissent dans la zone [7.88-7.54] ppm, dont la multiplicité apparait comme suit :

- Deux doublets dédoublés (dd) : le premier à 7.88 ppm correspondant au proton H_8 avec les constantes de couplage $J = 8.1\text{ Hz}$ et $J = 2.2\text{ Hz}$, tandis que le deuxième résonne à 7.76 ppm et correspond au proton H_5 avec les constantes de couplage $J = 8.0\text{ Hz}$ et $J = 2.1\text{ Hz}$.
- Deux doublets de doublets dédoublés (ddd) : le premier à 7.58 ppm correspondant au proton H_7 avec les constantes de couplage $J = 8.1\text{ Hz}$, $J = 7.3\text{ Hz}$ et $J = 2.1\text{ Hz}$, tandis que le deuxième résonne à 7.54 ppm et correspond au proton H_6 avec les constantes de couplage $J = 7.3\text{ Hz}$, $J = 8.0\text{ Hz}$ et $J = 2.1\text{ Hz}$.

Le groupement méthyle en position 3 résonne sous forme d'un singlet à 2.54 ppm.

RMN ^{13}C

Le spectre RMN ^{13}C du composé **3** présente dans la zone de champ faible un signal à 152.1 ppm correspond au carbone C_2 porteur de la fonction hydrazine. Les autres carbones quaternaires apparaissent dans la zone habituelle entre 144.4 et 137.2 ppm. Les carbones hybridés sp^2 ($\underline{\text{C}}\text{H}$) résonnent entre 129.1 et 125.0 ppm, alors que le carbone primaire hybridé sp^3 du groupement méthyle apparaît à 20.5 ppm.

I-5. Conclusion :

Dans ce premier chapitre, nous avons montré l'intérêt de quelques dérivés de la quinoxaline dans le domaine biologique et en particulier thérapeutique, nous avons aussi décrit quelques méthodes les plus connues pour la préparation des quinoxalinones, suivie également d'un rappel bibliographique.

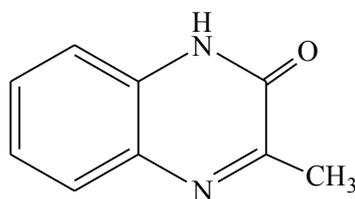
Nous avons rapporté dans ce chapitre la préparation de la 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone (composé **1**) selon une condensation simple entre l'o-phénylènediamine et le pyruvate d'éthyle, puis nous avons obtenu à partir de ce dernier deux autres dérivés différents.

En effet, la réaction du composé **1** avec le pentasulfide de phosphore conduit en l'occurrence à la 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinethione (composé **2**). Cette thione a été soumise ensuite à l'action de l'hydrazine, qui a permis l'obtention du composé **3** (2-hydrazino-3-méthylquinoxaline).

Les produits préparés sont obtenus avec de très bons rendements par des modes opératoires simples et des conditions réactionnelles douces. Tous ces produits sont identifiés par méthodes spectroscopiques classiques (IR, RMN¹H, RMN¹³C).

I-6. Partie Expérimentale :

Synthèse de la 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone : [58]



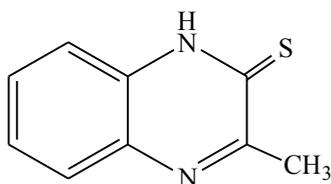
(1)

Mode opératoire :

Dans un bicol de 250 ml contenant un barreau magnétique équipé d'un réfrigérant, on introduit 200 ml d'eau distillée avec quelques gouttes d'acide sulfurique H₂SO₄ jusqu'à obtention d'une solution acide (pH=2). On émerge le montage dans un bain marie, puis on ajoute 3.75g (34mmol) de l'*o*-phénylènediamine, et avec une seringue on ajoute 3.23 ml (34 mmol) de pyruvate d'éthyle. On laisse ce mélange sous agitation à température ambiante pendant une heure. On obtient 3 g d'un solide, que l'on recristallise après dans l'eau distillée.

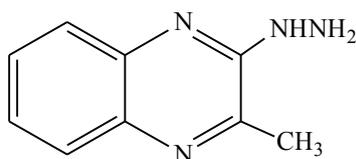
- cristaux beige
- **Rdt** = 81 %
- **T_{fus.}** = 248 °C

- **R_f** = 0.55 (éluant : acétate d'éthyle/ éther de pétrole : 7/3).
- **IR (KBr, ν cm⁻¹)** : 3421 (N-H); 1666 (C=O).
- **RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz)**: 11.65 (NH, s large, 1H); 7.80 (H₈, dd, J=7.6, J=2.2, 1H); 7.57 (H₇, ddd, J=7.6, J=8.3, J=2.1, 1H); 7.39-7.33 (H₆, H₅, m, 2H), 2.66 (CH₃, s, 3H).

Synthèse de la 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinethione : ^[59]**(2)****Mode opératoire :**

Dans un bicol muni d'un réfrigérant, on mélange 300 mg (15 mmol) de la 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone, avec 628 mg (17 mmol) de pentasulfide de phosphore P₂S₅ dans 20 ml de la pyridine. Sous agitation magnétique, on porte le mélange à reflux pendant 4 heures, et après refroidissement on filtre le solide obtenu, puis on le purifié par recristallisation dans l'éthanol. On obtient 249 mg (1mmol) de cristaux orange.

- Cristaux orange
- **Rdt** = 75 %
- **T_{fus.}** = 269 °C
- **R_f** = 0.50 (éluant : acétate d'éthyle/ éther de pétrole : 1/2).
- **IR (KBr, ν cm⁻¹)** : 3743 (NH); 1620 (C=N); 1250 (C=S).
- **RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz)**: 10.3 (NH, s, 1H); 8.0-7.3 (H₈, H₇, H₆, H₅, m, 4H); 2.86 (CH₃, s, 3H).
- **RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm)**: 165.1 (C); 152.3 (C); 147.6 (C); 131.9 (C); 129.1 (CH); 126.1 (CH); 123.7 (CH) 122.5 (CH); 22.1 (CH₃).

Synthèse de la 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline: ^[59]**(3)****Mode opératoire :**

On introduit dans un bicol muni d'un réfrigérant, 200 mg (11mmol) de la 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinethione, avec 0.44 ml (11mmol) de l'hydrazine monohydratée dans 15 ml de la pyridine. Le mélange est porté à reflux pendant 4 heures. Une fois refroidi on filtre le solide obtenu, on le recristallise dans l'éthanol. On récupère 177 mg (1mmol) de cristaux rouges briques de composé **3**.

- Cristaux rouges
- **Rdt** = 90 %
- **T_{fus.}** = 170 °C
- **R_f** = 0.33 (éluant : acétate d'éthyle / heptane: 3/7).
- **IR (KBr, ν cm⁻¹)** : 3286 (N-H); 1625 (C=N).
- **RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz)**: 7.88 (H₈, dd, *J*=8.1, *J*=2.2, 1H); 7.76 (H₅, dd, *J*=8.0, *J*=2.1, 1H); 7.58 (H₇, ddd, *J*=7.1, *J*=7.3, *J*=2.1, 1H); 7.54 (H₆, ddd, *J*=7.3, *J*=8.0, *J*=2.2, 1H); 4.27(NHNH₂, m, 3H); 2.54 (CH₃, s, 3H).
- **RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm)**: 152.1 (C); 144.4 (C); 140.4 (C); 137.2 (C); 129.1 (CH); 128.1 (CH); 125.8 (CH) 125.1 (CH); 20.6 (CH₃).

Bibliographie

I-7. Références bibliographiques

- [1] Z. Ding, R. E. Parchment, P. M. Lorusso, J. Y. Zhou, J. Li, T. S. Lawrence, Y. Sun, G. S. Wu, *Clin. Cencer. Res*, **2001**, 7,3336.
- [2] F. Daurvault, “Officine”, XXI^e Ed, Ed Vigot, Paris, **1982**, p.17778.
- [3] O. Hinsberg, *Leibigs. Ann. Chem*, **1887**, 237, 1228.
- [4] S. K. figdor, D. C. Hobbs, *Can. J. Chem*, **1980**, 58, 1957.
- [5] C. E. Coulthard, L. J. Hale, *Br. J. Pharmacol*, **1955**, 10, 394.
- [6] B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, A. Monge, *Bio. Med. Chem*, **2003**, 11, 2149.
- [7] B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, A. Monge, *Bio. Med. Chem*, **2004**, 12, 3711.
- [8] G. Aguirra, H. Cerecetto, R. D. Maio, M. Ganzalaz, B. Zarranz, M. E. M. Alfaro, A. Jaso, M. A. Ortega, I. Aldanac, A. M. Vegac, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2004**, 14, 3835.
- [9] M. Kamelia, A. Amin, M. F. Magda, B. Ismail, C. Eman Noaman, H. D. Solimanb, Y. D. Ammar, *Bioorg. Med. Chem*, **2006**, 14, 691.
- [10] A. S. Harakeh, A. M. Diab-Assef, B. M. El-Sabban, C. M. Haddadin, A. H. Gali-Muhtasib, *Chem. Bio. Int*, **2004**, 148, 101.
- [11] Y. Kurasawa, S. Ohshima, Y. Kishimoto, M. Ogura, Y. Okamoto, H. S. Kim, *Heterocycles*, **2001**, 54, 35.
- [12] J. P. Kleim, R. Beder, U. M. Billhardt, C. Meichsner, G. Riess, M. Rosner, I. Winkler, A. Paessens. *Antimerobial. Agents. Chemotherapy*, **1993**, 37, 1659.
- [13] R. B. Baudy, L. P. Greenblatt, I. L. Jirkovsky, M. Conklin, R. J. Russo, D. R. Bramlett, T. A. Emrey, J. T. Simmonds, D. M. Kowal, R. P. Stein, P. Tasse, *J. Med. Chem*, **1993**, 36, 331.
- [14] K. Shin-ya, K.Furihata, Y.Hayakawa, H.Seto, *Tetrahedron lett*, **1991**, 32, 943.
- [15] K. Shin-ya, K.Furihata, Y.Hayakawa, H.Seto, *J. Org. Chem*, **1993**, 58, 4170.

- [53] P. Devi, J. S. Sandhu, *J. Heterocyclic, Chem*, **1984**, 21, 1149.
- [54] P. Devi, J. S. Sandhu, *J. Heterocyclic, Chem*, **1989**, 26, 427.
- [55] M. J. Haddatin, C. H. Issidorides, *Heterocycles*, **1993**, 35, 1503.
- [56] M. I. Abasolo, C. H. Gaozza and B. M. Fernandez, *Anelation of Heterocycles.1*, **1987**, 24, 1771.
- [57] O. S. Moustafa, *Journal of the Chinese Chemical Society*, **2000**, 47, 351.
- [58] A. M. El Massry, *Heterocyclic Commun*, **1999**, 5, 555.
- [59] M. M. Ali, M. M. F. Ismail, M. S. A. El-Gaby, M. A. Zahran and Y. A. Ammar, *Molecules*, **2000**, 5, 864.

Chapitre 2

*Etude de la condensation des
dérivés de quinoxaline avec des
aldéhydes*

Introduction

II-1. Introduction :

La liaison chimique est le phénomène physique qui lie les atomes entre eux échangeant ou en partageant une ou des forces électrostatiques. ^[1]

La formation de la liaison carbone-carbone est un élément fondamental de la construction de l'édifice moléculaire dans la synthèse organique. Beaucoup de processus avec une grande variété et de différente spécificité de la formation de cette liaison sont connus depuis la naissance et l'établissement de la chimie organique. ^[2]

Les styryles sont des structures chimiques qui présentent bien cette liaison. Ces composés présentent un groupe très important de composés biologiquement actifs et ils sont largement appliqués dans l'industrie pharmaceutique. ^[3] Ils ont une grande importance commerciale, pas seulement parce qu'ils entrent dans la composition des pigments, mais aussi des synthétiseurs dans la photographie, ^[4] Les enquêtes fluorescentes, ^[5] matières de l'enregistrement optiques ^[6,7] et les teintures laser. ^[8]

Dans ce chapitre nous allons donner un aperçu sur les intérêts biologiques des dérivés styryles. Nous allons présenter également, un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèses des styryles.

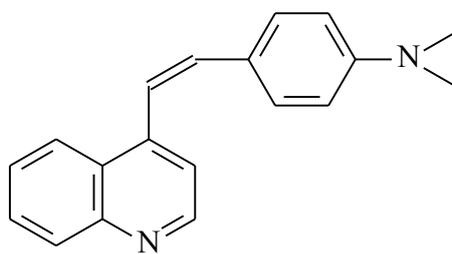
Les résultats obtenus sont présentés dans la partie expérimentale et concernent principalement des dérivés des styryles.

II-2. Intérêt biologique :

II-2-a)-Intérêt biologique des dérivés des styryles :

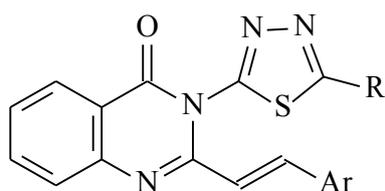
Les styryles sont des structures clés dans de nombreux agents biologiques à effets pharmaceutiques confirmés, tels les agents anti-bactériens, anticancéreux, anti-inflammatoires et autres. Parmi lesquelles on peut citer par exemple :

Le *cis*-(4-diméthylaminophényl)-2-(4-quinolyl) éthylène (composé **1**), obtenu par la condensation de la 4-méthylquinoléine et du *p*-diméthylaminobenzaldéhyde, a prouvé une efficacité thérapeutique dans le traitement de certaines tumeurs cancéreuses. [9]



Composé (1)

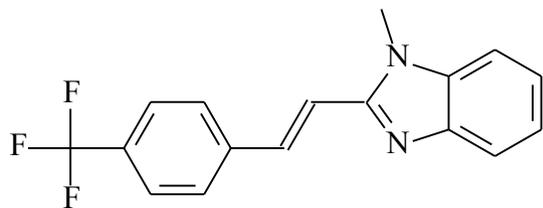
Des testes "*in vivo*" sur les rats, ont montré que les dérivés (**2**, **3**, **4**, **5** et **6**) de 3-[1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styrylquinazoline-4(3*H*)-ones substitués en position 5, possèdent un effet hypnotique et agissent par dépression sur le système nerveux centrale (CNS). En plus, ils possèdent une bonne activité anticonvulsive. [10]



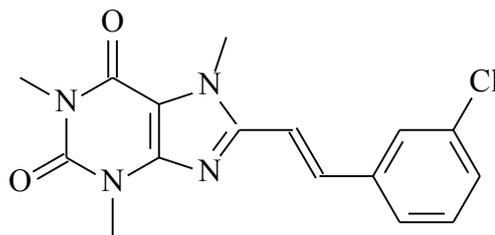
Ar = C₆H₅

R = C₆H₅, *p*-OCH₃C₆H₄, *p*-CH₃C₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *p*-BrC₆H₄

(Composés 2, 3, 4, 5, 6)

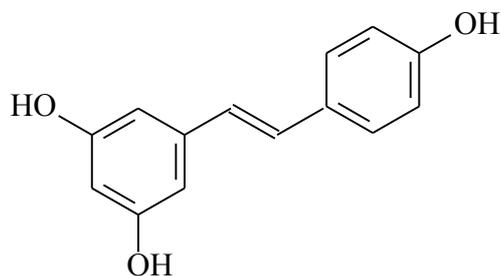


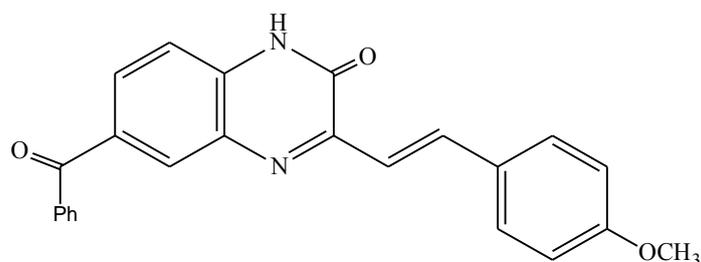
composé 8



CSC

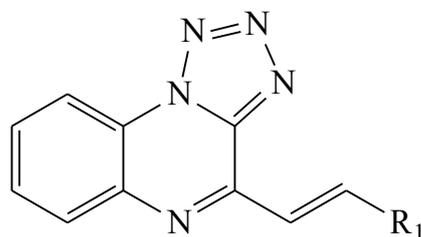
Le (*E*)-Resveratrol, un polyhydroxy stilbène naturel, possède un effet préventif des maladies cardiovasculaires et de certains cancers. ^[15,16] Grâce à son activité anti-oxydante et antimutagénique, ^[17] il inhibe l'activité des dioxygénase et lipooxygénase. En plus, il protège contre l'agrégation plaquettaire. ^[18, 19]

**(E)-Resveratrol**



6-benzoyl-3-arylstyryl-2(1H)quinoxalinone

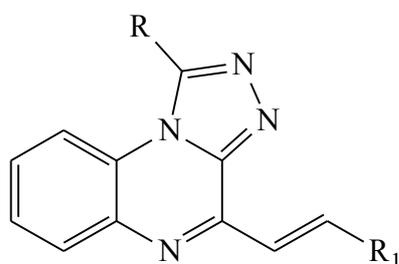
D'autres nouvelles séries des dérivés de la styrylquinoxalines ont été synthétisées par Shivanada Wagle. ^[22] Après plusieurs essais biologiques sur les rats, ils ont montré une bonne activité anti-convulsive. Les résultats de cette étude confirment la relation entre la structure et l'activité. En effet, l'efficacité de ces composés varie significativement avec le changement des substituant R_1 et R_2 .



(14): $R_1 = \text{Ph}, 4\text{-F-Ph}$

4-styryltetrazolo[1,5,a]quinoxaline

Composé (14)



(15): $R_1 = 4\text{-F-Ph}$
 $R = \text{CF}_3$

(16): $R_1 = 4\text{-F-Ph}$
 $R = \text{CH}_3$

(17): $R_1 = 4\text{-F-Ph}$
 $R = \text{H}$

(18): $R_1 = 4(\text{OCH}_3)\text{Ph}$
 $R = 4\text{-F-Ph}$

4-styryl-1,2,4-triazolo[4,3,a]quinoxalines

Composés (15, 16, 17,18)

II-3. Méthodes de synthèses :

II-3-a. Méthodes de synthèse des styryles :

Selon la méthode de *Hamer et Phillips*,^[23,24] la condensation du pentane-2,4-dione avec le phénylacétaldéhyde dans des conditions douces en utilisant la pipéridine et le DCM, le 3-styrylpentane-2,4-dione avec un rendement quantitatif (**schéma 1**).

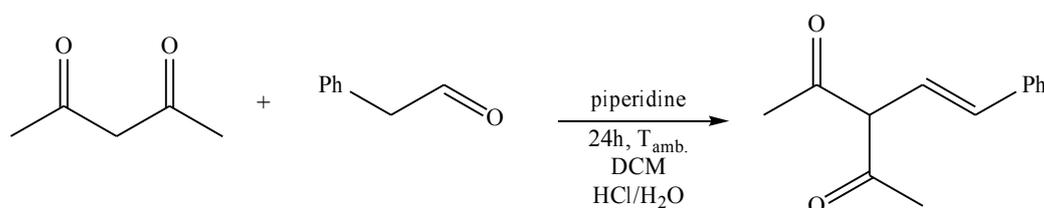


Schéma (1)

D'après la méthode de *vinylation de Heck*,^[25] les styryles sont préparés par l'emploi du sulfide de vinyle ou l'un de ses sulfoxyde de vinyle et le sulfone vinyle, ou les sulfonates de vinyle avec le bromure d'aryle. La méthode est catalysée par les complexes du palladium en présence de Tedicyl. (**Schéma 2**).

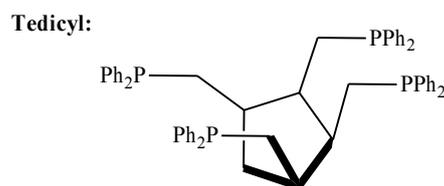
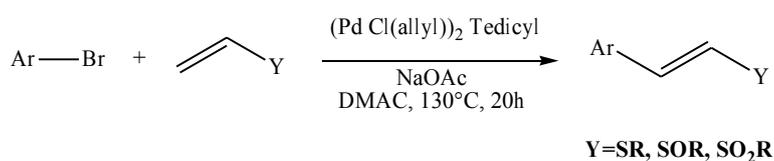


Schéma (2)

C. *Videlot et Coll.*^[26] on également utilisé la réaction de Wittig pour synthétiser le 5-Bromo-2-styryl-thiophène (**schéma 3**).

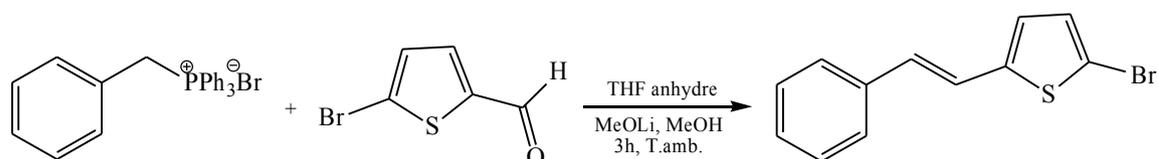
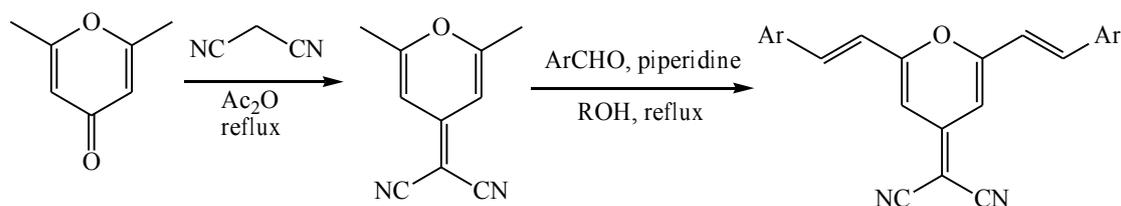


Schéma (3)

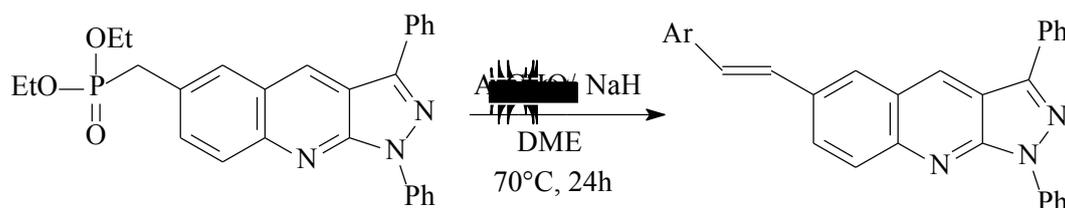
Selon la condensation de Knoevenagel, une variété de produits bis-condensés ont été synthétisés en utilisant le (2,6-diméthyl-4*H*-pyran-4-ylidène)propanedinitrile, obtenu à son tour par la méthode de *Wood*.^[27] La condensation de ce composé avec des aldéhydes aromatiques a été accélérée par l'effet dissolvant,^[28] choisissons entre le 1-propanol ou le *n*-butanol comme dissolvant (schéma 4).



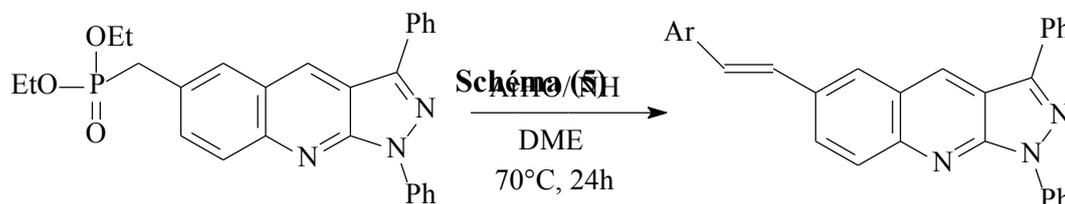
Ar = 4-(diméthylamino)phényl-9-éthyl-9*H*-carbazol-3-yl

Schéma (4)

L'utilisation de l'hydride de sodium dans la condensation de (1,3-Diphényl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolien-6-ylméthyl)-diéthylphosphonate, avec des aldéhydes aromatiques, selon la réaction de *Wadsworth-Emmons*, a permis la préparation de nouveaux dérivés des "6-styryl-1-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinoléines"^[29] (schéma 5).



Ar = Ph, 4-MePh, 2,4-(Me)₂Ph
isonicotinyl



Ar = Ph, 4-MePh, 2,4-(Me)₂Ph
isonicotinyl

La condensation du 2-méthyl-8-quinoléinol, avec les benzaldéhydes monosubstitués donne en présence de l'anhydride acétique, ^[30] les styryles quinoléiques correspondants avec de très bons rendements (**schéma 6**).

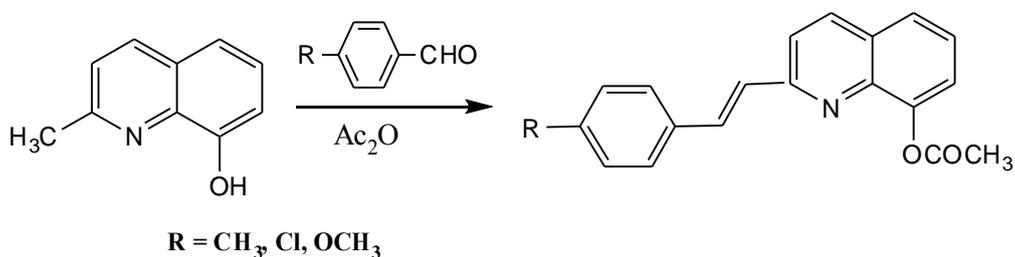


Schéma (6)

La condensation des différents produits hétérocycliques méthylés avec le 3,4 diméthoxybenzaldéhyde en utilisant des alkoxydes des métaux alcalins (*t*-BuOK) dans le DMF, conduit à la formation des dérivés monostyryles ^[31] (**schéma 7**).

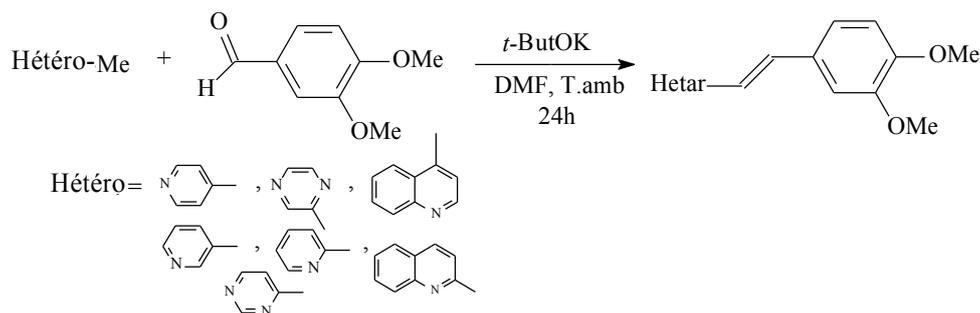
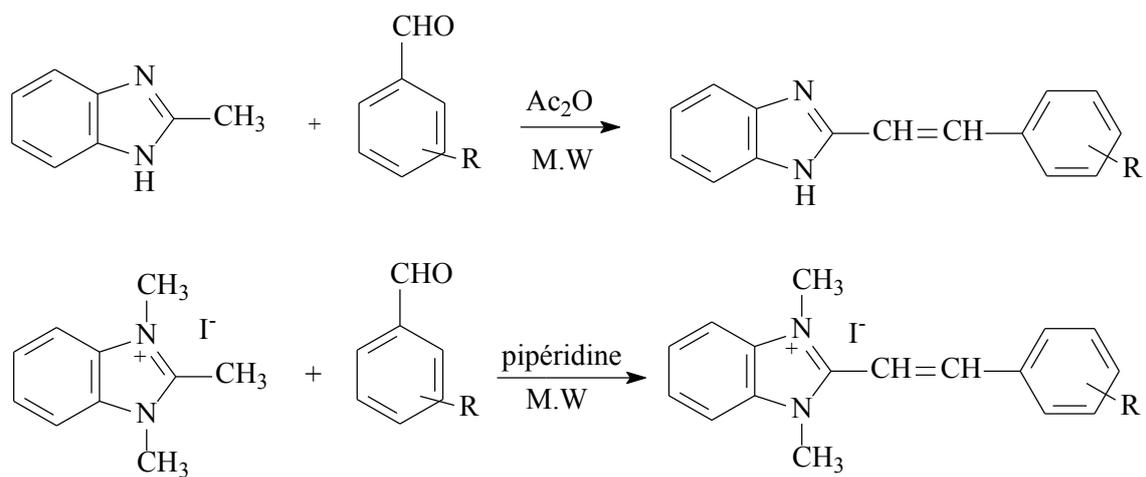


Schéma (7)

Le 2-méthylbenzimidazole et l'iodure de 2-méthylbenzimidazolium réagissent sous irradiations micro-ondes, ^[32] avec des aldéhydes aromatiques en et présence de d'anhydride acétique (Ac_2O) ou la pipéridine comme catalyseurs, dans des conditions exempte de solvants, donne les styryles correspondants. Cette méthode révélée très efficace grâce aux excellents rendements réalisés (**schéma 8**).



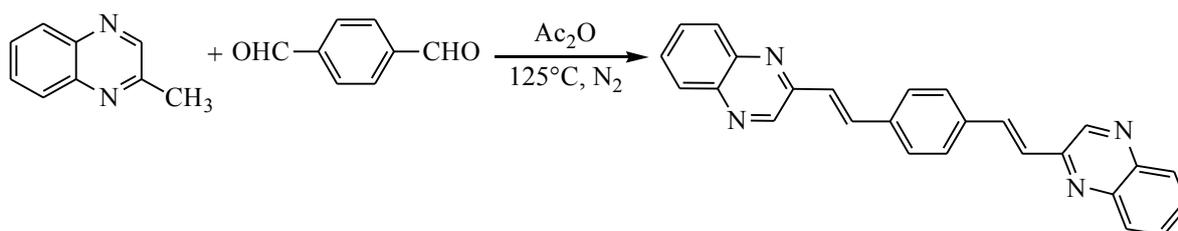
R: *p*-NMe₂, *p*-OMe, *p*-OH, *p*-H, *p*-Cl, *p*-Me, *m*-NO₂

Schéma(8)

II-3-b. Méthodes de synthèse des styrylquinoxaline :

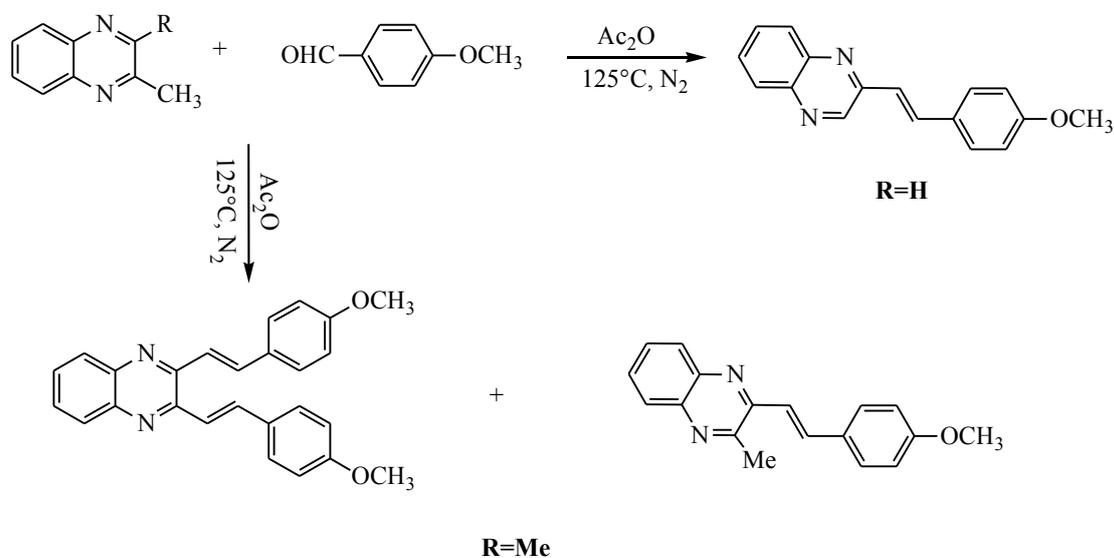
Il est assez bien connu que le groupement méthyle dans la position 2 (C₂) de la quinoxaline peut être activé par la présence d'un atome de l'azote, ainsi il subit aisément la condensation, avec des aldéhydes, catalysés par un acide ou une base. [33,34]

Dans ces expériences nous avons choisi le catalyseur acide. La condensation entre deux moles de la 2-méthylquinoxaline avec le 1,4-benzenedicarbaldehyde en présence de l'anhydride acétique sous azote donne la 2,2'-(1,4-phénylène)divinylène)bisquinoxaline [35] (schéma 9).



Schéma(9)

Selon cette méthode, on a obtenu une variété de molécules déversément substituées.



Schéma(10)

S. A. Mahgoub ^[36] a choisi la catalyse basique pour synthétiser des dérivés styrylquinoxaliniques. En une seule étape et selon un mode opératoire simple il a fait réagir des aldéhydes aromatiques avec quelques dérivés du noyau quinoxaline en présence de la pipéridine ou la morpholine. Les produits quinoxalinones correspondants ont été obtenus avec de très bons rendements. (Schéma 11)

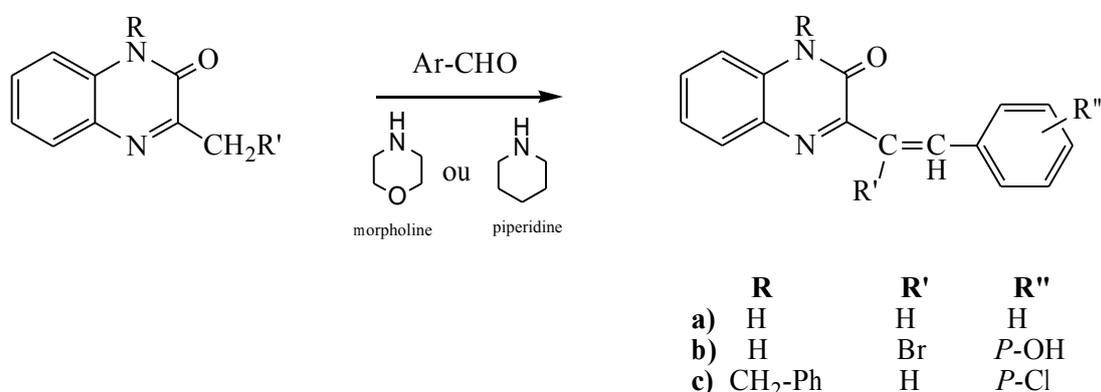


Schéma (11)

J. Guillon et I. Forfar ^[20] a utilisé la réaction de *Bischler-Napieralski* ^[37] pour préparer de nouveaux styryles quinoxalinique. La procédure débute par la cyclisation de l'amide (1) sous l'action de l'oxychlorure de phosphore (POCl₃) à reflux dans toluène, suivie par un traitement en milieu basique pour aboutir finalement aux produits désirés. (Schéma 12)

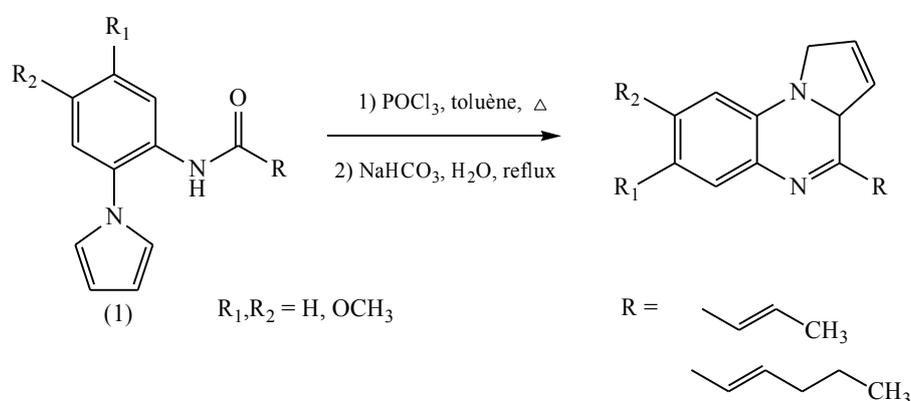


Schéma 12

II-4. Résultats et discussion :

II-4-1. Condensation des aldéhydes avec la 3-méthyl-2(1H)quinoxalinone :

Dans le but de préparer de nouveaux styryles incorporant la structure quinoxaline, nous allons étudier la réaction de condensation de quelques dérivés quinoxalinones avec différents composés carbonylés. La procédure suivie consiste à effectuer cette condensation selon deux méthodes, soit dans un milieu basique ou acide.

II-4-1-a. Description de la première méthode (milieu basique) :

Selon la méthode de synthèse décrite par **M. M. Ali**,^[21] Nous avons procédé à la condensation de la 3-méthyl-2(1H)quinoxalinone (Composé **1**) avec quelques aldéhydes aromatiques, en présence d'un excès de la pipéridine qui joue le rôle d'une base et d'un solvant au même temps. Cette méthode donne les produits attendus avec de très bons rendements (75-77 %). La procédure réactionnelle est représentée sur le schéma (**13**).

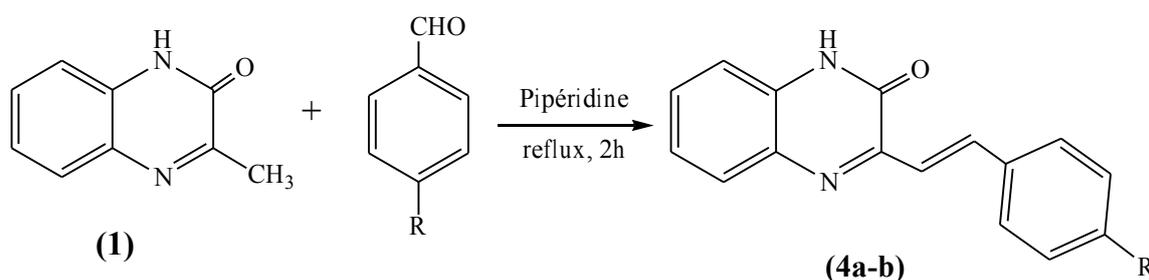


Schéma (13)

Le tableau (1) résume les propriétés physiques des produits préparés ainsi que les rendements obtenus :

Tableau (1) : propriétés physiques et rendements des dérivés **4a** et **4b**.

styryle	R	R _f *	T.fus. (°C)	Rdt (%)
4a	CH ₃	0.5	250	75
4b	CH ₃ O	0.5	241	77

* éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole

L'identification des composés **4a** et **4b** a été bien établie par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H, RMN ¹³C) :

Spectroscopie IR :

Les spectres infrarouges des produits obtenus présentent une bande de forte absorption caractéristique du groupement carbonyle en position 2, de fréquence $\nu_{C=O}$ (cm⁻¹) = 1655; 1662, et une deuxième bande de fréquence vers 3080; 3120 cm⁻¹ qui distingue la fonction amine. La fonction styryl est vérifiée également par la présence de la bande à [1630-1610] cm⁻¹ qui correspond à la liaison C=C conjuguée.

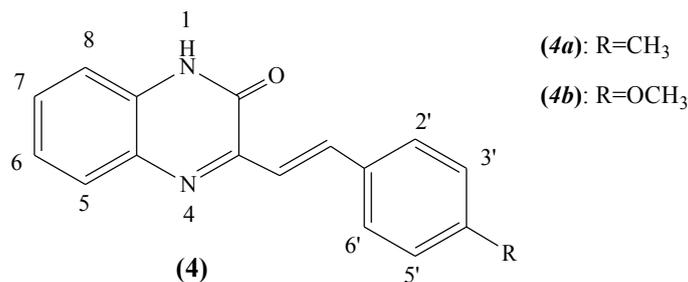
Spectroscopie RMN ¹H :

Les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage des différents protons sont rassemblées dans le tableau (2).

L'allure générale des spectres de résonance magnétique nucléaire du proton RMN ¹H présente deux types de signaux, l'un correspondant à des protons fortement déblindés (δ = [7.29-11.70] ppm), tandis que les autres sont un peut blindés (δ = [2.3-3.7] ppm).

L'analyse spectrale pour les deux composés préparés que montre les styryles sont caractérisés par les deux protons vinyliques (H_{v1}, H_{v2}) qui apparaissent sous forme de deux doublets dans la zone [7.20-8.70] ppm avec une constante de couplage de l'ordre de 16.Hz ce qui indique et sans aucune ambiguïté la stéréochimie *trans* de la liaison double.

Les autres protons du noyau quinoxaline apparaissent dans l'intervalle [7.29-8.21] avec des multiplicités variées.

Tableau (2) : RMN ^1H des dérivés des styrylquinoxaline **4a** et **4b** (δ ppm, J Hz).

styryl	NH	H _{v2}	H _{v1}	H ₈	H ₇	H ₆	H ₅	H _{2',H6'}	H _{3',H5'}	R	
										CH ₃	OCH ₃
4a	11.40 S _{large} 1H	8.21, d 1H J=16.0,	7.72, d 1H J=16.0	7.78 d, 1H J=8.0	7.49, t 1H J=7.9	7.39, t 1H J=7.9	7.25, d 1H j=8.0	7.65, d J=7.9 2H	7.29, d J=7.9 2H	2.4 s 3H	-
4b	11.65 S _{large} 1H	8.20, d 1H J=16.1	7.74, d 1H J=16.1	7.79, dd 1H J=8.0 J=2.1	7.50, dd 1H J=8.0 J=7.7	7.36, t 1H J=8.0,	7.35, d 1H J=8.0	7.65, d 2H J=8.1	7.25, d 3H J=8.1	-	3.70 s 3H

- **Le composé (4a):**

Les deux protons vinyliques H_{v1} et H_{v2} apparaissent respectivement à 8.21 ppm et 7.72 ppm sous forme de deux doublets (d) avec une constante de couplage $J=16.0$ Hz. On enregistre dans la zone de champs très faible, à 11.70 ppm, la présence d'un singulet large correspondant au proton de la fonction amine(NH). Le proton H₈ résonne sous forme de doublet (d) à 7.78 ppm avec $J=8.0$ Hz, suivi de deux triplets (t) à 7.49 et 7.39 ppm, correspondant aux protons H₇ ($J=7.9$ Hz) et H₆ ($J=7.9$ Hz), et un autre doublet (d) à 7.25 ppm avec $J=8.0$ Hz correspondant au proton H₅.

Pour les protons du cycle benzénique, on observe deux groupes de signaux relatifs aux protons équivalents: H_{2'}, H_{6'} et H_{3'}, H_{5'} qui résonnent sous forme de deux doublets (d) respectivement à 7.65 et 7.29 ppm avec une constante de couplage $J=7.9$ Hz.

Le groupement méthyl apparait à 2.3 ppm sous forme d'un signal singulet d'intégration 3H.

• **Le composé (4b):**

Les deux protons vinyliques H_{v1} et H_{v2} sortent respectivement vers 8.20 et 7.74 ppm sous forme de 2 doublets (d) avec la même constante de couplage décrite précédemment.

Dans la zone de champs faible, on note la présence d'un singulet large à 11.65 ppm, correspondant au proton NH . Les protons aromatiques donnent deux doublets dédoublés (dd) à 7.79 ppm avec $J=8.0; 1.2\text{Hz}$ et à 7.50 ppm $J=8.0; 7.7\text{Hz}$ relatifs protons H_8 et H_7 respectivement, suivi d'un triplet (t) à 7.36 ppm ($J=8.0\text{ Hz}$) correspondant au proton H_6 . on distingue également un doublet (d) à 7.77 ppm avec $J=8.03\text{ Hz}$ qui correspond au proton H_5 .

Pour les protons du deuxième cycle aromatique, les protons équivalents: $H_{2'}$, $H_{6'}$ et $H_{3'}$, $H_{5'}$ apparaissent sous forme de 2 doublets (d) respectivement à 7.65 ppm et à 7.25 ppm avec une constante de couplage $J=8.1\text{ Hz}$, alors que le groupement méthoxyle donne à 3.2 ppm un signal singulet.

Spectroscopie RMN ^{13}C :

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN ^{13}C), l'analyse des spectres des composés préparés (**4a** et **4b**) sont parfaitement en accord avec les structures proposées et montrent selon le tableau (3):

Tableau (3) : RMN ^{13}C (δ ppm) des composés **4a** et **4b**

styryle	$\underline{\text{CO}}$	$\text{C}_{\text{arom}}, \text{C}_{\text{v}}$	$\underline{\text{CH}}_3$	$\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
4a	153.3	153.3-115.3	21.4	-
4b	156.4	156.4-115.4	-	54.5

Les carbones de la fonction cétone (CO) apparaissent respectivement à 153.3 ppm et à 156.4 ppm pour les styryles **4a** et **4b**.

Les carbones quaternaire apparaissent dans la zone [156-130] ppm, tandis que les carbones hybridés sp^2 (CH) résonnent dans la zone [129-115] ppm.

Les carbones primaires hybridés sp^3 du groupement méthyle ou méthoxyles des produits **5a** et **5b** sortent respectivement à 21.43 ppm et à 54.46 ppm.

II-4-1-b. Description de la deuxième méthode (milieu acide) :

Nous avons utilisé la méthode décrite par *S. Wagle*^[22] en effectuant la condensation de la 3-méthyl-2(1H)quinoxalinone (Composé **1**) avec d'autres aldéhydes dans un milieu acide : (Ethanol /H₂SO₄). Les produits désirés sont obtenus selon cette méthode avec des rendements acceptables variant entre **55** et **75%**. La réaction est illustrée dans le schéma (2).

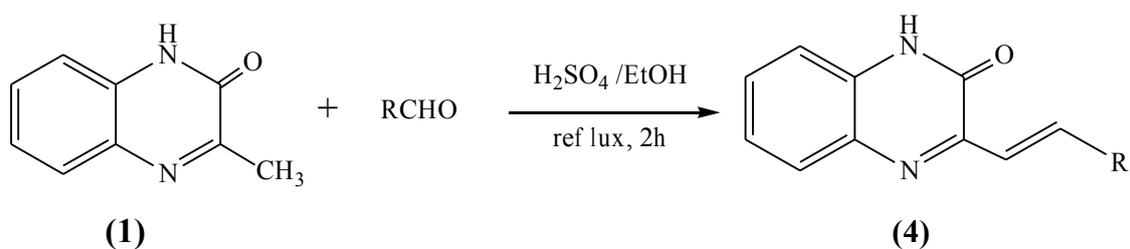


Schéma (14)

Le tableau (4) : résume les propriétés physiques des produits préparés ainsi que les rendements obtenus :

Tableau (4) : propriétés physiques et rendements des dérivés **4c-g**.

styryle	R	R _f [*]	T.fus. (°C)	Rdt (%)
4c	3-indolyl	0.59	228	68
4d	N-méthyl-2-pyrolyl	0.55	224	62
4e	3-(benzyloxy)-4-méthoxyphényl	0.48	234	66
4f	4-hydroxyphényl	0.50	210	69
4g	2-hydroxyphényl	0.41	264	65

* éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole.

L'identification des composés **4c**, **4d**, **4e**, **4f** et **4g** a été bien établie par les analyses spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H, RMN ¹³C) :

Spectroscopie IR :

En spectroscopies Infra-rouge, on observe deux bandes d'absorption caractéristiques des groupements fonctionnels majeurs, l'une dans l'intervalle [1639-1667] cm⁻¹ correspondant à la fonction cétone, et une deuxième entre 3425 et 3435 cm⁻¹, attribuée la fonction amine (NH) du cycle quinoxaline.

Spectroscopie RMN ¹H :

Les données spectrales de la RMN ¹H des produits préparés sont présentées dans le tableau (5).

❖ Pour le noyau quinoxaline, on note l'apparition dans l'intervalle [9.85-12.50] ppm, d'un singulet large caractéristique du proton NH.

Le proton H₈ résonne sous forme de doublet (d) dans l'intervalle [7.72-8.15] ppm avec une constante de couplage : (*J* = 8.7 Hz pour **4c**) ; (*J* = 8.0 Hz pour **4d**) ; (*J* = 7.0 Hz pour **4e**) ; (*J* = 8.2 Hz pour **4f**) ; (*J* = 7.3 Hz pour **4g**). De même, le proton H₅ donne également un doublet (d) à : (7.30 ppm, *J* = 8.3 Hz pour **4c**) ; (7.30 ppm, *J* = 7.1 Hz pour **4d**) ; (7.20 ppm, *J* = 8.1 Hz pour **4e**).

Les protons H_6 et H_7 forment un multiplet d'intégration 2H dans l'intervalle [7.65-7.20] ppm.

- ❖ Les protons vinyliques H_{v1} et H_{v2} apparaissent respectivement sous forme de doublets (d) à : (8.54, 7.63 avec $J = 16.5$ Hz pour **4c**) ; (8.20, 7.47 avec $J = 15.8$ Hz pour **4d**) ; (8.25, 7.55 avec $J = 16.2$ Hz pour **4e**) ; (7.95, 7.42 avec $J = 16.1$ Hz pour **4f**) ; (8.29, 7.65 avec $J = 16.5$ Hz pour **4g**).
- ❖ Pour le radical R:

- **Le composé (4c):**

Le proton du groupement \underline{NH} de l'indole résonne à 10.03 ppm sous forme d'un singulet (s), suivi à 8.10 ppm par le proton H_2 sous forme d'un doublet (d) avec une constante de couplage $J = 4.8$ Hz.

Les autres protons de l'indole (H_4 , H_5 , H_6 , H_7) résonnent sous forme d'un multiplet (m) d'intégration 4H dans l'intervalle [7.75-7.25].

- **Le composé (4d):**

Les protons du noyau pyrole apparaissent dans la zone du champ fort entre 6.28 et 7.90 ppm comme suit :

Les protons H_2' , H_3' , H_4' apparaissent respectivement sous forme de doublets (d) à 7.80, 6.28, 7.90 ppm avec des constants du couplage $J = 2.9$, $J = 3.0$, $J = 4.5$ Hz.

Les trois protons du groupement méthyle ($\underline{N-CH_3}$) donnent un signal singulet (s) à 3.85 ppm d'intégration 3H.

- **Le composé (4e):**

Le spectre présente : deux doublets (d) à 6.90 ppm et 7.45 ppm, correspondant aux protons H_5' ($J = 8.7$ Hz) et H_6' ($J = 7.3$ Hz), et un singulet (s) à 7.07 ppm correspondant au H_2 .

Deux Signaux singulets (s) à 3.95 ppm et 5.30 ppm, correspondant aux groupements méthoxyle ($\underline{O-CH_3}$) et méthylène ($\underline{O-CH_2}$).

Les protons du groupement phényle ($H_{2''}$, $H_{3''}$, $H_{4''}$, $H_{5''}$, $H_{6''}$) apparaissent dans l'intervalle [7.40-7.25] sous forme d'un multiplet (m) d'intégration 5H.

• **Le composé (4f):**

Pour les protons du cycle benzénique, on a deux groupes de protons équivalents: $H_{2'}$, $H_{6'}$ et $H_{3'}$, $H_{5'}$ qui apparaissent respectivement sous forme de 2 doublets (d), à (7.60 ppm $J=8.7$ Hz) et (6.80 ppm $J=8.1$ Hz), alors que le groupement hydroxyle sort à 10.00 ppm sous forme d'un signal singulet.

• **Le composé (4g):**

Tous les protons du cycle benzénique: $H_{2'}$, $H_{3'}$, $H_{4'}$ et $H_{5'}$ résonnent sous forme d'un multiplet (m) d'intégration 4H dans l'intervalle [7.45-6.68], alors que le groupement hydroxyle sort à 10.50 ppm sous forme d'un signal singulet.

Spectroscopie RMN ^{13}C : les résultats obtenus sont exposés dans le tableau (6).

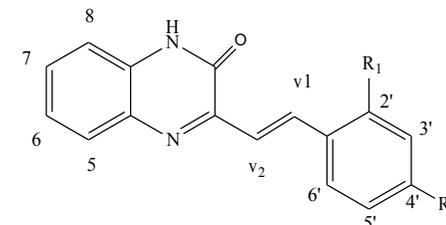
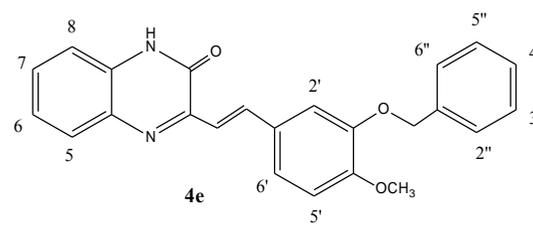
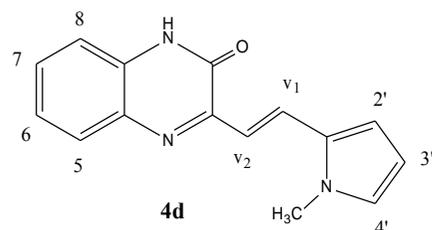
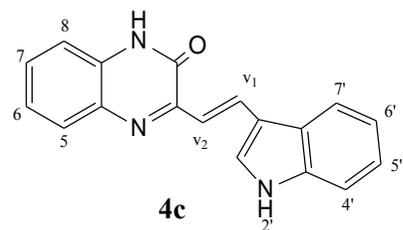
Tableau (6): RMN ^{13}C (δ ppm) des dérivés **4c-f**.

styryle	<u>C</u> O	C_{arom}, C_v	<u>N</u> - <u>C</u> H ₃	<u>O</u> - <u>C</u> H ₃	<u>O</u> - <u>C</u> H ₂
4c	157.8	157.8-105.4	-	-	-
4d	156.9	156.9-108.3	34.4	-	-
4e	155.1	155.1-111.6	-	56.2	71.2
4f	159.4	159.4-115.6	-	-	-
4g	156.7	156.7-115.6	-	-	-

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN ^{13}C) on observe :

- Le carbone de la fonction amide CONH qui sort très déblindé vers [157.8-155.1] ppm
- Les carbones quaternaire (sp) apparaissent dans la zone de [157-130] ppm, et les carbones hybridés sp^2 (CH) résonnent dans la zone [129-108] ppm.
- Les carbones primaires hybridés sp^3 des groupements (NCH₃, OCH₃, OCH₂) des composés **4d** et **4e** apparaissent respectivement à : 34.42 ppm, 56.2ppm, 71.2ppm.

Tableau (5) : RMN ^1H (δ ppm, j Hz).



4f : $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{OH}$
 4g : $\text{R}_1 = \text{OH}$, $\text{R}_2 = \text{H}$

styryle	<u>NH</u>	<u>H_{v2}</u>	<u>H_{v1}</u>	<u>H₈</u>	<u>H₇, H₆</u>	<u>H₅</u>	<u>R</u>					
							<u>H₂'</u>	<u>NH</u>	<u>H₄', H₅', H₆' et H₇'</u>			
4c	11.84 <i>S</i> _{large} , 1H	8.54, d 1H <i>J</i> = 16.5	7.63 1H <i>J</i> = 16.5	8.15, d 1H <i>J</i> = 8.7	[7.65-7.40], m 2H	7.30, d 1H <i>J</i> = 8.3	8.10, d 1H <i>J</i> = 4.8	10.03 <i>S</i> _{large} 1H	[7.75-7.25], m, 4H			
	4d	11.48 <i>S</i> _{large} , 1H	8.20, d 1H <i>J</i> = 15.8	7.47, d 1H <i>J</i> = 15.8	7.77, d 1H <i>J</i> = 8.0	[7.55-7.25], m 2H	7.30, d 1H <i>J</i> = 7.1	<u>N-CH₃</u> 3.85, s 3H		<u>H₂'</u> 7.80, d, 1H <i>J</i> = 2.9	<u>H₃'</u> 6.28, d, 1H <i>J</i> = 3.0	<u>H₄'</u> 7.90, d, 1H <i>J</i> = 4.5
4e		9.85 <i>S</i> _{large} 1H	8.25, d 1H <i>J</i> = 16.2	7.55, d 1H <i>J</i> = 16.2	7.90, d 1H <i>J</i> = 7.0	[7.55-7.30], m 2H	7.20, dd 1H <i>J</i> = 8.1	<u>H₂'</u> 7.05, s 1H	<u>H₅'</u> 6.90, d 1H <i>J</i> = 8.6	<u>H₆'</u> 7.45, d 1H <i>J</i> = 8.6	<u>O-CH₃</u> 3.95, s 3H	<u>O-CH₂</u> 5.30, s 2H
	4f	12.50, <i>S</i> _{large} 1H	7.95, d 1H <i>J</i> = 16.1	7.42, d 1H <i>J</i> = 16.1	7.72, d 1H <i>J</i> = 8.2	[7.70-7.30], m 3H		<u>OH</u>		<u>H₂', H₆'</u>		<u>H₃', H₅'</u>
4g		11.75 <i>S</i> _{large} 1H	8.29, d 1H <i>J</i> = 16.5	7.65, d 1H <i>J</i> = 16.5	7.36, d 1H <i>J</i> = 7.3	[7.55-7.25], m 3H		<u>OH</u>		<u>H₂', H₃', H₄', H₅'</u>		
							10.00, s, 1H		7.60, d, 2H, <i>J</i> = 8.7		6.80, d, 2H, <i>J</i> = 8.7	
						10.50		[6.68-7.45], m, 4H				

II-4-2. Condensation des aldéhydes avec la 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinethione :

La réaction entre la 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinethione (composé **2**) et le 4-méthyl benzaldéhyde (*p*-tolualdéhyde), en milieu acide la condensation ne donner pas les résultats attendus, par contre elle donne des nouveaux composés plus élaborés.

Vis-à-vis du composé (**2**), le comportement du *p*-tolualdéhyde est différent. Alors qu'avec 3-méthyl-2(1H)quinoxalinone seul le produit de la crotonisation est observée, avec son homologue soufré, cette condensation est suivie également d'une hétérocyclisation. En effet, le composé (**2**) conduit à autre produit.

III-2-a. Description de la première méthode (milieu basique) :

En présence de la pipéridine qui joue le rôle d'une base et d'un solvant au même temps, on met le composé (**2**) avec le *p*-tolualdéhyde. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant deux heures à 160°C. On obtient après la purification par colonne de gel de silice 0.18g de produit **5a** : 3-(1-(3-méthylquinoxalin-2-ylthio)-2-*p*-tolylethylidene)-3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-thione). La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous. Schéma (4).

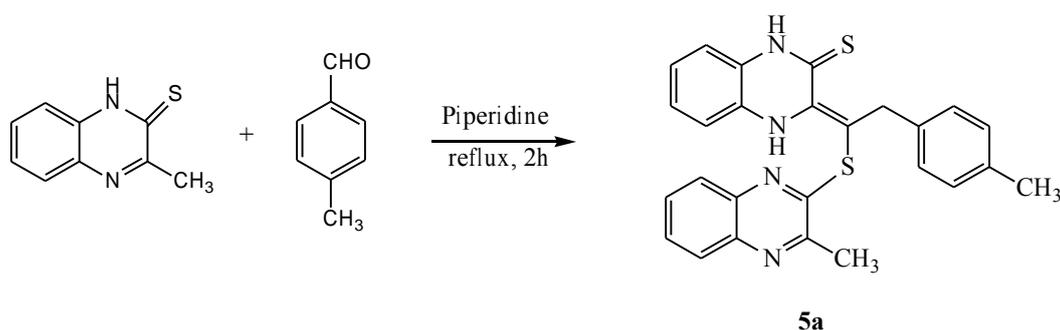


Schéma 15

- ❖ Le mécanisme réactionnel proposé de l'obtention du composé **5a** dans le milieu acide (H_2SO_4) est représentée dans le schéma **16**.

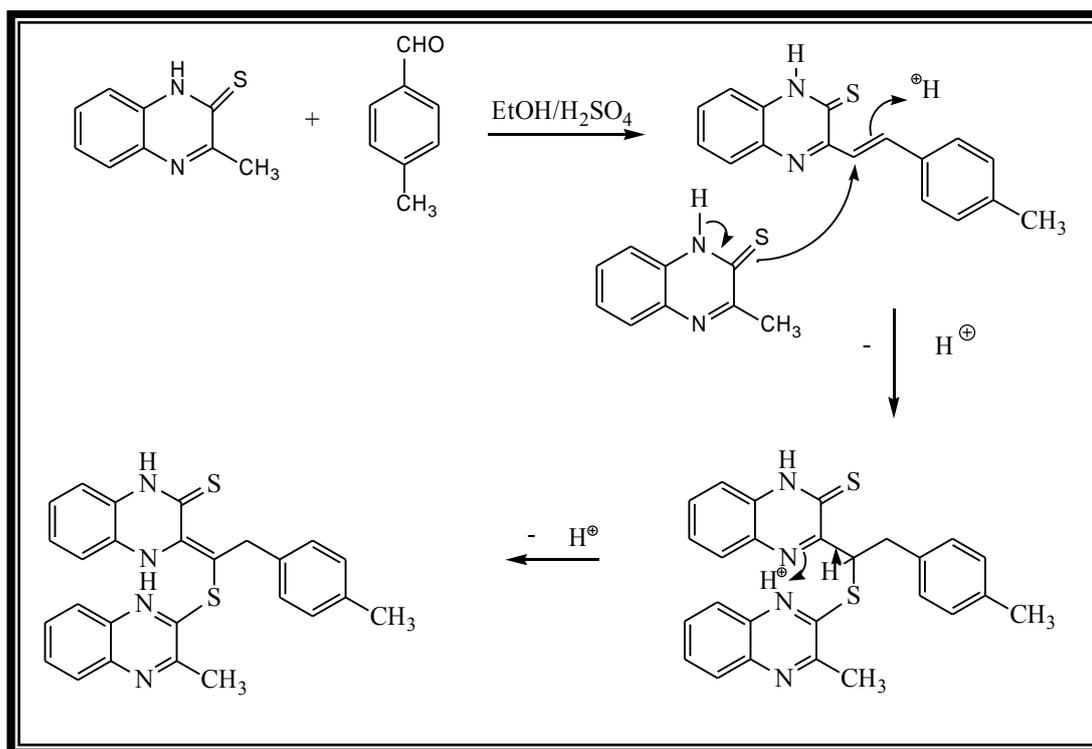


Schéma 16

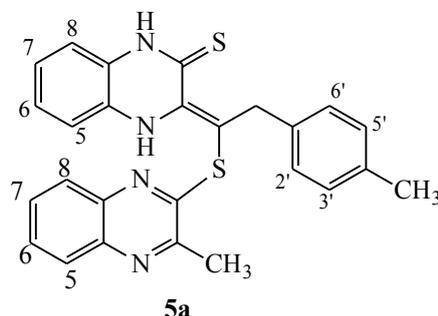
Le tableau (7) résume les propriétés physiques et le rendement obtenu de produit (5a).

Tableau (7) : propriétés physiques et rendements du composé 5a.

Composé	R _f *	T.fus. (°C)	Rdt (%)
5a	0.75	194	48

* éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole.

Les résultats spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone -13) de composé préparé sont réunis dans les tableaux 8 et 9.

Tableau (8) : RMN ^1H de produit **5a** (δ ppm, J Hz).

composé	H ₈	H ₅	H ₇	H ₆	H _{2'} , H _{6'}	H _{3'} , H _{5'}	CH ₂	CH ₃	(CH ₃) _Q	NH
5a	8.21 m 2H	7.79 m 2H	7.55 ,d 2H $J=8.0$	7.30 ,d 2H $J=8.0$	7.18 ,d 2H $J=8.4$	7.08 ,d 2H $J=7.9$	4.50 s 2H	2.50 s 3H	2.21 s 3H	1.85 s large 2H

Tableau (9): RMN ^{13}C (δ ppm) de produit **5a**.

composé	C=S	C _{arom}	CH ₂	CH ₃	(CH ₃) _Q
5a	156.3	151.5-73.2	31.3	21.4	21.0

Nous allons essayer de confirmer cette formule à l'aide de la masse.

II-4-2-b. Description de la deuxième méthode (milieu acide) :

Nous avons utilisé la méthode de synthèse décrite par *S. Wagle*.^[22] On met la 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinethione (Composé **2**) avec le 4-méthylbenzaldéhyde (*p*-tolualdéhyde). La réaction est réalisée dans un milieu acide : (Ethanol /H₂SO₄) à reflux pendant deux heures. On observe sur les plaques CCM deux taches indiquant la formation de deux produits (**5a** et **5b**), qui ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice. La réaction est représentée sur le schéma ci-dessous.

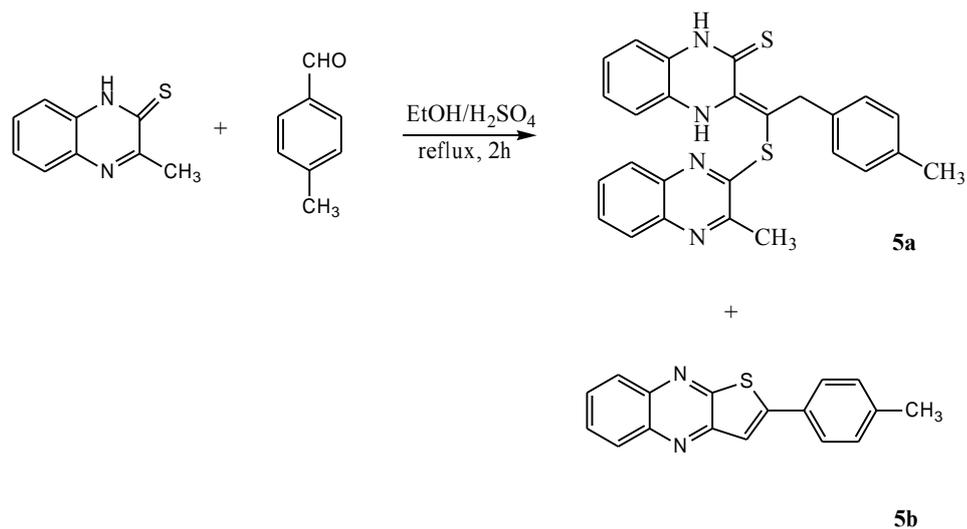


Schéma 17

- **Le composé 5b** : 2-(4-méthylphényl)thieno [2,3-*b*]quinoxaline.

Le mécanisme réactionnel de l'obtention du composé 5b :

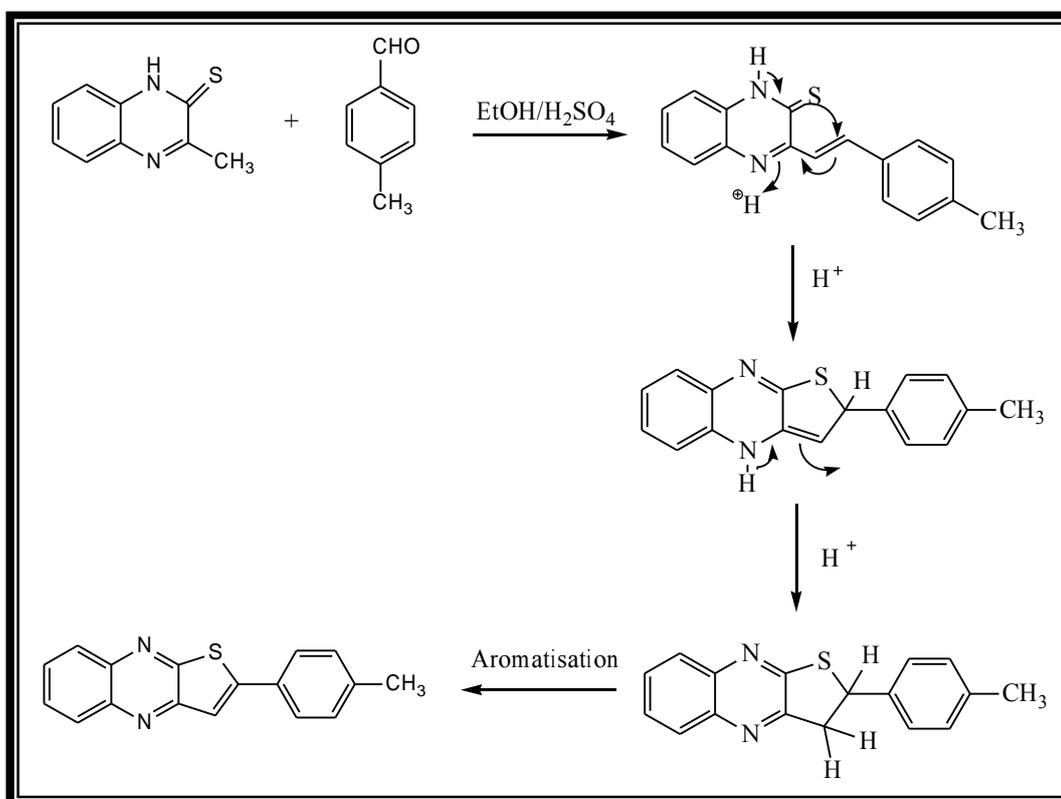


Schéma 18

Le tableau (10) résume les propriétés physiques et le rendement obtenu de produit (**5b**) : 2-(4-méthylphényl)thieno [2,3-*b*]quinoxaline.

Tableau (10) : propriétés physiques et rendements des composés **5b**.

Composé	R _f *	T.fus. (°C)	Rdt (%)
5b	0.48	215	54

* éluant : n-hexane/ acétate d'éthyle

Spectroscopie RMN ¹H : les résultats sont rassemblés dans le tableau (11).

Hormis les hydrogènes du groupement méthyle qui donne sur la spectre RMN¹H un signal singulet vers 2.46 ppm, Les neuf proton du composé **5b** sont tous hybrides sp² et sortent vers la zone du champs moyennement forte selon les multiplicités décrite sur le tableau 11 et dans la partie expérimentale.

Tableau (11): RMN ¹H (δ ppm) de composé **5b**.

Composé	H _{arom}	H _{arom}	H _{arom}	CH ₃
5b	8.13-8.25 m, 2H	7.62-8.00 m, 5H	7.40 d, 2H	2.46 s, 3H

- ❖ Afin de compléter les résultats structuraux et déterminer avec exactitude la structure de la : 2-(4-méthylphényl)thieno[2,3-*a*]quinoxaline (composé **5b**), nous avons procédé à l'utilisation de la diffraction des rayons X. Le produit **5b** (voir partie expérimentale) est obtenu avec un rendement de 54%, à partir de quinoxalinethione correspondante (composé **2**).

- ❖ Les monocristaux du composé **5b** ont été obtenus par la recristalisation dans le système (n-hexane/acétate d'éthyle : 90/10).

Description de la structure :

L'étude que nous avons menée par les RX confirme ce que nous avons déduit précédemment par la RMN¹H et C¹³ concernant la structure de la quinoxaline **5b**. En effet, l'uniréseau cristallographique contient 4 cycles dont 3 sont adjacents. Notons que la figure **1** qui représente l'ORTEP des composé **5b**, contient deux molécules équivalentes et superposées l'une sur l'autre (il s'agit donc de 2 cristaux de la même molécule)

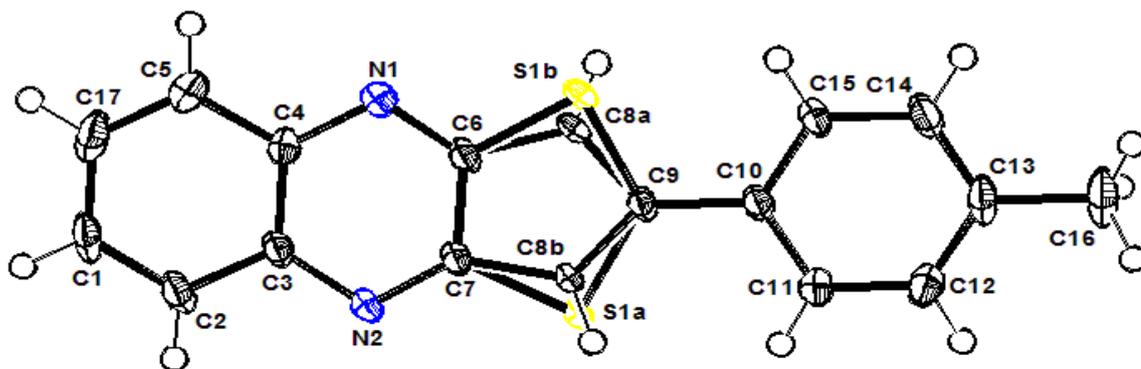
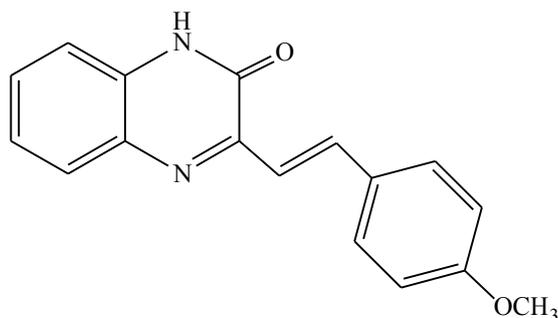


Fig. 1

- $R_f = 0.5$ (éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole : 4/6).
- IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3480 (N-H); 1655 (C=O).
- RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$, $J \text{ Hz}$): 11.70 (NH , s_{large} , 1H); 8.21 (H_{V_2} , d, $J=16.0$, 1H); 7.78 (H_8 , d, $J=8.0$, 1H); 7.72 (H_{V_1} , d, $J=16.0$, 1H); 7.65 (H_2 , H_6 , d, $J=8.0$, 2H); 7.49 (H_7 , t, $J=7.7$, 1H) ; 7.39 (H_6 , t, $J=7.9$, 1H) ; 7.29 (H_3 , H_5 , m, 3H); 7.25 (H_5 , d, 1H, $j=8.0$); 2.4 (CH_3 , s, 3H).
- RMN ^{13}C (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$): 153.3 (C); 139.6 (C); 138.5 (C); 136.3(C); 133.7 (C); 130.6 (C); 129.6 (CH); 129.5 (CH); 128.9 (CH); 127.9 (CH); 124.4 (CH); 122.3 (CH); 120.5 (CH); 115.3 (CH); 54.5 (CH_3)

a-2) Synthèse de (E)-3-(4'-méthoxystyryl)quinoxalin-2(1H)-one :



(4b)

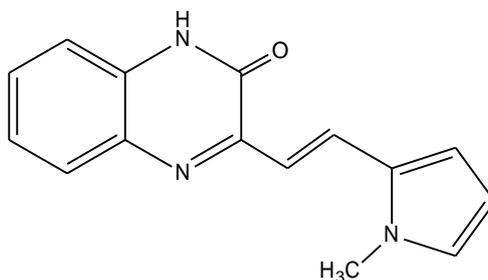
A partir de 0.3 g (0.0018 mole) de la 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one et 0.245 ml (0.0018 mole) du 4-méthoxy benzaldéhyde (p-anisaldéhyde), on obtient selon le mode opératoire général 0,68g de la styrylquinoxaline **(4b)**.

- Cristaux jaunes
- Rdt = 77 %
- T.fus. = 241 °C

Selon le mode opératoire décrit précédemment : 0.3 g (0.0018 mole) de la 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one et 0.261 g (0.0018 mole) de l'indol-2-carbaldéhyde, on obtient après la purification sur colonne de gel de silice, 0,79 g du composé (**4c**)

- Poudre rouge.
- **Rdt** = 68 %
- **T.fus.** = 228 °C
- **R_f** = 0.59 (éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole : 3/7).
- **IR (KBr, ν cm⁻¹)** : 3425 (N-H); 1667 (C=O).
- **RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz)**: **8.54** (H_{V2}, d, J=16.0, 1H); **8.15** (H₈, d, J=8.70, 1H); **7.63** (H_{V1}, d, J=16.0, 1H); **7.40-7.65** (H₆, H₇, m, 2H); **7.30** (H₅, d, J=8.33, 1H); **8.10** (H₂, d, J=4.75; 1H); **10.03** (NH^c, s_{large}, 1H); **7.25-7.75** (H₄, H₅, H₆, H₇, m, 4H).

b-2) synthèse de (E)-3-(2'-(N-méthylpyrrolyl)éthényl)quinoxalin-2(1H)-one :

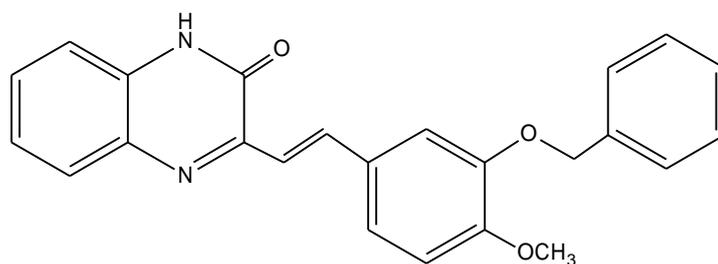


(4d)

Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.3 g (0.0018 mole) de la 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one et 0.3ml (0.0018 mole) du N-méthyl pyrrol 2-carbaldéhyde, on obtient après purification sur colonne de gel de silice, 0,81 g du composé (**4d**).

- Poudre verte
- **Rdt** = 62 %
- **T.fus.** = 224 °C
- **R_f** = 0.55 (éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole : 3/7).
- **IR (KBr, ν cm⁻¹)** : 3425 (N-H); 1652 (C=O).
- **RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz)**: 11.48 (NH, *s*_{large}, 1H); 8.20 (H_{v2}, d, *J*=15.9, 1H); 7.77 (H₈, d, *J*=7.97, 1H); 7.47 (H_{v1}, d, *J*=15.9, 1H); 7.25-7.55 (H₆,H₇, m, 2H); 7.30 (H₅, d, *J*=7.08, 1H); 7.80 (H_{2'}, d, *J*=2.85, 1H); 6.28 (H_{3'}, d, *J*= 3.04, 1H); 7.90 (H_{4'}, d, *J*=4.48, 1H); 3.85 (NCH₃, s, 3H).
- **RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm)**: 156.9 (C); 153.39 (C); 140.1 (C); 131.8 (C); 129.9 (C); 128.4 (CH); 126.7 (CH); 126.4 (CH); 124.3 (CH); 117.4 (CH); 115.2 (CH); 111.9 (CH); 109.4 (CH); 108.3 (CH); 34.4 (N-CH₃)

b-3) synthèse de (E)-3-(3'-benzyloxy-4'-méthoxystyryl)quinoxalin-2(1H)-one :



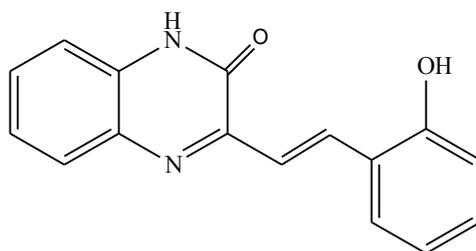
(4e)

Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.3 g (0.0018 mole) de 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one et 0.436 g (0.0018 mole) de 3-benzyloxy 4-methoxybenzaldehyde, on obtient après purification sur colonne de gel de silice, 1.08 g du composé **(4e)**

- Poudre jaune

- **RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz):** 12.50 (NH , s_{large} , 1H); 7.95 ($\text{H}_{\text{v}2}$, d, $J=16.1$, 1H); 7.72 (H_8 , d, $J=8.2$, 1H) 7.42 ($\text{H}_{\text{v}1}$, d, $J=16.1$, 1H); 7.25-7.55 (H_5 , H_6 , H_7 , m, 3H); 7.60 (H_2 , H_6 , d, $J=8.07$, 2H); 6.80 (H_3 , H_5 , d, 2H) ; 10.00 (OH , s, 1H).
- **RMN ^{13}C (CDCl_3):** 159.4 (C); 155.3 (C); 153.7 (C); 137.8 (C); 132.9 (C); 131.8 (C); 129.9 (CH); 129.8 (CH); 128.5 (CH); 127.5 (CH); 123.9 (CH); 118.7 (CH); 116.3 (CH); 115.6 (CH).

b-5) synthèse de(E)-3-(2'-hydroxystyryl)quinoxalin-2(1H)-one :



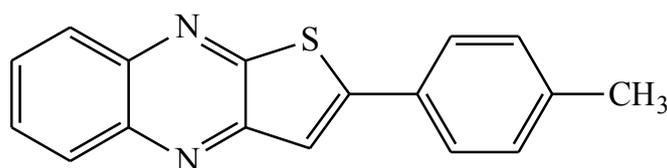
(4g)

Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.4 g (0.0034 mole) de la 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one et 0.420 g (0.0034 mole) de 4-hydroxy benzaldehyde (*p*-salicylaldehyde), on obtient après purification sur colonne de gel de silice, 0,92 g du composé (4g)

- Poudre rouge brique.
- **Rdt** = 65 %
- **T.fus.** = 264 °C
- **R_f** = 0.41 (éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole : 4/6).
- **IR (KBr, ν cm^{-1}) :** 3442 (N-H); 1652 (C=O).
- **RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz):** 11.75 (NH , s_{large} , 1H); 8.29 ($\text{H}_{\text{v}2}$, d, $J=16.5$, 1H); 7.36 (H_8 , d, $J=8.5$, 1H) 7.65 ($\text{H}_{\text{v}1}$, d, $J=16.5$, 1H); 7.45-6.68 (H'_3 , H_4 , H_5 , H_6 , m, 4H); 10.50 (OH , s, 1H).

- **IR (KBr, ν cm^{-1}) :** 2376 (N-H); 1103 (C=S).
- **RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz):** 1.85 (NH , s_{large} , 2H); **8.21** (H_8 , m, 2H); **7.79** (H_5 , m, 2H); **7.55** (H_7 , d, $J=8.0$, 2H); **7.30** (H_6 , $J=8.0$, d, 2H) ; **7.18** (H_2, H_6 , d, $J=8.4$, 2H); **7.08** (H_3, H_5 , d, $J=7.9$, 2H) ; **4.5** (CH_2 , s, 2H).
2.50 ($(\text{CH}_3)_\text{O}$, s, 3H); **2.21** (CH_3 , s, 3H).
- **RMN ^{13}C (CDCl_3):** 156.3 (C); 151.4 (C); 147.7 (C); 143.8 (C); 141.2 (C); 140.4 (C); 139.6 (C); 137.0 (C); 135.5 (C); 130.8 (C); 129.7 (C); 129.6 (C); 129.2 (C); 129.1 (C). 129.0 (C); 128.8 (C); 128.7 (C); 128.4 (C); 128.3 (C); 77.5 (C); 77.0 (C); 76.5 (C); 73.1 (C); 31.3 (CH_2); 21.4 ($(\text{CH}_3)_\text{O}$); 21.0 (CH_3).

II-6-2- b) Synthèse de : 2-(4-méthylphényl)thieno[2,3-b]quinoxaline



(5b)

Mode opératoire :

Dans un ballon bicol de 100 ml muni d'un barreau magnétique, on additionne 0.2 g (0.0011 moles) de la 3-méthyl-2(1*H*)-quinoxalinéthione (composé **2**) et 0.13 ml (0.001 moles) du 4-méthylbenzaldéhyde (*p*-tolualdéhyde) dans l'éthanol et on ajoute quelques gouttes de l'acide sulfurique (H_2SO_4), puis on chauffe à reflux pendant 2 heures. On laisse le mélange à température ambiante ensuite on le refroidit à 0°C pendant 8 heures, on filtre et on lave le précipité avec l'eau distillée refroidie. Après purification par une colonne de gel de silice on obtient deux produits **5a** et **5b**.

Bibliographie

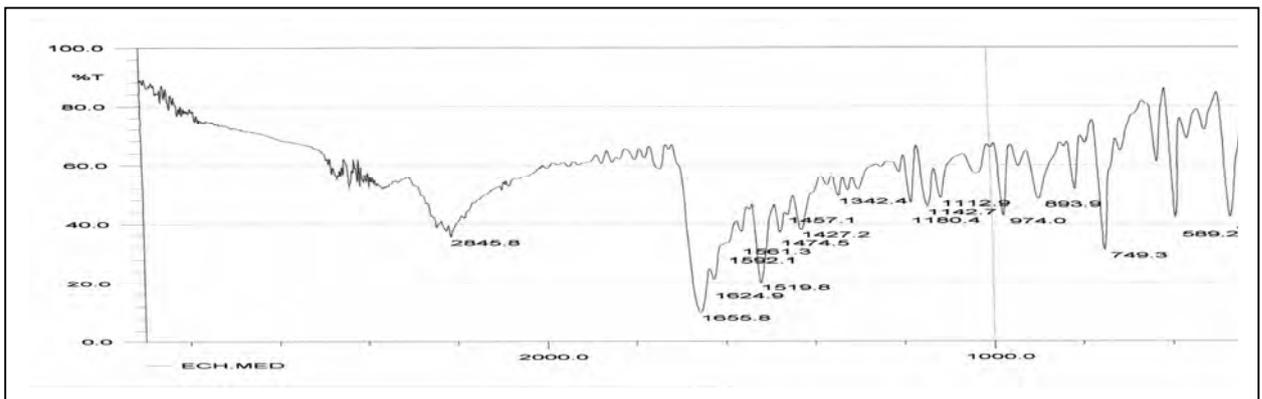
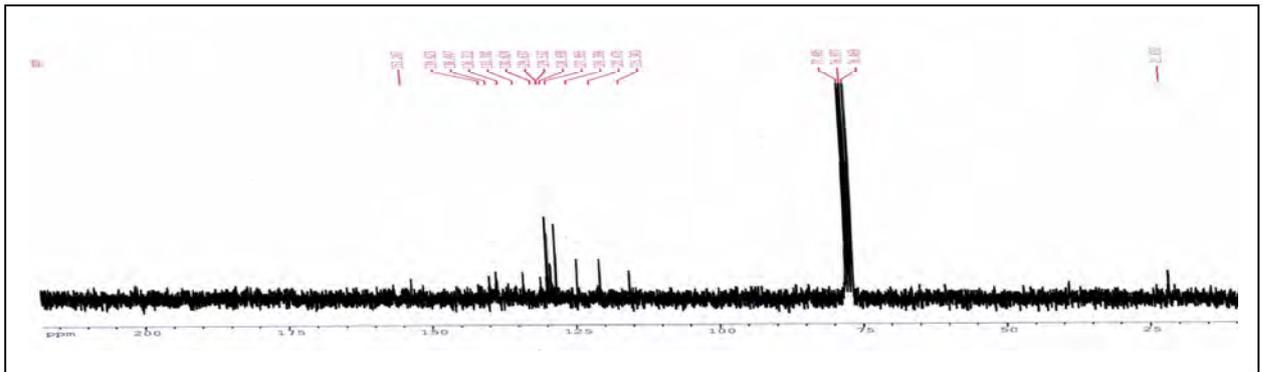
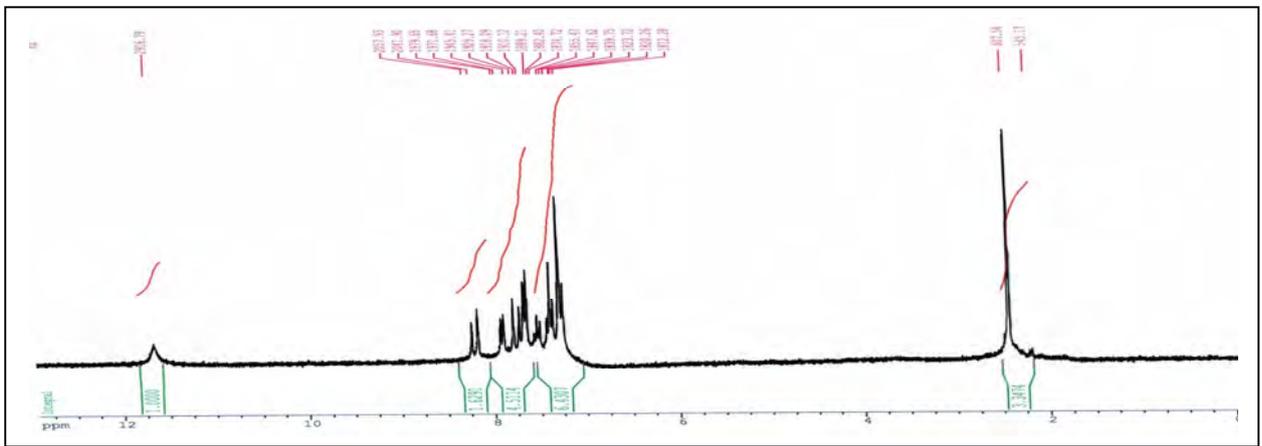
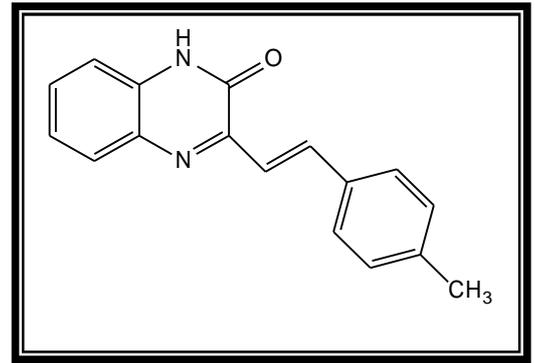
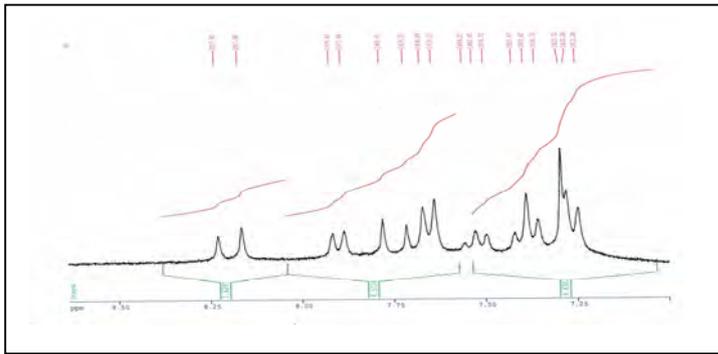
Références bibliographiques

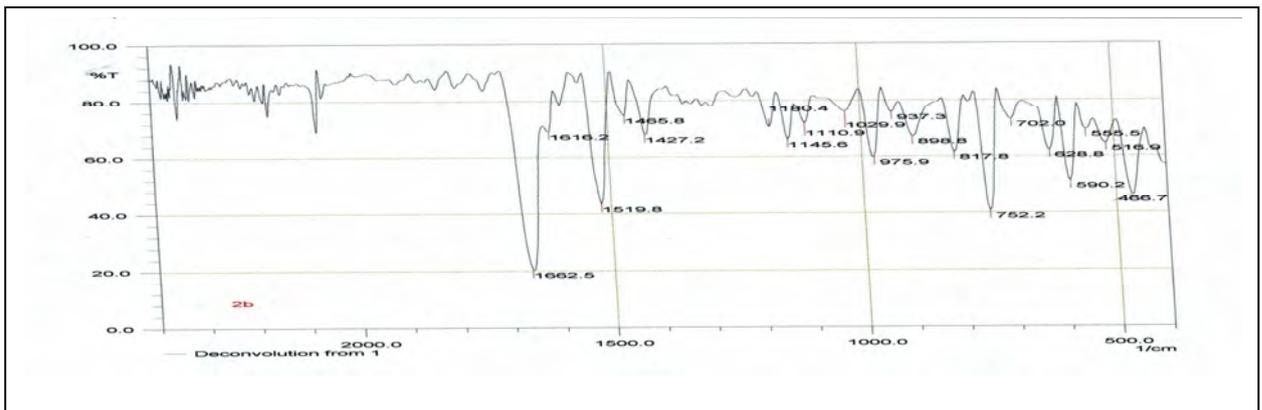
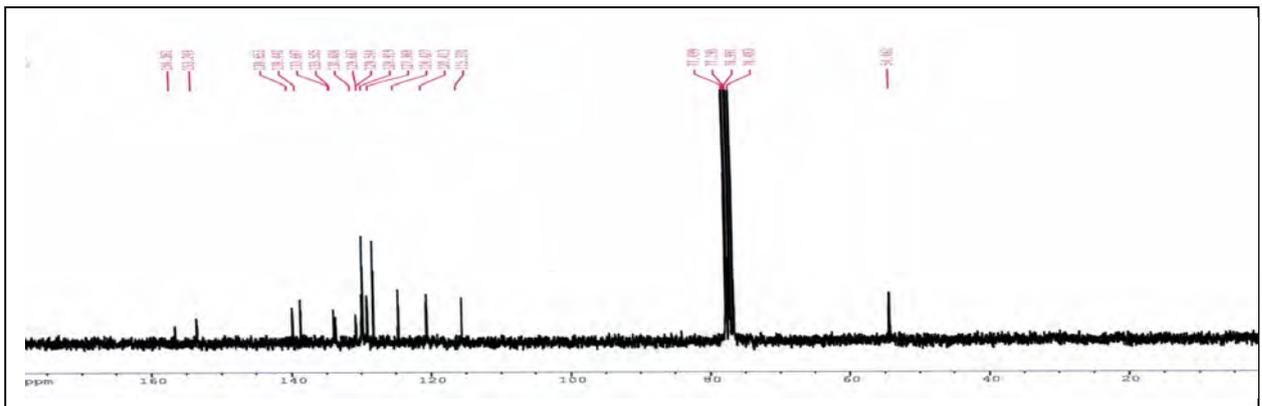
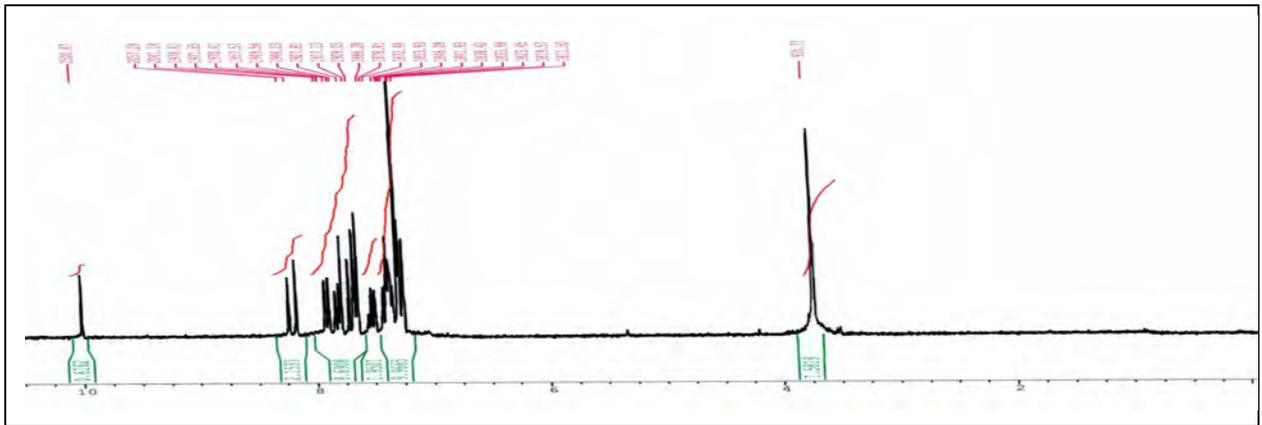
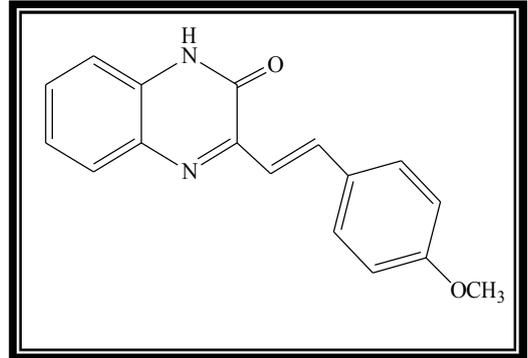
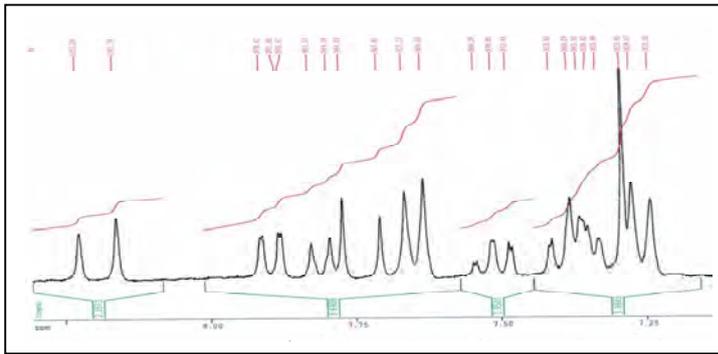
- [1] J. March, “*Reactions Méchanisms and structures*”, fourth edition, John Willey & Sons New York, **1992**, 953.
- [2] J. R. Johnson, “*Organic Reaction*”, R. Adams, Ed. Willey N. York, **1942**, *I*, 210
- [3] Preston P N, Commercial Applications of Benzimidazoles. In Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds, Part 2; John Wiley: New York, **1980**; Chap. 10, 531.
- [4] Li Q, Lin GL, Peng BX, Li ZX, *Synthesis, Characterization and photographic properties of some new styryl cyanine dyes. Dyes and Pigments*. **1998**, 38, 211.
- [5] MA. Haidekker, T. Ling, M. Anglo. HY. Stevens, JA. Frangos, EA. Theodorakis, *New fluorescent probes for the measurement of cell membrane viscosity. Chemistry and Biology*, **2001**, 8, 123.
- [6] KH. Park, CJ. Lee, DH. Song, J. Kim, YJ. Huh, KS. Mm, *Optical recording properties of styryl derivatives for digital versatile disc-recordable (DVD-R), Molecular Crystals and Liquid Crystals*. **2001**, 370, 165.
- [7] C. Kasada, Y. Koyama, T. Kawata, S. Yasui. *European Patent EP 1170339*, **2002**.
- [8] P. S, Gustavsson T, Naskrecki R, Baldacchino G, Mialocq JC. Femto-second absorption and emission spectroscopy of the DCM laser dye. *Journal of Molecular Liquids* **1995**, 64, 101.
- [9] D. Barton, S. Ollis. «*Comprehensive Organic Chemistry*», First edition, IV, **1979**, 160.
- [10] Varsha Jatav, Pradeep Mishra, Sushil Kashaw, J. P. Stables. *Eur. J. Med Chem.* **65**, **2007**, 7.
- [11] Mark Wainwright, J. E. Kristiansen. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **2003**, 22, 479.

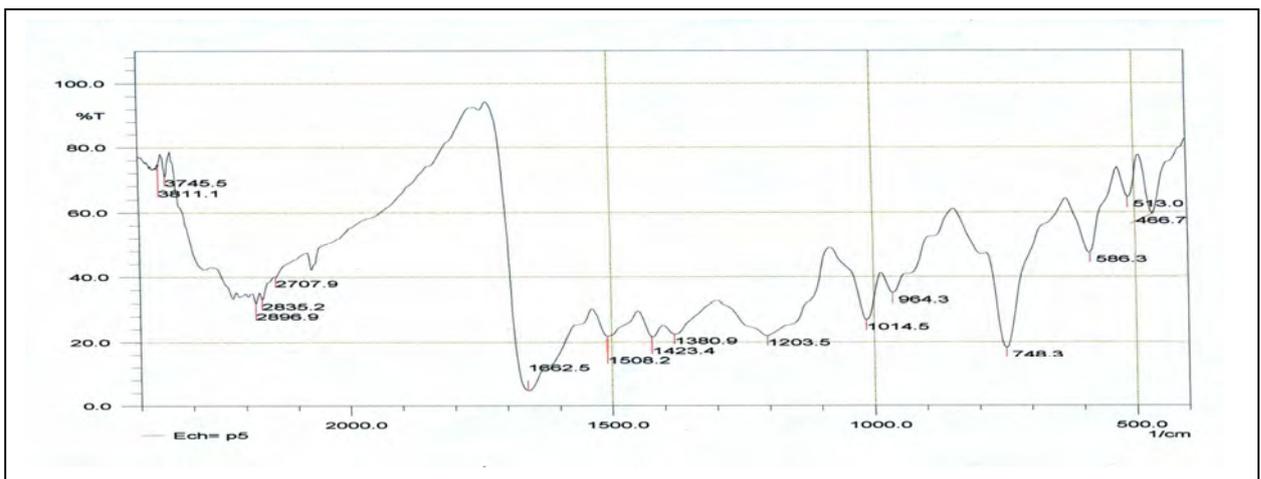
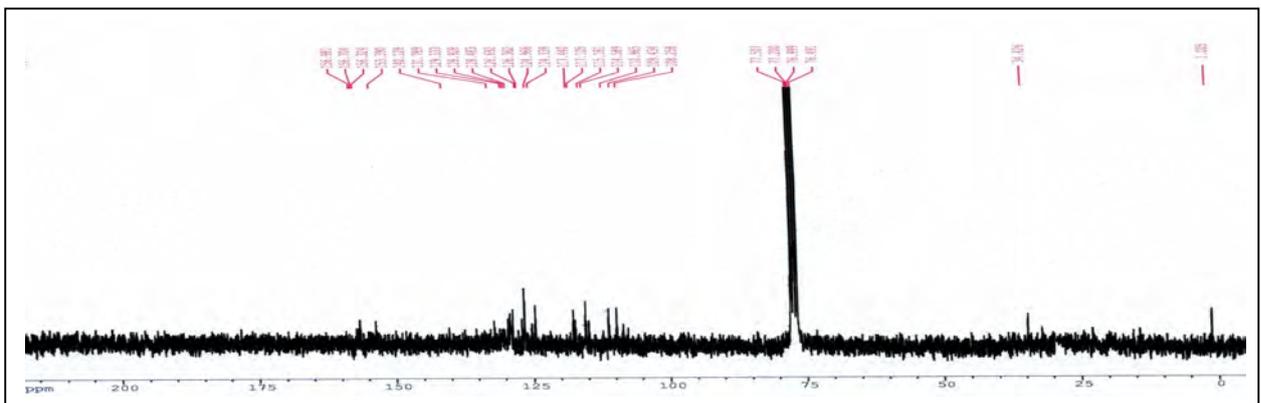
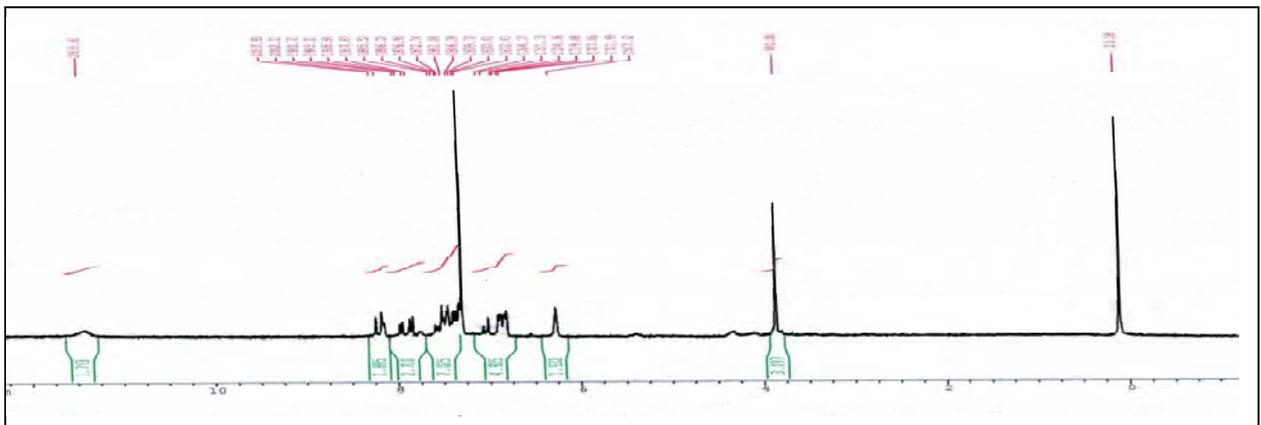
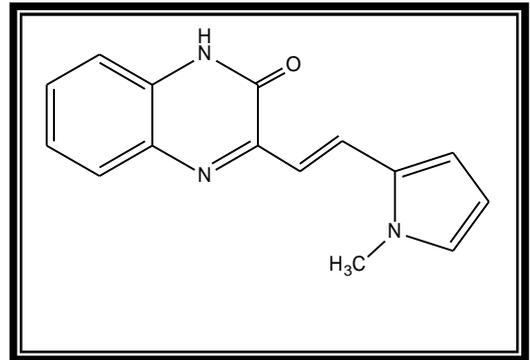
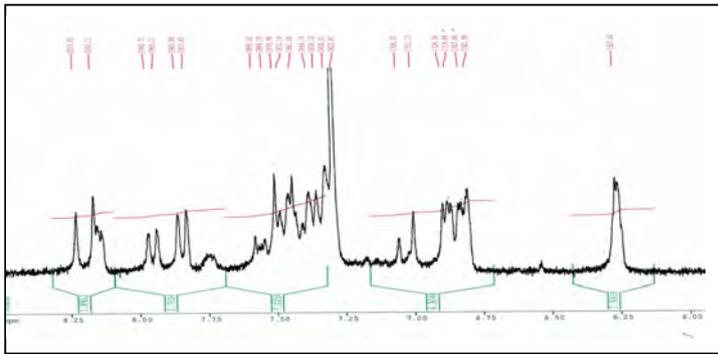
- [12] Wen-Ying Chen, Chin-Chung Wu, Yu-Hsuan Lan, Fang-Rong Chang, Che-Ming Teng, Yang-Chang Wu. *Eur. Journal of Pharmacology*, **2005**, 52, 220.
- [13] N. Vlok, S. F. Malan, N. Jr. Castagnoli, J. J. Bergh, J. P. Petzer. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3512.
- [14] Deidre van den Berg, Kevin R. Zoellner, Modupe O. Ogunrombi, Sarel F. Malan, Gisella Terre'Blanche, Neal Castagnoli, Jr. Jacobus J. Bergha and Jacobus P. Petzer. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**.
- [15] J. R. Dai, Y. F. Hallockm, J. H. Cardellina, M. R. Boyd. *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 352.
- [16] T. Akao, Y. Tanaka, T. Inuma, M. Nozawa, Y. *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, 25, 147.
- [17] M. Jang, L. Cai, G. O. Udeani, K. V. Slowing, C. F. Thomas, C. W. W. Beecher, H. H. S. Fong, N. R. Farnsworth, A. D. Kinghorn, R. G. Mehta, R. C. Moon, Pezzuto. *J. M. Science*, **1997**, 275, 218.
- [18] M. C. Pinto, J. A. Garcia-Barrado, P. J. Macias, *Agric. Food. Chem.*, **1999**, 47, 4842.
- [19] L. Fremont. *Life Sci*, **2000**, 66, 663.
- [20] J. Guillon, I. Forfar, M. Mamani-Matsuda, V. Desplat, M. Saliège, D. Thiolat, S. Massip, A. Tabourier, Jean-Michel Léger, B. Dufaure, G. Haumont, C. Jarrya , D. Mossalayi, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 197.
- [21] M. M. Ali, M. M. F. Ismail, M. S. A. El-Gaby, M. A. Zahran, Y. A. Ammar, *Molecules*, **2000**, 5, 865.
- [22] S. Wagle, A. V. Adhikari, N. S. Kumari, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**, 12, 2.
- [23] K. Uehara, F. Kitamura, M. Tanaka. *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1976**, 49, 496.

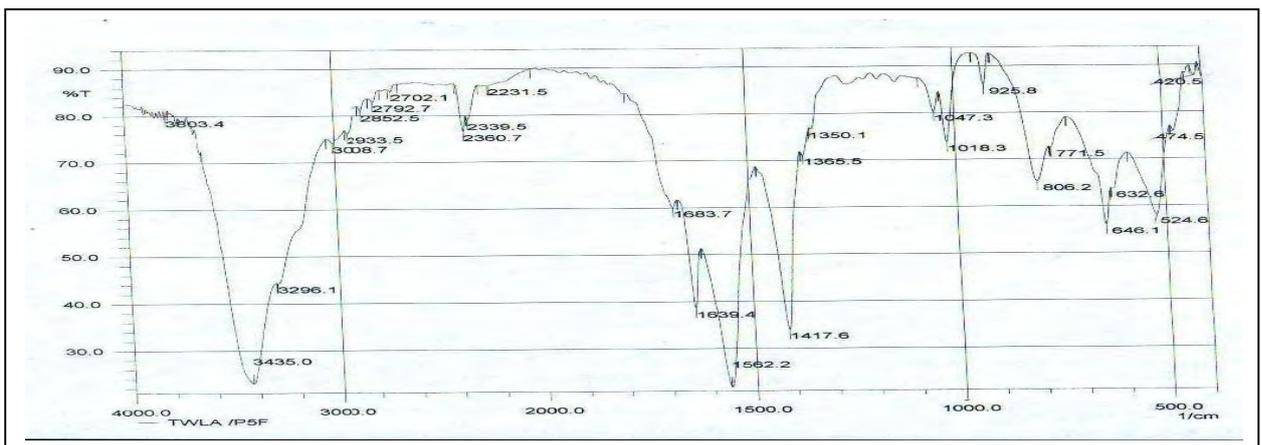
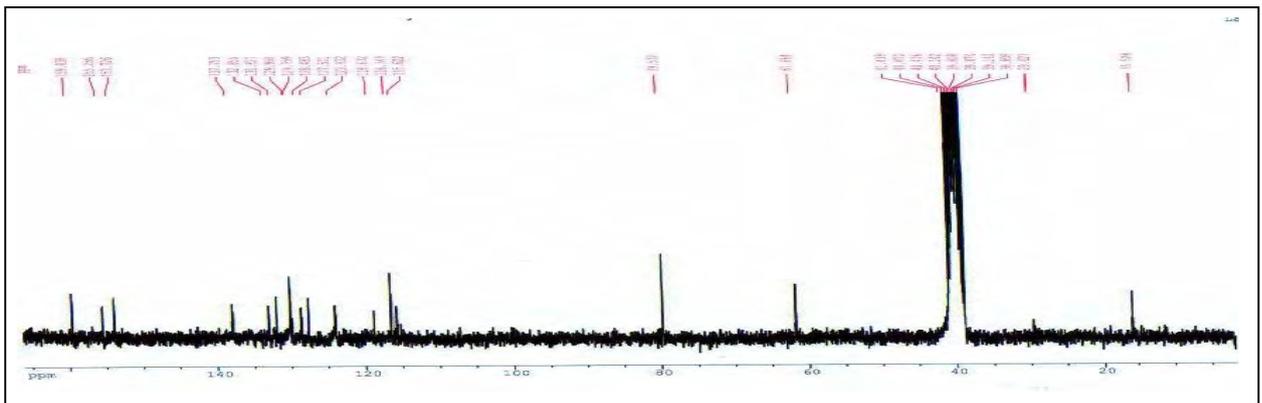
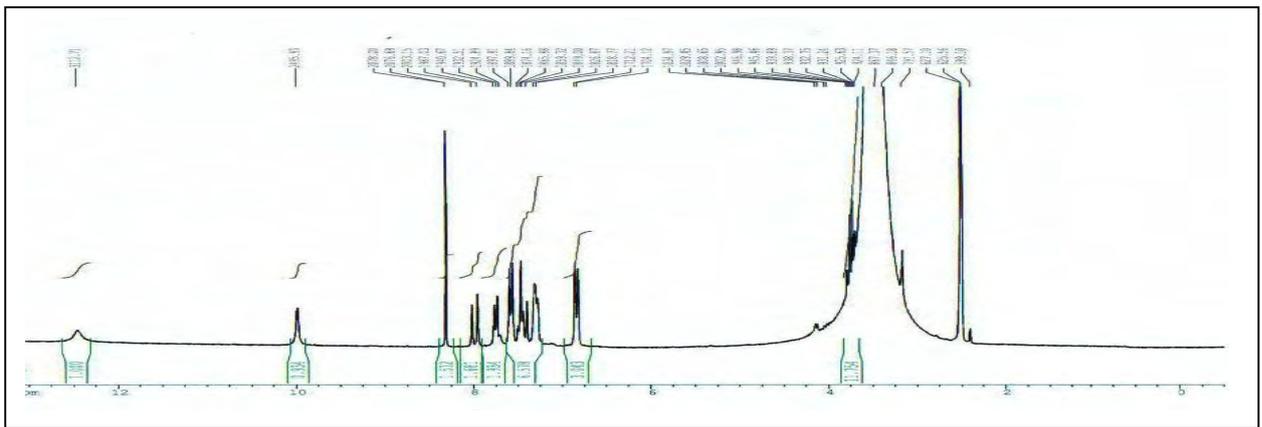
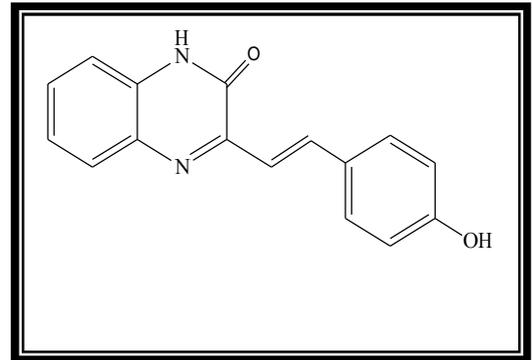
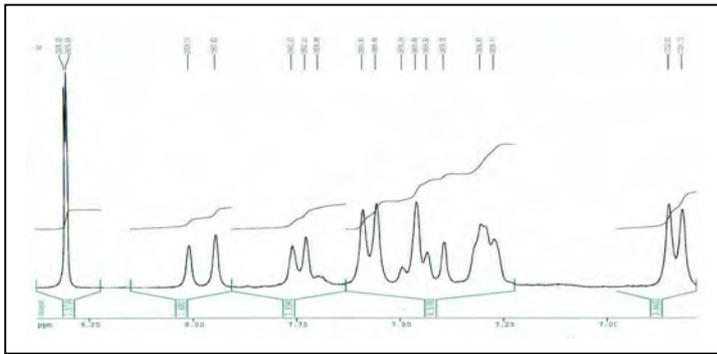
- [24] N. Verhé, de Kimpe, D. Courtheyn, de L. Buyck, N. Schamp, *Tetrahedron*, **1982**, 38, 3649.
- [25] A. Battace, T. Zair, H. Doucet, M. Santelli. *Synthesis*, **2006**, 3495.
- [26] C. Videlot, J. Ackermann, E. El Kassmi, P. Raynal. *Films Solides Minces*, **2002**, 403-404, 380-383.
- [27] L. L. Woods. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1440.
- [28] S. Oatai, Y. Israeli. *J. Chem. Soc.* **1960**, 2020.
- [29] I. Fuks-Janczarek, E. Gondek, I.V. Kityk, K. Danel, L. Krzemińska, J. Sanetra, B. Kwiecień. *Spectrochimica Acta Part A*, **2006**, 63, 320.
- [30] Vasilis P. Barberis, John A. Mikroyannidis. *Synthetic Metals*, **2006**, 156, 865.
- [31] Olga A. Fedorova, Elena N. Andryukhina, Marina M. Mashura, and Sergey P. Gromov. *ARKIVOC*, **2005**, 12.
- [32] Lan Ying Wang, Xiao Gang Zhang, Ying Qi Jia, Zu Xun Zhang, *Chin. Chem. Lett*, **2003**, 14, 1116.
- styrylquinoxaline
- [33] A. J. Attias, C. Cavalli, B. Bloch, N. Guillou, C. Noël, *Chem. Mater*, **1999**, 11, 2057.
- [34] A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta*, **1967**, 50, 906.
- [35] B. Bachowska, G. Matusiak, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2009**, 45, 2.
- [36] S. A. Mahgoub, *Arch. Pharm. Res*, **1990**, 13, 320.
- [37] Bischler, A. B. Ber, **1893**, 26, 1903.

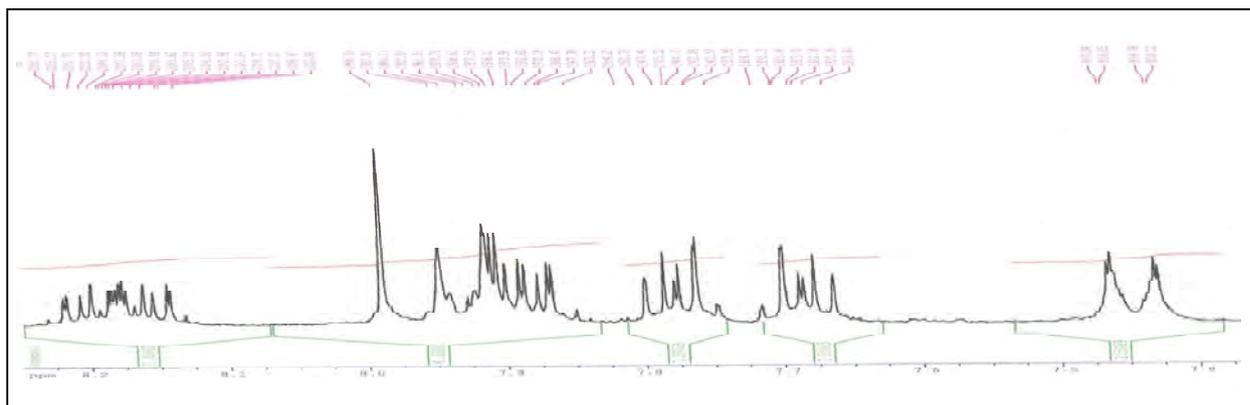
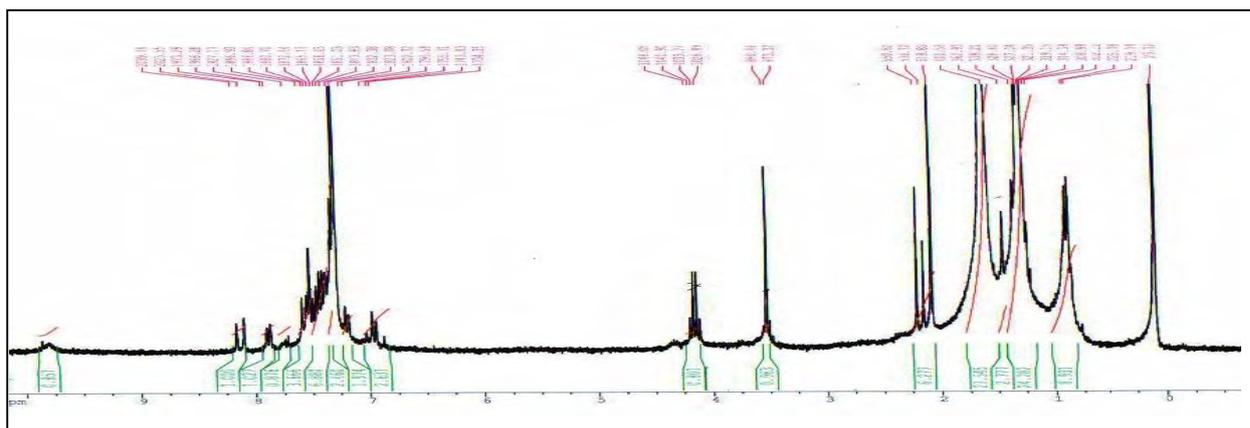
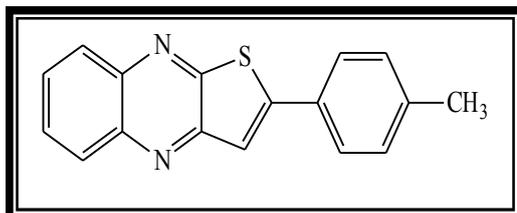
ANNEKE

Spectre RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR du composé **4a**

Spectre RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR du composé **4b**

Spectre RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR du composé **4d**

Spectre RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR du composé **4f**

Spectre RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR du composé **5b**

Résumé :

Dans le cadre de l'axe de recherche développé dans notre laboratoire et consacré à la synthèse et à l'évolution biologique et pharmaceutique de dérivés de la quinoxaline, le travail entrepris à travers ce mémoire, est orienté vers la préparation de nouveaux hétérocycles comportant le motif quinoxaline.

Dans le premier chapitre, et après avoir fait un large aperçu sur les méthodes les plus significatives de préparation des dérivés de la quinoxaline, ainsi que leurs rôles dans le domaine thérapeutique, nous avons synthétisé notre matière première : la 3-méthyl-2(1*H*) quinoxalinone et la 3-méthyl-2(1*H*)-quinoxalinethione.

Dans le deuxième chapitre, nous avons synthétisé des styrylquinoxaliniques par la condensation de la 3-méthyl-2(1*H*)quinoxalinone avec des aldéhydes choisis, par deux méthodes différentes (en milieu acide ou basique). nous avons préparé également un produit original : la 2-(4-méthylphényl)thieno[2,3-*b*]quinoxaline à partir de la 3-méthyl-2(1*H*)-quinoxalinethione et le *p*-tolualdéhyde, par une réaction d'hétérocyclisation.

Ces composés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H, RMN ¹³C)

Mots clés :

- Quinoxaline
- Quinoxalinone
- styryle

Abstract :

In continuation of our interest in the synthesis and the biological or pharmaceutical evaluation of quinoxaline derivatives and based on our research program which include the synthesis of heterocyclic molecules.

In the first chapter, and after having made a large preview on the most meaningful methods for the preparation of quinoxaline derivatives, as well as their roles in the therapeutic domain, we synthesized our raws material : 3-méthyl-2(1*H*)quinoxalinone and 3-méthyl-2(1*H*)-quinoxalinethione.

In the second chapter we have synthesized styrylquinoxalinique by condensation of 3-méthyl-2(1*H*)quinoxalinone with selected aldehydes by two different methods (in acidic or basic), then we prepared on original product : the 2-(4-méthylphényl)thieno[2,3-*b*]quinoxaline which was formed by condensation of 3-méthyl-2(1*H*)-quinoxalinethione and *p*-tolualdehyde, followed by a hetercyclization.

These compounds were fully identified by the usual spectroscopic methods (IR, ¹H NMR, ¹³C NMR).

Key words :

- Quinoxaline
- Quinoxalinone
- styryle

الملخص

يندرج هذا البحث في إطار البرنامج المسطر من طرف مخبر، و المتمثل في اصطناع بعض المشتقات الكينوكساليينية ذات فعالية بيولوجية.

حيث تضمن الفصل الأول دراسة بيولوجرافية لمشتقات الكينوكساليين و أهم الطرق المستخدمة لاصطناع هذه المشتقات، كما يتضمن تحضير المادة الأولية المعتمدة في هذا البحث : 3-ميثيل كينوكزالين-2(1)-ون و 3-ميثيل كينوكزالين-2(1)-تيون.

أما الفصل الثاني فقد تم فيه اصطناع بعض ستيريل كينوكساليينات و هذا المركب 3-ميثيل كينوكزالين-2(1)-ون مع الالدهيدات المختارة باستعمال طريقتين مختلفتين (في وسط حمضي أو قاعدي) .

كما قمنا باصطناع المركب : *2-(4-méthylphényl)thieno[2,3-b]quinoxaline* بتحلك

للكوينوكساليين 3-ميثيل كينوكزالين-2(1)-تيون مع 4-ميثيل بنز ألدهيد، الذي يعتبر مركب جديد حيث تم التعرف عليه بواسطة الأشعة السينية RX.

وقد تم التعرف علي جميع هذه المركبات بواسطة الطرق الطيفية (IR, RMN ¹³C, RMN ¹H) .
المعتادة

مفاتيح اللفظ :

كينوكزالين

كينوكزالينون

ستيريل

