

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MENTOURI – CONSTANTINE
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre.....
Série.....

MEMOIRE
PRESENTÉ POUR OBTENIR LE DIPLOME DE MAGISTER
EN CHIMIE ORGANIQUE

OPTION
Synthèse Organique

THÈME

SYNTHÈSE DE NOUVEAUX DÉRIVÉS QUINOXALINE
À ACTIVITÉ BIOLOGIQUE

PAR:

Mme BOUANANE Zohra
Epouse BOUHIDEL

Sous la direction du professeur:

Mr A. TENIOU

Soutenue le **10 mars 2007** devant la Commission d'examen :

Président	A. BELATTAR	Prof.	Univ. Mentouri	Constantine
Rapporteur	A. TENIOU	Prof.	Univ. Mentouri	Constantine
Examineur	A. DEBACHE	M. C	Univ. Mentouri	Constantine
Examineur	D. TEBBANI	M. C	Univ. Mentouri	Constantine

« A la lumière de la connaissance, l'heureux résultat semble presque aller de soi; tout étudiant (...) peut l'appréhender sans trop de difficulté. Mais les longues années de tâtonnements, de recherches dans le noir, avec leur lancinante tension, l'alternance des périodes de confiance et de découragement, puis finalement la sortie vers la lumière, seuls ceux qui ont éprouvé cela peuvent le comprendre. »

A. Einstein (1934)

*Je dédie très sincèrement ce mémoire de magister à mes parents. A mon frère
et mes sœurs, qui m'ont toujours aidé, soutenu et encouragé tout
au long de mes études. Je ne vous remercierai jamais assez.*

*A mon époux pour son énorme patience, pour son soutien et ces
encouragements.*

A ma belle mère et mes grands parents.

*Je voudrais remercier tous les membres de ma famille : ma tante Hassina,
mon oncle Djahid et ma cousine Ghania. Sans oublier mes belles sœurs
« Bariza, Fadila » et mes beaux frères « Ahmed, Mouloud Mouhamed, Mourad
Hassen, Abd El-aziz » et leurs familles.*

A tous mes amis

Avant-Propos

Ce travail a été réalisé au sein du *Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique (PHYSYNOR)*, du département de chimie de la faculté des sciences Exactes de l'université Mentouri-Constantine, sous la direction de monsieur le professeur A. TENIOU.

Je lui exprime toute ma gratitude pour m'avoir accueillie au sein de son équipe et d'avoir suivi ce travail de très près. Je le remercie également pour la confiance qu'il m'a accordée ainsi que pour sa compétence et ses précieux conseils.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude aux membres du jury, Monsieur A. BELATTAR, professeur à l'université Mentouri-Constantine de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

J'exprime également toute ma gratitude à Monsieur A. DEBACHE, maître de conférence à l'université Mentouri-Constantine pour avoir accepté de juger ce travail en qualité d'examineur.

Je remercie Monsieur D. TEBBANI maître de conférence à l'université Mentouri-Constantine pour avoir accepté de prendre part à ce jury en tant qu'examineur.

Mes remerciements vont en premier à Wassima, Mouna, Mounia, Radia qui ont toujours été là dans les moments difficiles. Merci pour votre amitié, votre gentillesse, votre disponibilité et tout ce que vous m'avez appris.

Je remercie les membres de ma promotion: Ameer, Chawki, Hanene, Kaouter, Manel, Rachid, Souada, Souheila. C, Souheila. L, Taiba, Zahia, pour ces trois années que je viens de passer. J'ai vraiment trop de choses à dire pour vous remercier, mais je dirai tout simplement que cette période a été formidable tant sur le plan scientifique que personnel et je part vraiment avec d'excellents souvenirs. Vous avez su amener une ambiance exceptionnelle au sein du groupe.

Mes remerciements vont ensuite à tous mes collègues du labo physynor: Hayet, Assia, Ibtissem, Linda, Mouna, Najewa, Samia, saâida, Nassira, qui ont contribué à rendre l'ambiance de travail très agréable et avec qui j'ai eu le plaisir de partager de nombreux moments de sympathie.

Mes remerciements s'adressent également à Messieurs A. Haichour responsable de la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire et A. Benhamoud chargé de la spectroscopie infra-rouge pour leur disponibilité.

Table des Matières

Abréviations.....	I
Notes techniques	II
Introduction générale	IV

CHAPITRE I

Synthèse des dérivés de la quinoxaline

I.1 Introduction.....	01
I.2 Intérêts biologiques.....	02
I.3 Méthodes de synthèse.....	10
I.3 1. Synthèse des quinoxalinones.....	10
I.3 2. Synthèse des quinoxalines simples.....	12
I.3 3. Synthèse des <i>N</i> -oxidequinoxalines	15
I.4. Résultats et discussion.....	17
I.5 Conclusion.....	21
Partie expérimentale.....	22

CHAPITRE II

Synthèse des dérivés de L'hydrazonoquinoxaline

II.1 Introduction.....	25
II.2 Intérêts biologiques des hydrazones.....	26
II.3 Réactivité des hydrazones.....	29
- Les hydrazones chiraux dans la synthèse asymétrique.....	30
- La réactivité des hydrazones dans les réactions de cyclisation.....	33
II.4 Quelques méthodes de synthèse des hydrazones.....	36
II.5 Résultats et discussion.....	38
II.6 Conclusion.....	42
Partie expérimentale.....	43

CHAPITRE III

Réactivité des hydrazones

Synthèse de nouveaux dérivés de 1,2,4-triazole et de pyrazole

III.1 Introduction.....	48
III.2 Intérêts biologiques.....	49
1 - Intérêts biologiques des 1,2,4-triazoles.....	49
2- Intérêts biologiques des pyrazoles.....	53
III.3 Méthodes de synthèse des 1,2,4-triazoles et des pyrazoles	57
III.3.1 Méthodes de synthèse des 1,2,4-triazoles	57
III.3.2 Méthodes de synthèse des pyrazoles	61
III.4 Résultats et discussion.....	64
III.5 Conclusion.....	70
Partie expérimentale.....	71
Bibliographie.....	75
Conclusion générale.....	81
Annexes	

Abréviations

Molécules chimiques:

DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DMF	Diméthyleformamide
ErCl ₃	trichloroerbium
PhPYBOX	2,6-bis ((S)-4-phényl-4,5-dihydrooxazol-2-yl) pyridine
RAMP	(R)-1-Amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine
SAMP	(S)-1-Amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine
THF	Tétrahydrofurane
TFA	Acide trifluoroacétique

Autres :

Δ	Chauffage au reflux
δ	Déplacement chimique
CCM	Chromatographie sur Couches Minces
ee	excès énantiomérique
IR	Infra rouge
<i>J</i>	Constante de couplage en Hertz
ppm	partie par million
Rdt	rendement
R _f	facteur de retardement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
T.fus.	température de fusion

Notes Techniques

Au cours de notre travail nous avons utilisé l'appareillage suivant :

-SPECTROMETRIE DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE : RMN

L'appareil utilisé est un Bruker Avance DPX à transformée de Fourier (250 MHz pour la RMN ^1H et 62.9MHz pour la RMN ^{13}C), du Département de chimie, Université Mentouri-Constantine.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane(TMS) utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.

Les abréviations suivantes ont été utilisés pour décrire la multiplicité des signaux : **s** (singulet) **d** (doublet), **t** (triplet), **q** (quadruplet), **dd** (doublet dédoublé), **ddd** (doublet de doublet dédoublé), **ls** (large singulet), **m** (multiplet).

-SPECTROMETRIE INFRA ROUGE :

Spectromètre à transformée de Fourier Shimadzu FTIR-8201 PC en utilisant des pastilles en KBr; les fréquences d'absorption (ν) sont exprimées en cm^{-1} .

-CHROMATOGRAPHIE:

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées avec du gel de silice 60 merck (0.063-0.2mm, 70-230 mesh).

La chromatographie préparative sur couches minces (épaisseur 2mm) a été effectuée avec du gel de silice 60 PF₂₅₄₊₃₆₆Merck.

La chromatographie analytique (CCM) a été réalisée sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60F₂₅₄ (épaisseur 0.2mm). Les plaques CCM sont révélées par lampe UV à 254 nm ou par vapeur d'iode.

-POINTS 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 « Fine Control Electrothermal Capillary » et «Electrothermal Digital Melting Points Apparatus IA 9200» et n'ont pas été corrigés.

-LES SOLVANTS ET REACTIFS UTILISÉS :

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation.

- Ø L'oxychlorure de phosphore (POCl_3) et le dichlorométhane (CH_2Cl_2) sont distillés sur pentoxyde de phosphore (P_2O_5).
- Ø L'éthanol et le méthanol sont distillés sur du magnésium, en présence d'iode.
- Ø Le toluène est distillé sur sodium en présence de benzophénone.
- Ø Les réactifs commerciaux sont utilisés sans purification.

INTRODUCTION GENERALE

Introduction Générale

De tout temps l'homme a utilisé les produits naturels pour leurs propriétés biologiques; à des fins thérapeutiques, cosmétiques, comme poisons, etc... Pendant très longtemps, pratiques religieuses et médications ont été intimement liées, les différents traitements à bases de plantes ou d'extraits organiques étaient ainsi associés à des divinités prépondérantes. Hippocrate (460-370 environ avant J.-C.) fut le premier à associer les maladies à des phénomènes naturels. Dès lors et pendant des siècles, la connaissance du corps humain, des maladies et la pharmacopée ont évolué.

Les molécules biologiquement actives occupent aujourd'hui une place prépondérante dans notre société puisqu'elles sont à la base de nombreux principes actifs utilisés en pharmacie, cosmétique et parfumerie. L'origine de ces molécules peut être naturelle, semisynthétique ou totalement synthétique.

Les dérivés de la quinoxaline présentent des propriétés biologiques et pharmaceutiques intéressantes. Les pyrazoloquinoxalines ont relativement montré une haute activité antibactérienne spécialement contre *Bacille Licheniformis* et *CellulomonasSp*,¹ les 1,4-di-N-oxidequinoxalines utilisés pour le traitement de la tuberculose,² les pyrimido[4,5-*b*]quinoxalines utilisés comme anti-hypertenseurs,³ aussi quelques dérivés de la quinoxaline ont un effet cytotoxique sur les cellules cancéreuses,⁴⁻⁵. Commercialement ces dérivés sont importants comme substances agrochimiques,⁶ herbicides,⁷ antiviral (Hépatite B),⁸ antimicrobiens.⁹

Le travail réalisé au cours de ce mémoire s'inscrit dans la continuité des axes de recherche du laboratoire, en mettant en application les outils méthodologiques développés au laboratoire à la synthèse de molécules d'intérêt biologique. L'objectif de notre travail consiste donc à réaliser la synthèse de nouveaux dérivés de la quinoxaline, en utilisant une stratégie qui repose sur des

¹ K. Makino; H.S. Kim; K. Yoshihisa., *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 321.

² Y. Sainz; M. E. Montoya; F. J. Martinez; M.A. Ortega; A.Lopez; A.Monge., *Arznie. Forsch.* **1999**, 49, 55. [*Chem. Abstr.* **1999**, 130, 3827P].

³ A. Mange; J. A. Palop; I.Urbasos; E. Fernandez-Alvarez., *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 1623.

⁴ H. W. Yoo; L.Yun-Sil; M.E. Suh; D.J. Kim; S. W. Park., *Arch. Pharm.* **1998**, 331, 10331.

⁵ S. Gozyo; M. Kenzi; K.Yoshihisa., *Heterocycles.*, **1988**, 27, 2481.

⁶ C.Kaneko; S. Katagiri, (Asahi Glass Co.Ltd), Japan KokaiTokkyo Koho Jp. (patent) **1988**, 62, 207, 264. [*Chem. Abstr.* **1988**,109, 231061f].

⁷ T. Hiramatsu; S. Azuma; K.Nakagawa; Y. Ichikawa, (TeijinLtd.) Japan Kokai Tokkyo Koho Jp. (patent), **1988**, 62, 163, 263,[*Chem. Abstr.* **1988**, 109, 73473k].

⁸ E.S.H. El-Ashry; A.A.H.Abdel-Rahman; N.Rashed; H.A. Rasheed., *Pharmazie.*, **1999**, 54, 893.

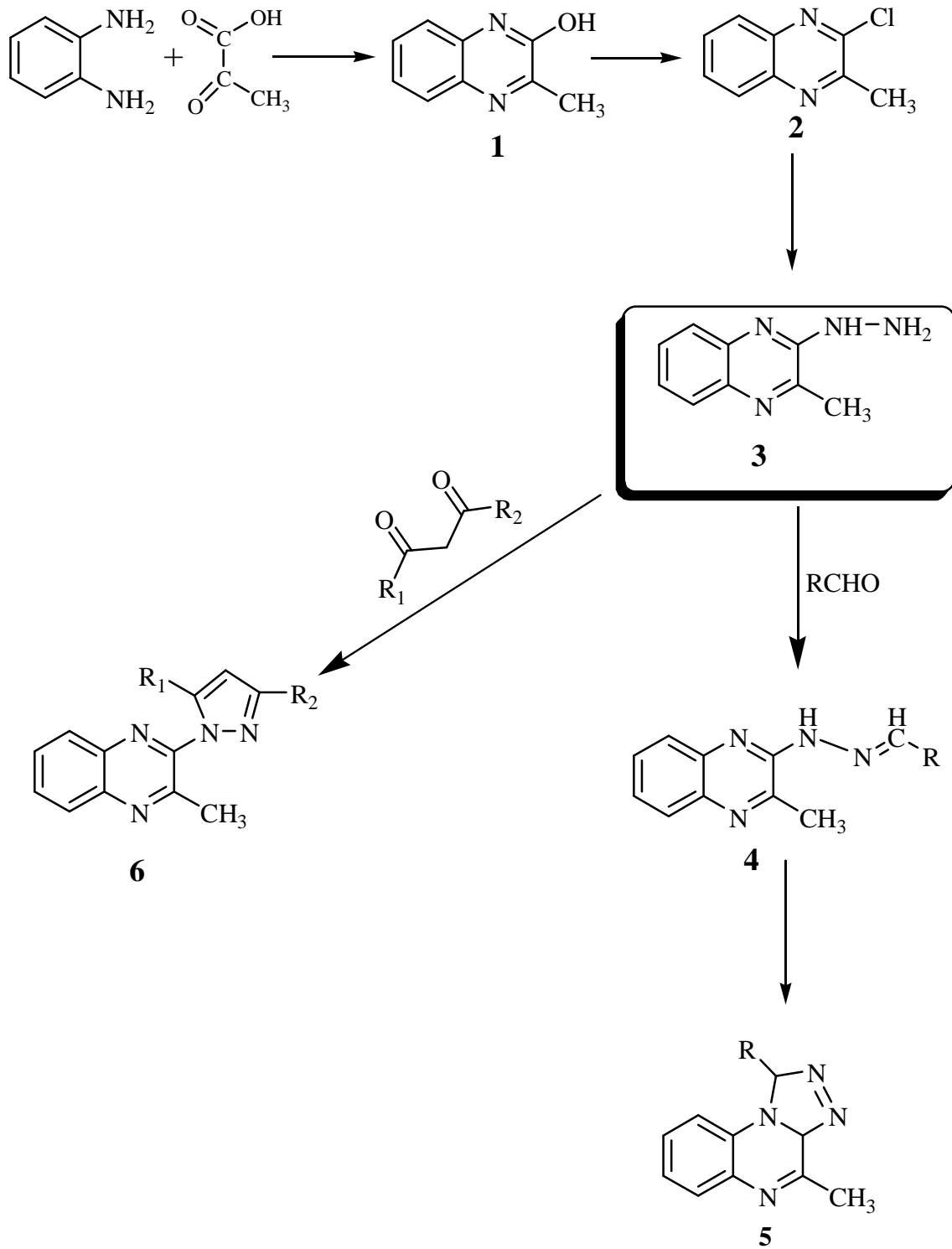
⁹ S.A. El-Hawash; N.S. Habib; N. H. Fanaki., *Pharmazie.*, **1999**,54, 808.

étapes clés de condensation et de cyclisation. Pour cela nous avons envisagé un chemin réactionnel de trois parties :

- Ø Après un bref rappel bibliographique sur l'intérêt biologiques et les différentes méthodes de synthèse de la quinoxaline, la première partie de ce travail sera consacrée à la synthèse du dérivé 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline **3**.
- Ø la deuxième partie concerne la préparation des hydrazones **4** par l'utilisation d'une réaction de condensation entre l'hydrazine **3** préparée précédemment et différents dérivés des aldéhydes et des cétones cycliques.
- Ø dans la troisième partie on évoquera la réactivité des hydrazones, spécialement leurs utilisation dans les réactions de cyclisation, et la préparation des dérivés originaux des 1,2,4 triazoloquinoxalines **5** et des pyrazoles **6** originaux. Les méthodes de synthèses que nous avons utilisé ont été inspirées de différents travaux sur la préparation de ces dérivés.

Schéma réactionnel général

des travaux réalisés:



CHAPITRE I

Synthèse Des Dérivés De La Quinoxaline

Synthèse des dérivés de la quinoxaline

I.1 Introduction:

Depuis ces quarantaines dernières 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 XK469¹⁰ et la Riboflavine¹¹ dans les différents testes 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 quinoxaléique comme la méthode de Hinsberg.¹²

La deuxième partie de ce chapitre sera consacrée à la synthèse et l'identification spectroscopique de notre intermédiaire de base la 2-hydrazino-3-méthylequinoxaline **3**.

¹⁰ Z. Ding; R.E. Parchment; P.M. LoRusso; J.-Y. Zhou; J. Li; T. S. Lawrence; Y. Sun; G. S. Wu, *Clin. Cancer Res.*, **2001**, 7, 3336.

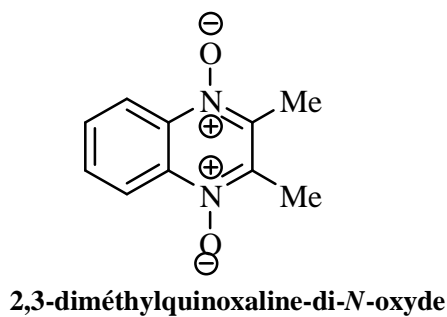
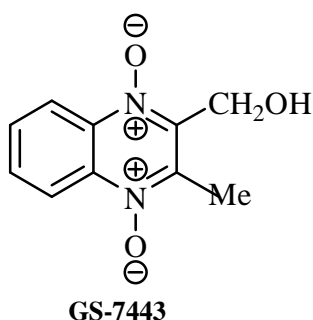
¹¹ F. Daurvault, "Officine", XXI^e Ed, Ed Vigot, Paris, **1982**, p.1778.

¹² O. Hinsberg, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1887**, 237, 1228.

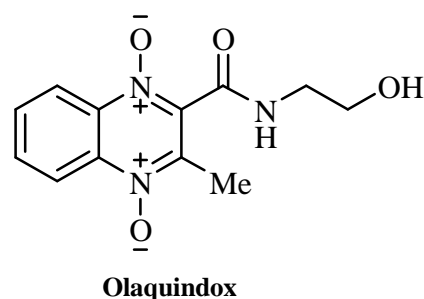
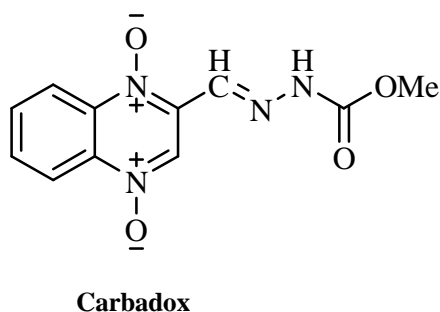
I.2 Intérêt biologique:

Les dérivés de la 1,4-di-*N*-oxydequinoxaline ont été synthétisés dans 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 par suite de leur activité antibactérienne efficace.

Le 2-hydroxyméthyl-3-méthylquinoxaline-di-*N*-oxyde (**GS-7443**) a été décrit en premier par **Francis** et coll. en 1956 comme un des métabolites de la 2,3-diméthylquinoxaline-di-*N*-oxyde. Il a aussi montré une activité antibactérienne contre les bactéries gram négatif.¹³



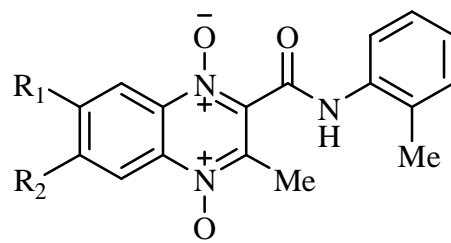
Carbadox et Olaquidox sont des antibactériens synthétiques actifs contre les bactéries gram-négatif. Ces dérivés sont considérés comme promoteurs de la croissance, ils sont utilisés principalement dans la prévention de dysenterie du porc causé par *Brachyspira hyodysenteriae*.¹⁴



¹³ S. k. Figdor; D. C. Hobbs., *Can. J. Chem.*, **1980**, 58, 1957.

¹⁴ C. E. Coulthard; L. J. Hale, *Br. J. Pharmacol.*, **1955**, 10, 394.

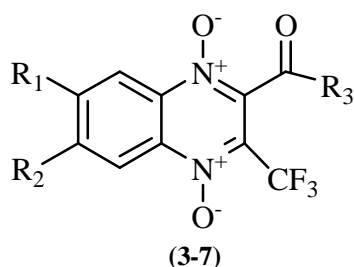
D'autres nouvelles séries de dérivés de la 1,4-di-*N*-oxyde-2-carboxamidequinoxaline ont été évaluées pour leur activité antituberculeuse contre *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv). Les arylcarboxamides analogues (1) et (2) étaient les composés les plus actifs, leurs effets cytotoxiques indiquent que ces composés ont une bonne activité antituberculeuse.¹⁵



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

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

Des nouveaux dérivés de la 1,4-di-*N*-oxydequinoxaline (3-7) ont été évalués pour leur activité anticancéreuse *in vitro*. Les résultats ont montré qu'en général, l'activité de l'anticancer dépend du substituent R_3 du groupement carbonyle. Parmi ces composés (3), (4) (5) et leurs analogues difluorés (6 et 7), étaient les plus actifs. Tous ces composés sont des inhibiteurs de l'évolution d'une lignée cellulaire de *Leucémie*.¹⁶



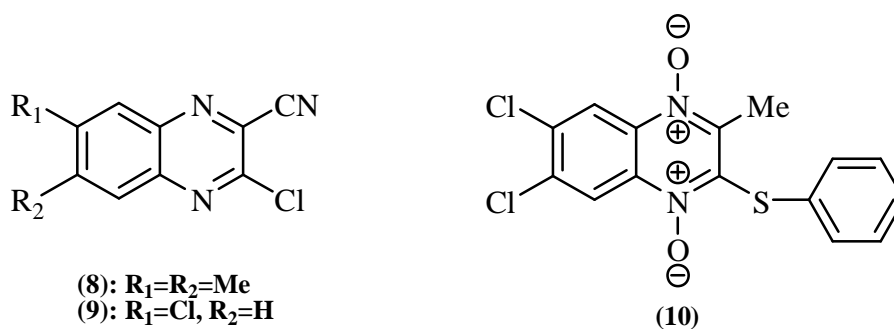
(3): $R_1=R_2=H, R_3=i\text{-propyl}$
 (4): $R_1=R_2=Cl, R_3=Ph$
 (5): $R_1=R_2=H, R_3=t\text{-butyl}$
 (6): $R_1=R_2=F, R_3=Ph$
 (7): $R_1=R_2=F, R_3=i\text{-propyl}$

A la recherche de nouveaux inhibiteurs contre la maladie de *chagas*, une étude a été mise en œuvre par B. Zarranz et coll.¹⁷ 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 contre l'évolution de *Trypanosoma cruzi* par des analyses *in vitro*.

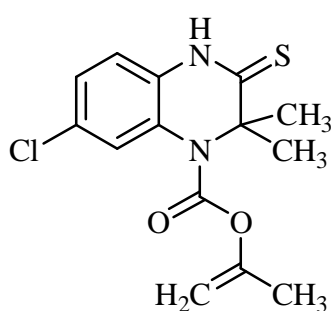
¹⁵ B. Zarranz; A. Jaso; I. Aldana; A. Monge, *Bio. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 2149.

¹⁶ B. Zarranz; A. Jaso; I. Aldana; A. Monge, *Bio. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 3711.

¹⁷ G. Aguirra; H. Cerecetto; R.D. Maio; M. Ganzálaz; B. Zarranz; M. E. M. Alfaro; A. Jaso; M. A. Ortega; I. Aldanac; A. M. Vegac, *Bio. Med. Chem. lett.*, **2004**, *14*, 3835.

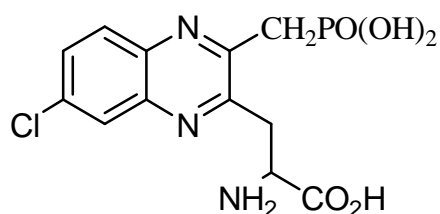


Le dérivé **S-2720** est un inhibiteur puissant de *l'immunodéficience humaine* de type 1 (*human immunodeficiency virus* « *HIV-1 RT* »), il agit au niveau des cellules infectées dans les tissus humains en inhibant de façon particulière la réplication du virus du SIDA (*HIV-1*).¹⁸



S-2720

Une recherche pharmacologique considérable est portée sur les dérivés de la quinoxaline. L'acide α -amino-7-chloro-3-(phosphonométhyl)-2-propanoïque quinoxaline, il a été désigné comme un antagoniste de récepteur NMDA (*N*-méthyl-*D*-acide-aspartique).¹⁹

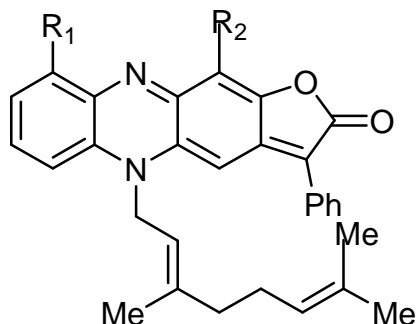


Acide 2-amino-3-[7'-chloro-3'-(phosphonométhyl)quinoxalin-3'-yl]propanoïque

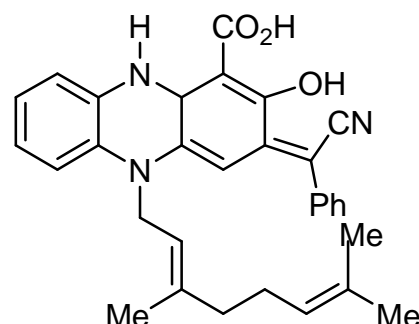
¹⁸ J. P. Kleim; R. Beder; U.-M. Billhardt; C. Meichsner; G. Riess; M. Rosner; I. Winkler; A. Paessens, *Antimicrobial Agents Chemotherapy.*, **1993**, 37, 1659.

¹⁹ 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.

Les dérivés du Phénazine comme la Benthocyanins **A** ($R_1=CO_2H$, $R_2=H$), la Benthocyanins **B** ($R_1=H$, $R_2=CO_2H$) et la Benthocyanins **C** de *Streptomyces prunicolor*, sont de nouveaux récupérateurs de radicaux libres et l'effet de ces deux dernières substances est plus fort que celui de la vitamine E.^{20,21}



Benthocyanins A: $R_1 = CO_2H$, $R_2 = H$
Benthocyanins B: $R_1 = H$, $R_2 = CO_2H$



Benthocyanins C

D'autres dérivés de la Phénazine comme :

- Ø **Pyocyanine** : un antibiotique produit par *Basillus pyocyaneus*, *Streptomyces cyanoflavus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Augmente la respiration des cellules vivantes, active contre les bactéries à gram positif et gram négatif.²²
- Ø **Phenacein** : un antibiotique produit par *Streptomyces tanashiensis-zaomyceitcs*. angiotensine qui convertit l'inhibiteur de l'enzyme et montre une activité antimicrobienne.²³
- Ø **Antibiotique PD116152** : antibiotique produit par *Streptomyces lomondensis* actif contre *Streptococcus pneumoniae* et contre la leucémie du murine P388.²⁴
- Ø **2-chlorophenazine-1,6-diol** : isolé de *streptosporangium*. Montre *in vitro* un spectre général d'activité antifongique contre *Dermophytes* et *Candida spi*.²⁵

²⁰ K. Shin-ya; K. Furihata; Y. Hayakawa; H. Seto, *Tetrahedron lett.*, **1991**, 32, 943.

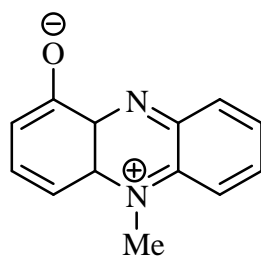
²¹ K. Shin-ya; K. Furihata; Y. Hayakawa; H. Seto, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4170.

²² J. C. Macdonald, *Can. J. Microbiol.*, **1963**, 9, 809.

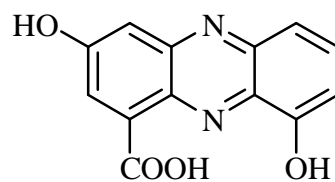
²³ W. C. Liu, *Can. J. antibiot.*, **1984**, 37, 1313.

²⁴ J. B. Tunac, *J. Antibiot.*, **1986**, 39, 192.

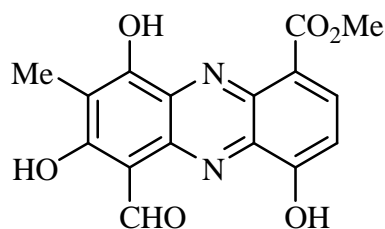
²⁵ M. Patel, *J. Antibiot.*, **1984**, 37, 943.



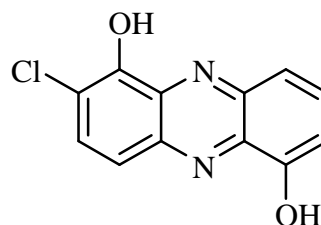
Pyocyanine



Phenacein

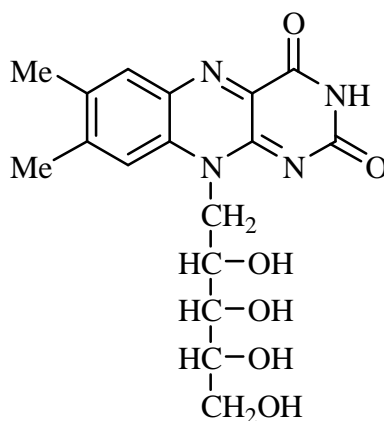


Antibiotique PD116152



2-Chlorophenazine-1,6-diol

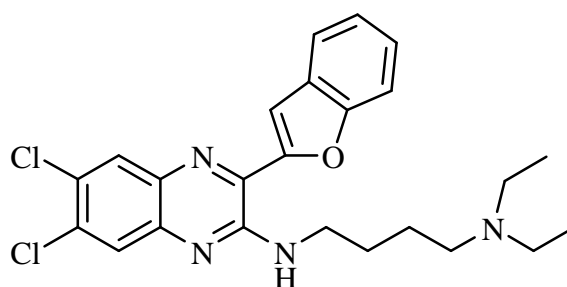
La vitamine B₂ (Riboflavine, Lactoflavine) est un des constituants du ferment jaune de Warburg qui joue un rôle important dans les oxydo-réductions cellulaires. Elle est surtout utilisée pour le traitement d'affection gastro-intestinale, de troubles visuelles et de diverses affections oculaires.¹¹



Riboflavine

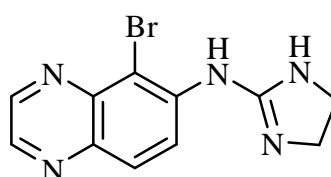
L'étude du rapport activité-structure du composé 3-(benzofuran-2'-yl)-6,7-dichloro-2-(4''-(diéthylamino)butylamine)quinoxaline comme non peptide a montré que de nouveaux antagonistes du récepteur de l'interleukine-8 ont été développés (la modulation de l'interleukin-8 est impliquée dans plusieurs maladies inflammatoires et cancéreuses).²⁶

²⁶ J. J. Li; G. Garson; B. K. Trivedi; W. Yang; J. R. Luly., *Bio. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 3777.



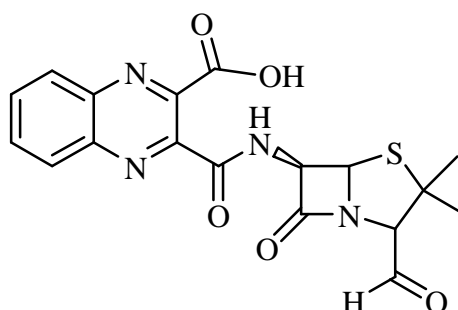
3-(benzofuran-2'-yl)-6,7-dichloro-2-(4''-(diethylamino)butylamie) quinoxaline

La Brimonidine est un antagoniste d' α_2 -adrénorecepteur, il est utilisé pour le traitement de la pression intraoculaire chez les patients ayant une *glaucome a angle ouvert*.²⁷



Brimonidine

La quinacilline est un antibiotique semi synthétique qui a montré une haute activité contre *Staphylococcus aureus*.²⁸



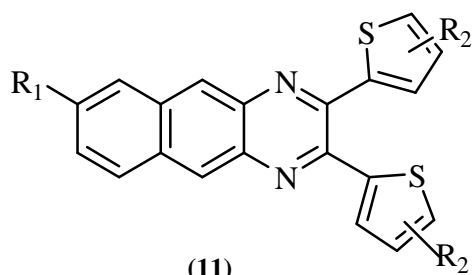
Quinacilline

Une série de nouveaux dérivés tricycliques de la quinoxaline (**11**, **12**) a été synthétisée et évalué comme des agents antiviraux, et a été établie pour être active et sélective pour la *kinase SRPK-1*.²⁹

²⁷ R. Reis; C. F. Queiroz; L. C. Santos; M. P. Avila; L. Magacho, *Clinical Therapeutics*, **2006**, 28, 552.

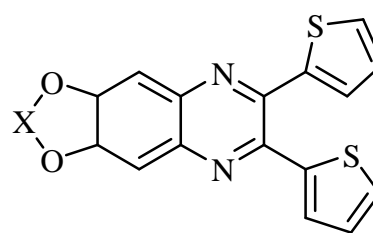
²⁸ D. A. Kulikova; *Antibiotiki.*, **1973**, 18, 835.

²⁹ Z. Székelyhidi; J. Pató; F. Wączek; S. Obert; B. Klebel; P. Bànhegy; B. H. Barakounyi; D. Erös; F. Hollosy; D. Hafenbradl; G. Kéri; L. Orfi, *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 3241.



(11)

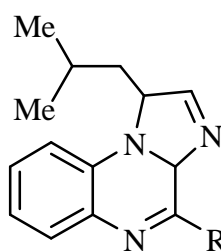
$R_1 = \text{COOH, H}$
 $R_2 = \text{Alkyl, COOH, H}$



(12)

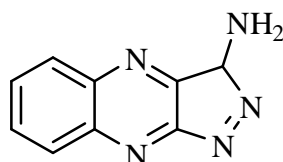
$x = (\text{CH}_2)_n$
 $n = 1-3$

De nouveaux dérivés d'imidazo[1,2-*a*]quinoxaline ont été synthétisés par condensation d'un α -aminoalcool approprié avec le noyau quinoxaline. Leurs activités inhibitrices de *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.³⁰

Imidazo[1,2-*a*]quinoxaline

$R = \text{NH}_2, \text{NHCH}_3, \text{piperazinyle}$

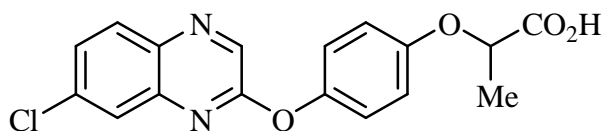
De nouveaux pyrazolo[3,4-*b*]quinoxalines ont été identifiés comme inhibiteurs secondaires micro-molaires de *CDK/cyclinB*. Une étude préliminaire du rapport structure-activité a montré leurs activités antiproliférative, spécialement pour le composé 3-amino-pyrazolo [3,4-*b*]quinoxaline qui a été testé contre les *kinase CDK5/p25* et *GSK-3* du cerveau.³¹

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

³⁰ C. D. Masquéfa; G. Gerebtzoff; G. Subra; J. R. Fabreguettes; A. Ovens; M. Carraz; M.-P. Strub; J. Bompart; P. George; P.-A. Bonnet, *Bio. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 1129.

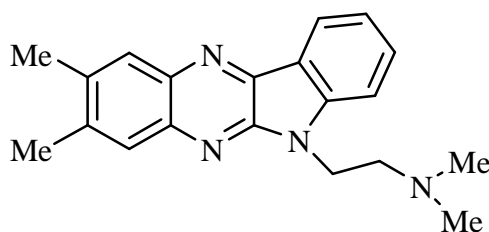
³¹ M. A. Ortega; M. E. Montoya; B. Zarranz; A. Jaso; I. Aldana; S. Leclerc; L. Meijerc; A. Mongea, *Bio. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 2177.

Le XK469 est un dérivé synthétique de la quinoxaline avec une activité sélective et très actif contre des tumeurs chimiorésistances.³² C'est un agent fort contre les tumeurs solides et un inhibiteur contre la croissance de différentes lignées cellulaires du cancer du poumon *H460* et au cancer du côlon *HCT116*. Les études récentes ont montré que XK469 est un inhibiteur sélectif du *Topoisomerase II*.¹⁰



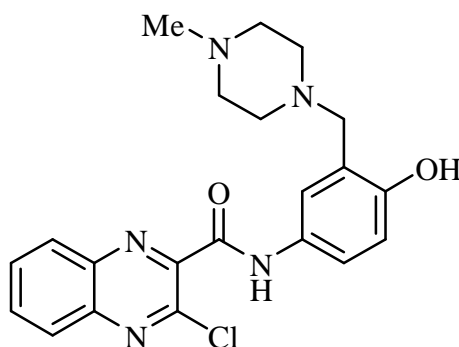
XK 469

De nouveaux dérivés de l'indolquinoxaline ont été évalués comme des antiherpétiques. La B-220 est le composé le plus actif parmi eux: il maîtrise la multiplication de différents virus comme le virus *Herpes simplex* de type 1, les *Cytomégalo*virus, et le virus *Varicella-zoster*.³³



B-220

La 3-Chloro-*N*-(4'-hydroxy-3'-((*N*'-méthylpipérazinyl)méthyl)phényl)quinoxaline-2-carboxamide a été évalué comme un antagoniste pour la sérotonine₃ (5-HT₃) (5-hydroxytryptamine).³⁴

3-Chloro-*N*-(4'-hydroxy-3'-((*N*'-méthylpipérazinyl)méthyl)phényl)quinoxaline-2-carboxamide

³² T. H. Corbett; P. LoRusso; L. Demchick; C. Simpson; S. Pugh; K. White; J. Kushner; L. Polin; J. Meyer; J. Czarnicki, *Invest. New. Drug*, **1998**, *16*, 129.

³³ J. Harmenberg; B. Wahren; J. Bergman; S. Akerfeld; L. Lundblund, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1988**, *32*, 1720.

³⁴ M. Radhakrishnan; R. V. Perumal; P. V. Pandi, *Biol. Pharm. Bull.*, **2004**, *27*, 1403.

I.3 Méthodes de synthèse :

De 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. Ainsi, de nombreux chercheurs se sont efforcés de développer des méthodes efficaces pour les synthétiser. Parmi les méthodes rapportées à ce jour, la réaction de condensation entre l'*o*-phénylenediamine et les dicétones a été particulièrement étudiée et largement utilisée.

I.3.1 Synthèse des quinoxalinone :

La réaction de condensation entre l'*o*-phénylenediamine et les acides α -cétocarboxylique ou les esters, est la réaction la plus utilisée pour la préparation du noyau quinoxaline (**schéma-1**). Cette réaction est appelée réaction de Hinsberg.¹² Plusieurs quinoxaline-2(1*H*)-ones sont préparées par ce processus.³⁵

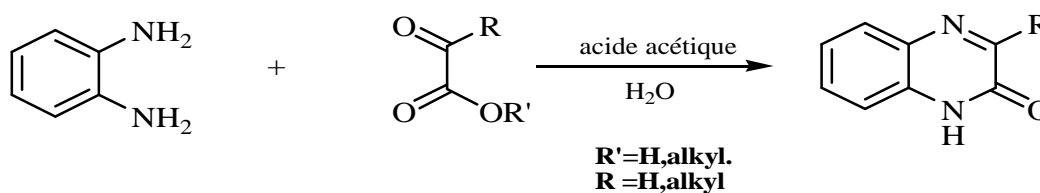


Schéma-1-

La condensation d'un halogéno ester avec l'*o*-phénylenediamine conduit au dérivé 1,4-dihydroquinoxalinone. Qui par déshydrogénation par action de H₂O₂ mène au dérivé quinoxaline-2(1*H*)-one (**schéma-2**).³⁶

³⁵ J. Wolf; R. H. Beutel; J. R. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 2572.

³⁶ F. B. King; J. Clark-Lewis., *J. Chem. Soc.*, **1951**, 3379.

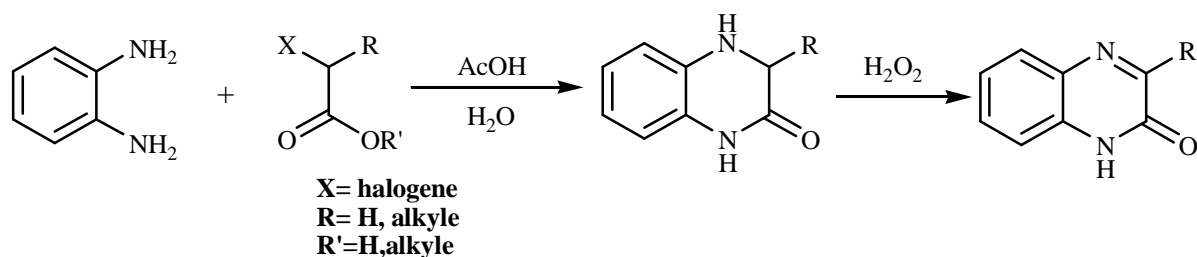


Schéma-2-

L'acylation de l'*o*-nitroaniline par l'acide cyanoacétique en présence de carbonate de sodium donne accès au composé intermédiaire [2-cyano-*N*-(2-nitrophényl)acétamide] qui en présence de base, donne la *N*-oxydequinoxaline (schéma-3-).³⁷

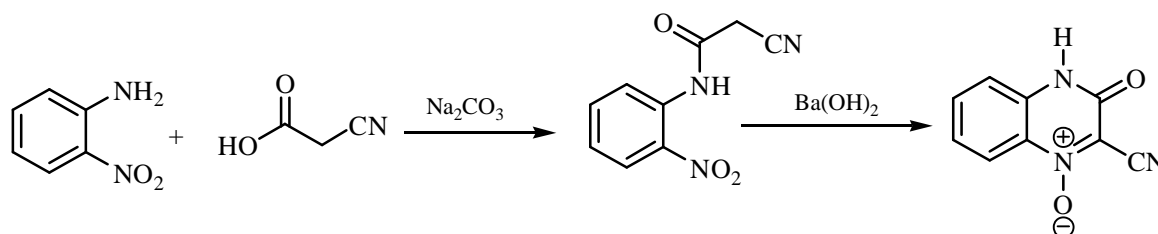


Schéma-3-

La réaction de L'*o*-phénylenediamine et l'alloxane en milieu acide mène a la formation d'une carboxamidequinoxalinone avec un rendement de 50%(schéma-4-).³⁵ La transformation d'une alloxane en quinoxaline, en effet, a été rapportée par Kurasawa et coll.³⁸ qui ont montré que la condensation peut donné des rendements améliorés sous des états solides.

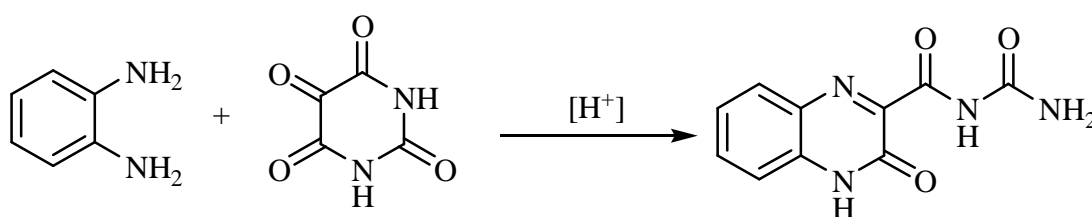


Schéma-4-

³⁷ J. D. London; I. Wellings, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3462.

³⁸ Y. Kurasawa; J. Satoh; M. Ogura; Y. Okamoto; A. Takada, *Heterocycles.*, **1984**, 22, 1531.

Les synthèses basées sur les réactions d'addition sont aussi très intéressantes. Nous pouvons mentionner par exemple, la réaction d'*o*-phénylenediamine et ses dérivés avec les alcynes (schéma-5-).³⁹

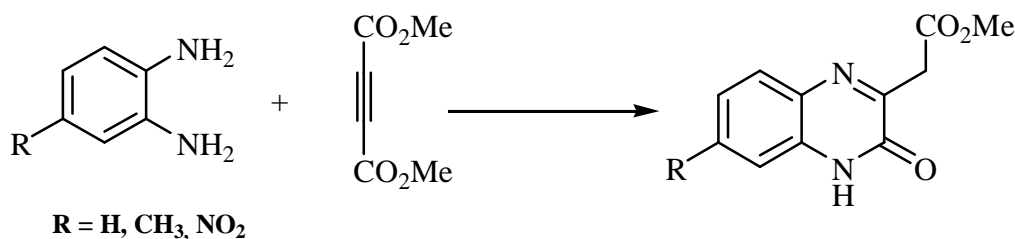


Schéma-5 -

Shu-Kun Lin⁴⁰ a synthétisé des quinoxaline-2,3-diones par condensation des dérivées de l'*o*-phénylenediamine et l'oxalate d'alkyle (schéma-6 -).

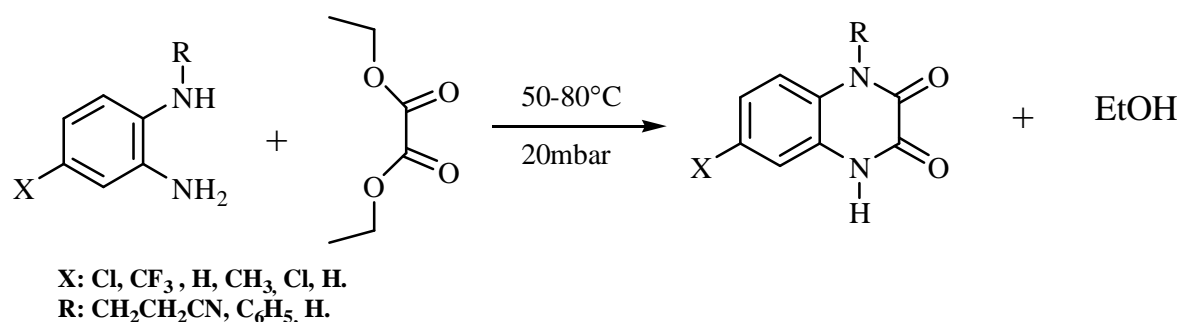


Schéma-6-

I.3.2 Synthèse de quinoxaline simple :

En 1992 une nouvelle méthode a été rapportée pour synthétiser les dérivés de la quinoxaline. Les benzosèlenadiazoles substitués sont réduits en benzodiamines correspondants par l'utilisation de l'acide iodhydrique (57%) dans une solution d'acide chloridrique (HCl). Une réaction de condensation avec des α -dicarbonyle glyoxal permet la synthèse de la 6-halogéno-5-nitroquinoxaline (schéma-7-).⁴¹

³⁹ Y. Iwanami, *J. Chem. Soc. Japan*, **1962**, 83, 316.

⁴⁰ Shu-Kun Lin; *Molecules*, **1996**, 1, 37.

⁴¹ W. Tian; S. Grivas, *J. Heterocyclic. Chem.*, **1992**, 29, 1305.

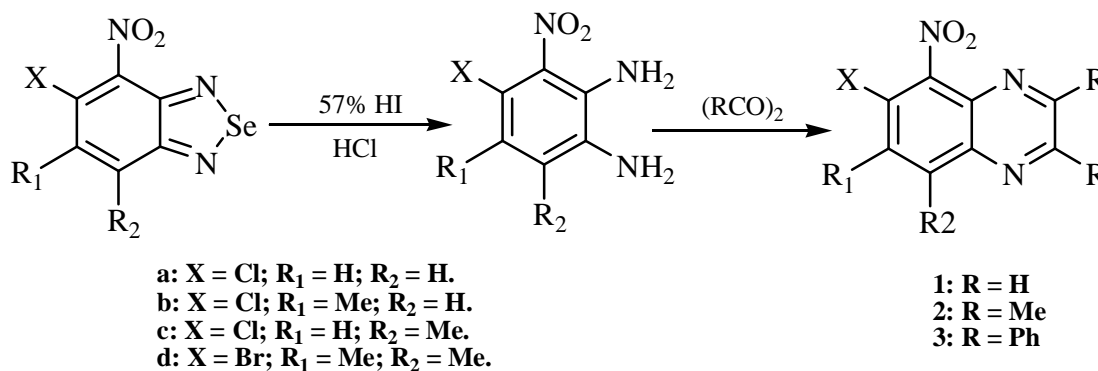


Schéma-7-

La toute première étude menée sur la réaction de condensation entre les benzodiamine et les époxydes substitués a été réalisée en 2002 par Antoniotti et Dunnach.⁴² 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-8-).

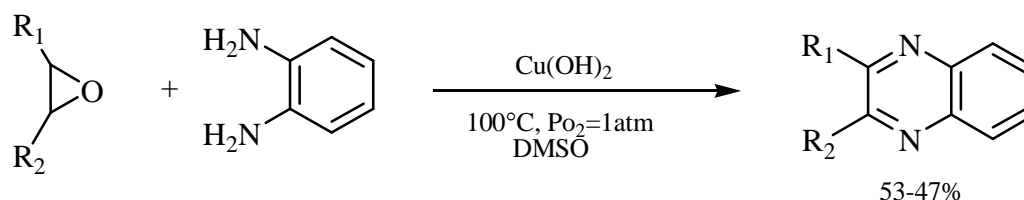


Schéma-8-

Cette étude a été reprise par un groupe de chercheurs russes⁴³ qui a pu trouver une nouvelle méthode pour synthétiser de nouveaux dérivés de la 2,3-bis(perfluoroalkyl)quinoxaline. La réaction a été étudiée sur différents époxydes de trans-, cis-perfluoroolefine et l'*o*-phénylenediamine dans le dioxane (schéma-9-).

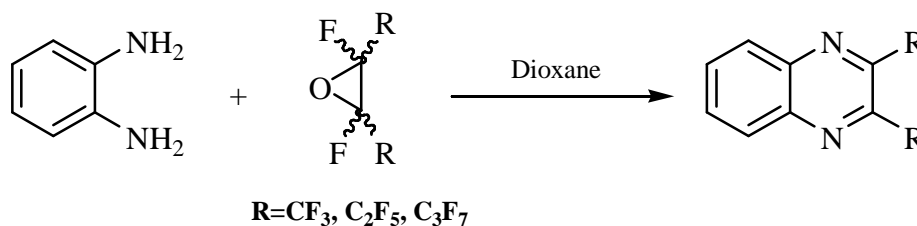


Schéma-9-

⁴² S. Antoniotti; E. Dunach, *Tetra. Lett.*, **2002**, 42, 3971.

⁴³ V. Saloutina; A. Zapevalov, *J. F. Chem.*, **2005**, 126, 976.

Juncai et coll.⁴⁴ ont mis en évidence l'intérêt expérimental d'utiliser le four à micro-ondes dans la réaction de condensation entre l'*o*-phénylenediamine et l'acyloïne en absence de solvant. Grâce à cette astuce expérimentale, ils ont augmenté le rendement réactionnel à 94 % (schéma-10-).

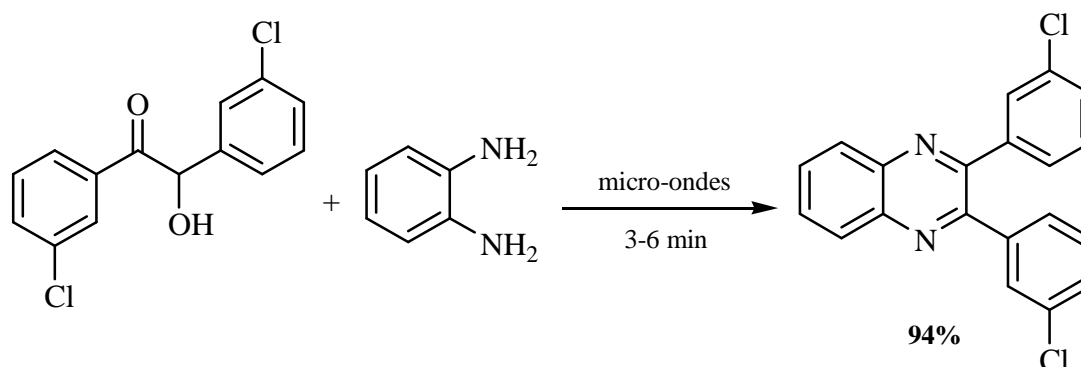


Schéma-10 -

Bhosale et coll.⁴⁵ ont proposé une méthode de synthèse originale donnant accès aux quinoxalines: l'addition de dérivés de l'*o*-phénylenediamine aux 1,2-dicétones par l'usage d'iode moléculaire comme catalyseur pour la synthèse des dérivés de la quinoxaline à température ambiante et avec de bons rendements (schéma-11-).

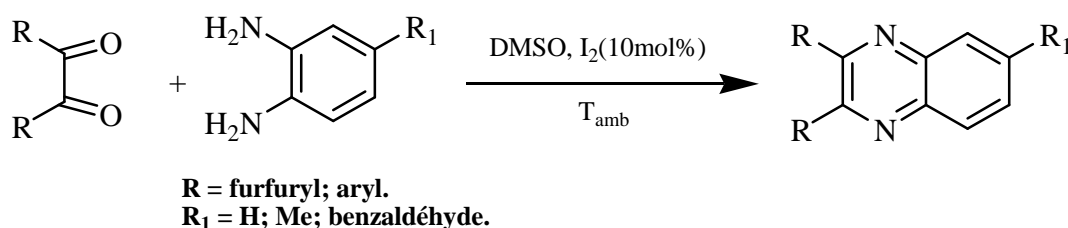


Schéma-11 -

Les α -Hydroxycétones en présence du catalyseur le dioxyde de manganèse (MnO₂) subissent l'oxydation avec l'*o*-phénylenediamine pour donner la quinoxaline dans une procédure, qui évite le besoin d'isoler les 1,2-dicarbonyles (intermédiaires très réactifs) (schéma-12-).⁴⁶

⁴⁴ F. Juncai; L. Yang; M. Quinghya; L. Bin, *Synth. Comm.*, **1998**, 28, 193.

⁴⁵ R. S. Bhosale; S. R. Sarda; S. S. Ardhapure; W. N. Jadhav; S. R. Bhusareb; R. P. Pawara, *Tetra. Lett.*, **2005**, 46, 7183.

⁴⁶ S. A. Raw; C. D. Wilfred; R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.*, **2003**, 18, 2286.

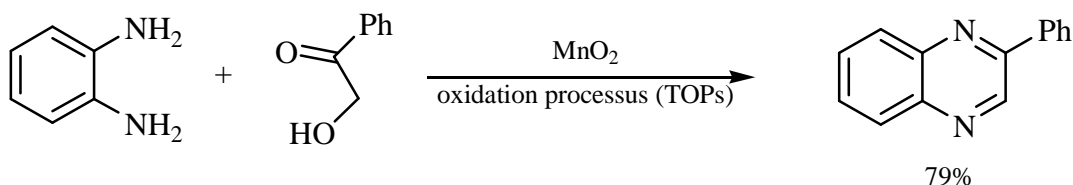


Schéma-12-

Une nouvelle synthèse été mise en œuvre par L. Abdelnour et coll.,⁴⁷ pour préparer la 2-phénylpyrrolo[3,4-*b*] quinoxaline-1,3-diones, à partir des arylamines en présence de l'azidure de sodium (NaN_3) dans le diméthylformamide (DMF) à température ambiante (schéma-13-).

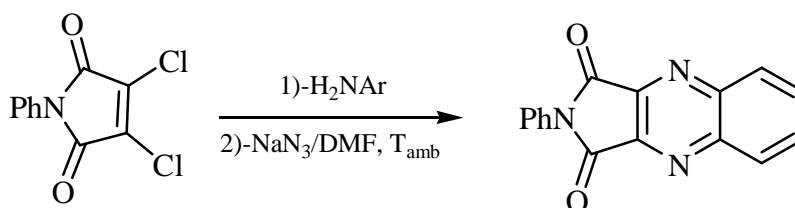


Schéma-13-

I.3.3 Synthèse des N-oxydes quinoxaline :

Il y a une documentation étendue sur l'usage du **benzofuroxane** (BFO) comme une substance fondamentale pour la synthèse des 1,4-di-*N*-oxydequinoxalines et parfois *N*-Oxydequinoxalines⁴⁸ ou même les quinoxalines simples.

Les exemples suivants sont divisés d'après le type de réactifs employé :

Ø Des alcènes : le benzofuroxane est le styrène donne le dérivé 2-phényl-1,4-di-*N*-oxydequinoxaline (schéma-14-).⁴⁹

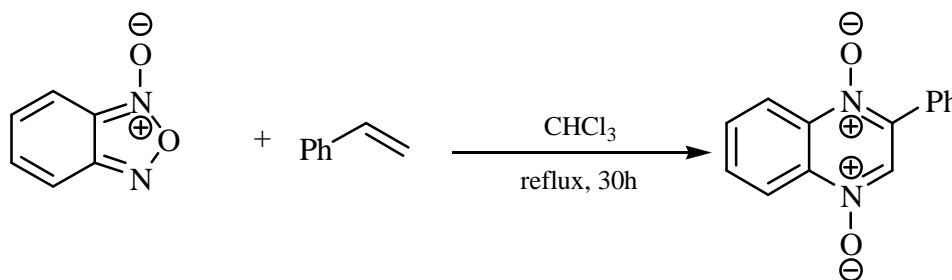


Schéma-14-

⁴⁷ L. Abdelnour; .S.Bayyuk; R.Theodorie, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 11859.

⁴⁸ N. G. Argyropoulos; J. K. Gallos; N. Nicolaidis, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3631.

⁴⁹ A. Kluge; M. Maddov; G. Lawis, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1909.

Ø **Les cétones simples** : le benzofuroxane (BFO) en présence de différentes cétones substituées comme la 2-butanone, l'acétylacétone, acétoacétate d'éthyle et l'acétonitrile donner: les 2-méthyl-3-alkyle-1,4-di-*N*-oxydequinoxalines (**schéma-15-**).⁵⁰

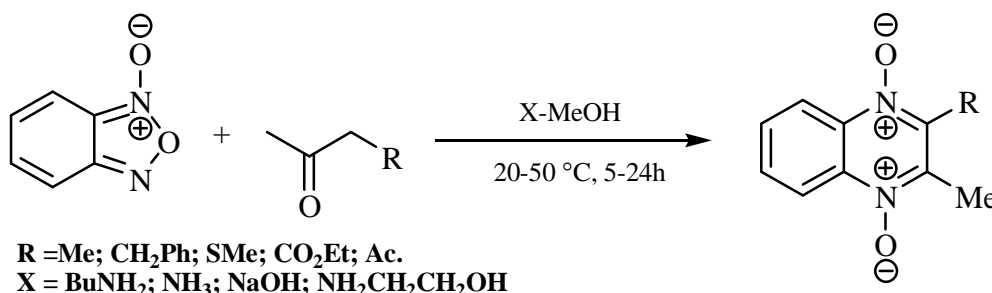


Schéma-15-

Ø La synthèse des 1,4-di-*N*-oxydequinoxalines par la réaction du benzofuroxane avec des alcènes activés comme les énamines a été nommé la réaction de Beirut par honneur à la ville de sa découverte. De nouvelles évolutions ont été mises en œuvre par P. Devi et coll.^{51, 52, 53} sur cette réaction, et les améliorations les plus récentes ont été réalisées par Haddadin et Issidorides.⁵⁴

Une nouvelle approche sur la synthèse de Beirut a été mise au point par B. Zarranz et coll.¹⁶. Elle consiste à faire réagir le benzofuroxane avec les dérivés de la trifluoro-2,4-pentanedione dans le chloroforme, suivie par l'addition de triméthylamine comme catalyseur pour obtenir les 1,4-di-*N*-oxydequinoxalines (**schéma -16-**).

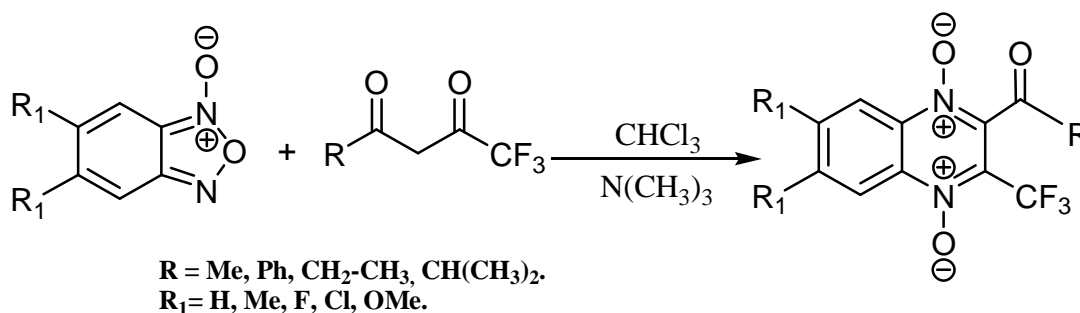


Schéma-16-

⁵⁰ K. Surugadai; K. Chiyoda, *J. Heterocyclic Chem.*, **1987**, 24, 529.

⁵¹ H. N. Borah; P. Devi; J. S. Sandhu; J. N. Baruah, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 1617.

⁵² P. Devi; J. S. Sandhu, *J. Heterocyclic Chem.*, **1984**, 21, 1149.

⁵³ P. Devi; J. S. Sandhu, *J. Heterocyclic Chem.*, **1989**, 26, 427.

⁵⁴ M. J. Haddadin; C. H. Issidorides, *Heterocycles*, **1993**, 35, 1503.

Résultats et discussion

I.4 Résultats et discussion :

La littérature fait état de plusieurs méthodes permettant la préparation du noyau quinoxaline, parmi les réactifs couramment utilisés on peut citer la condensation entre l'*o*-phénylènediamine et les dérivés d'acide pyruvique; cette méthode sera utilisée dans la synthèse de notre intermédiaire de base qui est la 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline **3**.

Dans la première étape, nous avons synthétisé la 2-hydroxy-3-méthylquinoxaline **1**. Donc nous avons placé l'*o*-phénylènediamine en présence d'acide pyruvique à reflux dans l'éthanol pendant une demi heure.⁵⁵ Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol (schéma -17-).

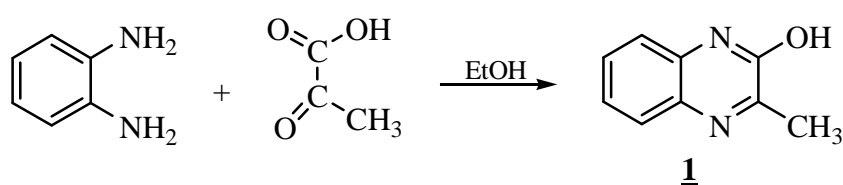


Schéma -17-

Nous avons ensuite entrepris la conversion du composé **1** résultant, en 2-chloro-3-méthylquinoxaline **2**; cette conversion a été décrite brièvement par la synthèse de H. Burton et C. W. Shoppee.⁵⁶ L'utilisation de l'oxychlorure de phosphore (POCl₃) en excès (comme solvant et réactif) sur le composé **1**, donne accès au dérivé recherché avec des rendements acceptables entre 20 et 39% (Schéma -18-).

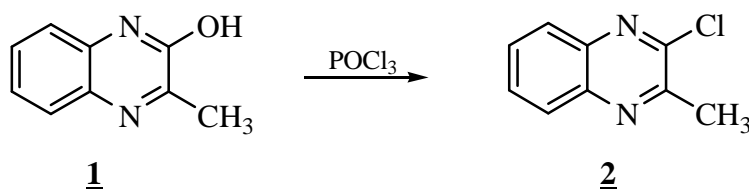


Schéma -18-

⁵⁵H. Burton; C. W. Shoppee, *J. Chem. Soc.*, **1935**, 548.

⁵⁶D. I. Shiho; S. Tagami, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4044.

Afin d'améliorer les rendements relativement faibles, des légères modifications ont été rapportées à cette procédure.

Nous avons entrepris l'utilisation d'un solvant possédant une température d'ébullition proche à celle du POCl_3 , le toluène nous a permis d'accéder à des produits purs et avec une augmentation du rendement allant jusqu'à **60%** (schéma -19-).

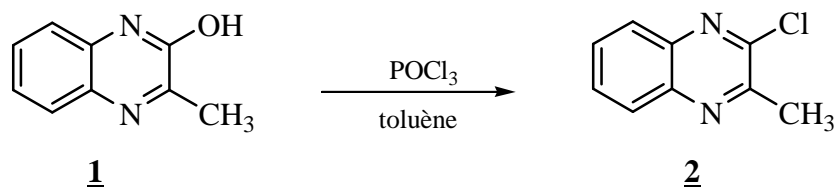


Schéma -19-

Notre matière de base, la 2-hydrazino-3-méthylquinoline **3** était préparée selon une simple méthode, en faisant réagir l'hydrazine hydratée avec la 2-chloro-3-méthylquinoline **2**⁵⁷ selon le schéma ci-dessous.

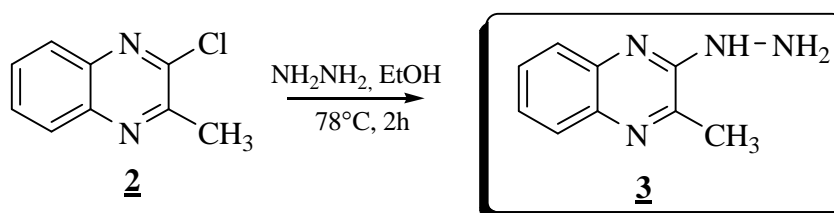


Schéma -20-

Le tableau 1 résume les propriétés physiques des produits préparés ainsi que les rendements obtenus.

Tableau 1: Propriété physiques des dérivés de la quinoline

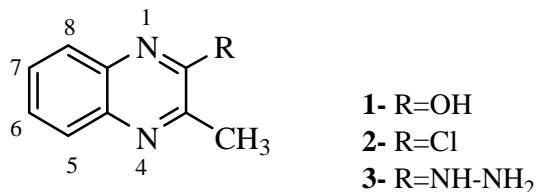
Comp.	R _f	T.fus. (°C)	Rdt. (%)
1	0.45	246	87
2	0.72	78	60
3	0.35	172	85

⁵⁷ L. A. Mcquaid ; E. C. R. Smith ; K. K. South; C. H. Mitch; D. D. Schoepp; R. A. True; D. O. Calligaro; P. J. O'Malley; D. Lodge; P. L. Ornstein, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 3319.

L'identification des dérivés **1**, **2** et **3** a été établie par les analyses spectroscopiques usuelles (IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C)

Les données fournies par la RMN du proton sont rassemblées dans le tableau 2 suivant :

Tableau 2: RMN ^1H des dérivés de la 3-méthylquinoxaline



Comp	H ₈	H ₅	H ₇	H ₆	CH ₃	OH	NH-NH ₂
1	7.84, dd, 1H $^3J=7.5$ $^4J=1.5$	7.40-7.34, m, 1H	7.52, ddd, 1H $^3J=7.5$ $^3J=8.1$ $^3J=1.3$	7.40-7.34, m, 1H	2.67, s, 3H	12.00, s, 1H	-
2	8.07-7.97, m, 2H		7.80-7.73, m, 2H		2.86, s, 3H	-	-
3	7.88, dd, 1H $^3J=8.1$ $^4J=1.4$	7.76, dd, 1H $^3J=8.3$ $^4J=1.3$	7.58, ddd, 1H $^3J=8.1$ $^3J=7.0$ $^4J=1.3$	7.44, ddd, 1H $^3J=7.0$ $^3J=8.3$ $^4J=1.4$	2.53, s, 3H	-	4.44, large s, 3H

Les analyses des spectres RMN ^1H des produits obtenus nous ont donné les résultats suivants :⁵⁸

- ✓ Pour le composé **1** : on enregistre dans la zone des champs faibles la présence d'un large singulet à 12 ppm, correspondant au proton du groupement hydroxyle. Le proton H₈ résonne sous forme de doublet dédoublé à 7.84 ppm avec les constantes de couplage $J_{\text{H}_8\text{-H}_7}=7.5$ Hz et $J_{\text{H}_8\text{-H}_6}=1.5$ Hz, suivis d'un doublet de doublet dédoublé à 7.52 ppm avec $J_{\text{H}_7\text{-H}_6}=8.1$ Hz, $J_{\text{H}_7\text{-H}_8}=7.5$ Hz et $J_{\text{H}_7\text{-H}_5}=1.3$ Hz. Les autres protons aromatiques (H₅, H₆) résonne sous forme de multiplet entre 7.40 et 7.34 ppm.
- ✓ Pour le dérivé chloré **2** : on remarque la disparition du groupement hydroxyle et la présence de deux multiplets, l'un entre 8.07 et 7.97 ppm appartenant aux protons H₈ et H₅, l'autre dans l'intervalle 7.80-7.73 ppm correspond aux protons H₇ et H₆.

⁵⁸ A. Römer, *Org. Magn. Reson.*, **1983**, 21, 130.

▼ pour le composé **3** : le spectre révèle la présence d'un large singulet correspondant aux protons des groupements NH et NH₂ apparaissent à 4.44 ppm. Les autres protons du noyau quinoxaline apparaissent dans la zone [7.88-7,44] ppm dont la multiplicité varie comme suit :

- Les deux proton H₈ Et H₅ apparaissent respectivement sous forme de doublet dédoublé (dd) à 7.88 ppm ($J_{H8-H7}=8.1$ Hz et $J_{H8-H6}=1.4$ Hz) et à 7.76 ppm ($J_{H5-H6}=8.3$ Hz et $J_{H5-H7}=1.3$ Hz).
- Deux doublet de doublet dédoublé, à 7.58 ppm correspondant au proton H₇ avec les constante de couplage $J_{H7-H8}=8.1$ Hz, $J_{H7-H6}=7.0$ Hz et $J_{H7-H5}=1.3$ Hz à 7.57 et à 7.44 ppm correspondant au proton H₆ avec les constantes de couplage $J_{H6-H5}=8.3$ Hz, $J_{H6-H7}=7.0$ Hz et $J_{H6-H8}=1.4$ Hz.

Les groupements méthyles de ces dérivés résonnent sous forme de singulet entre 2.86 et 2.53 ppm.

Spectrométrie RMN ¹³C du composé 3 : ⁵⁸

Le spectre RMN ¹³C du composé **3** présente dans la zone de champ faible un signal à 152.1 ppm correspond au carbone C₂ porteur de la fonction hydrazine. Les autre carbones quaternaires apparaissent dans la zone habituelle entre 144.4 et 137.2 ppm.

Les carbones hybridés sp² (CH) résonnent entre 129.1 et 125.0 ppm.

Le carbone primaire hybridé sp³ du groupement méthyle apparaît à 51.9 ppm.

I.5 Conclusion :

Dans ce premier chapitre, nous avons essayé de faire connaître l'intérêt scientifique et commercial des dérivés de la quinoxaline spécialement dans le domaine médical. Nous avons mentionné aussi quelques méthodes de synthèse des dérivées de la quinoxaline récentes et classiques.

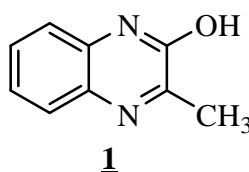
*Une partie de ce chapitre est consacrée à la synthèse de notre matière de base 2-hydrazino-3-méthylequinoxaline **3**. Tous les produits ont été vérifiés par les techniques spectroscopiques connues (IR, RMN ¹H, RMN ¹³C).*

*Le deuxième chapitre sera consacré à la préparation des hydrazones par condensation du dérivé **3** avec différents aldéhydes.*

Partie expérimentale

I.5 Partie Expérimentale :

I.5.1 synthèse de 2-hydroxy-3-méthylquinoxaline :



Dans un ballon de 100 ml équipé d'un réfrigérant, on place 1.26 g (10 mmol) d'acide pyruvique, 1.50 g (10 mmol) de l'*o*-phénylenediamine et 30 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 30 minutes, puis on refroidit le mélange jusqu'à environ 5°C, on filtre et on lave le précipité avec de l'éthanol glacé.

Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau : 9/1, on obtient 2.00 g de cristaux jaunes du composé **1**.

Rdt = 87%

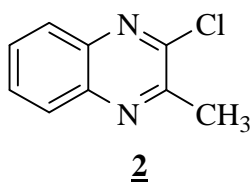
T.fus. = 246 °C.

R_f = 0.45 (éluant : acétate d'éthyle/ heptane: 7/3).

IR (KBr, ν cm⁻¹): 2929 (OH); 1625 (C=N).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 12.00 (OH, s, 1H); 7.84 (H₈, dd, J=7.5, J=1.5, 1H); 7.52 (H₇, ddd, J=8.1, J=7.5, J=1.3, 1H); 7.40-7.34 (H₆, H₅, m, 2H); 2.67 (CH₃, s, 3H).

I.5.2 synthèse de 2-chloro-3-méthylquinoxaline:



Méthode A :

Dans un bicol de 100 ml muni d'un réfrigérant, contenant 2.88 g (18 mmol) du composé **1**, on ajoute goutte à goutte 24 ml d'oxychlorure de phosphore (POCl_3). On laisse le mélange sous agitation à reflux pendant 30 minutes, après refroidissement, la solution est versée progressivement dans un bécher contenant 200 ml d'eau glacé. Le précipité obtenu est filtré puis purifié par recristallisation dans un mélange eau/éthanol (1/5).

Méthode B :

Dans un ballon bicol de 100 ml on place 2.88 g (18 mmol.) du composé **1** et 30 ml de toluène anhydre, on ajoute goutte à goutte 6 ml d'oxychlorure de phosphore (POCl_3), le mélange réactionnel est maintenu à reflux jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). A température ambiante le contenu du ballon est versé lentement sur 100 ml d'un mélange eau-glace, en maintenant la température entre 0-5 °C. On sépare les deux phases puis on extrait la phase aqueuse avec 3 $\bar{\text{I}}$ 15 ml de dichlorométhane (CH_2Cl_2), les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 et sont évaporés.

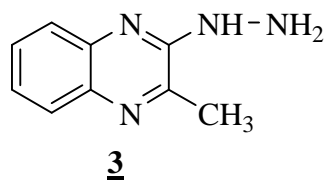
Selon la méthode **B** nous avons obtenu 1.92 g de cristaux rose pale.

Rdt = 60 %

T.f us. = 78 °C.

$R_f = 0.72$ (éluant : acétate d'éthyle/ heptane: 3/7).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 8.07-7.97 (H_8, H_5 , m, 2H); 7.80-7.73 (H_6, H_7 , m, 2H); 2.86 (CH_3 , s, 3H).

I.5.3 synthèse de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline:

A une solution de 4.0 g (10 mmol) de 2-chloro-3-méthylequinoxaline **2** dans 30 ml d'éthanol, on ajoute 15 ml d'hydrazine hydraté (80%); et on chauffe à reflux et sous agitation pendant 2 heures ensuite on filtre. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol, on obtient des cristaux rouge brique.

Rdt = 85%

T.fus. = 172 °C.

R_f = 0.35 (éluant : acétate d'éthyle / Heptane:7/3).

IR (KBr, vcm^{-1}): 3286 (NH); 1625 (C=N).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 7.88 (H₈, dd, $J=8.1$, $J=1.4$, 1H); 7.76 (H₅, dd, $J=8.3$, $J=1.3$, 1H); 7.58 (H₇, ddd, $J=8.1$, $J=7.0$, $J=1.3$, 1H); 7.44 (H₆, ddd, $J=8.3$, $J=7.0$, $J=1.4$, 1H); 4.44 (NH-NH₂, s, 3H) 2.53 (CH₃, s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 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).

CHAPITRE II

*Synthèse Des Dérivés
De
L'hydrazonoquinoxaline*

Synthèse des dérivés de L'hydrazonoquinoxaline

II.1 Introduction:

La chimie des hydrazones et de leurs composés métalliques a connu un développement très rapide pendant les dernières années, surtout à cause de leur activité anticancéreuse, antitumorale,^{59, 60, 61} antifongique et antibactérienne.^{62, 63, 64} De nombreuses études ont montré que l'activité biologique de ces composés augmente par complexation, tandis que leur toxicité diminue.⁶⁵ La présence des groupements fonctionnels, comme: -Cl, -OH, -SO₂, -NH₂, OCH₃, (CH₃)₂N-, conduit à l'augmentation de l'activité biologique du ligand et aussi de ses combinaisons complexes.^{66,67}

Dans ce chapitre, nous présenterons en premier lieu quelques exemples d'utilisation des hydrazones dans le domaine pharmaceutique et médical, et ensuite leurs réactivités chimiques; en particulier leurs utilisations dans la synthèse de nombreux composés cycliques, et notamment les analogues de produits naturels.

Dans ce qui suit, nous présenterons quelques méthodes de synthèse des hydrazones, et nous nous intéresserons à la préparation de ces dernières en utilisant la condensation entre la 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline précédemment synthétisée et différents aldéhydes et cétones. Les résultats de nos travaux seront commentés.

⁵⁹ E. M. Hodnett; C. H. Moore, *J. Med. Chem.*, **1971**, 14, 1121.

⁶⁰ M.K. Hassan; M. I. Ismail, *Curr. Sci.*, **1990**, 89, 935.

⁶¹ N. R. Sengupta, *Indian J. Appl. Chem.*, **1966**, 29, 33.

⁶² M. S. Mayadeo; R. L. Ganti; T.R. Rao, *J. Indian. Chem. Soc.*, **1981**, 58, 79.

⁶³ K. wivedi; B.V. Agarwala; A. K. Dey, *J. Indian. Chem. Soc.*, **1988**, 65, 461.

⁶⁴ S. Dagaonkar; B. H. Mehto, *Asian J. Chem.*, **1995**, 7, 611.

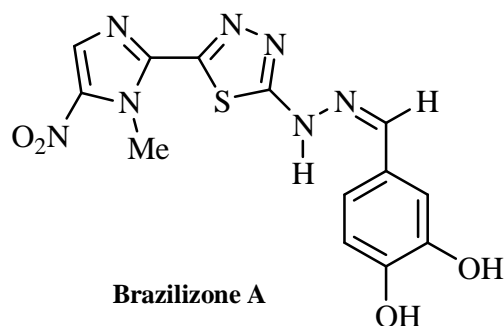
⁶⁵ D. Z. Obadovic; D. M. Petrovic; V. M. Leovac; S. Caric, *J. Therm. Anal.*, **1990**, 36, 99.

⁶⁶ M. Mohan; A. Kumar; M. Kumar, *Inorg. Chim. Acta.*, **1987**, 136, 65.

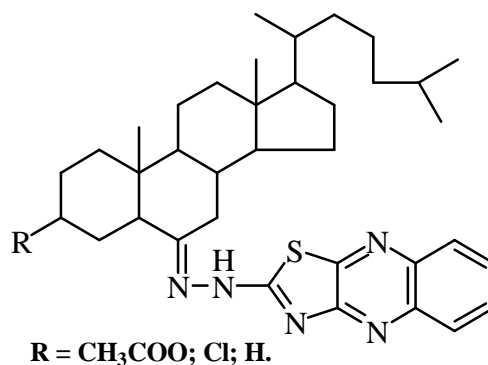
⁶⁷ S. K. Talwar; V. K. Rastogi; R.C. Saxena, *J. Indian. Chem. Soc.*, **1991**, 68, 402.

II.2 Intérêt biologique des hydrazones :

La synthèse de nouveaux dérivés d'arylhydrazone et l'évaluation de leur activité contre des formes de trypomastigote de la circulation sanguine de types *Trypanosoma cruzi* a mené à l'identification d'un nouveau prototype efficace de trypanosome, qui est le Brazilizone A , avec une concentration $IC_{50/24\text{ h}}=5.3\mu\text{M}$.⁶⁸



De nouveaux dérivés hydrazinoquinoxalines ont été synthétisés et évalués *in vitro* pour leurs activités antibactériennes contre *Escherichia coli*.⁶⁹

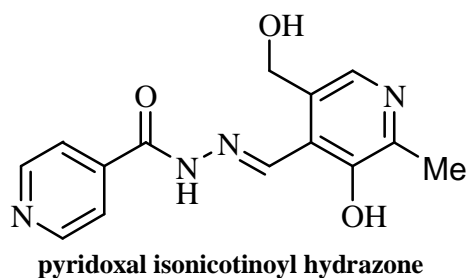


Les risques de cardiotoxicité sont l'inconvénient le plus important des drogues anticancéreuses les plus puissantes et généralement les plus appliquées, Pyridoxal isonicotinoyl hydrazone a un effet cardioprotecteur contre la cardiotoxicité des antibiotiques antinéoplastiques d'anthracycline.⁷⁰

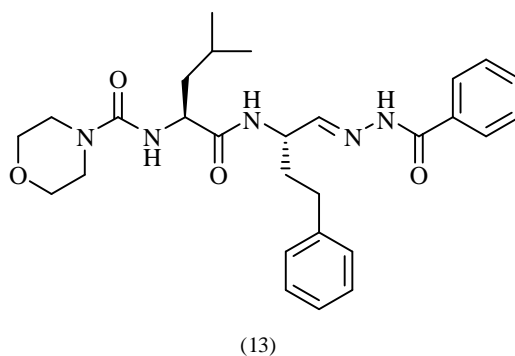
⁶⁸ Samir. A. Carvalho; F. daSilva; R. M. Santa-Rita; S. L. deCastro; C. A. M. Fraga, *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 5967.

⁶⁹ S. A. Khan; K. Saleem; Z. Khan, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 103.

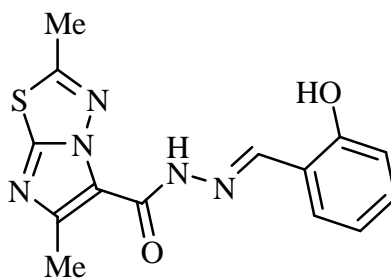
⁷⁰ T. Simunek; I. Klímtová; J. Kaplanová; M. Sterba; Y. Mazurova; M. Adamcova; R. Hrdina; V. Gersl; P. Ponka, *Pharm. Res.*, **2005**, *51*, 223.



Le benzoyle hydrazone (**13**) est un inhibiteur sélectif de la *cathepsine S*, cet inhibiteur forme un additif covalent lentement réversible pour le site actif de la cystéine du *cathepsine S*.⁷¹



D'autres nouvelles hydrazones dérivées de la 2,6-diméthylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide ont montré une cytotoxicité favorable contre plusieurs lignées cellulaires de tumeurs humaines.⁷²



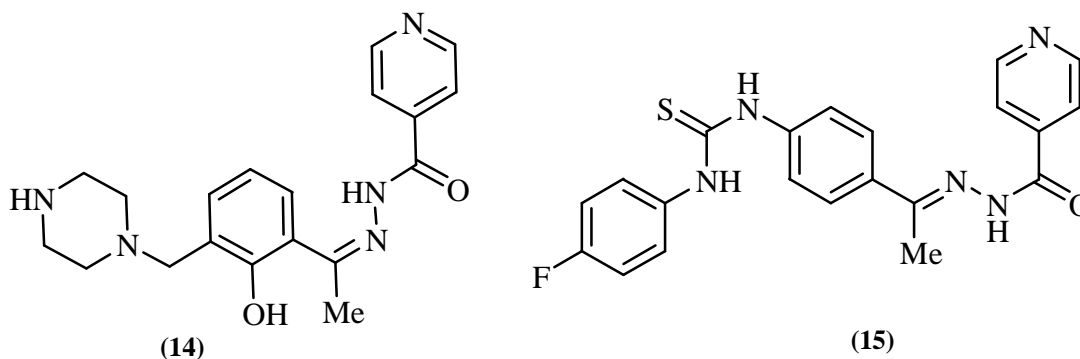
**2,6-Diméthyl-N'-(2-hydroxyphenylmethylidene)imidazo[2,1-*b*]
[1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide**

Les dérivés d'isonicotinohydrazide (**14**) et (**15**) sont des inhibiteurs de *Mycobacterium tuberculosis* (*H₃₇Rv*). Ces composés diminuent la charge bactérienne dans les tissus pulmonaires.⁷³

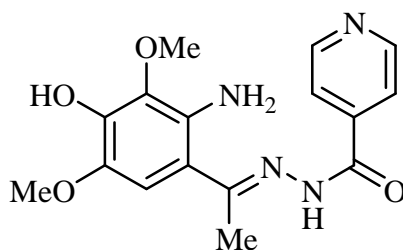
⁷¹ C. Cywin; R. A. Firestone; D. W. Mcneil; C. A. Grygon; K. M. Crane; D. M. White; P. R. Kinkade, *Bio. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 733.

⁷² N. Terzioglu; A. GURSOY, *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, *38*, 781.

⁷³ D. Sriram; P. Yogeeswari; K. Madhu, *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 4502.

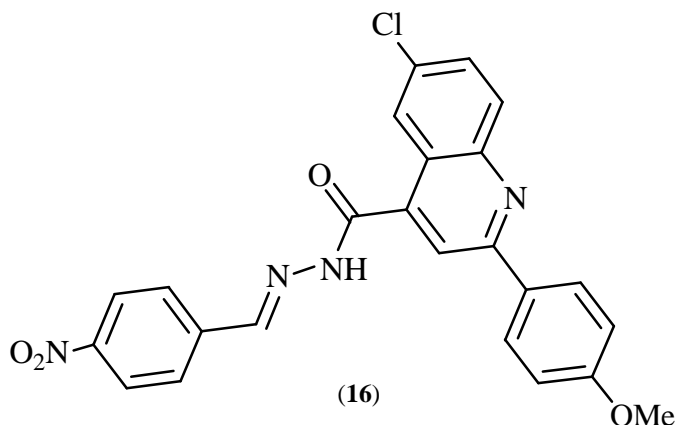


Une nouvelle méthode spectrophotométrique sensible et rapide a été développée pour la détermination de l'or (Au [III]) dans l'eau, dans le DMF et les échantillon pharmaceutiques en utilisant le N'-(1-(2'-amino-4'-hydroxy-3',5'-diméthoxyphényl)éthylidene)isonicotino hydrazide.⁷⁴



N'-(1-(2'-amino-4'-hydroxy-3',5'-diméthoxyphényl)éthylidene)isonicotinohydrazide

Une nouvelle série d'hydrazonoquinolines a été synthétisée et a été évaluée pour son activité antimicrobienne *in vitro* contre *Staphylococcus aureus* comme un exemple pour les bactéries à Gram positif, *Escherichia coli* comme exemple pour les bactéries Gram négatif et *Candida albicans*. Parmi les composés testés, le composé (16) a montré une activité antifongique aussi bien qu'une activité antibactérienne contre *Escherichia. coli*.⁷⁵



⁷⁴ S.Haribabu; K. Suvadhan; K. Suresh Kumar; K. M. Reddy; D.Rekha; P.Chiranjeevi, *J. Hazard. Mat.*, **2005**, *120*, 213.

⁷⁵ K. A. Metwally; L. M. Abdel-Aziz; S. M. Lashine; M. I. Hussein; R. H. Badawya, *Bio. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 8675.

II.3 La réactivité des hydrazones :

Les hydrazones sont considérés comme des intermédiaires en synthèse organique et ils sont aussi largement utilisés dans la synthèse de nouvelles molécules. De nombreux dérivés ont prouvé leur efficacité aussi bien dans la synthèse asymétrique que dans les réactions de cyclisation. Il y a trois considérations principales en traitant des réactions impliquant des hydrazones : la tautomérie, l'auto-oxydation et l'isomérisation géométrique.

* la tautomérie :

Pour les arylhydrazones primaires, il existe une possibilité de deux tautomères l'hydrazone (A) et la forme azo (B); la question de tautomérie hydrazone-azo a été le sujet de plusieurs recherches. Il a été découvert par Kitaev et ces collaborateurs,⁷⁶ que l'azo tautomère se manifeste seulement par la décomposition de l'arylazohydroperoxide (voyez l'auto-oxydation ci-dessous), et pas par tautomérie directe.



Le tautomère azo (B) est généralement hautement coloré.

* l'auto-oxydation:

La coloration jaune qui est développée en solutions neutres des arylhydrazones a été finalement jugée pour ne pas être causée par la formation du tautomère azo, mais elle est maintenant reconnue pour être due à l'auto-oxydation de l'hydrazone (schéma-21-). Le processus de l'auto-oxydation provient d'une réaction radicalaire, soutenue par une exposition à la lumière.⁷⁷ Dûe à leur sensibilité vers l'oxygène, les hydrazones sont oxydés en peroxydes.

⁷⁶ Y. P. Kitaev; A. J. Bellamy; R. D. Guthrie, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 2788.

⁷⁷ H. Pausacker, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 3478.

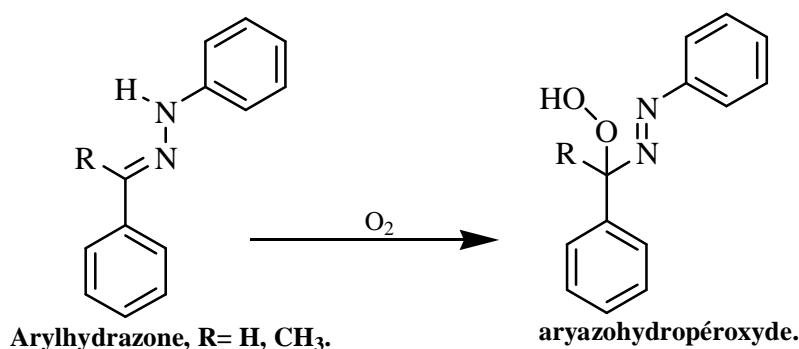


Schéma-21-

*** isomérisation géométrique:**

Il existe une possibilité d'isomérisation géométrique (cis-trans), cette isomérisation du syn-anti est induite par exposition à l'irradiation. La spectroscopie RMN peut être utilisée pour différencier entre ces deux formes, cette transformation est illustrée par les structures de l'arylhydrazone dans le schéma (22).⁷⁶

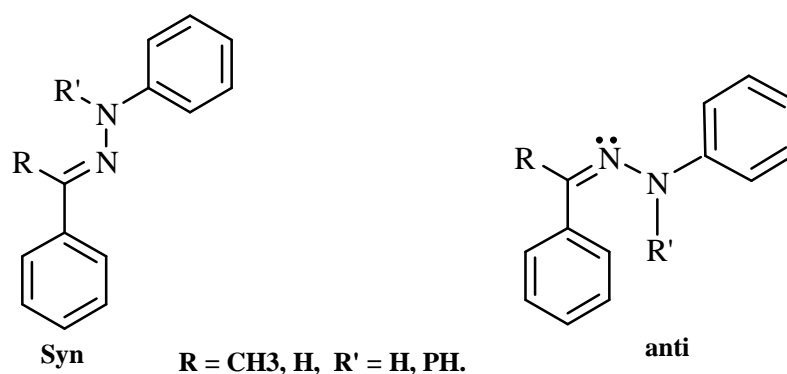


Schéma-22-

*** Les hydrazones chiraux dans la synthèse asymétrique:**

L'utilisation de nouvelles hydrazones (SAMP/RAMP-hydrazone) en tant que stéréodirecteurs en vue de développer un procédé fortement énantiosélective pour la synthèse de nouveaux produits est largement répandue. Un certain nombre d'hydrazones dérivés de la proline ont été produits et leur efficacité dans la synthèse asymétrique a été étudiée.

Le Tropional est un aldéhyde largement utilisé dans l'industrie des parfums. La première synthèse asymétrique des deux énantiomères de Tropional est accomplie par alkylation asymétrique en employant la méthode SAMP/RAMP-hydrazone. Dans la première étape, la coupure de la liaison N-N par oxydation avec MMPP (magnésium monopéroxyphthalate) a donné le nitrile correspondant avec de très bons rendements. La

réduction des nitriles résultants avec DIBAL-H dans le THF à 0 °C, a mené aux aldéhydes désirés avec de bons excès énantiomères (ee = 90%). En effet, ces deux énantiomères ont montré une différence remarquable dans la qualité et l'intensité de l'odeur.⁷⁸

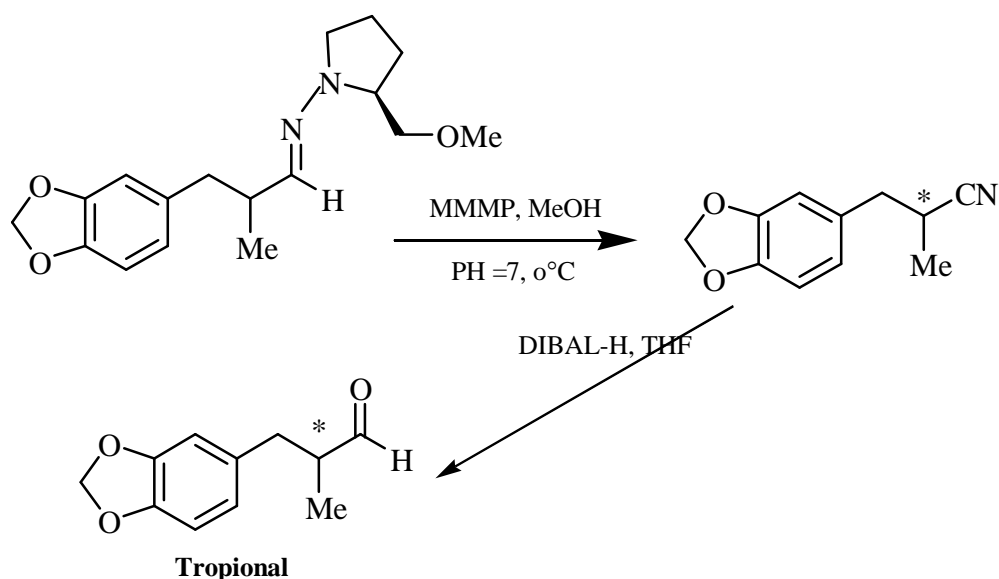


Schéma-23-

Les nitrohydrazones peuvent être préparés facilement et avec de bons rendements par addition de Michael d'aldéhyde formique SAMP hydrazone au nitroolefins simple.⁷⁹

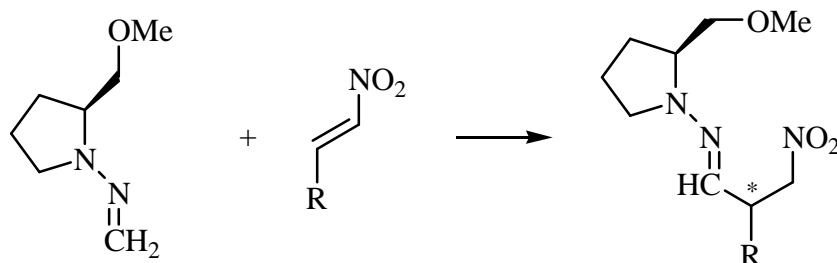


Schéma-24-

Une nouvelle stratégie envisagée pour la préparation des acides aminés avec un grand excès énantiomérique (ee=94-97%), par l'utilisation d'une réaction d'addition asymétrique [1,2] de cyanure du trimethylsilyl à l'aldéhyde SAMP-hydrazones en présence de tétrachlorure du titane et diethylether dans dichlorométhane de 100°C jusqu'à température ambiante, suivie de plusieurs réactions successive.⁸⁰

⁷⁸ D. Enders; M. Backes, *Tetra. Asymm.*, **2004**, 15, 1813.

⁷⁹ R. Fernández; C. Gasch ; J. M. Lassaletta ; José-Manuel Liera, *Tetra. Lett.*, **1994**, 35, 471.

⁸⁰ D. Enders; M. Moser, *Tetra. Lett.*, **2003**, 44, 8479.

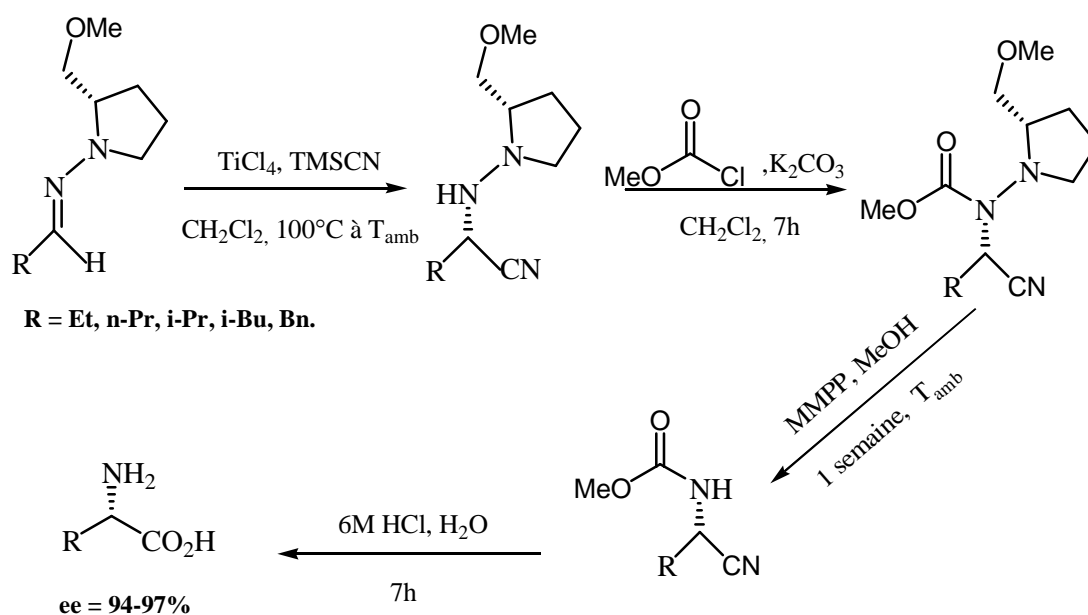


Schéma-25-

L'hydrocyanation asymétrique des hydrazones catalysée par les complexes est une nouvelle méthode avec une excellente énantiosélectivité. Il a été trouvé que l'hydrocyanation pourrait être exécutée à 0 °C dans le chloroforme (0.25-0.10 M) avec 2 eq de TMSCN, du méthanol et 5 mol% du complexe [(S)-PhPYBOX]ErCl₃; cette réaction donne d'excellents rendements en 2-3 jours (schéma-26-). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les hydrazones aromatiques.⁸¹

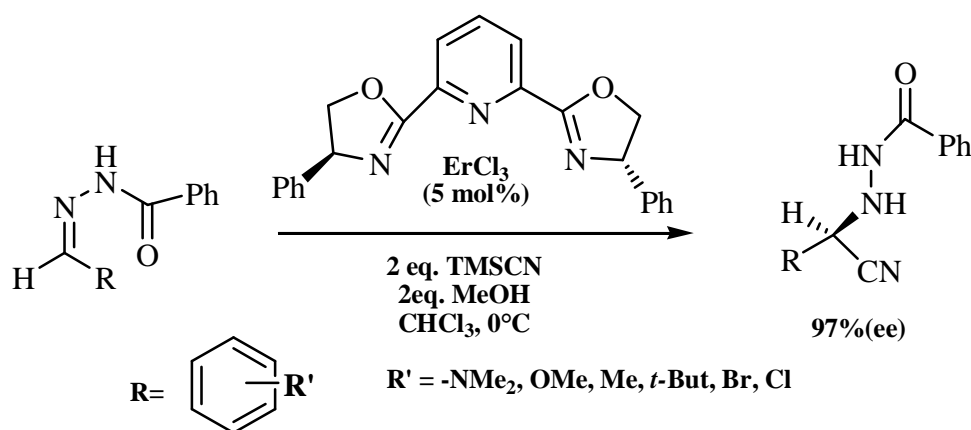


Schéma-26-

⁸¹ J. M. Keith; E. N. Jacobsen, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 153.

Les réactifs de Grignard et les organolithiums s'ajoutent efficacement aux hydrazones dérivés de (R)-N-benzylphénylglycinoles avec une stéréosélectivité très élevée (>98%). L'addition se fait sur la face de l'hydroxyhydrazone chirale produisant après hydrolyse le (R)- α -trifluorométhylamine (schéma-27-).⁸²

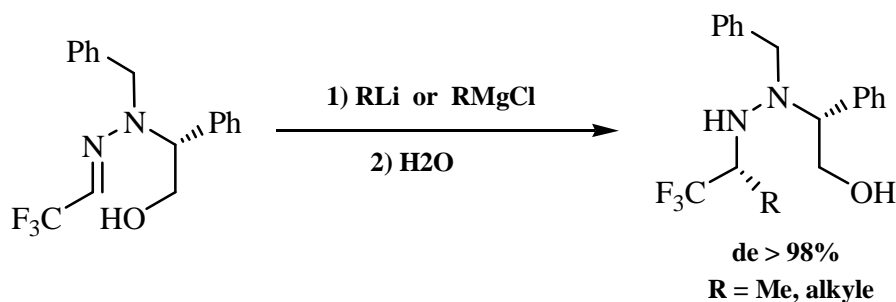


Schéma-27-

*** la réactivité des hydrazones dans les réactions de cyclisation:**

El-Gazzar et Hassan ont utilisé les arylhydrazones pour préparer les dérivés des thienotriazolopyrimidinones, ils ont traité ces hydrazones avec un excès de brome dans l'acide acétique.⁸³

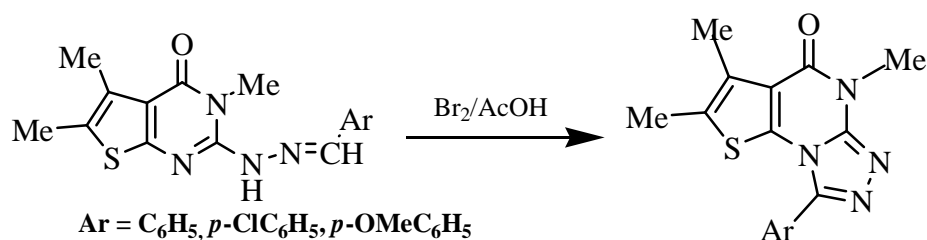


Schéma-28-

L'aminoguanidine réagissent avec le dibromomalononitrile dans l'éthanol pour donner le composé (a). Cette intermédiaire subit une cyclisation intramoléculaire en présence de l'acide chlorhydrique est d'eau afin d'aboutir au 3,5-diamino-1,2,4-triazine-6-carboxamide (schéma-29-).⁸⁴

⁸² S. Fries; J. Pytkowicz ; T. Brigaud, *Tetra. Lett.*, **2005**, 46, 4761.

⁸³ A. B. A. El-Gazzar; N. A. Hassan., *Molecules*, **2000**, 5, 835.

⁸⁴ E. C. Taylor; R. N. Morrison, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1976.

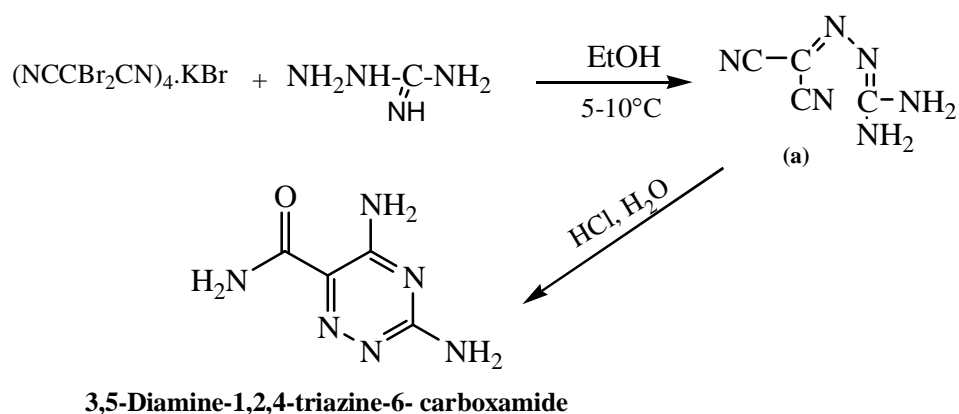


Schéma-29-

La réaction de Mannich sur les hydrazones associés avec les isonitriles par une réaction de cycloaddition [4+1], a été utilisée pour la synthèse d'analogues de l'aminopyrazole de Fipronil (schéma-30-).⁸⁵

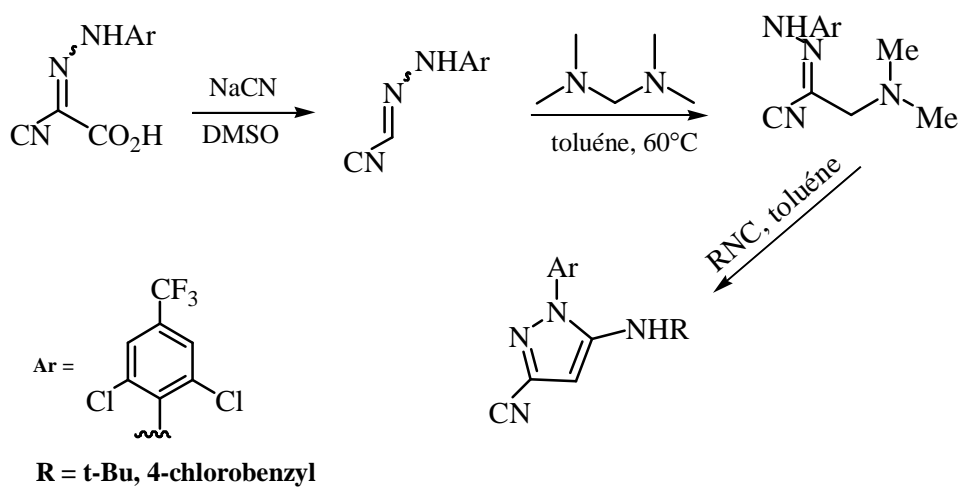


Schéma-30-

⁸⁵ J. E. Ancel; L. El Kaïm; A. Gadras; L. Grimaud; N. K. Jana, Tetra.Lett., **2002**, 43, 8319.

Récemment L. Zhao et M. Shi ⁸⁶ ont fait une étude sur plusieurs réactions d'addition du catalyseur DABCO à un mélange d'hydrazones avec des oléfines activées, ces réactions d'addition appelée aza-Michael ont donné les produits correspondants avec de bons rendements. Cette réaction a été réalisée dans des conditions modérées et le traitement des hydrazones intermédiaires avec HCl, mène au pyrazole correspondant. Cette découverte peut ouvrir de nouvelles voix pour la synthèse de nouveaux composés (schéma-31-).

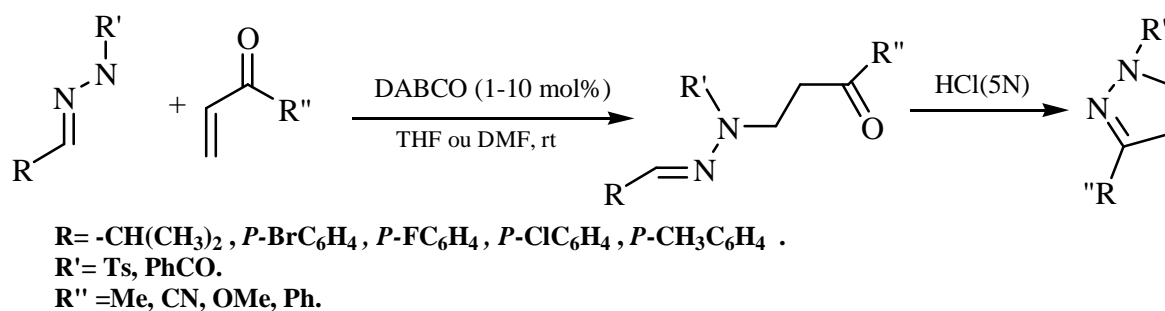


Schéma-31-

Plusieurs 4-trifluorométhylpyrazoles ont été synthétisés par la réaction de cyclisation induite par la pyridine, le trifluoroacétique et des acylhydrazones préparés à partir des dialkylhydrazones (schéma-32-). ⁸⁷

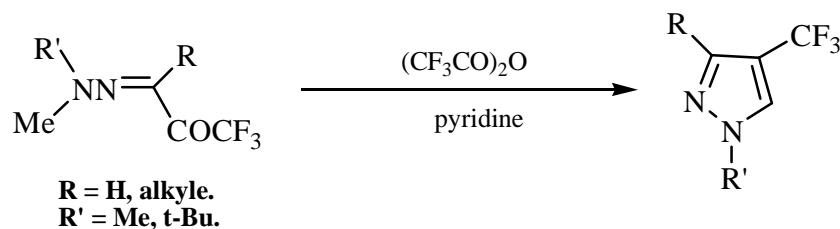


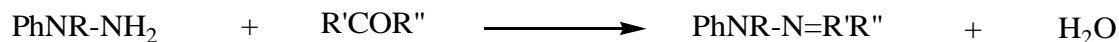
Schéma-32-

⁸⁶ G. L. Zhao; M. Shi, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 7277.

⁸⁷ Y. Kamitori; M. Hojo; R. Masuda; S. Ohara; K. Kawasaki; N. Yoshikawa, *Tetra.Lett.*, **1988**, 29, 5281.

II.4 Quelques méthodes de synthèse des hydrazones :

L'intérêt de ces composés réside dans la présence de la fonction hydrazone qui possède une grande réactivité chimique. La méthode la plus courante de préparation des hydrazones est la réaction de condensation entre l'hydrazine et les aldéhydes et les cétones.



L. Savani et coll.⁸⁸ ont réussi à synthétiser les quinolylylhydrazones, en faisant réagir la 4-quinolylylhydrazine avec différents carboxaldéhydes dans l'éthanol. L'hydrazone correspondant formée est diluée avec de l'eau, La réaction est illustrée par le schéma 33.

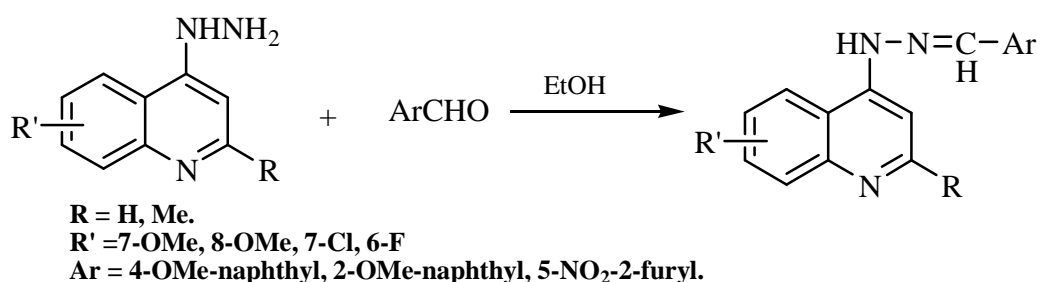


Schéma-33-

Les hydrazines fluoroalkylées s'additionnent sur les phosphoallènes pour mener à des hydrazones N-fluoroalkyles β-phosphonates avec de bons rendements. Les hydrazones sont obtenues en chauffant au reflux un mélange d'allène et d'hydrazone correspondante dans l'éthanol pendant 6h (schéma 34).⁸⁹

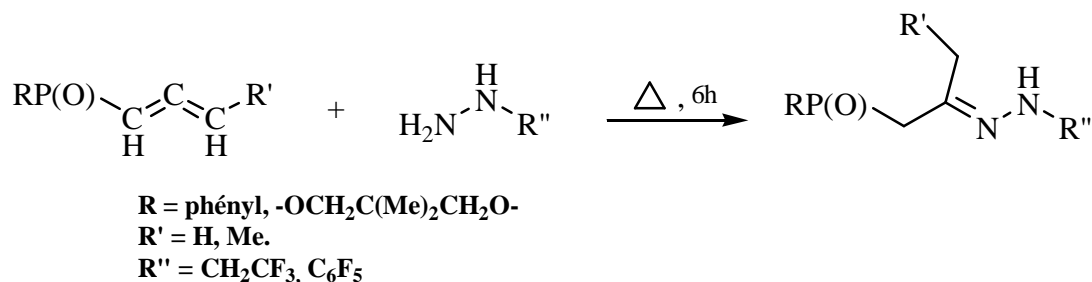


Schéma-34-

⁸⁸ L. Savani; L. Chiasserini; A. Gaeta; C. Pellerano, *Bio. Med. Chem.*, **2002**, 10, 2193.

⁸⁹ Z. Hassen; A. Ben Akacha; B. Hajjem, *J. Fluorine. Chem.*, **2003**, 121, 177.

La réaction des oléfines aliphatiques avec les hydrazines, en utilisant les gaz de synthèse (CO/H₂) et en présence du catalyseur Naphos (2,2'-bis(diphénylphosphinométhyl)-1,1'-binaphthyle), mènent directement aux hydrazones correspondantes avec de bons rendements et une haute régiosélectivité. Parmi les solvants testés (toluène, méthanol, tétrahydrofurane), le toluène a donné les meilleurs résultats (schéma 35).⁹⁰

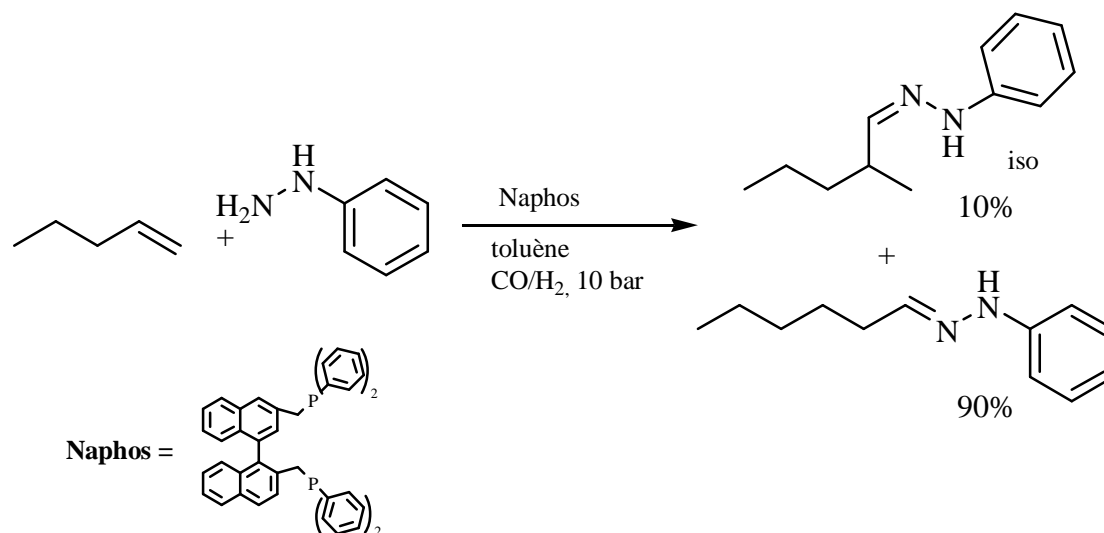


Schéma-35-

Les hydrazones dérivés de (R)-N-benzylephenyleglycinole ont été préparées aisément par une condensation entre l'hémicétale d'éthyle trifluoroacétaldéhyde et l'hydroxyhydrazine dans le toluène à reflux avec enlèvement azéotropique d'eau, la fermeture du cycle de l'hydroxyhydrazone se produit comme une réaction secondaire. Cette réaction indésirable peut être évitée sous des conditions neutres (schéma -36-).⁸²

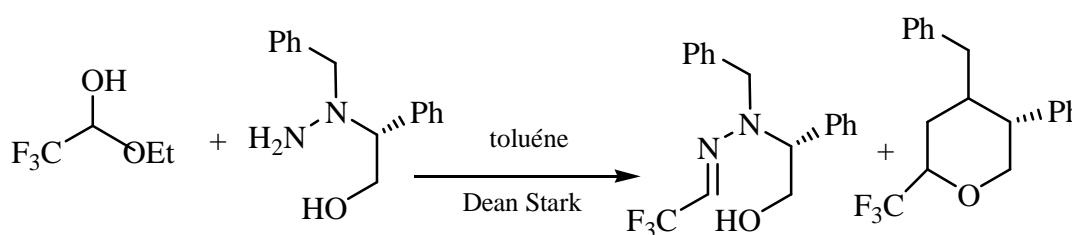


Schéma-36-

⁹⁰ A. Mobaligh; R. Jackstell; A. M. Seayad; H. Klein; M. Beller, *Tetra. Lett.*, **2004**, 45, 869.

Resultats et discussion

II.5 Résultats et discussion:

Dans ce deuxième chapitre, nous avons procédé à la préparation de quelques dérivés de l'hydrazonequinoxaline **4**, par la condensation de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline **3** avec différents aldéhydes et cétones (D-fructose) suivant une méthode relativement simple, ⁸⁸ selon la réaction représentée ci-dessous (schéma-**37**-), les produits obtenus ont été purifiés par recristallisation dans différents solvant ou par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane : 3/7). Nous avons remarqué que les hydrazones se dégradent en contact de l'air, l'hydrazone initiale sera totalement disparu et de nouveaux composés apparaissent sur les plaques CCM.

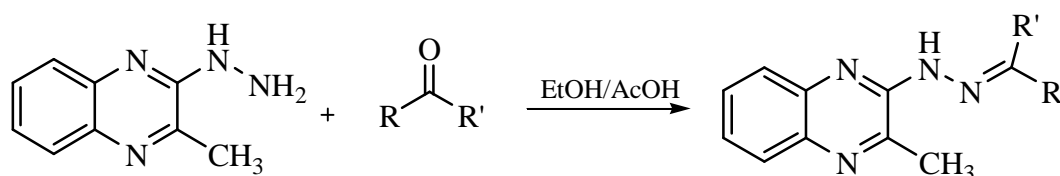


Schéma -37-

Les rendements et les propriétés physiques des hydrazones préparés sont rassemblés dans le **tableau 3**.

Tableau 3: Propriétés physiques des hydrazonoquinoxalines

Composés	R	R'	Rf	T.fus. (C°)	Rdt %*
4.a	Fur-2'-yl	H	0.48	132	86
4.b	N-méthylpyrol-2'-yl	H	0.45	100	59
4.c	2'-méthoxyphényl	H	0.45	159	75
4.d	4'-hydroxyphényl	H	0.44	120	60
4.e	3'-fluorophényl	H	0.66	115	47
4.f	2'-chloroquinol-3'-yl	H	0.51	190	79
4.g	fructose		0.65	179	80

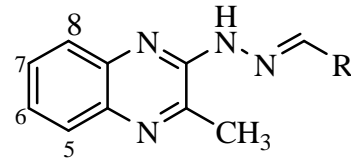
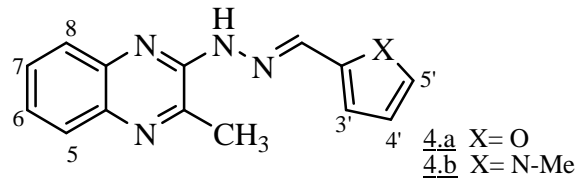
* Rendement en produit pur

Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques suivantes:

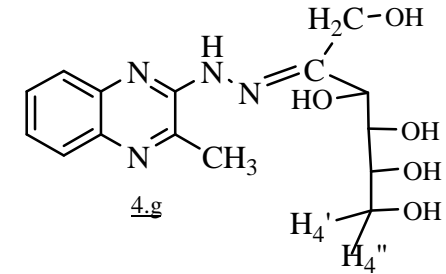
-Spectroscopie RMN ¹H:

Les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplages des différents protons et sont réunies dans le **tableau 4**.

Tableau 4: RMN ¹H des hydrazonequinoxalines



4.c R=2'-OMePh
4.d R=4'-OHPH
4.e R=3'-FPh
4.f R=2'-Clquinol-3'-yl



Comp.	NH	=CH	H ₈	H ₇	H ₆	H ₅	MeQ	R						
								H _{3'}	H _{4'}		H _{5'}	CH ₃ N		
4.a	9.70, large s 1H	8.40, s, 1H	7.63, d, 1H ³ J=7.8	7.31, t, 1H ³ J=7.6	7.17-7.06, m, 2H		2.56, s 3H	6.79, d, 1H <i>J</i> _{H3'H4'} =3.4	6.59, dd, 1H <i>J</i> _{H4'H3'} =3.4 <i>J</i> _{H4'H5'} =1.2		7.55, d, 1H <i>J</i> _{H5'H4'} =1.2	-		
4.b	9.17, large s 1H	8.54, s, 1H	7.62, d, 1H ³ J=7.7	7.32, t, 1H ³ J=6.8	7.13, t, 1H ³ J=7.3	6.95, d, 1H ³ J=7.4	2.56, s 3H	6.75, d, 1H <i>J</i> _{H3'H4'} =3.8	6.24, dd, 1H <i>J</i> _{H4'H3'} =3.8 <i>J</i> _{H4'H5'} =2.4		6.82, d, 1H <i>J</i> _{H5'H4'} =2.4	3.97, s, 3H		
4.c	9.47, large s 1H	9.04, s, 1H	8.10, d, 1H ³ J=7.9	7.45, t, 1H ³ J=7.9	7.34, t, 1H ³ J=7.6	7.65, d, 1H ³ J=8.0	2.59, s 3H	H _{3'}	H _{5'}	H _{4'}	H _{2'}	H _{6'}		
								7.05, d, 1H ³ J=8.0	7.16, t, 1H ³ J=7.6	7.05, t, 1H ³ J=7.2	3.92, s, 3H OMe	6.97, d, 1H ³ J=8.3		
4.d	3.48, large s 1H	9.24, s, 1H	8.22, dd, 1H ³ J=8.2 ⁴ J=1.2	7.72, ddd, 1H ³ J=8.2 ³ J=7.2 ⁴ J=1.3	7.56, ddd, 1H ³ J=8.0 ³ J=7.2 ⁴ J=1.2	7.89, dd, 1H ³ J=8.0 ⁴ J=1.3	2.86, s 3H	7.97, d, 2H ³ J=8.7		3.48, large s 1H, OH	6.98, d, 2H ³ J=8.7			
4.e	9.46, large s 1H	8.56, s, 1H	7.70, d, 1H ³ J=8.5	7.48-7.37, m, 2H		7.55, d, 1H ³ J=7.7	2.50, s 3H	-	7.19-7.11, m, 2H		7.60, d, 1H ³ J=7.9	7.23, d, 1H ³ J=7.4		
4.f	9.63, large s 1H	9.03, s, 1H	8.04, d, 1H ³ J=8.5	7.79, t, 1H ³ J=7.0	7.62, t, 1H ³ J=7.5	7.93, d, 1H ³ J=8.1	2.53, s 3H	H _{4'}	H _{8'}	H _{5'}	H _{6'}		H _{7'}	
								8.87, s, 1H	7.72, d, 1H ³ J=6.1	7.42-7.19, m, 3H				
4.g	10.99, large s 1H	-	7.76, d, 1H ³ J=7.1	7.38-7.34, m, 2H		7.52, d, 1H ³ J=8.6	2.51, s 3H	CH ₂ -OH	H _{1'}	H _{2'}	H _{3'}	H _{4'}	H _{4''}	OH
								5.81, m 2H	5.21-5.13, m 2H		4.71-4.59, m 2H		4.17, dd, 1H <i>J</i> _{H4''H3'} =6.2 <i>J</i> _{H4''H4'} =15.0	3.53, m 6H

L'analyse des spectres RMN du proton des produits obtenus, montre la disparition des protons caractéristiques de l'hydrazine correspondante, et l'apparition de deux nouveaux signaux caractéristiques du groupement hydrazone (les protons N-H et =CH).

Le proton N-H résonne dans l'intervalle 10.99-9.17 ppm sous forme d'un large singulet, et le proton =CH apparaît sous forme de singulet entre 9.24 et 8.40 ppm.

Les autres protons aromatiques du noyau quinoxaline résonnent entre 8.22 et 7.06 ppm, avec les même multiplicité de l'hydrazinoquinoxaline **3**, le groupement méthyle résonne sous forme d'un singulet à environ 2.50 ppm.

§ pour les composés **4.a** et **4.b** : on distingue sur les spectres l'apparition de trois nouveaux protons sont ceux du noyau furyl et pyrolyl, le proton H_{5'} résonne sous forme de doublet, à 7.55 ppm avec la constantes de couplage $J_{H5'H4'}=1.2$ Hz pour le composé **4.a** et à 6.82 ppm avec une constante de couplage $J_{H5'H4'}=2.4$ Hz pour le composé **4.b**. Le proton H_{3'} apparaît sous forme d'un doublet respectivement, à 6.79 ppm ($J_{H3'H4'}=3.4$ Hz) et à 6.75 ppm ($J_{H3'H4'}=3.8$ Hz), tandis que le proton H_{4'} apparaît sous forme d'un doublet dédoublé à 6.59 ppm avec des constantes de couplage $J_{H4'H3'}=3.4$ Hz et $J_{H4'H5'}=1.2$ Hz pour le noyau furyl et à 6.24 ppm avec une constante de couplage $J_{H4'H3'}=3.8$ Hz et $J_{H4'H5'}=2.4$ Hz pour le noyau pyrolyl.

§ pour les composés **4.c/4.d/4.e** : les protons du noyau aromatique lié au groupement hydrazone sont aisément distingué, ils apparaissent dans la zone du champ fort entre 7.97 et 6.98 ppm, dont la multiplicité varie d'un composé à l'autre.

§ pour le composé **4.f** : l'analyse du spectre RMN du proton de ce composé montre la présence du pic caractéristique du noyau quinoléine, qui est le proton H_{4'}, il apparaît sous forme d'un singulet à 8.87 ppm, le proton H_{8'} résonne sous forme d'un doublet à 7.72 ppm avec la constante de couplage de ${}^3J=6.1$ Hz suivi d'un multiplet de l'intégration 3H entre 7.84 et 7.70 ppm correspondant aux protons H_{5'}, H_{7'} et H_{6'}.

§ pour le composé **4.g** : le plus déblindé des proton du fructose est celui lié au premier groupement hydroxyle, qui résonne sous forme de multiplet à 5.81 ppm suivi de deux multiplets : l'un dans la zone [5.21-5.13] ppm attribuer aux deux proton H_{1'} et H_{2'} et l'autre entre 4.71-4.59 ppm correspondant aux proton H_{3'} et H_{4'}, le proton H_{4''} résonne sous forme d'un doublet dédoublé à 4.17 ppm avec les deux constante de couplage $J_{H4''H4'}=15$ Hz et $J_{H4''H3'}=6.2$ Hz, les quatre autre groupement hydroxyle apparaît sous forme de multiplet à 3.53 ppm.

-Spectroscopie RMN ¹³C:

Les valeurs des déplacements chimiques des différents protons sont réunies dans le **tableau 5**.

Tableau 5: RMN ¹³C des hydrazones

Comp.	= <u>CH</u>	<u>C</u> _{aroma}	Quino- <u>CH</u> ₃	O- <u>CH</u> ₃	N- <u>CH</u> ₃
4.a	144.9	157.8-111.8	21.2	-	-
4.b	148.7	158.1-109.2	21.1	-	36.4
4.c	132.9	158.1-111.2	21.2	55.4	-
4.d	132.0	156.1-118.1	21.1	-	-
4.e	147.0	165.0-113.5	21.3	-	-
4.f	147.0	158.0-127.0	21.3	-	-
4.g	-	152.4-102.4	21.1	-	-

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN ¹³C), on enregistre la présence d'un pic à champ faible entre 132.0 et 148.7 ppm correspondant au carbone du groupement hydrazone (HC=N), suivi par les carbones hybridés sp et sp² de la partie aromatique qui apparaissent entre 165.0 et 102.4 ppm.

Les carbones du groupement méthyle lié au noyau quinoxaline résonne entre 22.3 et 22.1 ppm. Le signal observé à 36.4 ppm pour le composé **4.b** est attribué au groupement méthyle, le groupement méthoxyle du composé **4.c** résonne à 55.4 ppm.

-Spectroscopie IR:

Tous les composés préparés présentent en spectroscopie IR, les deux bandes caractéristiques du groupement hydrazine, la première bande entre 1589 et 1608 cm⁻¹ correspondante à la fonction imine formé (N=CH) et la deuxième bande entre 3352 et 3443 cm⁻¹ correspond à la fonction amine (N-H), et une bande large caractéristique du groupement hydroxyle ν (cm⁻¹) OH= 3321 cm⁻¹ correspondante au composé **4.d**.

II.6 Conclusion :

Dans ce deuxième chapitre nous avons évoqué l'importance des hydrazones sur le plan commercial et médical ainsi que leur utilisation dans la synthèse asymétrique.

Nous avons aussi donné les principales méthodes de synthèse de ces composés et leurs utilisations comme intermédiaires dans la synthèse de produits naturels spécialement la synthèse des triazoles et des pyrazoles.

Les structures des produits obtenus ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ^1H , RMN ^{13}C et IR. Ces composés seront utilisés dans le troisième chapitre pour la préparation de nouveaux 1, 2,4- triazolequinoxalines.

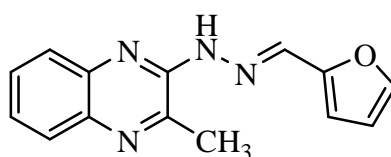
Partie expérimentale

II.7 Partie expérimentale :

Mode opératoire général :⁸⁹

Dans un bicol de 100 ml, on introduit 10 mmol. (1 éq.) de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline dans 30 ml d'éthanol sec, on additionne 10 mmol. (1eq.) des dérivés d'aldéhyde, et quelques gouttes de l'acide acétique le mélange réactionnel est maintenu à reflux et sous agitation magnétique jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). Le solide formé est filtré, séché à l'air libre.

II.7.1 -1-(furan-2'-ylméthylidène)-2-(3-méthylquinoxalin-2-yl) hydrazine:



4.a

0.20 g (10 mmol.) de l'hydrazinequinoxaline **3**, 0.095 g (10 mmol) de furaldéhyde dans 15 ml d'éthanol donne après purification sur colonne de gel de silice 0.25 g du composé **4.a** sous forme de poudre marron.

Rdt = 86%

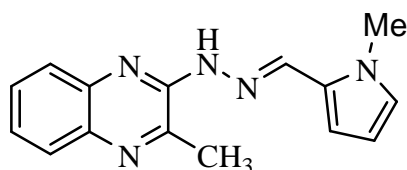
T.fus. = 132 °C.

R_f = 0.48 (éluant : acétate d'éthyle/heptane: 3/7).

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3415 (NH); 1589 (C=N).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 9.70 (NH, large s, 1H); 8.40 (=CH, s, 1H); 7.63 (H₈, d, J=7.8, 1H); 7.55 (H₅, d, J=1.2, 1H) ; 7.31 (H₇, t, J=7.6, 1H); 7.17-7.06 (H₅, H₆, m, 2H); 6.79 (H₃, d, J=3.4, 1H); 6.59 (H₄, dd, J=3.4, 1.2, 1H); 2.56 (CH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 157.8 (C); 152.7 (C); 150.4 (C); 146.5 (C); 144.9 (=CH); 133.1 (C); 129.3 (CH); 129.1 (CH); 128.3 (CH); 122.8 (CH); 114.7 (CH); 112.2 (CH); 111.8 (CH); 21.2 (CH₃).

II.7.2 -1-((1'-méthylpyrrol-2'-yl)méthylène)-2-(3-méthylquinoxalin-2-yl)hydrazine:**4.b**

Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.21 g (10 mmol.) de l'hydrazino quinoxaline **3** et 0.21 g (10 mmol.) du N-méthyl-2-pyrroldicarboxaldéhyde, on obtient après purification sur colonne de gel de silice, 0.20 g du composé **4.b** sous forme d'un solide jaune.

Rdt = 67 %

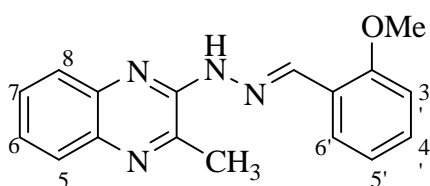
T.fus = 100 °C.

R_f = 0.45 (éluant : acétate d'éthyle/heptane: 3/7).

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3409 (NH); 1605 (C=N).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 9.17 (NH, large s, 1H); 8.54 (=CH, s, 1H); 7.62 (H₈, d, J=7.7, 1H); 7.32 (H₇, t, J=6.8, 1H); 7.13 (H₆, t, J=7.3, 1H); 6.95 (H₅, d, J=7.4, 1H); 6.82 (H_{5'}, d, J=2.4, 1H); 6.75 (H_{3'}, d, J=3.8, 1H); 6.24 (H_{4'}, dd, J=3.8, J=2.5, 1H); 3.97 (N-CH₃, s, 3H); 2.56 (CH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 158.1 (C); 148.7 (=CH); 145.6 (C); 132.9 (C); 133.1 (C); 129.0 (CH); 128.5 (C); 128.2 (CH); 122.4 (CH); 115.8 (CH); 113.6 (CH); 109.2 (CH); 108.9 (CH) 36.4 (N-CH₃); 21.2 (CH₃).

II.7.3 -1-(2'-méthoxybenzylidène)-2-(3-méthylquinoxalin-2-yl)hydrazine:**4.c**

A partir de 0.16 g (10 mmol.) de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline **3**, et 0.10 g (10 mmol.) d'*o*-méthoxybenzaldéhyde. On obtient après séparation sur colonne de gel de silice 0.15 g d'un solide jaunes. du composé **4.c**.

Rdt = 75 %

T.fus. = 159 °C.

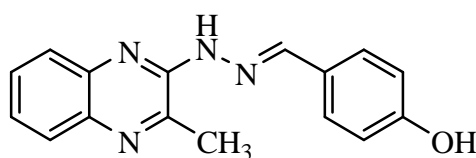
R_f = 0.45 (éluant : acétate d'éthyle/heptane: 3/7).

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3352 (NH); 1589 (C=N).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 9.47 (NH, large s, 1H); 9.04 (=CH, s, 1H); 8.10 (H₈, d, $J=7.9$, 1H); 7.65 (H₅, d, $J=8.0$, 1H); 7.45 (H₇, t, $J=7.9$, 1H); 7.34 (H₆, t, $J=7.6$, 1H); 7.16 (H_{5'}, t, $J=7.6$, 1H); 7.05 (H_{3'}, d, $J=8.0$, 1H); 7.05 (H_{4'}, t, $J=7.2$, 1H); 6.97 (H_{6'}, d, $J=8.3$, 1H); 3.92 (OCH₃, s, 3H); 2.59 (CH₃, s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 158.1 (C); 132.9 (=CH); 132.1-111.2 (C_{aroma}); 55.4 (OCH₃); 21.2 (CH₃).

II.7.4 -1-(4'-hydroxybenzylidene)-2-(3-méthylquinoxalin-2-yl)hydrazine:



4.d

0.30 g (10 mmol.) de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline **3**, et 0.18 g (10 mmol.) de *p*-hydroxybenzaldéhyde, donnent après recristallisation dans l'acide acétique, 0.26 g du composé **4.d** sous forme de cristaux jaune.

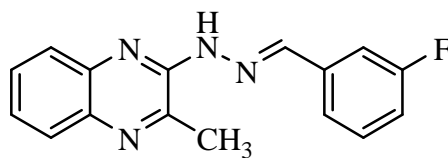
Rdt = 60 %

T.fus = 120 °C.

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3413 (NH); 3321 (OH); 1608 (C=N).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 9.24 (=CH, s, 1H); 8.22 (H₈, dd, $J=8.2$, $J=1.2$, 1H); 7.97 (H_{3'}, H_{5'}, d, $J=8.7$, 2H); 7.89 (H₅, dd, $J=8.0$, 1.3, 1H); 7.72 (H₇, ddd, $J=8.2$, $J=7.2$, $J=1.3$, 1H); 7.56 (H₆, ddd, $J=8.0$, 7.2, 1.2, 1H); 6.98 (H_{2'}, H_{6'}, d, $J=8.7$, 2H); 3.48 (NH, OH, large s, 2H); 2.86 (CH₃, s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 156.1 (C); 135.2 (C); 132.0 (=CH); 131.5 (C); 131.2 (2 CH); 129.3 (CH); 128.6 (CH); 128.1(CH); 126.4 (C); 124.4 (C); 123.0 (2 CH); 118.1 (CH); 116.0 (2 CH); 21.1 (CH₃).

II.7.5 -1-(3'-fluorobenzylidène)-2-(3-méthylquinoxalin-2-yl)hydrazine:**4.e**

0.15 g de cristaux de couleur jaune **4.e** sont obtenus après recristallisation dans le dioxane, à partir de 0.20 g (10 mmol.) de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline **3**, et 0.12 g (10 mmol.) de *m*-fluorobenzaldéhyde.

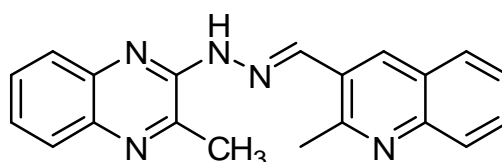
Rdt = 47 %

T.fus. = 115 °C.

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3418 (NH); 1597 (C=N).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 9.46 (NH, large s, 1H); 8.56 (=CH, s, 1H); 7.70 (H₈, d, $J=8.5$, 1H); 7.62 (H₂, d, $J=9.7$, 1H); 7.55 (H₅, d, $J=7.7$, 1H); 7.48-7.37 (H₆, H₇, m, 2H); 7.23 (H₆, d, $J=7.4$, 1H); 7.19-7.11 (H₄, H₅, m, 2H); 2.50 (CH₃, s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 163.0 (C₃, d, $J_{CF}=246$); 161.3.-118.5 (C_{Aroma}); 147.0 (=CH); 136.9 (C₁, d, $J_{CF}=8.0$); 130.3 (C₅, d, $J_{CF}=8.1$); 129.3-114.3 (CH_{Quinox}); 117.4 (C₂, d, $J_{CF}=21.8$); 113.5 (C₄, d, $J_{CF}=22.0$); 21.3 (CH₃).

II.7.6 -1-((2'-chloroquinolin-3'-yl) méthylène)-2-(3-méthylquinoxalin-2-yl)hydrazine:**4.f**

À partir de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline (0.16 g, 10 mmol.), et de 2-chloro-3-formylquinoléine (0.15 g, 10 mmol.), on obtient après recristallisation dans l'éthanol 0.26 g de solide rouge **4.f**.

Rdt = 79 %

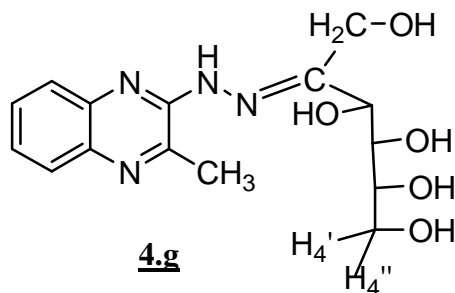
T.fus. = 190°C.

IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3417 (NH); 1608 (C=N).

RMN ^1H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 9.63 (NH, s, 1H); 9.03 (=CH, s, 1H); 8.87 (H_{4'}, s, 1H); 8.04 (H₈, d, $J=8.5$, 1H); 7.93 (H₅, d, $J=8.1$, 1H); 7.79 (H₇, t, $J=7.0$, 1H); 7.72 (H_{8'}, d, $J=6.1$, 1H); 7.62 (H₆, d, $J=7.5$, 1H); 7.42-7.19 (H_{5'}, H_{6'}, H_{7'}, m, 3H); 2.53 (CH₃, s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl₃, δ ppm): 158 (C); 147.0 (=CH); 136.1-125.0 (C_{aroma}); 21.3 (CH₃).

II.7.7 -condensation avec le D-Fructose :



On part de 0.17 g (10 mmol) de 2-hydrasino-3-méthylquinoxaline **3**, 0.19 g (10.5 mmol) du fructose, on obtient 0.27 g de cristaux marron après recristallisé dans le butanol-1 du composé **4.g**.

Rdt = 80 %

T.fus. = 179°C.

IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3443 (NH); 1603 (C=N).

RMN ^1H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 10.99 (NH, s, 1H); 7.76 (H₈, d, $J=7.1$, 1H); 7.52 (H₅, d, $J=8.6$, 1H), 7.38-7.34 (H₇, H₆, m, 2H); 5.81 (CH₂-OH, m, 2H); 5.21-5.13 (H_{1'}, H_{2'}, m, 2H); 4.71-4.59 (H_{3'}, H_{4'}, m, 2H); 4.17 (H_{4''}, dd, $J=15$, $J=6.2$, 1H); 3.53 (OH, m, 4H); 2.51 (CH₃, s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl₃, δ ppm): 152.4.-102.4 (C_{aroma}); 82.2-55.3 (CH-OH); 21.1 (CH₃).

CHAPITRE III

Réactivité Des Hydrazones
Synthèse de Nouveaux Dérivés
De 1,2,4 Triazole
et
De Pyrazole

III.1 Introduction:

Les hétérocycles polyfonctionnels sont des structures importantes sur les plans synthétique et commercial.

Les 1,2,4 triazoles et les pyrazoles sont des hétérocycles à cinq chaînons, ils constituent une classe de composés particulièrement utiles en synthèse organique et certains d'entre eux ont prouvé leurs efficacité aussi bien dans le domaine pharmaceutique que médicale. Les triazoles sont généralement utilisés comme des inhibiteurs,⁹¹ des antagonistes,⁹² et possèdent un effet cytotoxique sur les cellules cancéreuses⁹³... Les pyrazoles possèdent également une activité anticancéreuse et antibactérienne.⁹⁴

Dans ce chapitre on exposera les données bibliographiques les plus intéressantes concernant ces composés, ainsi que les différentes méthodes de synthèse utilisées pour la préparation de nouveaux dérivés 1,2,4 triazoles et des pyrazoles originaux. Les résultats obtenus auxquels nous sommes parvenus et les différents commentaires seront également présentés.

⁹¹ L. Navidpour; H. Shafaroodi; K. Abdi; M. Amin; M. H. Ghahreman; A. R. Dehpour; A. Shafiee, *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *14*, 2507.

⁹² A. Kakefuda; T. Suzuki; T. Tobe; A. Tahara; S. Sakamoto; S. I. Tsukamoto, *Bio. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 1905.

⁹³ X. Ouyang; X. Chen; E. L. Piatnitski; A. S. Kiselyov; Hai-Ying He; Y. Mao; V. Pattaropong; Y. Yu; K. H. Kim; J. Kincaid; L. Smith; W. C. Wong; S. P. Lee; D. L. Milligan; A. Malikzay; J. Fleming; J. Gerlak; D. Deev; J. F. Doody; H. H. Chiang; S. N. Patel; Y. Wang; R. L. Rolser; P. Kussie; M. Labelle; M. C. Tuma, *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 5154.

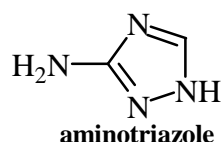
⁹⁴ T. Nagametsu; T. Fujita; K. Endo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2000**, *1*, 33.

III.2 Intérêts biologiques des 1, 2, 4 triazoles et des pyrazole:

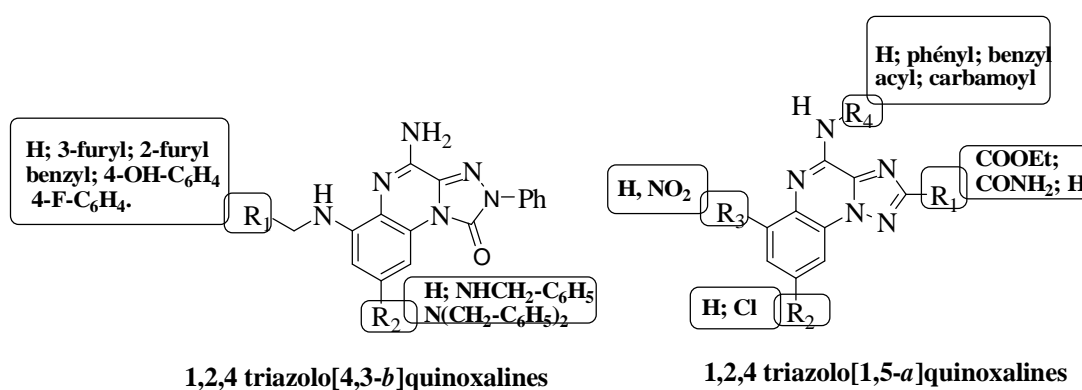
III.2.1 Intérêts biologiques des 1, 2, 4 triazoles:

Un grand nombre de composés hétérocycliques contenant le noyau 1,2,4 triazole sont associés à des propriétés pharmacologiques diverses, telles que l'activité anti-inflammatoire, fongicide, antimicrobienne et antivirale, antitumorale, aussi bien que les anticonvulsants et les antidépresseurs.

L'aminotriazole (3-amino-1H-1,2,4-triazole) est un herbicide, un défoliant et un régulateur de croissance des plantes, il est surtout utilisé pour détruire le chiendent et les autres plantes vivaces à racines profondes.⁹⁵



La littérature indique l'importance biologique des 1,2,4 triazoloquinoxalines comme des antagonistes des récepteurs de l'adénosine. Ainsi les 1,2,4 triazolo[4,3-*a*]quinoxalines ont été désigné comme des antagonistes des récepteurs de l'adénosine A₁ et A_{2a} du bovin, et l'adénosine humain hA₃.^{96, 97} Tandis que les 1,2,4 triazolo[1,5-*a*]quinoxalines sont considérés comme des antagonistes du récepteur d'adénosine A₁.⁹⁸



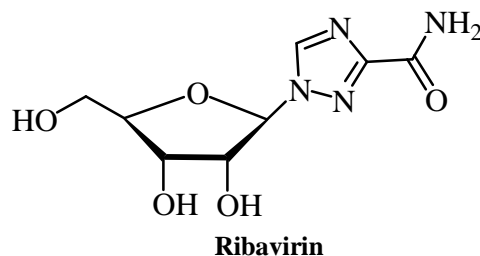
⁹⁵ J. Pribyl; F. Herzel; G. Schmidt, *Anal. Chem.*, **1978**, 289, 81.

⁹⁶ V. Colotta; D. Catarzi; F. Varano; G. Filacchioni; C. Martini; L. Trincavellib; A. Lucacchinib, *Bio. Med. Chem.*, **2003**, 11, 3541.

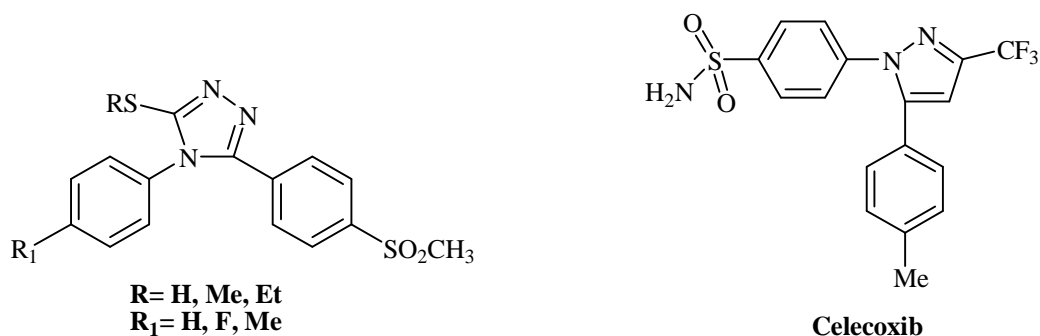
⁹⁷ V. Colotta; D. Catarzi; F. Varano; G. Filacchioni; C. Martini; L. Trincavellib; A. Lucacchinib, *Bio. Med. Chem.*, **2003**, 11, 5509.

⁹⁸ V. Colotta; D. Catarzi; F. Varano; G. Filacchioni; C. Martini; L. Trincavellib; A. Lucacchinib, *IL FARMACO*, **2004**, 59, 71.

Le **Ribavirin** est un agent antiviral constitué d'une molécule de 3-amidotriazole et d'une N-glycoside de ribose,^{99, 100} il est actif contre les infections virales des *adénovirus* et *rétrovirus*.^{101, 102} Il est aussi utilisé dans le traitement de grippe, et les virus responsables des fièvres hémorragiques avec syndrome rénal comme l'*Hantavirus* et le virus *Lassa*.¹⁰³



Un nouvelle série de 4,5-diaryl-4*H*-[1,2,4]triazoles a été évaluée en tant qu'inhibiteurs du *cyclooxygenase-2* (Cox-2). Ces composés ont montré une bonne activité anti-inflammatoire *in vivo* comparé au Celecoxib (drogue de référence) dans une analyse carraghénane induite d'oedème de patte de rat.⁹¹



Un nouveau triazole contenant plusieurs noyaux chimiques a été synthétisé. Les expériences ont démontré que ce dérivé est actif contre la polymérisation de tubulin et peut causer l'arrestation du cycle cellulaire dans les cellules cancéreuses de types A431.⁹³

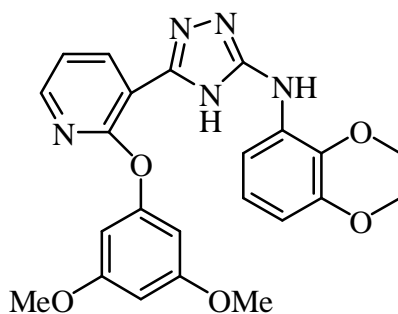
⁹⁹ J. T. Witkowski; R. K. Robins; G. P. Khare; R. W. Sidwell; L. N. Simon, *J. Med. Chem.*, **1972**, *15*, 1150.

¹⁰⁰ N. B. Hanna; S. D. Domitrijevich; S. B. Larson; R. K. Robins; G. R. Revankan, *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *25*, 1857.

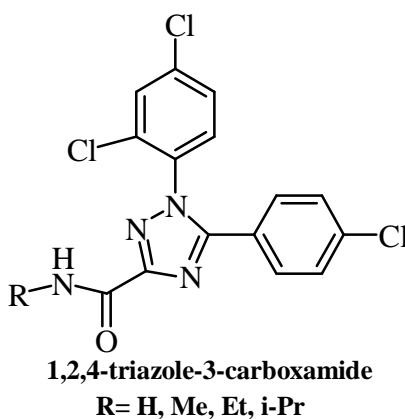
¹⁰¹ J. T. Witkowski; R. K. Robins; G. P. Khare; R. W. Sidwell, *J. Med. Chem.*, **1973**, *16*, 935.

¹⁰² B. E. Gilbert; V. Knight, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1986**, *30*, 201.

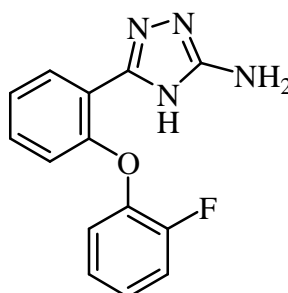
¹⁰³ B. Gabrielsen; M. J. Phelan; L. B. Rosa; C. See; J. W. Huggins; D. F. Kefauver; T. P. Monath; M. A. Ussery; G. N. Chmurny; E. M. Schubert; K. Upadhyay; R. W. Sidwell; G. D. Kini; R. K. Robins, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 3231.



Une série de 1,2,4-triazole-3-carboxamide a été préparée, ces composés ont présenté des propriétés antagoniste de cannabiroide significatif par différent analyse fonctionnelle dans le vas de souris.¹⁰⁴



De nouveaux 2-substitué-5-[2-(2-fluorophénoxy)phényl]-1,3,4-oxadiazoles ont été synthétisée et examinée pour leurs activités anticonvulsantes. Le composé 3-amino-5-(2'-(2''-fluorophénoxy)phényl)1,2,4-triazole) a montré une activité considérable d'anticonvulsant .¹⁰⁵

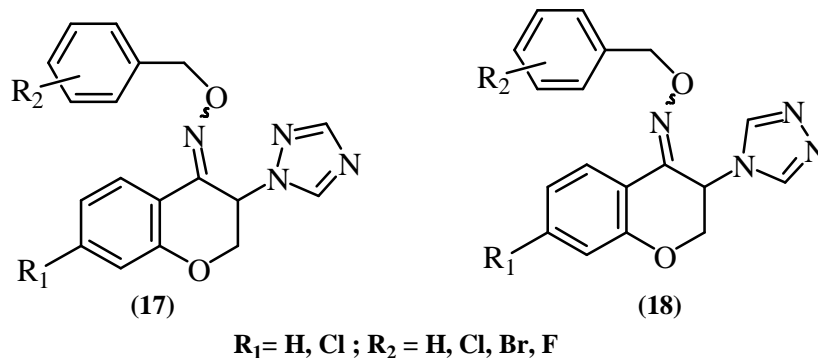


3-amino-5-(2'-(2''-Fluorophénoxy)phényl)-4H-1,2,4-triazole

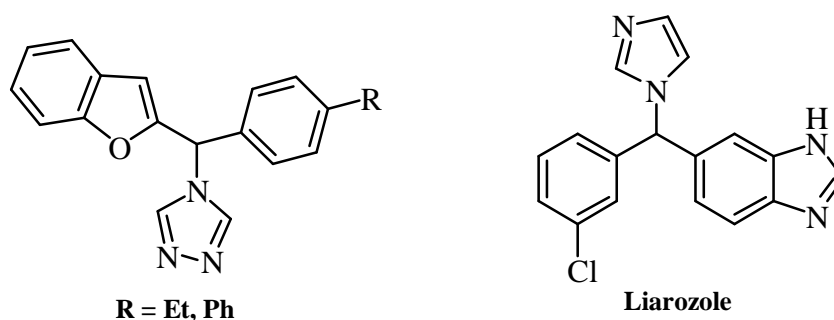
¹⁰⁴ N. Jagerovic, L. H. Folgado, I. Alkorta, P. Goya, M. I. Martín, M. T. Dannert, Á. Alsasua, J. Frigola, M. R. Cuberes, A. Dordal, J. Holenz, *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, *41*, 114.

¹⁰⁵ A. Almasirad, S. A. Tabatabai, M. Faizi, A. Kebriaeezadeh, N. Mehrabi, A. Dalvandi, A. Shafiee, *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 6057.

Les 1,2,4-triazolylchromanones ont été examinés pour leur activité antifongique *in vitro*. Plusieurs de ces dérivés (17, 18) montrent une activité élevée contre des bactéries de types: *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus niger* et *Microsporium gypseum*.¹⁰⁶



De nouveaux dérivés de triazoles ont été préparés et évalué pour leur activité inhibitrice contre *CYP2A1*, l'analyse est basée sur l'emploi d'une cellule *MCF-7*. Deux dérivés ont montré une activité inhibitrice avec une concentration de IC₅₀ 4,5 μ M comparable a l'inhibiteur liarozole.¹⁰⁷

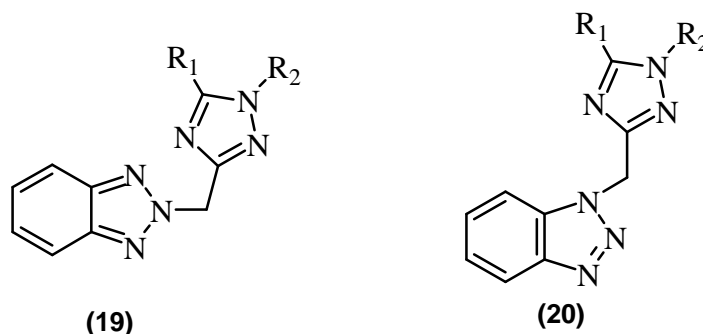


Les triazoles ont été aussi utilisés comme des agents anticancéreux, les dérivés (19) et (20) ont montré une activité remarquable contre la leucémie (cellule de type CCRF-CEM et RPMI-8226), et contre le cancer du poumon.¹⁰⁸

¹⁰⁶ S. Emami, M. Falahati, A. Banifatemi, M. Amanlou, A. Shafiee, *Bio. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 5881.

¹⁰⁷ S. Pautus, S. W. Yee, M. Jayne, M. P. Coogan, C. Simons, *Bio. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 3643.

¹⁰⁸ Y. A. Al-Soud, N. A. Al-Masoudi, A. S. Ferwanah, *Bio. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 1701.

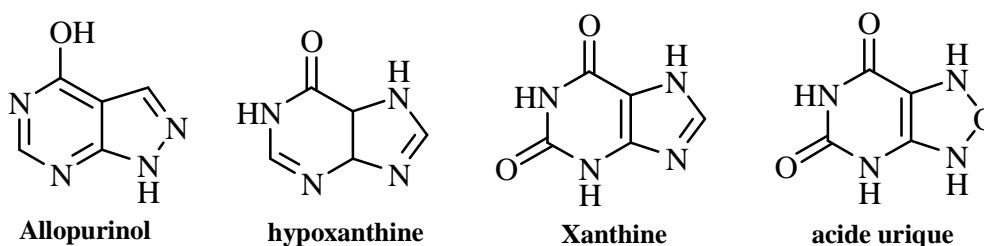


$R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Me}$, Et or $R_1 = R_2 = (\text{CH}_2)_4, (\text{CH}_2)_5$

III.2.2 Intérêts biologiques des pyrazoles:

Les dérivés de pyrazole ont un large éventail des activités biologiques en tant qu'anti-inflammatoire,¹⁰⁹ antidépresseur,¹¹⁰ contre le rhumatisme articulaire,¹¹¹ antibactérienne,¹¹² anticonvulsant¹¹³ et leur utilisation comme herbicides,¹¹⁴ fongicides,¹¹⁵ pesticides,¹¹⁶ insecticides¹¹⁰ et colorants.¹¹⁷

Les pyrazoles se trouvent dans la structure de plusieurs molécules biologiquement actives comme l'Allopurinol qui est utilisé dans le traitement de maladies liées aux articulations comme la goutte, l'Allopurinol inhibe l'enzyme *Xanthine oxydase* (XO) qui transforme l'Hypo xanthine et la Xanthine en acide urique, il possède également une activité anticancéreuse et antibactérienne.⁹⁴



¹⁰⁹ H. J. Roth; A. Liemann, <<Pharmaceutical Chemistry>>, Ed 2, Vol. 1, **1988**, p.213.

¹¹⁰ D. M. Bailey; P. E. Hansen; A. G. Hlavac; E. R. Baizman; J. Pearl; A. F. Defelice; M. E. Feigenson, *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 256.

¹¹¹ F. H. H. Leenen; D. L. Smith; W. P. Unger, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1988**, 26, 481.

¹¹² R. N. Mahajan; F. H. Havaladar; P. S. Fernandes, *J. Indian Chem. Soc.*, **1991**, 68, 245.

¹¹³ F. Lepage; B. Hubiot, *Eur. Pat. Appl. EP.*, 459, 887; [*Chem. Abstr.*, **1992**, 116, 128914].

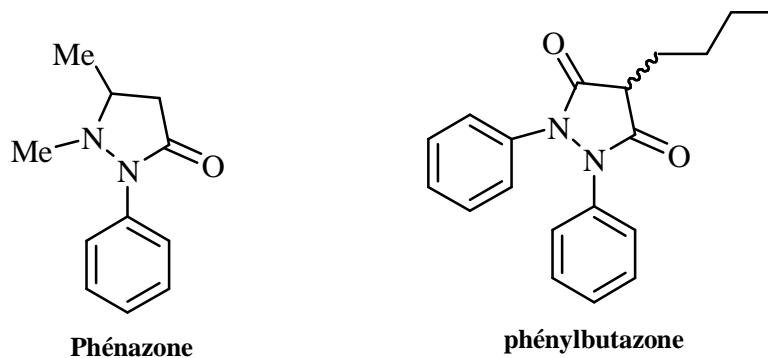
¹¹⁴ G. A. Dutra; B. C. Hamper; D. A. Mischke; K. Moedritzer; M. D. Rogers, *PCT Int. Appl.*, WO 8206, 962; [*Chem. Abstr.*, **1992**, 117, 69859].

¹¹⁵ B. Natsume; N. Kyomura; K. Kikutake; T. Fukuch, *Eur. Pat. Appl. EP.*, 462, 573; [*Chem. Abstr.*, **1992**, 116, 128-916].

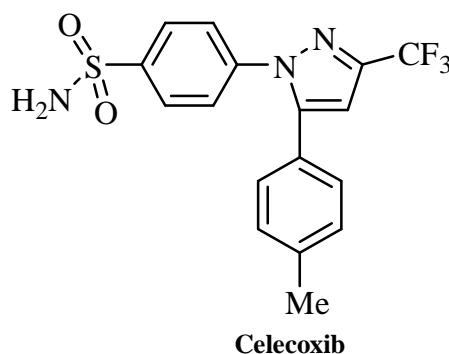
¹¹⁶ M. Londershausen, *Pestic. Sci.*, **1996**, 48, 269.

¹¹⁷ M. Windholz, <<The Merck Index>>, 9th Ed.; Merck and Co., Rahway: New Jersey, **1976**, p.8851.

Les pyrazolynones et pyrazolidine-3,5-diones sont des dérivés largement utilisés dans le domaine pharmaceutique. La Phénazone, par exemple, est un antipyrétique utilisé dans le traitement de rhumatismes et contre la fièvre, alors que la Phénylbutazone est un agent antiphlogistique utilisée contre les maladies inflammatoires.¹⁰⁹



Parmi les inhibiteurs COX-2 déjà lancés sur le marché le **Celecoxib** occupe une position unique en tant qu'agent anti-inflammatoire efficace.¹¹⁸



D'une autre part, beaucoup d'attention a été focalisée vers les pyrazoles comme antimicrobiennes,^{119, 120} agents antivirale¹²¹ et anticancéreux,¹²² après la découverte de **Pyrazofurin**. Cet antibiotique qui possède une activité antimicrobienne et antivirale en plus d'être actif contre plusieurs variétés de cellule tumorale.¹²³

¹¹⁸ A. Palomer; F. Cabre; J. Pascual; J. Campos; M. A. Trujillo; A. Entrena; M. A. Callo; L. Garcia; D. Mauleon; A. Espinosa, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 1402.

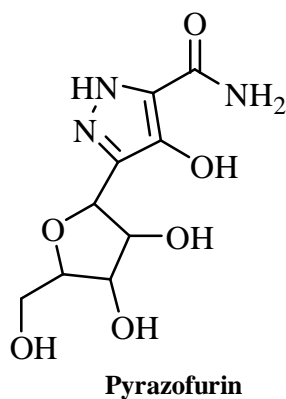
¹¹⁹ S.G. Kucukguzel; S. Rollas; H. Erdeniz; M. Kiraz; A. C. Ekinici; A. Vidin, *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 761.

¹²⁰ M. J. Genin; D. A. Allwine; D. J. Anderson; M. R. Barbachyn; R. Michael; D. E. Emmert; S. A. Garmon; D. R. Graber; K. C. Grega; J. B. Hester; D. K. Hutchinson; J. Morris; R. J. Reischer; J. Robert; C. W. Ford; G. E. Zurenko; E. Gray; J. C. Hamel; R. D. Schaadt; D. Ronda; D. Stapert; B. H. Yagi, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 953.

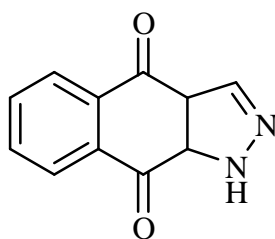
¹²¹ M. J. Genin; C. Biles; B. J. Keiser; S. M. Poppe; S. M. Swaney; W. G. Tarpley; Y. Yagi; D. L. Romero, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 1034.

¹²² G. Daidone; B. Maggio; S. Plescia; D. Raffa; C. Musiu; C. Milia; G. Perra; M. E. Marongiu, *Eur. J. Med. Chem.*, **1998**, *33*, 375.

¹²³ R. N. Comber; R. J. Gray; J. A. Secrist, *Carbohydrate Research*, **1991**, *216*, 441.



Le composé ci dessous a montré une activité antifongique significative *in vitro*, contre *C. albicans* et *C. neoformans*. Ainsi qu'une activité antibactérienne marquée contre *K. pneumoniae* et *Eschirichia coli*. Plusieurs recherches sont entretenues sur ce produit et tous ses dérivés.¹²⁴



1H-benzof[7]indazole-4,9-(3aH, 9aH)-dione

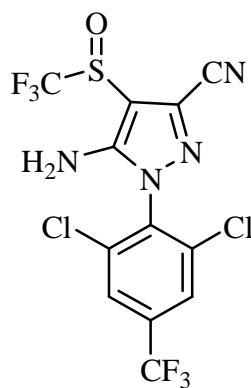
Le **Fipronil** est un insecticide très actif,¹²⁵ qui vise le récepteur de l'acide aminobutyrique (GABA), il est employé comme pesticide sur des parasites d'une grande variété de récolte vivrière.¹²⁶ Dans des applications non agricoles, le Fipronil est employé pour contrôler les parasites vétérinaires.¹²⁷ Des inquiétudes pour des effets secondaires du Fipronil sur la santé publique ont été soulevées en raison d'éventail utilisations de ce pesticide.

¹²⁴ V. K. Tandon; D. B. Yadav; A. K. Chaturvedib; P. K. Shukla, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 3288.

¹²⁵ L. M. Cole; R. A. Nicholson; J. E. Casida, *Pestic. Biochem. Physiol.*, **1993**, 46, 47.

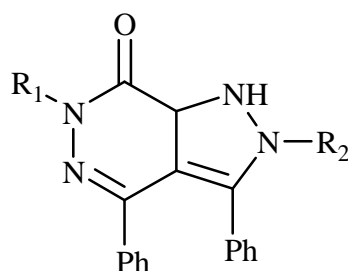
¹²⁶ A. M. Hosie; H. A. Baylis; S. D. Buckingham; D. B. Sattelle, *Br. J. Pharmacol.*, **1995**, 115, 909.

¹²⁷ M. E. Scharf; B. D. Siegfried, *Arch. Insect. Biochem.*, **1999**, 40, 150.



Fipronil

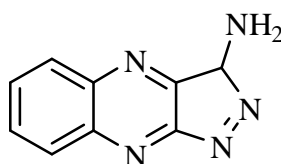
Plusieurs nouveaux dérivés de la pyrazolo[3,4-d]pyridazine ont été préparés, ces composés ont été examinés pour leurs activités antimicrobiennes contre les bactéries et les mycètes a gram négatif et a gram positif. Les composés (**21**) et (**22**) ont montré une activité sélective et efficace contre deux bactéries gram positif (*cierge* atcc 7064 de *B.*, et *s.doré* Atcc 6538), et une bactérie à gram négatif (*putida* atcc 12633 de *P.*).¹²⁸



(**21**): $R_1 = C_6H_3Cl_2(2,5)$; $R_2 = \text{Pyr.}$

(**22**): $R_1 = C_6H_2Cl_3(2,4,6)$; $R_2 = CH_3.$

A la recherche des inhibiteurs pour le **CDK** (*cyclin-dependent kinase*) et **GSK-3** (*glycogen synthase kinase-3*), de nouveaux pyrazolo[3,4-*b*]quinoxalines ont été 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.³¹

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

¹²⁸ E. Akbas; I. Berber, *Euro. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 401.

III.3.1 Méthodes de synthèse des 1, 2, 4-triazoles et des pyrazoles:

III.3.1 Méthodes de synthèses des 1, 2, 4 triazoles:

La synthèse du noyau triazolique par transformation des autres noyaux hétérocycliques a été parmi les méthodes de synthèse la plus utilisée par les chimistes, dans ce qui suit on citera les méthodes les plus connues. La conversion de l'hétérocycle implique la substitution d'un hétéro atome (X) par l'atome de l'azote, dans un cycle à cinq chaînons.

Le processus implique habituellement l'ouverture de l'hétérocycle suivie par fermeture du cycle (schéma-38-).

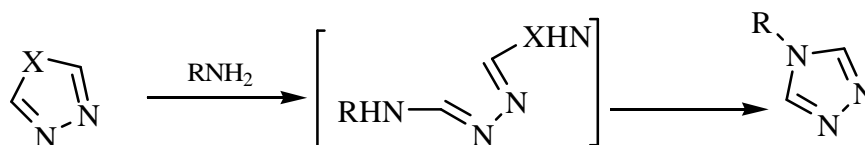
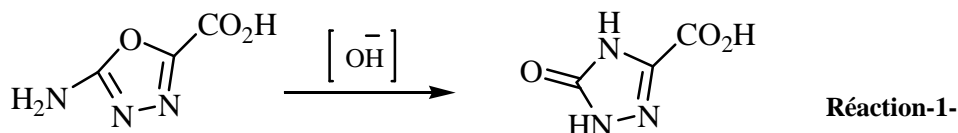
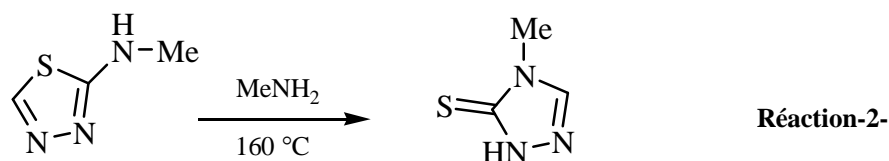


Schéma-38-

La synthèse de J. Geordeler et J. Galinke¹²⁹ a été la plus connue (réaction-1-), d'autres synthèses reposant sur le même principe ont été rapportées. On citera, par exemple, la synthèse de J. Browne et coll.¹³⁰ (réaction-2-), la synthèse de A. Lazaris et coll.¹³¹ (réaction-3-), la synthèse de V. Frenna et coll.¹³² (réaction-4-).



Réaction-1-



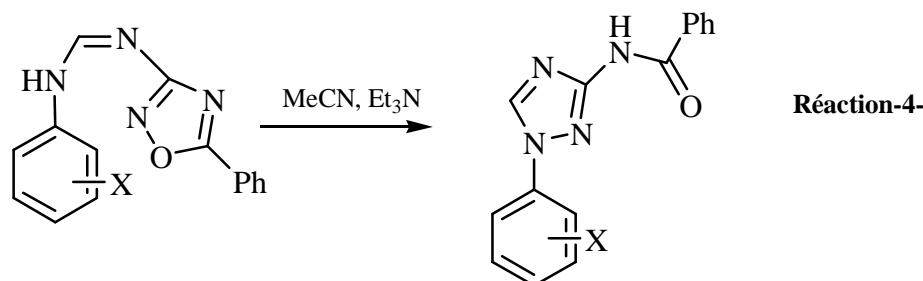
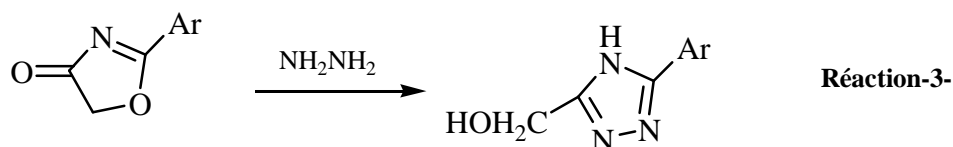
Réaction-2-

¹²⁹ J. Geordeler; J. Galinke, *Chem. Ber.*, **1957**, 90, 202.

¹³⁰ E. J. Browne; E. E. Nunn; J. B. Polya, *J. Chem. Soc.*, **1970**, 1515.

¹³¹ A. Ya Lazaris; S. M. Shmuilovich; E. N. Egorochkin, *Khim. Geterostikl. Seodin.*, **1973**, 1345.

¹³² V. Frenna; G. Macaluso; N. Vivona; D. Spinelli; G. Vonsiglio. E. Mezzina, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 7315.



Le thiosemicarbazone réagit avec S_2Cl_2 à une température de $115\text{ }^\circ\text{C}$ pour donner le thiazoline-5-thione avec de bons rendements (schém-39-).¹³³

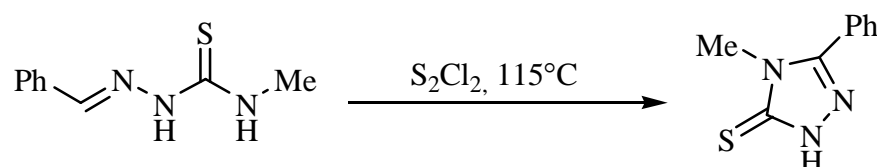


Schéma-39-

La méthode la plus utilisée pour la préparation des 1,2,4 triazoloquinoxalines est la réaction de condensation entre les dérivés de la 2-hydrazinoquinoxaline et les dérivés de l'orthoacétate de triéthyl. Ainsi plusieurs 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinoxalines sont préparés par ce processus (schéma 40).¹³⁴ Cette méthode a été utilisée par B. K. Trivedi et R. F. Bruns¹³⁵ pour la préparation des dérivés de trifluorométhyl-1,2,4-triazoloquinoxaline, elle consiste à faire réagir l'hydrazinoquinoxaline avec l'acide trifluorcétique (schéma 41).

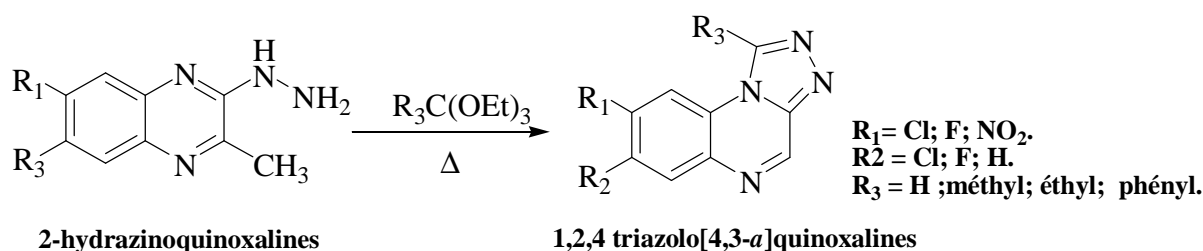


Schéma-40

¹³³ R. Milcent; T. H. Ngugen, *J. Heterocycl. Chem.*, **1986**, 23, 881.

¹³⁴ L. A. Mcquaid; E. C. R. Smith; K. K. South; C. H. Mitch; D. D. Schoepp; R. A. True; D. O. Calligaro; P. J. O'Malley. D. Lodge; P. L. Ornstein, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 3319.

¹³⁵ B. K. Trivedi; R. F. Bruns, *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 1011.

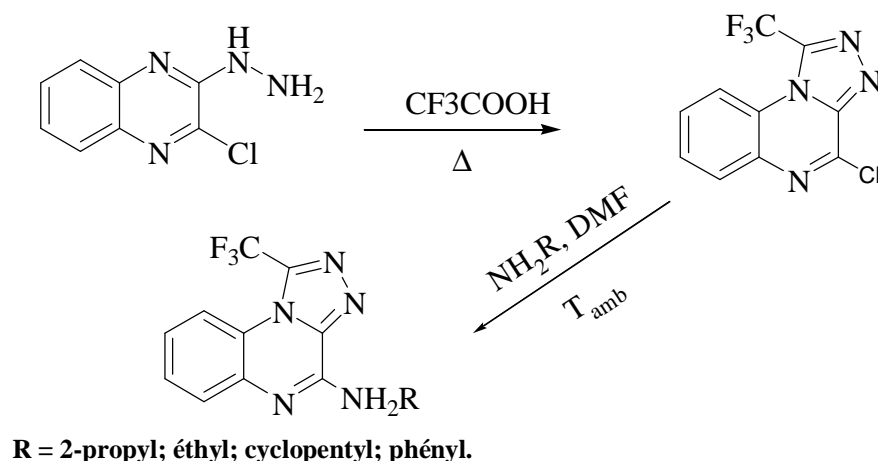


Schéma-41-

Les arylhydrazones réagissent avec l'isocyanate de potassium dans l'acide acétique pour donner les 5,5-disubstitués triazolines.¹³⁶ Le α -(aryloxy)alkylisocyanate, préparée par l'oxydation du triazolidine avec le permanganate de potassium (KMnO_4), subit une réaction de cyclisation en présence de le fluoroborate (HBF_4) pour produire Le fluoroborate triazolium.¹³⁷ L'adduit résultant subissent un réarrangement par addition de l'acétonitrile pour donner les triazolone correspondant avec de bons rendements (schém-42-).¹³⁸

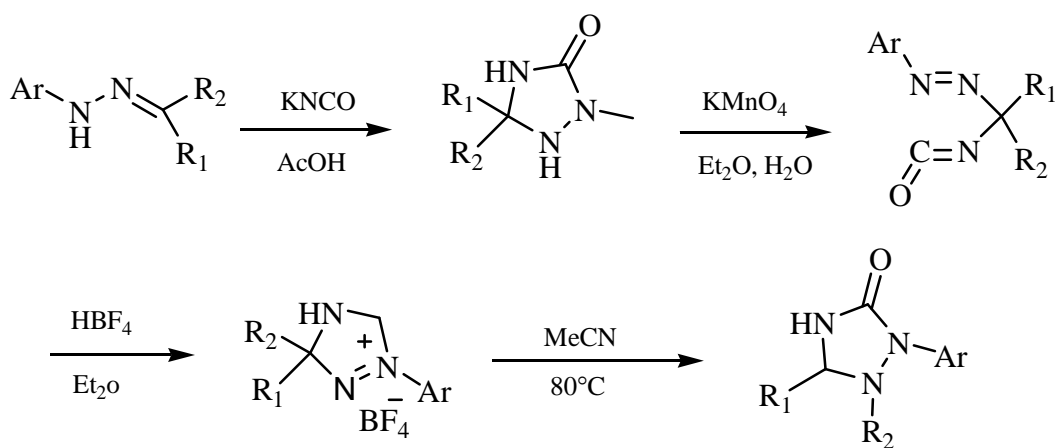


Schéma-42-

¹³⁶ H. Gstach; P. Seil, *Synthesis*, **1990**, 803.

¹³⁷ H. Gstach; P. Seil, *Synthesis*, **1990**, 808.

¹³⁸ H. Gstach; P. Seil, *Synthesis*, **1990**, 1048.

El-Gazzar et coll.⁸³ ont utilisé les arylhydrazones pour préparer les dérivés des thienotriazolopyrimidinones, ils ont traité les hydrazones avec un excès de brome et de l'acide acétique.

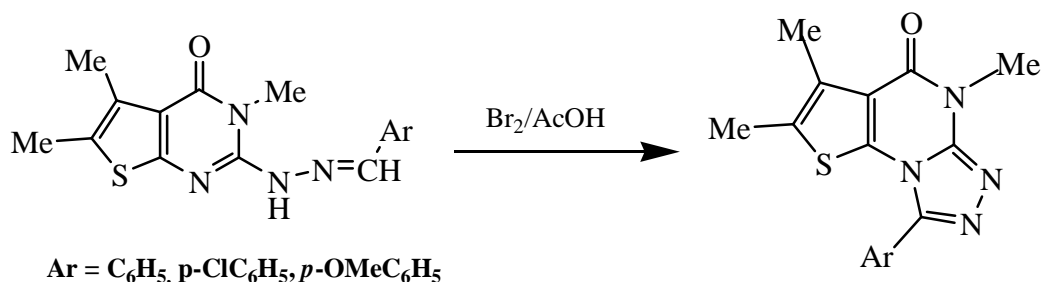


Schéma-43-

Le 6-Benzyl-3-(arylméthylidenehydrazino)-as-triazin-4*H*-ones subit la cyclisation régioselective s'il est traité avec du brome et d'acide acétique contenant l'acétate de sodium (schéma-44-) ou avec du chlorure ferrique en chauffant à reflux dans l'éthanol (schéma-45-). Pour donner le s-triazolo[4,3-*b*]-as-triazin-7(8*H*)-ones respectif avec de bons rendements.¹³⁹

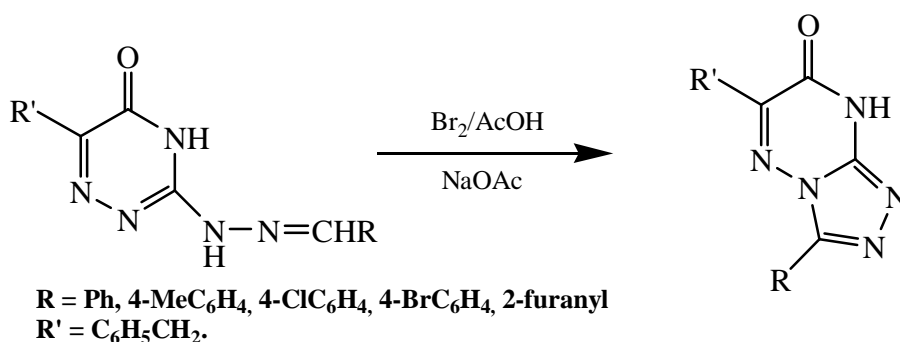


Schéma-44-

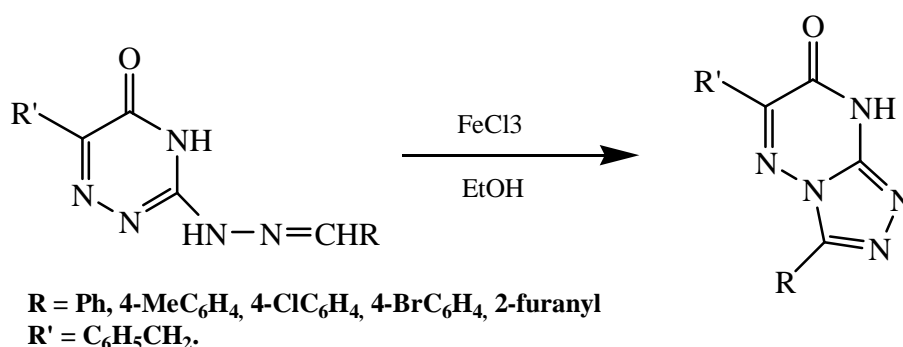
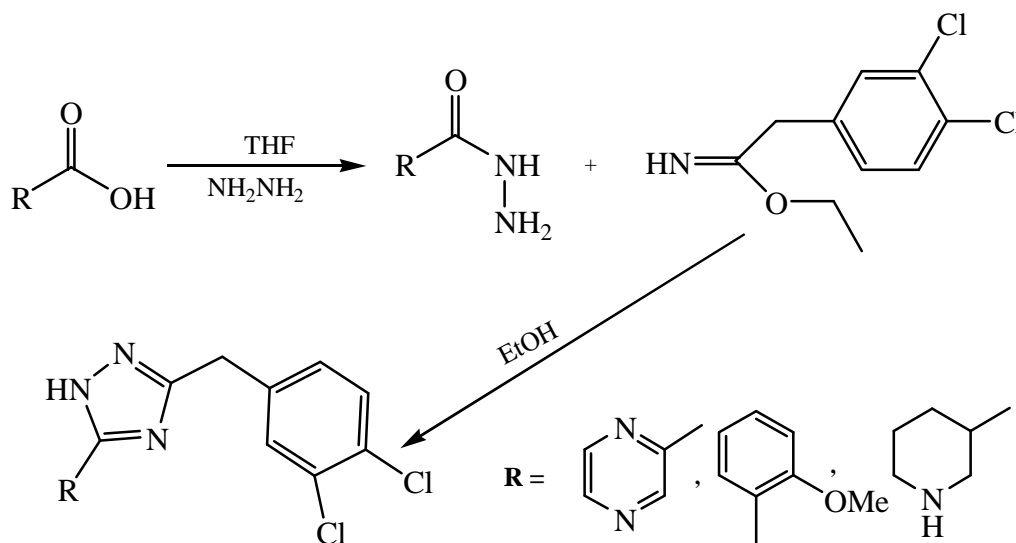


Schéma-45-

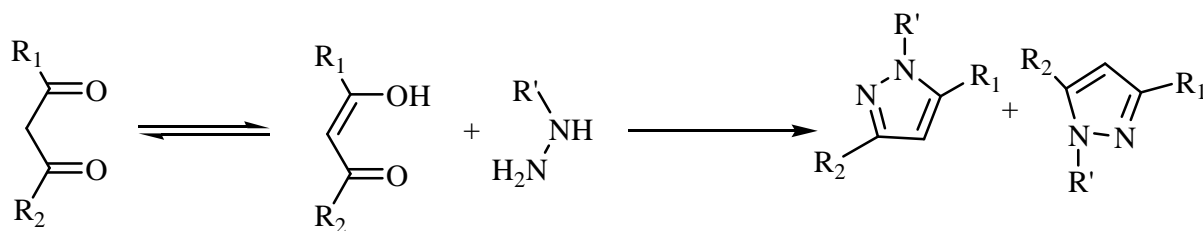
¹³⁹ A. S. shawali, S. M. Gomha, *tetrahedron*, **2002**, 58, 8559.

Les aryltriazoles substitués ont été construits par condensation des acylhydrazides avec l'éthylbenzylimidate dans l'éthanol à reflux (schéma-46-), l'acylhydrazide initial a été obtenu par réaction d'aryle acides avec l'hydrazine. Cette synthèse a fourni de bons rendements.¹⁴⁰



III.4.2 Méthodes de synthèses des pyrazoles:

Les réactifs les plus utilisés pour la préparation des pyrazoles sont les dérivés de l'hydrazine. La première synthèse de pyrazole a été effectuée en 1883 par Knorr et coll.¹⁴¹ qui ont fait réagir la β -dicétone avec les dérivés de l'hydrazine (schéma-47-).



Nagamatsu et coll.⁹⁴ ont préparé la 6-chloro-4-hydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrimidine avec de bons rendements, par l'action de l'hydrazine sur la trichloropyrimidine-5-carbaldéhyde (schéma-48-).

¹⁴⁰ A. Alanine; L. Anselm; L. Steward; S. Thomi; W. Vifiana; M. D. Groaninga, *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 817.

¹⁴¹ I. L. Finar, << Organic Chemistry, Stereochemistry and the Chemistry of Natural products >>, Ed 4, Vol 2, **1969**, p.527-528.

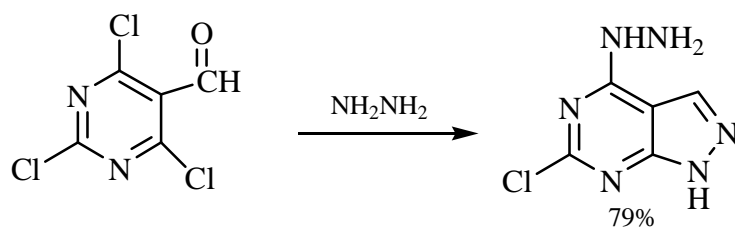


Schéma-48-

L'hydrazine hydratée réagit également avec les époxydes activés selon une réaction d'addition sélective pour conduire à des dérivés de 3, 5-diphénylpyrazole (schéma-49-).¹⁴²

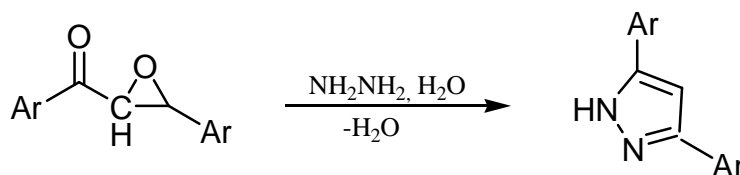


Schéma-49-

Selon le même procédé, le chauffage du chloroépoxyde avec l'hydrazine en présence de dichlorure de zinc (ZnCl_2) comme catalyseur conduit au pyrazole correspondant (schéma-50-).

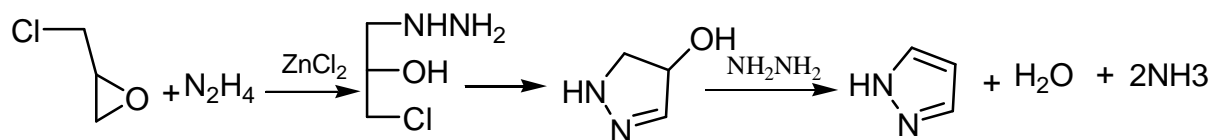


Schéma-50-

Danel et coll.¹⁴³ ont préparé des dérivés de 1H-pyrazolo[3, 4-b]quinoléine par l'action du benzaldéhyde sur les dérivés du pyrazoles en présence de ZnCl_2 dans un micro onde (v 2415 Mhz, 800W) pendant 7-8 min (schéma-51-).

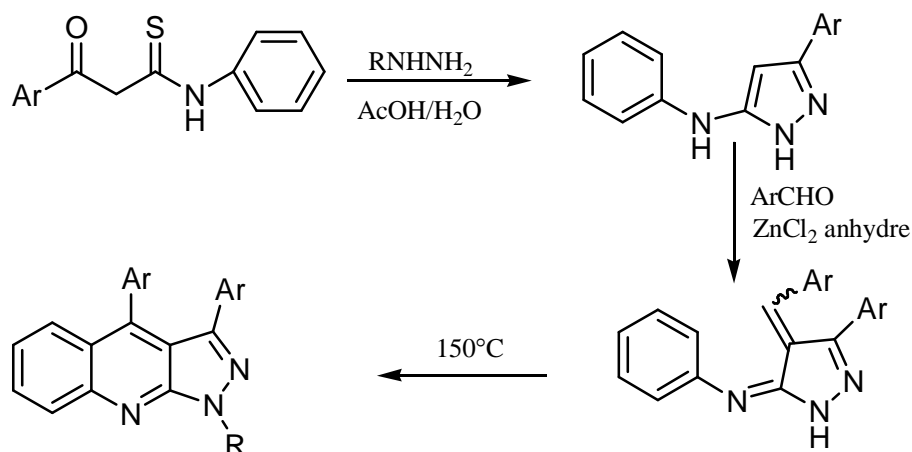


Schéma-51-

¹⁴² A. Neubauer; G. Litker; R. Bogнар, *Tetrahedron*, **1972**, 28, 3241.

¹⁴³ A. Danel; K. Chacziatam; P. Tomasik, *Arkivok*, **2000**, Vol. 1, part 1, 51.

Ces derniers ont préparé le même composé par le chauffage à 220°C d'un mélange d'aniline et de 4-aryl-5-chloropyrazole (**schéma-52-**).

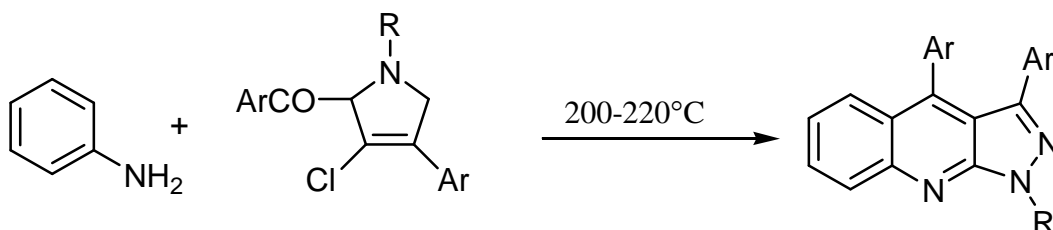


Schéma-52-

Récemment les hydrazones se trouvent parmi les composés les plus utilisés dans la synthèse du noyau pyrazolique, nous avons illustré leurs utilisations dans le deuxième chapitre (réactivité des hydrazones), on peut citer parmi ces méthodes: celle de L. Zhao et M. Shi ⁸⁶ (schéma-53-), la synthèse de J. E. Ancel et coll. ⁸⁵ (schéma-54-), et la synthèse de Y. Kamitori ⁸⁷ (schéma-55-).



Schéma-53-

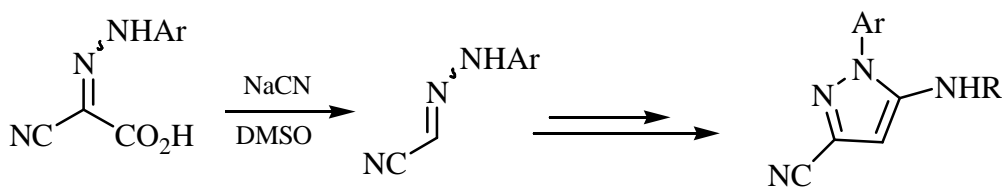


Schéma-54-

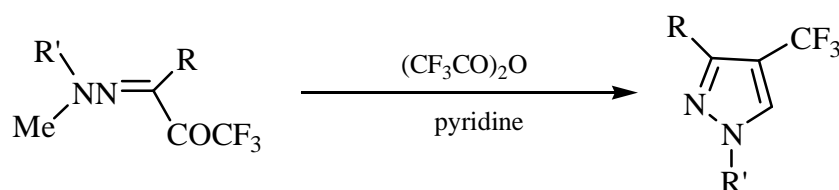


Schéma-55-

Résultats et discussion

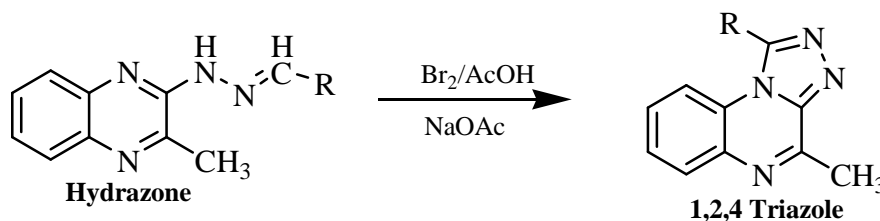
III.4 Résultats et discussion:

III.4.1 préparation des 1,2,4-triazoloquinoline:

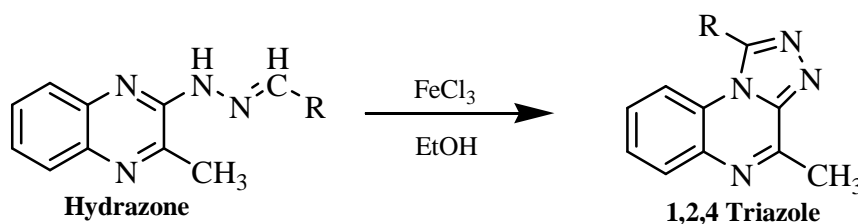
Eclairés par les travaux de Giorgio Tarzia et coll. ¹⁴⁴ sur la synthèse des 1,2,4-triazolo[3,4-*a*]phtalazines, nous avons essayé d'effectuer la cyclisation sur les hydrazones préparés précédemment suivant le protocole expérimental décrit par ce groupe de chercheurs. Ainsi, les hydrazones sont traitées avec du brome et d'acide acétique en présence de l'acétate de sodium (**Méthode A**).

De manière problématique nous n'avons pas pu isoler les produits cyclisés avec de bons rendements, Les produits ont été obtenus avec des rendements faibles 15-25%. Les réactions donnaient plusieurs taches et restaient plusieurs jours parfois. Nous avons donc cherché à modifier les conditions expérimentales afin d'obtenir des résultats meilleurs et reproductibles.

nous avons utilisé le processus décrit par A. S. Shawali et S. M. Gomha ¹³⁹ pour la synthèse des 1,2,4-triazolo[4,3-*b*]triazine, où la cyclisation des hydrazones repose sur l'utilisation d'une solution de chlorure ferrique (FeCl_3) dans l'éthanol (**Méthode B**).



Méthode A



Méthode B

¹⁴⁴ G. Tarzia; E. Occelli; E. Toja; D. Barone; N. Corsico; L. Gallico; F. Luzzani, *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1115.

Selon la méthode **B** nous avons procédé à la préparation de quelques dérivés de la 1,2,4-triazolequinoxaline, par la cyclisation de hydrazonequinoxaline. Les produits obtenus ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice on utilisant comme éluant acétate d'éthyle/ heptane (7/3).

Les propriétés physiques des hydrazones ainsi que les rendements calculés sont rassemblés dans le tableau **6**.

Tableau 6: Propriétés physiques des 1,2,4 triazoles quinoxalines

Comp.	R	T.fus.	Rdt.*	R_f
5.a	N-méthylpyrol-2'-yl	210	50	0.40
5.b	2'-méthoxyphényl	260	35	0.45
5.c	4'-hydroxyphényl	250	45	0.35
5.d	3'-fluorophényl	220	50	0.50

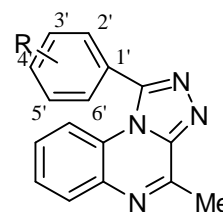
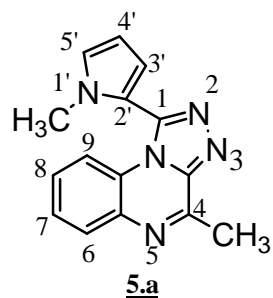
* *Rendement en produit pur*

Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques suivantes:

-Spectroscopie RMN ¹H:

Les valeurs des déplacements chimiques et les constantes de couplages des différents protons sont réunies dans le tableau **7**.

Tableau 7: RMN ^1H des 1,2,4-triazolequinoxalines



5.b R = 2'-OMePh
5.c R = 4'-OHPh
5.d R = 3'-FPh

Comp.	H ₉	H ₈	H ₇	H ₆	Q-CH ₃	H' ₂	H' ₆	H' ₄	H' ₅	H' ₃	OH	O-CH ₃	N-CH ₃
5.a	8.07, dd, 1H $^3J=8.1$ $^4J=1.4$	7.60, ddd, 1H $^3J=8.1$ $^3J=7.2$ $^4J=1.2$	7.44, ddd, 1H $^3J=8.4$ $^3J=7.2$ $^4J=1.4$	7.35, dd, 1H $^3J=8.4$ $^4J=1.2$	3.10, s 3H	-	-	6.41, dd, 1H $^3J=3.8$ $^3J=2.7$	7.00, t, 1H $^3J=2.7$	6.64, dd, 1H $^3J=3.8$ $^4J=2.0$	-	-	3.52, s 3H
5.b	8.10, dd 1H $^3J=8.0$ $^4J=1.0$	7.64-7.58 m 2H	7.51, t 1H $^3J=8.3$	7.64-7.58 m 2H	3.00, s 3H	-	7.04, d 2H $^3J=7.6$	7.40-7.25, m 2H	7.17, t 1H $^3J=7.8$	7.40-7.25, m 2H	-	3.61, s 3H	-
5.c	7.99, d 1H $^3J=7.9$	7.62-7.46, m 3H			2.88, s 3H	7.56, d 2H $^3J=8.4$		-	7.03, d 2H $^3J=8.4$		10.10 large s 1H	-	-
5.d	8.09, dd 1H $^3J=8.1$ $^4J=1.3$	7.68-7.28, m 7H			3.08, s 3H	7.68-7.28, m 7H			-	-	-	-	-

Nous remarquerons dans Les spectres RMN ^1H des produits obtenus la disparition de deux protons NH et CH éthyléniques de l'hydrazone, ce qui confirme l'existence du noyau triazole. On notera également l'apparition d'un large singulet à 10.10 ppm correspondant au proton du groupement hydroxyle du composé **5.c**.

Le proton H_9 apparaît sous forme de doublet dédoublé entre 8.10 et 7.99 ppm avec les constantes de couplage ($^3J=8.1$ Hz à $^3J=7.9$ Hz), et ($^4J=1.4$ Hz à $^4J=1.0$ Hz).

Pour le noyau pyrrole (composé **5.a**) qui possède trois protons, H'_5 résonne sous forme de triplet à 7.00 ppm avec une constante de couplage $^3J=2.7$ Hz, H'_3 résonne sous forme de doublet dédoublé à 6.64 ppm avec les constantes de couplage $^3J=3.8$ et $^4J=2.0$ Hz, tandis que le proton H'_4 apparaît sous forme d'un doublet dédoublé à 6.41 ppm avec des constantes de couplage $^3J=3.8$ Hz et $^4J=2.7$ Hz

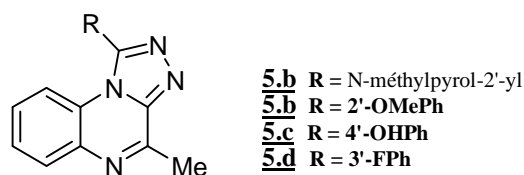
Les spectres RMN ^1H des composés **5.b**, **5.c** et **5.d** Indiquent la présence de multiplet, entre 7.68 et 7.28 ppm correspondant aux protons aromatique du noyau quinoxaline. Les autres protons aromatiques résonnent entre 7.56 et 7.06 ppm, avec la même multiplicité des hydrazonoquinoxalines

Les groupements méthyles donne un singulet entre 2.88 et 3.10 ppm du noyau quinoxaline et un autre à 3.52 appartient au composé **5.a**. Tandis que le groupement méthoxyle du composé **5.d** donne un singulet à 3.61 ppm.

-Spectroscopie RMN ^{13}C :

Les déplacements chimiques des principaux pics apparus dans les spectres RMN ^{13}C sont rassemblés dans le tableau **8**

Tableau 8: RMN ^{13}C des 1,2,4-triazoloquinoxalines



Comp.	C_1	C_{aroma}	Quino- CH_3	O- CH_3	N- CH_3
5.a	152.7	143.0-109.3	21.1	-	34.8
5.b	152.7	158.0-111.1	21.2	55.4	-
5.c	152.6	160.0-115.8	21.0	-	-
5.d	152.8	148.7-115.7	21.1	-	-

En RMN ^{13}C , on enregistre la présence d'un pic caractéristique, celui du carbone (C1) du triazole entre 152.8 et 150.6 ppm, suivi par des carbones aromatiques qui apparaissent entre 160.0 et 111.1 ppm.

Les carbones hybridés sp^3 des groupements méthyles apparaissent entre 34.8 et 21.0 ppm et le groupement méthoxyle résonne à 55.4 ppm.

III.4.2 préparation des pyrazoles:

Dans le but d'étendre nos recherches sur l'utilisation du noyau quinoxaline dans la synthèse de nouveaux dérivés, nous avons tenté de synthétiser les pyrazoloquinoxalines en utilisant les 1,3-dicétones, les cétones et les aldéhydes α, β -insaturés (Schéma-56-) avec notre matière première (2-hydrazino-3-méthylquinoxaline). Cependant, les problèmes rencontrés au cours de la synthèse et de la purification, ne nous ont pas permis de purifier et d'identifier tous les produits synthétisés.

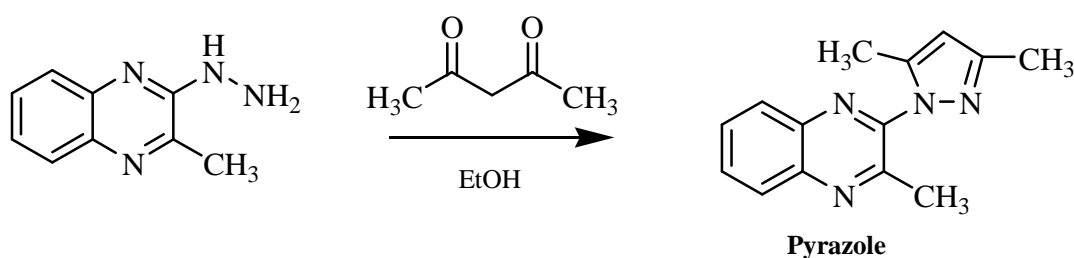


Schéma-56 -

Le rendement et les propriétés physiques du pyrazole préparé sont rassemblés dans le tableau 9.

Tableau 9 : propriétés physiques du pyrazole **6**:

Comp.	R _f	T.fus.(°C)	Rdt.(%)
6	0,48	190	65

Le produit obtenu a été identifié par les méthodes spectroscopiques suivantes:

-Spectroscopie RMN ^1H :

Les déplacements chimiques et les constantes de couplage des différents protons relatifs aux pyrazole **6** sont rassemblés dans le **tableau 10** :

Comp.	H ₈	H ₅	H ₇	H ₆	H _{Pyrazole}	Q- <u>CH</u> ₃	<u>CH</u> ₃	<u>CH</u> ₃
6	8.11-8.02		7.83-7.71		6.10	2.86	2.30	2.40
	m		m		s	s	s	s
	2H		2H		1H	3H	3H	3H

On retiendra de l'analyse du spectre RMN ^1H du pyrazole **6**, la disparition des protons caractéristiques de la fonction hydrazine et l'apparition d'un proton à 6.10 ppm qui confirme la formation du noyau pyrazole (H_{Pyrazole}).

Les protons aromatiques résonnent sous forme de deux multiplets : l'un entre 8.11 et 8.02 ppm correspond aux deux protons H₈ et H₅, l'autre entre 7.83 et 7.71 ppm correspond aux protons H₇ et H₆.

Les groupements méthyles résonnent sous forme d'un singulet entre 2.86 et 2.30 ppm.

-Spectroscopie RMN ^{13}C :

Les déplacements chimiques des principaux pics apparus dans les spectres RMN ^{13}C sont rassemblés dans le **tableau 11**

Comp.	<u>C</u>	<u>CH</u> _{Quinoxaline}	<u>CH</u> _{Pyrazole}	<u>CH</u> ₃	<u>CH</u> ₃	Q- <u>CH</u> ₃
6	152.0-139.5	130.2-128.3	107.5	13.7	12.1	22.6

L'examen du spectre RMN ^{13}C nous a permis de distinguer des pics entre 152.0 et 139.5 ppm correspondant aux carbones quaternaires, les carbones hybridés sp^2 de la quinoxaline apparaissent entre 130.2 et 128.3 ppm. On enregistre la présence d'un pic caractéristique, celui du carbone de noyau pyrazole (CH) à 107.5 ppm, suivi par les carbones hybridés sp^3 des groupements méthyles entre 22.6 et 12.1 ppm.

III.5 Conclusion:

Dans ce chapitre nous avons donné un rappel bibliographique englobant les différentes applications sur le plan biologique des 1,2,4-triazoles et des pyrazoles quinoxaliques ainsi que les méthodes de synthèse les plus significatives relatives aux deux classes de composés.

La première partie de ce chapitre concerne la synthèse des 1,2,4 triazoles à partir d'hydrazones traitées avec une solution de $FeCl_3$.

La deuxième partie est consacrée à la synthèse des pyrazoloquinoxalines par une réaction d'addition des 1,3-dicétones au 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline préparé dans le premier chapitre.

Nous avons obtenu selon ces méthodes et dans des conditions opératoires simples un pyrazole et quatre triazoles originaux avec des rendements acceptables. Ces produits ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN^1H , $RMN^{13}C$, IR).

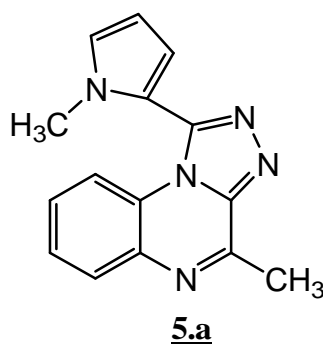
Partie expérimentale

Partie expérimentale :**1 préparation des 1,2,4 triazoles :****Mode opératoire A: ¹⁴⁴**

Dans un bicol de 100 ml, on introduit 10 mmol. (136mg) de l'hydrazonequinoxaline dans 30 ml d'acide acétique on additionne 10 mmol (16mg) de brome et 20 mmol (164mg) d'acétate de sodium. le mélange réactionnel est maintenu à reflux et sous agitation magnétique jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). Le solide formé est filtré, séché à l'air libre. Puis purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice éluant acétate d'éthyle/ heptane (7/3).

Mode opératoire B: ¹³⁹

Dans un bicol de 100 ml, muni d'un réfrigérant, on introduit 13 mmol de l'hydrazonequinoxaline dissous dans 30 ml d'éthanol absolu, on ajoute sous agitation une solution de 2M (5ml) de chlorure ferrique (FeCl₃) et on chauffe à 78°C pendant 1 h. On laisse la réaction pendant une nuit. Après évaporation du solvant, le produit brut obtenu est lavé avec de l'eau, séchez puis purifié sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane : 7/3).

1. préparation de 4-méthyl-1-(*N*-méthyl-2'-pyrrolyl)-(1,2,4)triazolo[4,3-*a*]quinoxaline:

On part de 150 mg de l'hydrazonequinoxaline **4.b**, on obtient 75 mg de triazole **5.a** sous forme d'un solide Blanc.

Rdt = 50 %

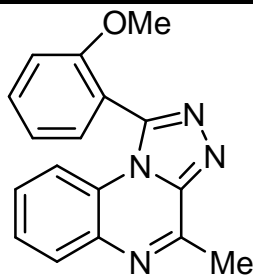
T.fus. = 210 °C

R_f = 0.40 (éluant : acétate d'éthyle/heptane: 7/3).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 8.07 (H₉, dd, ³J=8.1, 1.4, 1H); 7.60 (H₈, ddd, J=8.1, 7.2, 1.2, 1H); 7.44 (H₇, ddd, J=8.4, 7.2, 1.4, 1H); 7.35 (H₆, dd, J=8.4, 1.2, 1H); 7.00 (H'₅, t, J=2.0, 1H); 6.64 (H'₃, dd, J=3.8, 2.7, 1H); 6.41 (H'₄, dd, J=3.8, 2.7, 1H); 3.52 (NCH₃, s, 3H) 3.10 (CH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : 152.7 (C); 143.0 (C); 136.5 (C); 129.9 (CH); 128.8 (CH); 127.8 (CH); 125.7 (C); 125.5 (CH); 125.5 (CH); ; 118.2 (C) 115.1 (CH); 114.2 (CH); 109.3 (CH); 34.8 (N-CH₃); 21.1 (CH₃).

2. préparation de 1-(2'-méthoxyphényl)-4-méthyl-(1,2,4)triazolo[4,3-a]quinoxaline:



5.b

75 mg de précipité du composé **5.b** de couleur marron est obtenu à partir de 150 mg (10 mmol.) de l'hydrazone **4.c** selon la méthode **B**.

Rdt = 50 %

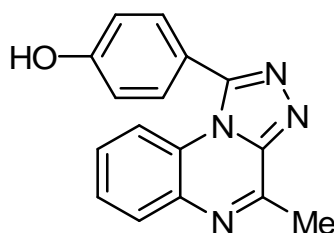
T.fus. = 220 °C.

R_f = 0.45 (éluant : acétate d'éthyle/heptane: 7/3).

IR (KBr, vcm⁻¹) : 3286.5 (NH); 1625.9 (C=N).

RMN ¹H (CDCl₃, δppm, J Hz) : 8.10 (H₉, dd, J=8.1, 1.0, 1H); 7.64-7.58 (H₈, H₆, m, 2H); 7.51 (H₇, t, J=8.3, 2H); 7.40-7.25 (H'₃, H'₄, m, 2H); 7.17 (H'₅, t, J=7.8, 2H); 7.04 (H'₆, d, J=7.6, 1H); 3.61 (OCH₃, s, 3H) ; 3.00 (CH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : 158.0 (C); 152.7 (C); 147.5 (C); 144.9 (C); 136.2 (C); 132.9 (CH); 132.1 (CH); 129.5 (CH); 128.1 (CH); 127.4 (CH); 126.1 (C); 121.2 (CH); 117.3 (C); 115.5 (CH); 111.1 (CH); 55.4 (OCH₃); 21.0 (CH₃).

3. préparation de -1-(4'-hydroxyphényl)-4-méthyl-(1,2,4)triazolo[4,3-a]quinoxaline:**5.c**

Selon le mode opératoire (B) décrite précédemment, 100 mg (10mmol.) de l'hydrazonequinoxaline **4.d**, on obtient après purification sur colonne de gel de silice, 46 mg de cristaux rose pâle du composé **5.c**.

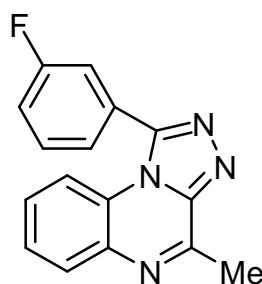
Rdt= 45 %

T.fus = 250 °C.

R_f = 0.35 (éluant : acétate d'éthyle/heptane: 7/3).

RMN ¹H (DMSO, δppm, J Hz): 10.10 (OH, ls, 1H); 7.99 (H₉, d, J=7.9, 1H); 7.56 (H'₃, H'₅, d, J=8.4, 2H); 7.62-7.46 (H_{Quinox}, m, 3H); 7.03 (H'₂, H'₆, d, J=8.4, 2H); 2.88 (CH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (DMSO, δ ppm): 160.0(C); 152.6 (C); 150.2(C); 144.7 (C); 136.3 (C); 131.9 (2CH); 129.9 (CH); 128.6 (CH); 127.8 (CH); 118.7 (C); 116.4 (2CH); 115.8 (CH); 21.0(CH₃).

4. préparation de 1-(3'-fluorophényl)-4-méthyl-(1,2,4)triazolo[4,3-a]quinoxaline:**5.d**

Selon la méthode (B) 100 mg (10mmol.) de l'hydrazone **4.e**, donne après purification sur colonne de gel de silice, 35 mg de cristaux rouge brique du composé **5.d**.

Rdt = 35%

T.fus. = 260 °C.

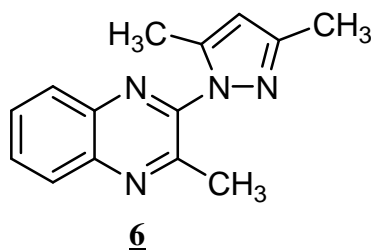
R_f = 0.50 (éluant : acétate d'éthyle/heptane: 7/3).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 8.09 (H_9 , dd, $J=8.1,1.3,1\text{H}$); 7.68-7.28 (H_{arom} , m, 7H); 3.08 (CH_3 , s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 162.7 (C'_3 , d, $J_{\text{CF}}=249$); 152.8-125.5 (C_{Quinox}); 148.7 (C_1); 131.0 (C'_5 , d, $J_{\text{CF}}=8.4$); 130.2-115.7 ($\text{CH}_{\text{Quinox}}$); 130.0 (C'_1 , d, $J_{\text{CF}}=8.3$); 125.9 (C'_6 , d, $J_{\text{CF}}=3.3$); 118.2 (C'_2 , d, $J_{\text{CF}}=21$); 117.4 (C'_4 , d, $J_{\text{CF}}=23$); 21.1(CH_3).

2. Préparation des pyrazoles :

1. préparation de 2-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1'-yl)-3-méthylquinoxaline:



Dans un ballon de 50 ml, on introduit 0.03 mol. (100mg) de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline dans 15 ml éthanol absolu on additionne 0.06 mol de 1,3-dicétone. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux (54°C) et sous agitation magnétique jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). Ensuite on met le ballon dans un bain de glace, en maintenant la température à 0°C pendant 3 h. Les cristaux roses formés sont filtré et séché à l'air libre.

Rdt = 65%

T.fus. = 190°C.

R_f = 0.48 (éluant : acétate d'éthyle/heptane: 5/3).

IR (KBr, vcm^{-1}): 1625.9 (C=N).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 8.11-8.02 (H_8 , H_5 , m, 2H); 7.83-7.71 (H_7 , H_6 , m, 2H); 6.10 ($\text{H}_{\text{pyrazole}}$, s, 1H); 2.86 (CH_3 , s, 3H); 2.40 (CH_3 , s, 3H); 2.30 (CH_3 , s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 152.0 (C); 150.2 (C); 146.2 (C); 141.8 (C); 141.4 (C); 139.5 (C); 130.2 (CH); 129.7 (CH); 128.8 (CH); 128.3 (CH); 107.5 ($\text{CH}_{\text{Pyrazole}}$); 22.6 (QCH_3); 13.7 (CH_3); 12.1 (CH_3).

Bibliographie

- ¹ K. Makino; H.S. Kim; K. Yoshihisa., *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, *35*, 321.
- ² Y. Sainz; M. E. Montoya; F. J. Martinez; M.A. Ortega; A.Lopez; A.Monge., *Arzniem. Forsch.* **1999**, *49*, 55. [*Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 3827P].
- ³ A. Mange; J. A. Palop; I.Urbasos; E. Fernandez-Alvarez., *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1623.
- ⁴ H. W. Yoo; L.Yun-Sil; M.E. Suh; D.J. Kim; S. W. Park., *Arch. Pharm.* **1998**, *331*, 10331.
- ⁵ S. Gozyo; M. Kenzi; K.Yoshihisa., *Heterocycles.*, **1988**, *27*, 2481.
- ⁶ C.Kaneko; S. Katagiri, (Asahi Glass Co.Ltd), Japan KokaiTokkyo Koho Jp. (patent) **1988**, *62*, 207, 264. [*Chem. Abstr.* **1988**,*109*, 231061f].
- ⁷ T. Hiramatsu; S. Azuma; K.Nakagawa; Y. Ichikawa, (TeijinLtd.) Japan Kokai Tokkyo Koho Jp. (patent), **1988**, *62*, 163, 263,[*Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 73473k].
- ⁸ E.S.H. El-Ashry; A.A.H.Abdel-Rahman; N.Rashed; H.A. Rasheed., *Pharmazie.*, **1999**, *54*, 893.
- ⁹ S.A. El-Hawash; N.S. Habib; N. H. Fanaki., *Pharmazie.*, **1999**,*54*, 808.
- ¹⁰ Z. Ding; R.E. Parchment; P.M. LoRusso; J.-Y. Zhou; J. Li; T. S. Lawrence; Y. Sun; G. S. Wu, *Clin. Cancer Res.*, **2001**, *7*, 3336.
- ¹¹ F. Daurvault, "Officine", XXI^e Ed, Ed Vigot, Paris, **1982**, p.1778.
- ¹² O. Hinsberg, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1887**, *237*, 1228.
- ¹³ S. k. Fidor; D. C. Hobbs., *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 1957.
- ¹⁴ C. E. Coulthard; L. J. Hale, *Br. J. Pharmacol.*, **1955**, *10*, 394.
- ¹⁵ B. Zarranz; A. Jaso; I. Aldana; A. Monge, *Bio. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 2149.
- ¹⁶ B. Zarranz; A. Jaso; I. Aldana; A. Monge, *Bio. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 3711.
- ¹⁷ G. Aguirra; H.Cerecetto; R.D. Maio; M. Ganzälaz; B. Zarranz; M. E. M. Alfaro; A. Jaso; M. A. Ortega; I. Aldanac; A. M. Vegac, *Bio. Med. Chem. lett.*, **2004**, *14*, 3835.
- ¹⁸ J. P. Kleim; R. Beder; U.-M. Billhardt; C. Meichsner; G. Riess; M. Rosner; I. Winkler; A. Paessens, *Antimicrobial. Agents. Chemotherapy.*, **1993**, *37*, 1659.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ K. Shin-ya; K. Furihata; Y. Hayakawa; H. Seto, *Tetrahedron lett.*, **1991**, *32*, 943.
- ²¹ K. Shin-ya; K. Furihata; Y. Hayakawa; H. Seto, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4170.
- ²² J. C. Macdonald, *Can. J. Microbiol.*, **1963**, *9*, 809.
- ²³ W. C. Liu, *Can. J. antibiot.*, **1984**, *37*, 1313.
- ²⁴ J. B. Tunac, *J. Antibiot.*, **1986**, *39*, 192.

- ²⁵ M. Patel, *J. Antibiot.*, **1984**, 37, 943.
- ²⁶ J. J. Li; G. Garson; B. K. Trivedi; W. Yang; J. R. Luly., *Bio. Med. Chem.*, **2003**, 11, 3777.
- ²⁷ R. Reis; C. F. Queiroz; L. C. Santos; M. P. Avila; L. Magacho, *Clinical Therapeutics*, **2006**, 28, 552.
- ²⁸ D. A. Kulikova; *Antibiotiki.*, **1973**, 18, 835.
- ²⁹ Z. Székelyhidi; J. Pató; F. Wączek; S. Obert; B. Klebel; P. Bãnhegy; B. H. Barakounyi; D. Erös; F. Hollosy; D. Hafenbradl; G. Kéri; L. Orfi, *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 3241.
- ³⁰ C. D. Masquéfa; G. Gerebtzoff; G. Subra; J. R. Fabreguettes; A. Ovens; M. Carraz; M.-P. Strub; J. Bompard; P. George; P.-A. Bonnet, *Bio. Med. Chem.*, **2004**, 12, 1129.
- ³¹ M. A. Ortega; M. E. Montoya; B. Zarranz; A. Jaso; I. Aldana; S. Leclerc; L. Meijerc; A. Mongea, *Bio. Med. Chem.*, **2002**, 10, 2177.
- ³² T. H. Corbett; P. LoRusso; L. Demchick; C. Simpson; S. Pugh; K. White; J. Kushner; L. Polin; J. Meyer; J. Czarnecki, *Invest. New. Drug*, **1998**, 16, 129.
- ³³ J. Harmenberg; B. Wahren; J. Bergman; S. Akerfeld; L. Lundblund, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1988**, 32, 1720.
- ³⁴ M. Radhakrishnan; R. V. Perumal; P. V. Pandi, *Biol. Pharm. Bull.*, **2004**, 27, 1403.
- ³⁵ J. Wolf; R. H. Beutel; J. R. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 2572.
- ³⁶ F. B. King; J. Clark-Lewis., *J. Chem. Soc.*, **1951**, 3379.
- ³⁷ J. D. London; I. Wellings, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3462.
- ³⁸ Y. Kurasawa; J. Satoh; M. Ogura; Y. Okamoto; A. Takada, *Heterocycles.*, **1984**, 22, 1531.
- ³⁹ Y. Iwanami, *J. Chem. Soc. Japan*, **1962**, 83, 316.
- ⁴⁰ Shu-Kun Lin; *Molecules*, **1996**, 1, 37.
- ⁴¹ W. Tian; S. Grivas, *J. Heterocyclic. Chem.*, **1992**, 29, 1305.
- ⁴² S. Antoniotti; E. Dunach, *Tetra. Lett.*, **2002**, 42, 3971.
- ⁴³ V. Saloutina; A. Zapevalov, *J. F. Chem.*, **2005**, 126, 976.
- ⁴⁴ F. Juncai; L. Yang; M. Quinghya; L. Bin, *Synth. Comm.*, **1998**, 28, 193.
- ⁴⁵ R. S. Bhosale; S. R. Sarda; S. S. Ardhapure; W. N. Jadhav; S. R. Bhusareb ; R. P. Pawara, *Tetra. Lett.*, **2005**, 46, 7183.
- ⁴⁶ S. A. Raw; C. D. Wilfred; R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.*, **2003**, 18, 2286.
- ⁴⁷ L. Abdelnour; S. Bayyuk; R. Theodorie, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 11859.
- ⁴⁸ N. G. Argyropoulos; J. K. Gallos; N. Nicolaidis, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3631.
- ⁴⁹ A. Kluge; M. Maddov; G. Lawis, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1909.
- ⁵⁰ K. Surugadai; K. Chiyoda, *J. Heterocyclic Chem.*, **1987**, 24, 529.
- ⁵¹ H. N. Borah; P. Devi; J. S. Sandhu; J. N. Baruah, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 1617.

- ⁵² P. Devi; J. S. Sandhu, *J. Heterocyclic. Chem.*, **1984**, *21*, 1149.
- ⁵³ P. Devi; J. S. Sondhu, *J. Heterocyclic. Chem.*, **1989**, *26*, 427.
- ⁵⁴ M. J. Haddadin; C. H. Issidorides, *Heterocycles*, **1993**, *35*, 1503.
- ⁵⁵ H. Burton; C. W. Shoppee, *J. Chem. Soc.*, **1935**, 548.
- ⁵⁶ D. I. Shiho; S. Tagami, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4044.
- ⁵⁷ L. A. McQuaid ; E. C. R. Smith ; K. K. South; C. H. Mitch; D. D. Schoepp; R. A. True; D. O. Calligaro; P. J. O'Malley; D. Lodge; P. L. Ornstein, *J. Med. Chem*, **1992**, *35*, 3319.
- ⁵⁸ A. Römer, *Org. Magn. Reson.*, **1983**, *21*, 130.
- ⁵⁹ E. M. Hodnett; C. H. Moore, *J. Med. Chem.*, **1971**, *14*, 1121.
- ⁶⁰ M.K. Hassan; M. I. Ismail, *Curr. Sci.*, **1990**, *89*, 935.
- ⁶¹ N. R. Sengupta, *Indian J. Appl. Chem.*, **1966**, *29*, 33.
- ⁶² M. S. Mayadeo; R. L. Ganti; T.R. Rao, *J. Indian. Chem. Soc.*, **1981**, *58*, 79.
- ⁶³ K. wivedi; B.V. Agarwala; A. K. Dey, *J. Indian. Chem. Soc.*, **1988**, *65*, 461.
- ⁶⁴ S. Dagaonkar; B. H. Mehto, *Asian J. Chem.*, **1995**, *7*, 611.
- ⁶⁵ D. Z. Obadovic; D. M. Petrovic; V. M. Leovac; S. Caric, *J. Therm. Anal.*, **1990**, *36*, 99.
- ⁶⁶ M. Mohan; A. Kumar; M. Kumar, *Inorg. Chim. Acta.*, **1987**, *136*, 65.
- ⁶⁷ S. K. Talwar; V. K. Rastogi; R.C. Saxena, *J. Indian. Chem. Soc.*, **1991**, *68*, 402.
- ⁶⁸ Samir. A. Carvalho; F. daSilva; R. M. Santa-Rita; S. L. deCastro; C. A. M. Fraga, *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 5967.
- ⁶⁹ S. A. Khan; K. Saleem; Z. Khan, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 103.
- ⁷⁰ T. Simunek; I. Klimtova; J. Kaplanova; M. Sterba; Y. Mazurova; M. Adamcova; R. Hrdina; V. Gersl; P. Ponka, *Pharm. Res.*, **2005**, *51*, 223.
- ⁷¹ C. Cywin; R. A. Firestone; D. W. Mcneil; C. A. Grygon; K. M. Crane; D. M. White; P. R. Kinkade, *Bio. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 733.
- ⁷² N. Terzioglu; A. Gursoy, *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, *38*, 781.
- ⁷³ D. Sriram; P. Yogeewari; K. Madhu, *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 4502.
- ⁷⁴ S.Haribabu; K. Suvadhan; K. Suresh Kumar; K. M. Reddy; D.Rekha; P.Chiranjeevi, *J. Hazard. Mat.*, **2005**, *120*, 213.
- ⁷⁵ K. A. Metwally; L. M. Abdel-Aziz; S. M. Lashine; M. I. Husseiny; R. H. Badawya, *Bio. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 8675.
- ⁷⁶Y. P. Kitaev; A. J. Bellamy; R. D. Guthrie, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 2788.
- ⁷⁷ H. Pausacker, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 3478.
- ⁷⁸ D. Enders; M. Backes, *Tetra. Asymm.*, **2004**, *15*, 1813.
- ⁷⁹ R. Fernández; C. Gasch ; J. M. Lassaletta ; José-Manuel Liera, *Tetra. Lett*, **1994**, *35*, 471.

- ⁸⁰ D. Enders; M. Moser, *Tetra. Lett.*, **2003**, *44*, 8479.
- ⁸¹ J. M. Keith; E. N. Jacobsen, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 153.
- ⁸² S. Fries; J. Pytkowicz ; T. Brigaud, *Tetra. Lett.*, **2005**, *46*, 4761.
- ⁸³ A. B. A. El-Gazzar; N. A. Hassan., *Molecules*, **2000**, *5*, 835.
- ⁸⁴ E. C. Taylor; R. N. Morrison, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1976.
- ⁸⁵ J. E. Ancel; L. El Kaïm; A. Gadras; L. Grimaud; N. K. Jana, *Tetra.Lett.*, **2002**, *43*, 8319.
- ⁸⁶ G. L. Zhao; M. Shi, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7277.
- ⁸⁷ Y. Kamitori; M. Hojo; R. Masuda; S. Ohara; K. Kawasaki; N. Yoshikawa, *Tetra.Lett.*, **1988**, *29*, 5281.
- ⁸⁸ L. Savani; L. Chiasserini; A. Gaeta; C. Pellerano, *Bio. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 2193.
- ⁸⁹ Z. Hassen; A. Ben Akacha; B. Hajjem, *J. Fluorine. Chem.*, **2003**, *121*, 177.
- ⁹⁰ A. Mobaligh; R. Jackstell; A. M. Seayad; H. Klein; M. Beller, *Tetra. Lett.*, **2004**, *45*, 869.
- ⁹¹ L. Navidpour; H. Shafaroodi; K. Abdi; M. Amin; M. H. Ghahreman; A. R. Dehpour; A. Shafiee, *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *14*, 2507.
- ⁹² A. Kakefuda; T. Suzuki; T. Tobe; A. Tahara; S. Sakamoto; S. I. Tsukamoto, *Bio. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 1905.
- ⁹³ X. Ouyang; X. Chen; E. L. Piatnitski; A. S. Kiselyov; Hai-Ying He; Y. Mao; V. Pattaropong; Y. Yu; K. H. Kim; J. Kincaid; L. Smith; W. C. Wong; S. P. Lee; D. L. Milligan; A. Malikzay; J. Fleming; J. Gerlak; D. Deev; J. F. Doody; H. H. Chiang; S. N. Patel; Y. Wang; R. L. Rolser; P. Kussie; M. Labelle; M. C. Tuma, *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 5154.
- ⁹⁴ T. Nagametsu; T. Fujita; K. Endo, *J.Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2000**, *1*, 33.
- ⁹⁵ J. Pribyl; F. Herzel; G. Schmidt, *Anal. Chem.*, **1978**, *289*, 81.
- ⁹⁶ V. Colotta; D. Catarzi; F. Varano; G. Filacchioni; C. Martini; L. Trincavellib; A. Lucacchinib, *Bio. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 3541.
- ⁹⁷ V. Colotta; D. Catarzi; F. Varano; G. Filacchioni; C. Martini; L. Trincavellib; A. Lucacchinib, *Bio. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 5509.
- ⁹⁸ V. Colotta; D. Catarzi; F. Varano; G. Filacchioni; C. Martini; L. Trincavellib; A. Lucacchinib, *IL FARMACO*, **2004**, *59*, 71.
- ⁹⁹ J. T. Witkowski; R. K. Robins; G. P. Khare; R. W. Sidwell; L. N. Simon, *J. Med. Chem.*, **1972**, *15*, 1150.
- ¹⁰⁰ N. B. Hanna; S. D. Domitrijevich; S. B. Larson; R. K. Robins; G. R. Revankan, *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *25*, 1857.
- ¹⁰¹ J. T. Witkowski; R. K. Robins; G. P. Khare; R. W. Sidwell, *J. Med. Chem.*, **1973**, *16*, 935.

- ¹⁰² B. E. Gilbert; V. Knight, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1986**, *30*, 201.
- ¹⁰³ B. Gabrielsen; M. J. Phelan; L. B. Rosa; C. See; J. W. Huggins; D. F. Kefauver; T. P. Monath; M. A. Ussery; G. N. Chmurny; E. M. Schubert; K. Upadhy; R. W. Sidwell; G. D. Kini; R. K. Robins, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 3231.
- ¹⁰⁴ N. Jagerovic, L. H. Folgado, I. Alkorta, P. Goya, M. I. Martín, M. T. Dannert, Á. Alsasua, J. Frigola, M. R. Cuberes, A. Dordal, J. Holenz, *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, *41*, 114.
- ¹⁰⁵ A. Almasirad, S. A. Tabatabai, M. Faizi, A. Kebriaeezadeh, N. Mehrabi, A. Dalvandi, A. Shafiee, *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 6057.
- ¹⁰⁶ S. Emami, M. Falahati, A. Banifatemi, M. Amanlou, A. Shafiee, *Bio. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 5881.
- ¹⁰⁷ S. Pautus, S. W. Yee, M. Jayne, M. P. Coogan, C. Simons, *Bio. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 3643.
- ¹⁰⁸ Y. A. Al-Soud, N. A. Al-Masoudi, A. S. Ferwanah, *Bio. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 1701.
- ¹⁰⁹ H. J. Roth; A. Liemann, <<Pharmaceutical Chemistry>>, Ed 2, Vol. 1, **1988**, p.213.
- ¹¹⁰ D. M. Bailey; P. E. Hansen; A. G. Hlavac; E. R. Baizman; J. Pearl; A. F. Defelice; M. E. Feigenson, *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 256.
- ¹¹¹ F. H. H. Leenen; D. L. Smith; W. P. Unger, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1988**, *26*, 481.
- ¹¹² R. N. Mahajan; F. H. Havaladar; P. S. Fernandes, *J. Indian Chem. Soc.*, **1991**, *68*, 245.
- ¹¹³ F. Lepage; B. Hubiot, *Eur. Pat. Appl. EP.*, 459, 887; [*Chem. Abstr.*, **1992**, *116*, 128914].
- ¹¹⁴ G. A. Dutra; B. C. Hamper; D. A. Mischke; K. Moedritzer; M. D. Rogers, *PCT Int. Appl.*, WO 8206, 962; [*Chem. Abstr.*, **1992**, *117*, 69859].
- ¹¹⁵ B. Natsume; N. Kyomura; K. Kikutake; T. Fukuch, *Eur. Pat. Appl. EP.*, 462, 573; [*Chem. Abstr.*, **1992**, *116*, 128–916].
- ¹¹⁶ M. Londershausen, *Pestic. Sci.*, **1996**, *48*, 269.
- ¹¹⁷ M. Windholz, << The Merck Index >>, 9th Ed.; Merck and Co., Rahway: New Jersey, **1976**, p.8851.
- ¹¹⁸ A. Palomer; F. Cabre; J. Pascual; J. Campos; M. A. Trujillo; A. Entrena; M. A. Callo; L. Garcia; D. Mauleon; A. Espinosa, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 1402.
- ¹¹⁹ S.G. Kucukguzel; S. Rollas; H. Erdeniz; M. Kiraz; A. C. Ekinici; A. Vidin, *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 761.
- ¹²⁰ M. J. Genin; D. A. Allwine; D. J. Anderson; M. R. Barbachyn; R. Michael; D. E. Emmert; S. A. Garmon; D. R. Graber; K. C. Grega; J. B. Hester; D. K. Hutchinson; J. Morris; R. J. Reischer; J. Robert; C. W. Ford; G. E. Zurenko; E. Gray; J. C. Hamel; R. D. Schaadt; D. Ronda; D. Stapert; B. H. Yagi, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 953.

- ¹²¹ M. J. Genin; C. Biles; B. J. Keiser; S. M. Poppe; S. M. Swaney; W. G. Tarpley; Y. Yagi; D. L. Romero, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 1034.
- ¹²² G. Daidone; B. Maggio; S. Plescia; D. Raffa; C. Musiu; C. Milia; G. Perra; M. E. Marongiu, *Eur. J. Med. Chem.*, **1998**, *33*, 375.
- ¹²³ R. N. Comber; R. J. Gray; J. A. Secrist, *Carbohydrate Research*, **1991**, *216*, 441.
- ¹²⁴ V. K. Tandon; D. B. Yadav; A. K. Chaturvedib; P. K. Shukla, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 3288.
- ¹²⁵ L. M. Cole; R. A. Nicholson; J. E. Casida, *Pestic. Biochem. Physiol.*, **1993**, *46*, 47.
- ¹²⁶ A. M. Hosie; H. A. Baylis; S. D. Buckingham; D. B. Sattelle, *Br. J. Pharmacol.*, **1995**, *115*, 909.
- ¹²⁷ M. E. Scharf; B. D. Siegfried, *Arch. Insect. Biochem.*, **1999**, *40*, 150.
- ¹²⁸ E. Akbas; I. Berber, *Euro. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 401.
- ¹²⁹ J. Geordeler; J. Galinke, *Chem. Ber.*, **1957**, *90*, 202.
- ¹³⁰ E. J. Browne; E. E. Nunn; J. B. Polya, *J. Chem. Soc.*, **1970**, 1515.
- ¹³¹ A. Ya Lazaris; S. M. Shmuilovich; E. N. Egorochkin, *Khim. Geterostikl. Seodin.*, **1973**, 1345.
- ¹³² V. Frenna; G. Macaluso; N. Vivona; D. Spinelli; G. Vonsiglio. E. Mezzina, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 7315.
- ¹³³ R. Milcent; T. H. Ngugen, *J. Heterocycl. Chem.*, **1986**, *23*, 881.
- ¹³⁴ L. A. Mcquaid; E. C. R. Smith; K. K. South; C. H. Mitch; D. D. Schoepp; R. A. True; D. O. Calligaro; P. J. O'Malley. D. Lodge; P. L. Ornstein, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 3319.
- ¹³⁵ B. K. Trivedi; R. F. Bruns, *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1011.
- ¹³⁶ H. Gstach; P. Seil, *Synthesis*, **1990**, 803.
- ¹³⁷ H. Gstach; P. Seil, *Synthesis*, **1990**, 808.
- ¹³⁸ H. Gstach; P. Seil, *Synthesis*, **1990**, 1048.
- ¹³⁹ A. S. shawali, S. M. Gomha, *tetrahedron*, **2002**, *58*, 8559.
- ¹⁴⁰ A. Alanine; L. Anselm; L. Steward; S. Thomi; W. Vifiana; M. D. Groaninga, *Bio. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 817.
- ¹⁴¹ I. L. Finar, << Organic Chemistry, Stereochemistry and th Chemistry of Natural products>>, Ed 4, Vol 2, **1969**, p.527-528.
- ¹⁴² A. Neubauer; G. Litker; R. Bognar, *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 3241.
- ¹⁴³ A. Danel; K. Chaczatiam; P. Tomasik, *Arkivok*, **2000**, Vol. *1*, part 1, 51.
- ¹⁴⁴ G. Tarzia; E. Occelli; E. Toja; D. Barone; N. Corsico; L. Gallico; F. Luzzani, *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1115.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion Générale

La quinoxaline est un motif structural rencontré dans une large variété de produits naturels. 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 le but d'obtenir de nouvelles molécules à intérêt biologique, le présent travail a été consacré à la synthèse de plusieurs séries de nouvelles molécules analogues à des dérivés de la quinoxaline dont les activités biologiques ont été démontrées.

Dans le premier chapitre nous avons présenté un aperçu détaillé sur l'intérêt biologique des dérivés de la quinoxaline, et les différentes méthodes de synthèse de ce noyau. La deuxième partie de ce chapitre est consacrée à la synthèse de notre matière première la 2-hydrazino-3-méthylequinoxaline.

Le second chapitre est consacré à la synthèse de nouvelles hydrazones. Nous avons remarqué que la condensation de 2-hydrazino-3-méthylequinoxaline avec les dérivés d'aldéhydes aromatiques s'effectue correctement et conduit à la formation d'hydrazone correspondant avec de bons rendements (47 à 86 %).

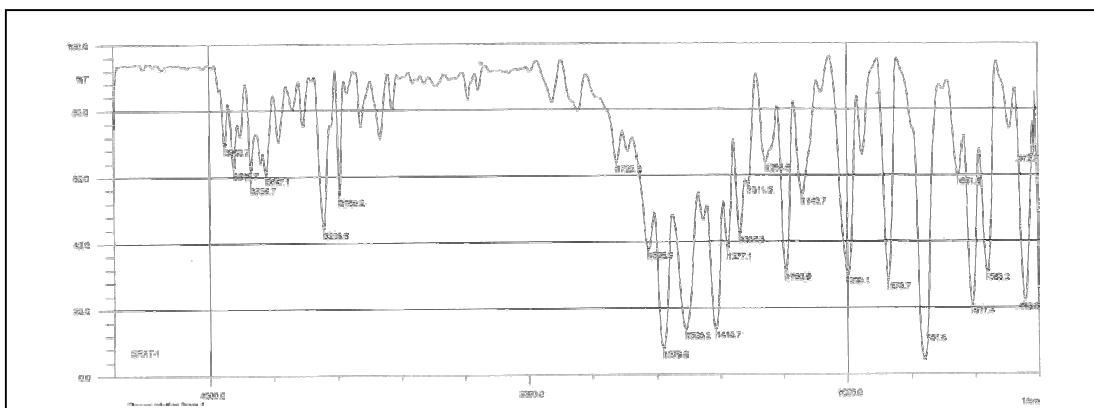
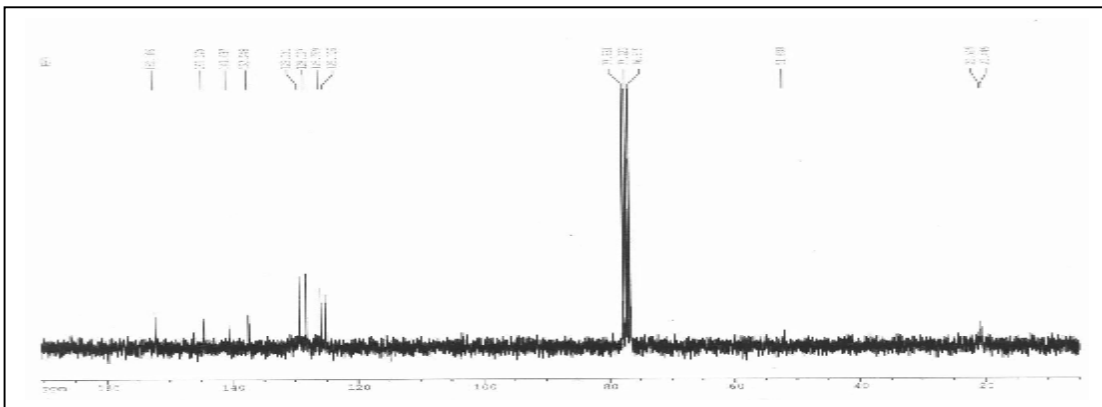
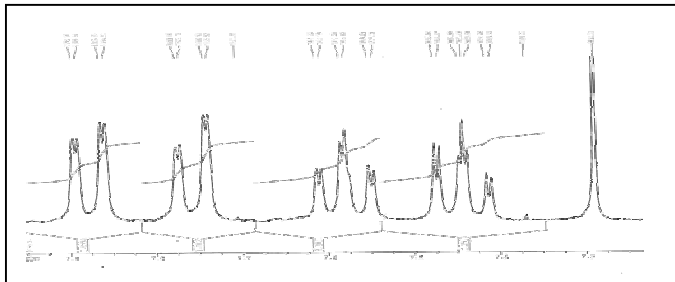
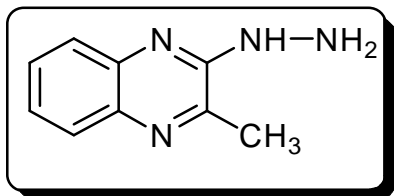
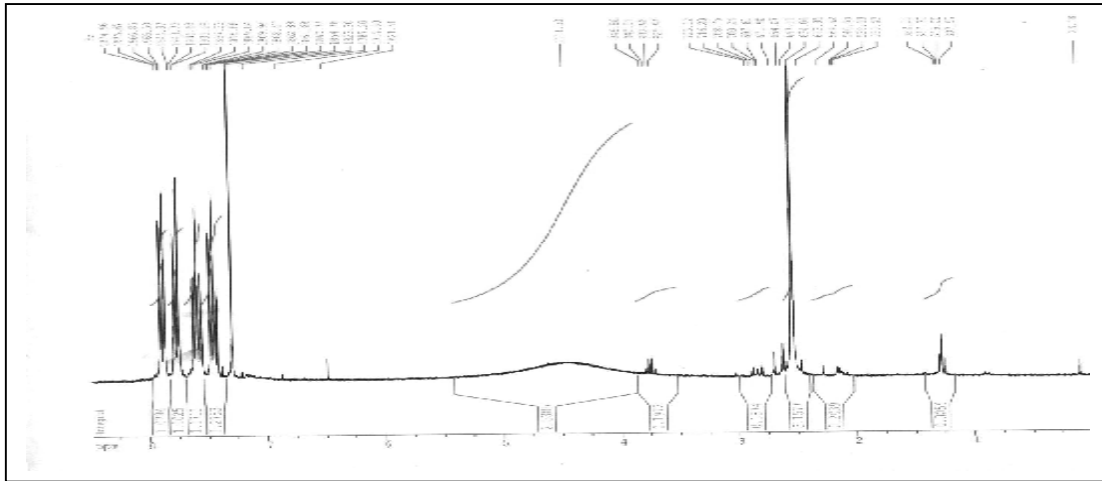
La troisième partie de notre travail est consacrée à la synthèse de nouveaux triazoles et pyrazoles. Pour commencer, nous avons essayé d'effectuer la cyclisation sur les hydrazones préparés précédemment suivant le protocole expérimental décrit par G. Tarzia et ses collaborateurs. Ainsi, les hydrazones sont traités avec du brome et d'acide acétique en présence de l'acétate de sodium déshydraté, conduisant à la formation de nouveaux 1,2,4-triazoles. Les rendements étant relativement faibles nous avons procédé via la méthode de A. S. Shawali et S. M. Gomha à la synthèse de ces dérivés, en traitant les hydrazones par une solution de chlorure ferrique (FeCl_3) dans l'éthanol. Nous avons également abordé dans ce chapitre la synthèse des pyrazoles par une réaction de cycloaddition.

Le travail présenté dans ce manuscrit a permis dans un premier temps de synthétiser neuf hydrazones, quatre triazoles et un pyrazole. Ces composés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C).

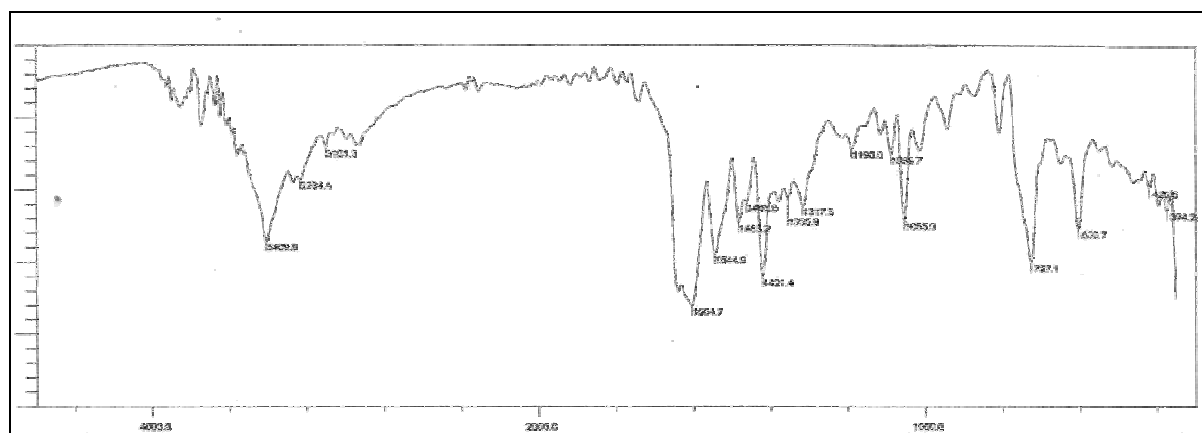
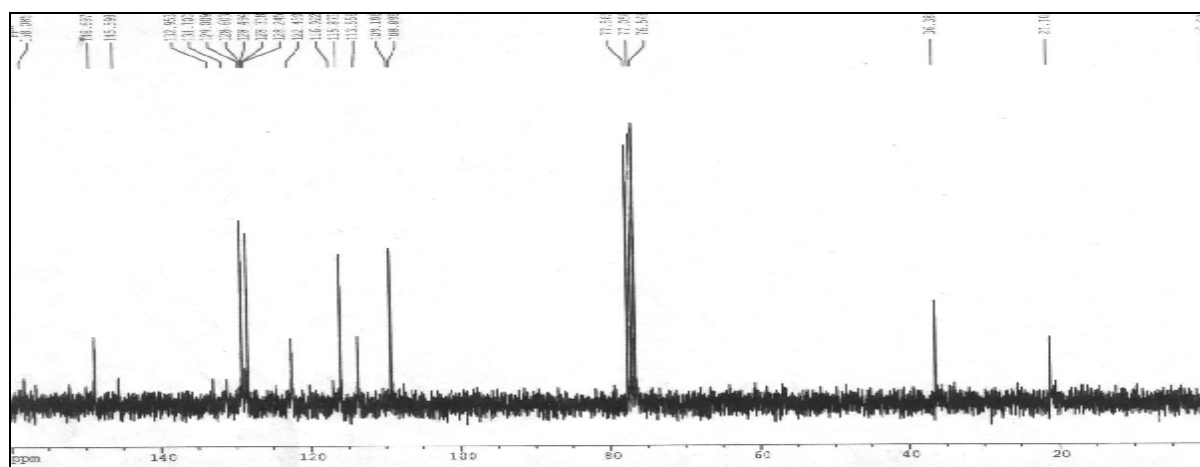
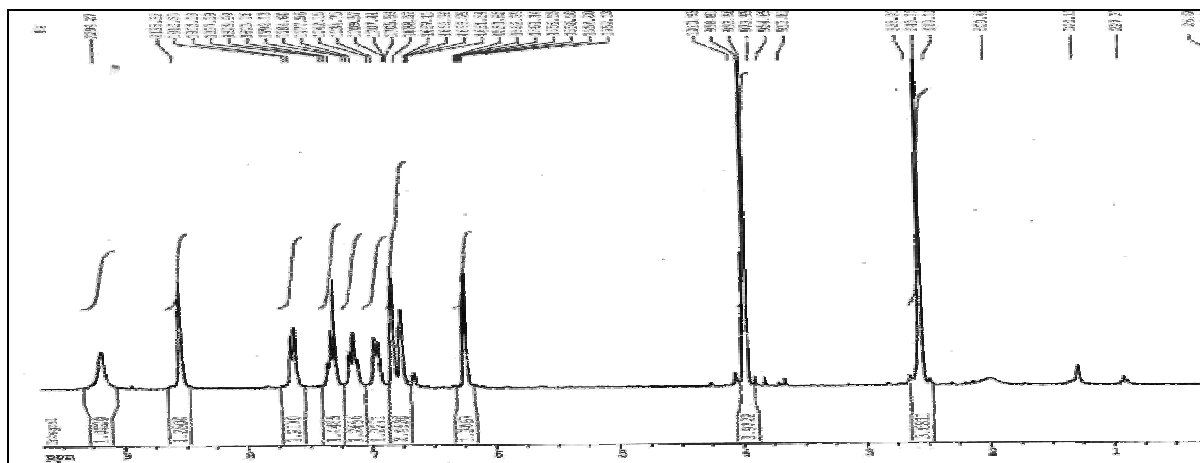
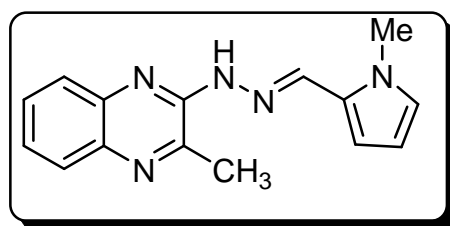
Les dérivés préparés seront soumis à une évaluation d'activité biologique et de toxicité ainsi que des études structure activité.

ANNEXE

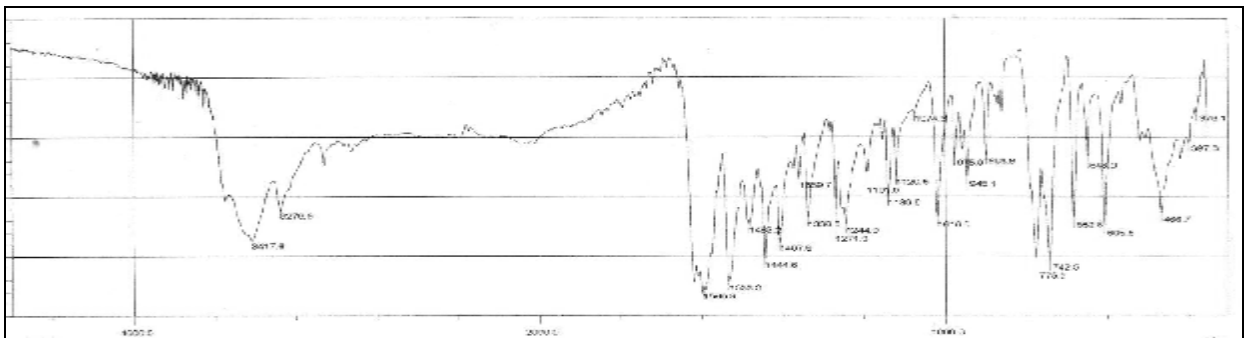
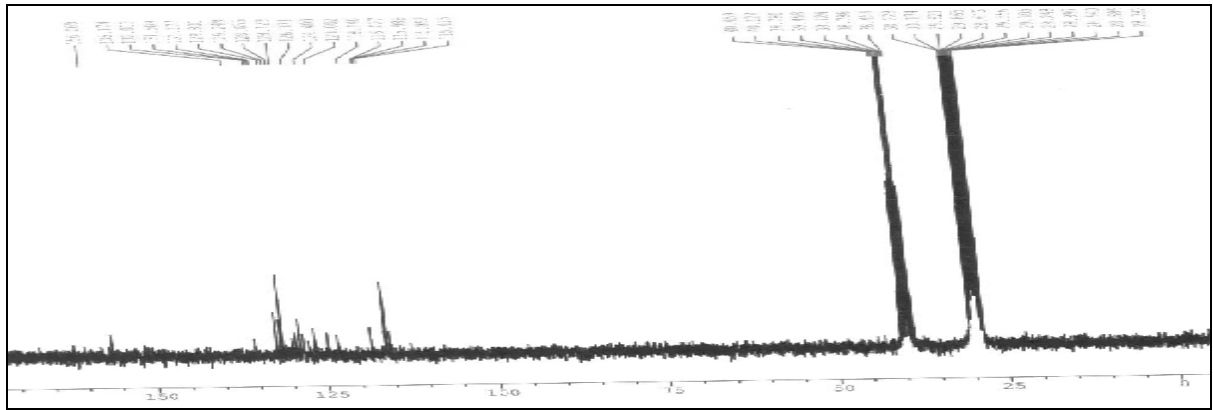
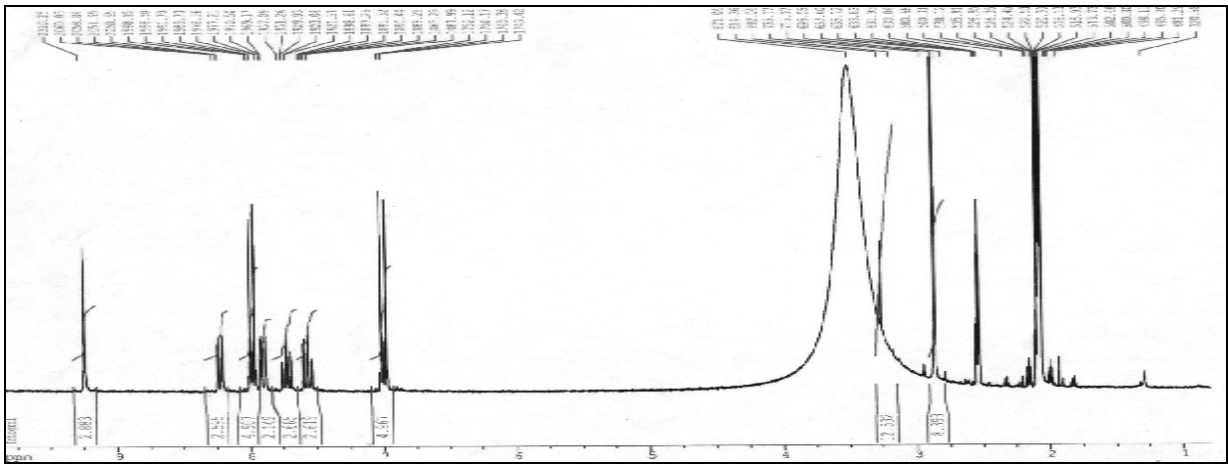
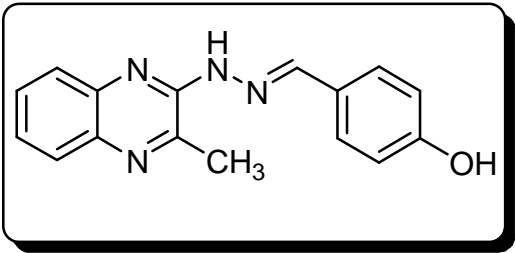
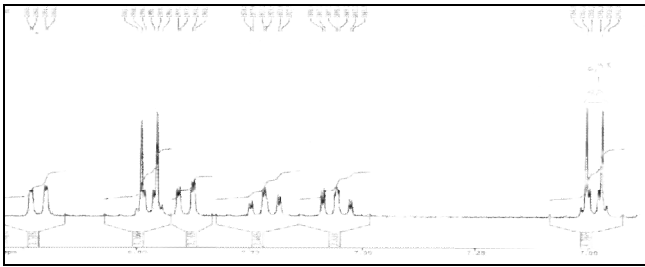
Spectres RMN ¹H, RMN ¹³C, IR du composé **3**



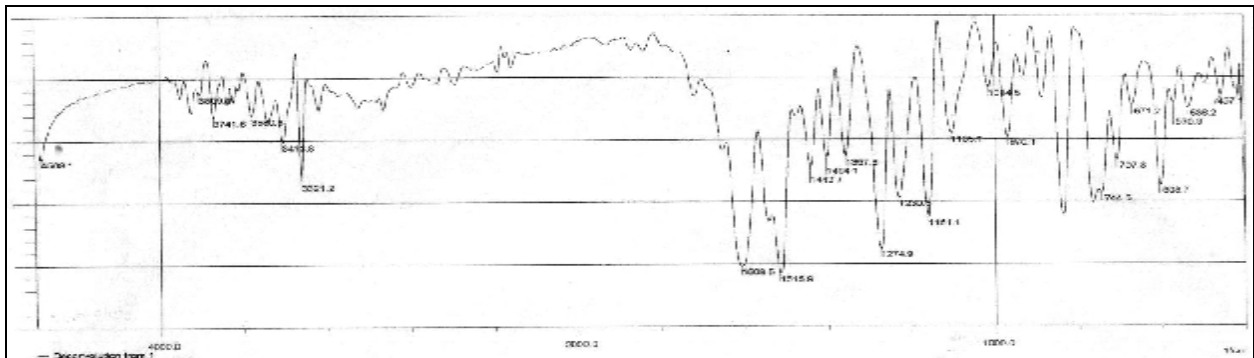
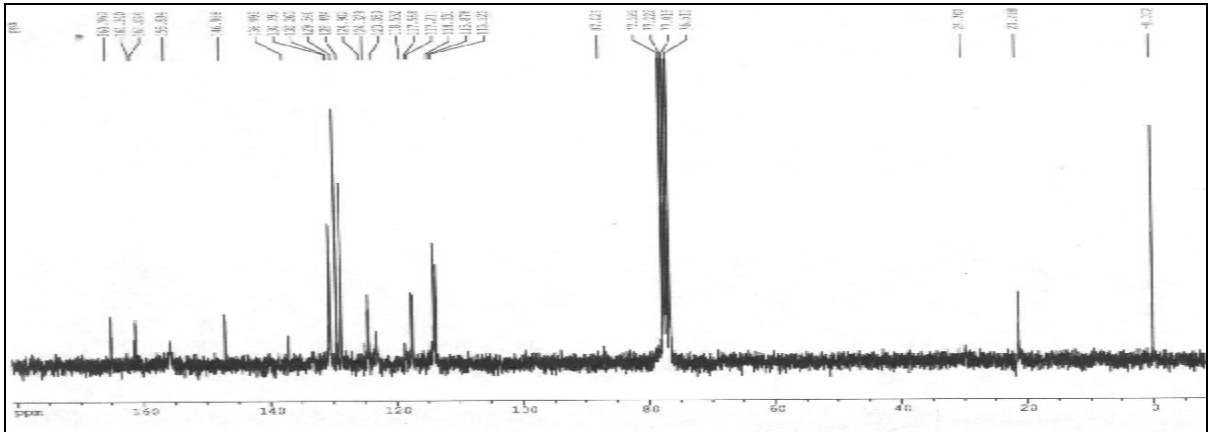
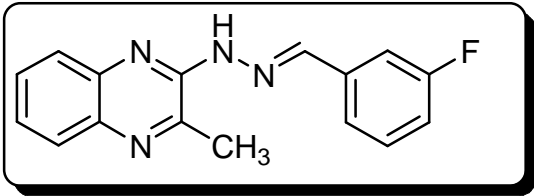
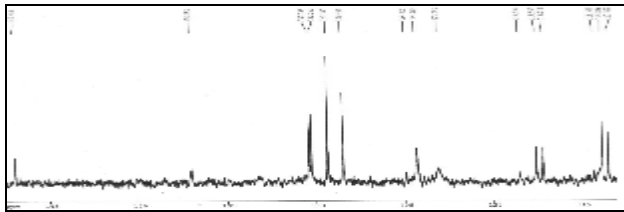
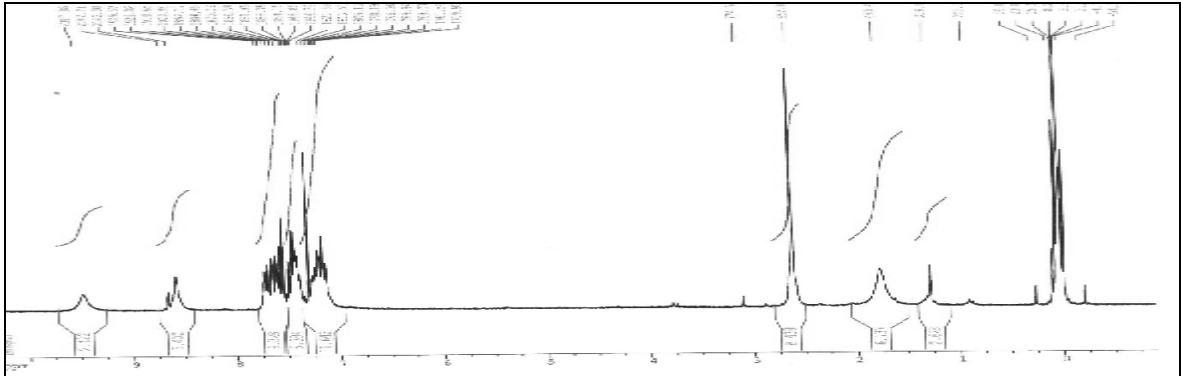
Spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR du composé **4.b**



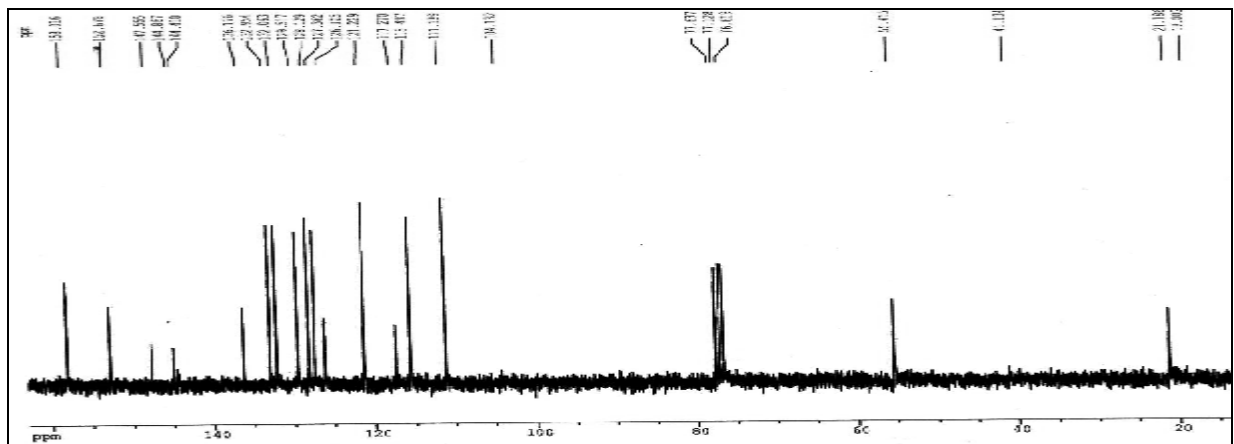
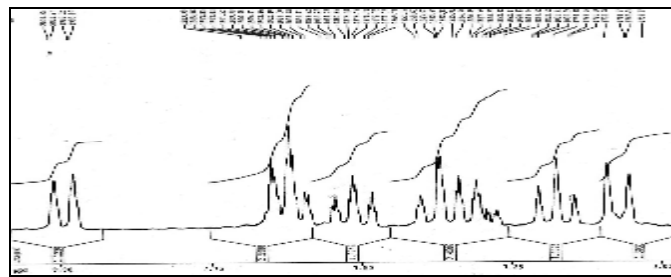
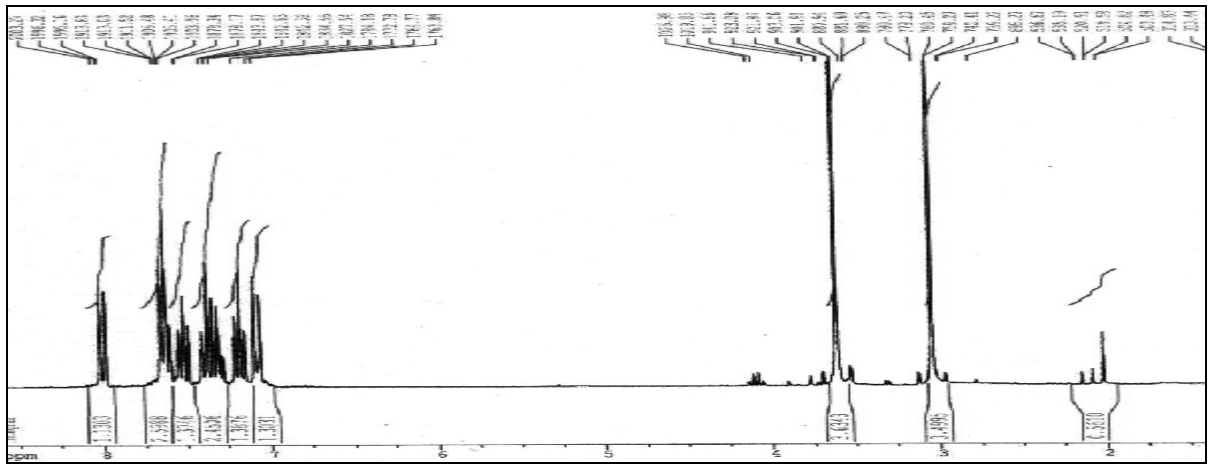
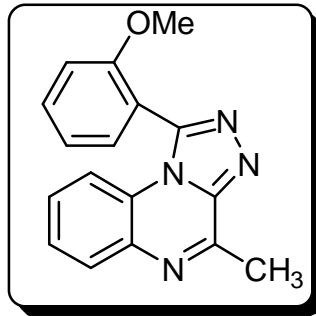
Spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR du composé **4.d**



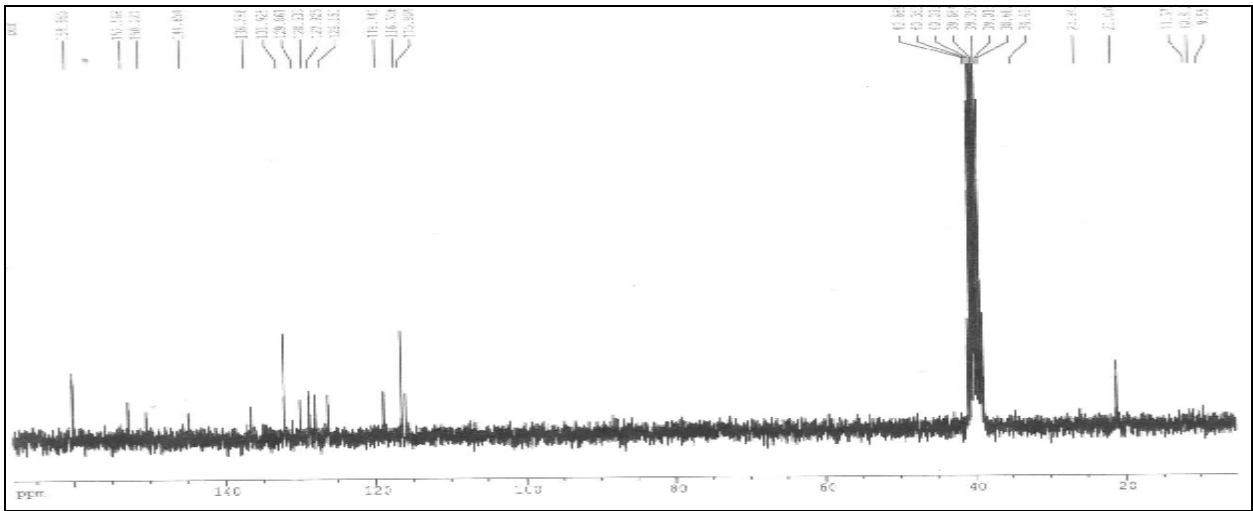
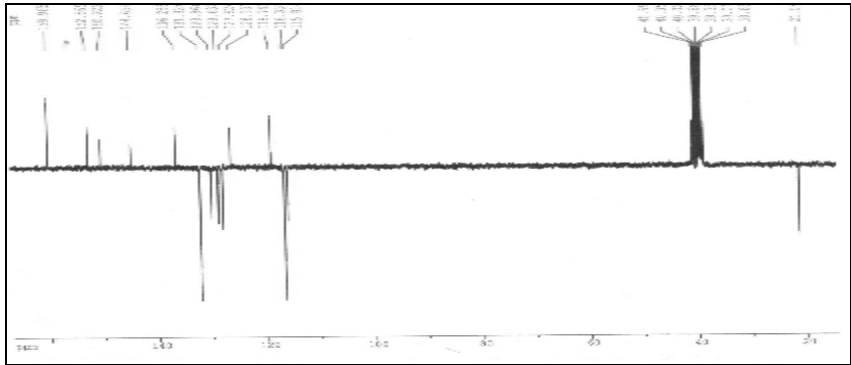
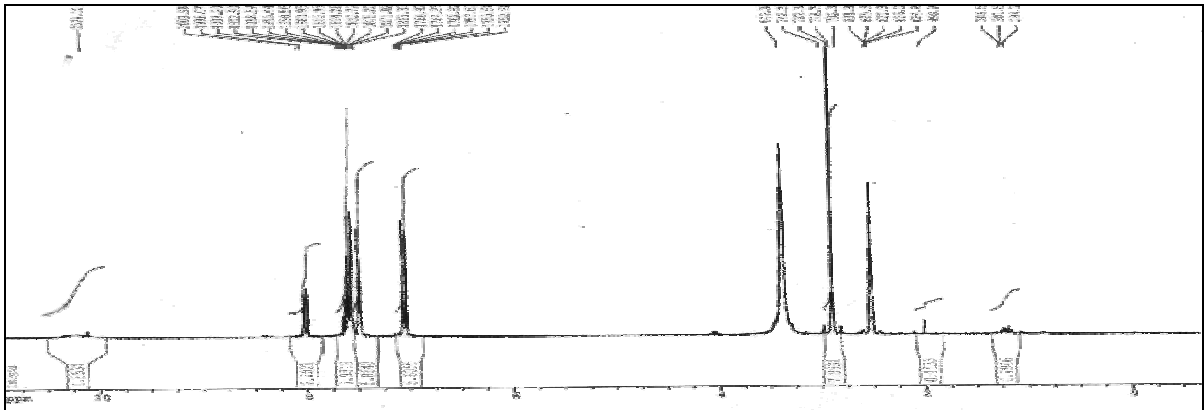
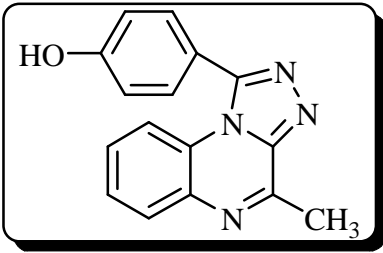
Spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR du composé **4.e**



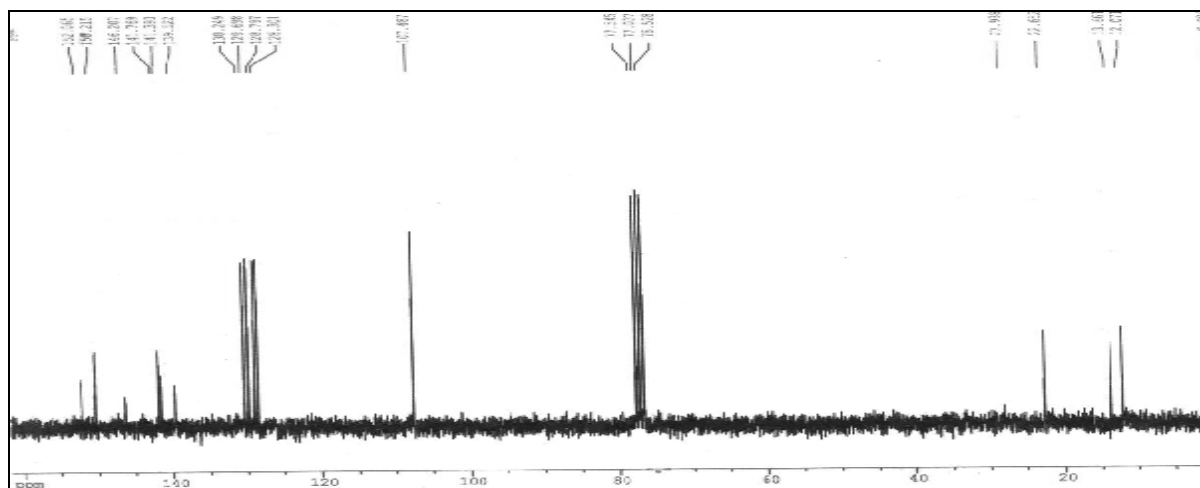
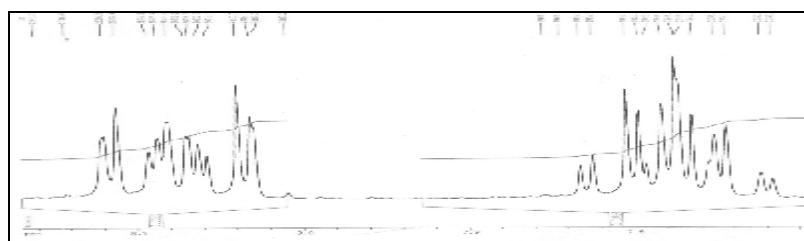
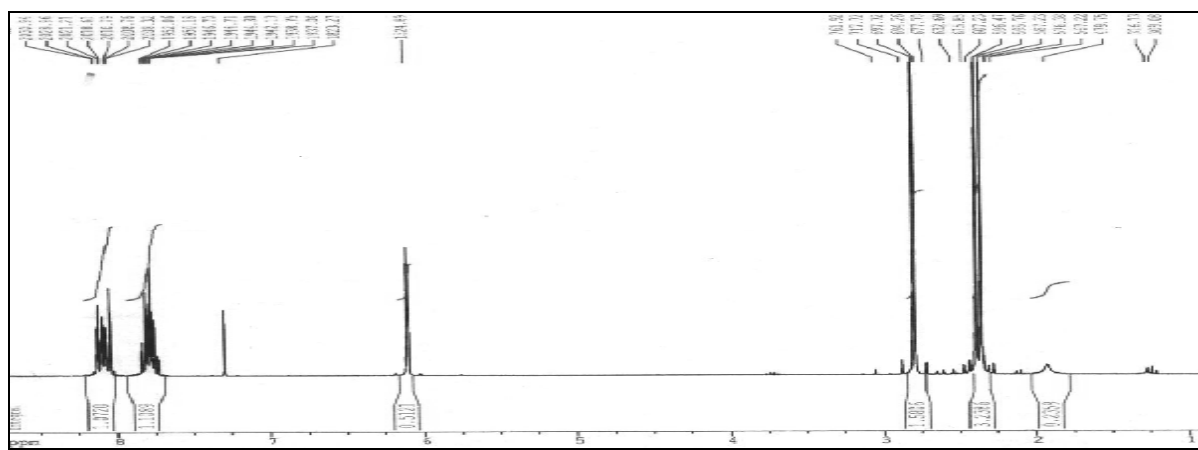
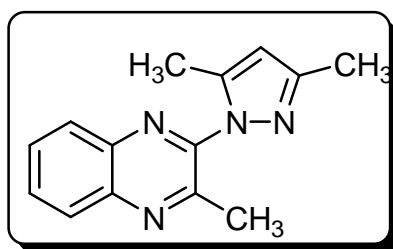
Spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C du composé **5.b**



Spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C du composé **5.c**



Spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C du composé **6**



Résumé

Les dérivés de la quinoxaline présentent des propriétés biologiques et pharmaceutiques intéressantes. L'importance de ces produits organiques a éveillé un grand intérêt pour la synthèse et l'évaluation biologique de ces dérivés.

Motivé par l'activité biologique avérée de cette famille de composés, l'objectif du présent travail est la synthèse de nouveaux composés potentiellement actifs dans les domaines pharmaceutiques et biologiques.

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 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline.

Dans le deuxième chapitre nous avons préparé les dérivés de l'hydrazonoquinoxaline par condensation de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline avec les dérivés des aldéhydes et des cétones aromatiques, et nous avons obtenus sept dérivés des hydrazones quinoxaléiques.

Le troisième chapitre est consacré à une étude de la réactivité des hydrazonoquinoxalines, La première partie de ce chapitre concerne la synthèse des 1,2,4 triazoles selon deux méthodes principales. La première méthode consiste à faire réagir les hydrazones avec le brome et l'acide acétique en présence de l'acétate de sodium, dans la seconde l'addition d'une solution de chlorure ferrique (FeCl_3) dans l'éthanol aux hydrazones conduit à la formation des triazoles correspondants. La deuxième partie est consacré à la synthèse des pyrazoloquinoxalines par une réaction d'addition des 1.3-dicétones et des cétones et des aldéhydes α,β -insaturés au 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline préparé dans le premier chapitre.

La plupart de ces produits ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR).

Mots clés : Quinoxalines, hydrazones, 1,2,4 triazoles, pyrazoles, aldéhydes α,β -insaturés, cétones α,β -insaturés

Abstract

The quinoxaline derivatives present interesting biologic and pharmaceutical properties. The importances of these organic products present a great interest in the synthesis and the biologic assessment of all derivatives.

Motivated by the biological activity proven by this family of compounds, the objective of the present work is the synthesis of new potentially active compounds notably in the pharmaceutical and biological domains.

In the first chapter, and after having made a large preview on the most meaningful methods of preparation of the quinoxaline derivatives, as well as their roles in the therapeutic domain, we synthesized our raw material: the 2-hydrazino-3-methylquinoxaline.

In the second chapter we prepared the hydrazone quinoxaléique derivatives by condensation of 2-hydrazino-3-méthylequinoxaline with some aromatic aldehydes and kétones. We got seven hydrazone quinoxaléique derivatives.

The third chapter is dedicated to a survey of reactivity of the h quinoxaléique hydrazones. The first part of this chapter concerns the synthesis of the 1,2,4 triazoles according to two main methods. The first method consist reacting hydrazones with the brome and the acetic acid in presence of the sodium acetate; in the second one the addition of a ferric chloride solution (FeCl_3) in ethanol to hydrazones gives the corresponding triazoles formation. The second part is dedicated to the synthesis of the pyrazoloquinoxaline by an addition reaction of the 1,3-diketones and α , β -unsaturated aldehydes and ketones to the 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline prepared already in the first chapter.

Most of these products have been identified by the usual spectroscopic methods (RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR).

Key words: Quinoxalines, hydrazones, 1,2,4 triazoles, pyrazoles, 1,3-diketones α , β -unsaturated aldehydes, α , β -unsaturated ketones .

المُلخَص

مشتقات الكينوكساليين لها أهمية كبيرة من حيث الفعالية البيولوجية و الصيدلانية حيث أظهرت هذه المركبات فعالية جيدة في معالجة الكثير من الأمراض. يندرج هذا البحث ضمن مخطط اصطناع مركبات حلقيّة غير متجانسة مرتبطة بنواة الكينوكساليين لما تتوفر عليه من فعالية بيولوجية مرتقبة.

حيث تضمن الفصل الأول دراسة ببليوغرافية لمشتقات الكينوكساليين و أهم الطرق المستخدمة لاصطناع هذه المشتقات، كما يتضمن تحضير المادة الأولية المعتمدة في هذا البحث (2-هيدرازينو-3-ميثيل كينوكساليين).

في حين يتناول الفصل الثاني اصطناع مشتقات الهيدرازون المحضرة بتكاثف 2-هيدرازينو-3-ميثيل كينوكساليين مع الألدهيدات و السيتونات الأروماتية، حيث تمكنا من اصطناع سبعة مركبات من مشتقات الهيدرازون كينوكساليين.

أما الفصل الثالث فقد كُرس لتأكيد الفعالية الكيميائية للهيدرازونات، حيث خُصص الجزء الأول منه لتحضير مشتقات 1،2،4-ثلاثي آزول (*1,2,4 triazole*) باستعمال طريقتين مختلفتين: الطريقة الأولى تعتمد على إضافة البروم و إيثانوات الصوديوم للهيدرازونات المحضرة سابقا، أما الطريقة الثانية فتمكنا من الحصول على مركبات ثلاثي آزول و ذلك بإضافة محلول من $FeCl_3$ و الإيثانول إلى الهيدرازونات الموافقة. أما الجزء الثاني من هذا الفصل فقد كرس لتحضير مشتقات البيرازول بواسطة تفاعل إضافة مركبات سيتونية و مركبات ألدهيدية β,α - غير مشبعة إلى 2-هيدرازينو-3-ميثيل كينوكساليين المحضر سابقا.

تم التعرف على بنية معظم المركبات باستعمال الطرق الطيفية المعتادة : IR، RMN^1H ، $RMN^{13}C$

مفاتيح اللفظ: الكينوكساليين، الهيدرازونات، 1،2،4-ثلاثي آزول، البيرازول، مركبات سيتونية و مركبات ألدهيدية β,α - غير مشبعة.