

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE CONSTANTINE 1

FACULTE des SCIENCES EXACTES

DEPARTEMENT de CHIMIE

MEMOIRE

PRESENTE POUR OBTENIR LE DIPLOME DE MAGISTER

EN CHIMIE ORGANIQUE

OPTION

SYNTHÈSE ORGANIQUE

Intitulé :

**SYNTHÈSE DES NOUVEAUX STYRYLES
QUINOXALINES - ETUDE DE LA REACTION DE
L'EPOXIDATION**

Par :

GHALIA MOHAMMED

Devant le jury :

Président	A. BELATAR	prof	Univ.	Constantine 1
Rapporteur	A. TENIOU	prof	Univ.	Constantine 1
Examineur	D. TEBANI	M.C	Univ.	Constantine 1
Examineur	M. MOKHETARI	prof	Univ.	Oumelbouaghi

-Novembre 2013-

À ma mère

À mon père

À ma famille

À mes amies

REMERCIEMENTS :

*Ce travail a été réalisé au laboratoire des produits naturels d'origine végétale et de synthèse organique (**PHYSYNOR**) du département de chimie de la faculté des sciences exactes, université Constantine1, sous la direction de M^r **A. TENIOU**, Professeur à l'université Constantine 1.*

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

*Je remercie M^r **A. BELATAR**, Professeur à l'université Constantine 1, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de soutenance de ce mémoire.*

*J'exprime toute ma gratitude à M^r **D. TEBBANI**, maître de conférence à l'université Constantine 1, d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'examiner ce travail.*

*Je tiens à adresser mes plus vifs remerciements à Mr **M. MOKHETARI**, Professeur à L'université Oum el bouaghi, d'avoir accepté de juger ce travail.*

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

*Je remercie aussi, Mr **ZAABAT MOHAMED** et tous mes collègues de labo de leur soutien tout au long de ce travail.*

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

Merci a tous

Dédicace

*je remercie **ALLAH** le tout puissant de nous avoir permis et aider à mener à terme ce travail.*

*A la mémoire de ma **grand-mère** et de mon **grand père** et a la mémoire de ma chère **tante**.*

Un grand merci à Chafai, je la remercie très chaleureusement pour son amitié, son soutien et son apport scientifique

Je remercie vivement Yacine.B, Chemsdinne.D, Houssam.B, Tamer.C et Mehdi pour leurs précieux conseils scientifiques et leur implication efficace dans ce travail..

Merci aussi à mes collègues au laboratoire pour leur apport et les bons moments passés ensemble (Linda.B, Aouatef.T, Basma.S, Fériel.I.A, Siham.O, Zineb.D, Wafiya.H, Djamila, Meriem.K.A, Ninou.T...).

Je remercie tous les membres du laboratoire qui ont apporté une aide de près ou de loin à ce travail et pour leur sympathie.

Merci à mes amis que j'aime du fond du coeur (Hamza.B , Hamza.L, Adel.S, Billal.B, Saber.M , Chetibi. B, Salah. B, oussama. B, Salah..). Merci pour l'amitié qui nous lie depuis toutes ces années. En souvenir à tous ces moments mémorables de joie que nous avons partagés, mais aussi un peu les moments difficiles !

J'exprime toute reconnaissance à mes collègues de la promotion et je leur souhaite la réussite et une bonne continuation.

*Je voudrais remercier les personnes les plus importants à mes yeux, sans eux rien de tout cela n'aurait été possible, à savoir : mes chers parents, ma sœur Nawel, mes frères : fares, hamza anise, salah eddine Surtout mon petit frère **Naim** et toute ma famille. Merci pour leur amour, leur confiance, leur encouragement et leur inquiétude sur le bon déroulement de mes études.*

MERCI !!

Mohamed.Gh

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ

الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ مَالِكِ يَوْمِ الدِّينِ إِيَّاكَ نَعْبُدُ

وَإِيَّاكَ نَسْتَعِينُ اهْدِنَا الصِّرَاطَ الْمُسْتَقِيمَ صِرَاطَ الَّذِينَ

أَنْعَمْتَ عَلَيْهِمْ غَيْرِ الْمَغْضُوبِ عَلَيْهِمْ وَلَا الضَّالِّينَ

Abréviations Utilisée :

Ar	Arly	RMN	Résonance Magnétique nucléaire
CCM	Chromatographie sur couche mince	AD-mixβ	Mélange phthalazine et Dihydroquinidine
Coll	Collaborateur	POCl₃	Oxychlorure de phosphore
°C	Degré Celsius	m-CPBA	l'acide <i>mé</i>ta-chloroperoxybenzoïque
¹³C	Carbone 13	Ppm	Partie par million
δ	Déplacement chimique	Ph	Phényle
DMSO	Diméthyl sulfoxide	P₂O₅	Pentoxyde de phosphore
¹H	Proton	Rdt%	Rendement
Hz	Hertz	P₂S₅	Pentasulfide de phosphore
h	heure	R_f ret	Facture de rétention
IR	Infra-Rouge	ref	Reflux
<i>J</i>	Constante de couplage	Min	Minute
Me	Méthyle	T.amb	Température ambiante
Mw	Micro -Wave	T.fus.	Température de fusion
TMS	Tétraméthylsilan	Mbar	Millibar

Notes Techniques :

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

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

L'appareil utilisé est:

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

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

Les spectres sont enregistrés dans le DMSO deutéré ou le chloroforme deutéré CDCl_3 . Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) ; pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées:

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

Spectrométrie Infra Rouge (IR) :

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

Point de fusion :

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

Chromatographie :

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

Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F254 (épaisseur 0,2 mm) et révélées par une lampe UV réglée sur (254-365)nm.

Les solvants et réactifs utilisés :

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation.

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

Abréviations	(I)
Notes techniques	(II)
Introduction général	(1)

CHAPITRE -I-

-Synthèse des dérivés de quinoxaline-

I.1. Introduction.....	05
I.2. Intérêts biologiques.....	06
I.3. Méthodes de synthèse des dérivés de quinoxaline.....	16
I.3.1. La Synthèse des quinoxalines simples.....	16
I.3.2. La Synthèse des quinoxalin-2-ones.....	21
I.3.3. La Synthèse des N-oxydes quinoxalines.....	27
I.4. La réactivité des quinoxalines.....	29
I.4.1. Réduction.....	29
I.4.2. Oxydation.....	29
I.4.3. Réaction de cyclisation impliquant des positions (2,3) de la quinoxaline.....	30
I.4.4. Substitution nucléophile.....	30
I.4.5. Substitution électrophile.....	32
I.4.6. Alkylation.....	33
I.4.7. Réactivité du groupe alkyle en position (3).....	34
I.5. Résultats et discussions.....	36
I.6. Conclusion.....	41
I.7. Partie expérimentale.....	42

***Etude de la condensation des dérivés de
quinoxaline avec des aldéhydes aromatiques, et
l'époxydation des styryles.***

II.1. Introduction	45
II.2. Intérêts biologiques	46
II. 2-a. Intérêts biologiques des dérivés des styryles	46
II. 2-b. Intérêts biologiques des dérivés de la styrylquinoxaline	49
II. 3. Méthodes de synthèse	51
II. 3-a. Méthodes de synthèse des styryles	51
II. 3-b. Méthodes de synthèse des styrylquinoxaline	55
II. 4. La réactivité des styryles	58
II. 4.1. Alkylation de la 3-(4-méthoxystyryl)quinoxalin-2(1H) one	58
II. 4.2. Le réarrangement	58
II. 4.3. Réaction Diels–Alder	59
II. 4.4. Réaction de cycloaddition dipolaire -1,3 de la 3-styrylquinoxalin-2(1H)-one ..60	
II. 4.5. Réaction de cyclisation	61
II. 4.6. Réaction de L'époxydation	62
II.5. Résultats et discussions	64
II.6. Conclusion	83
II.7. Partie expérimentale	84
Conclusion Générale	98

Introduction générale

Introduction Générale :

Les quinoxalines sont formées par l'accolement d'un noyau de benzène avec la pyrazine. la préparation de ces molécules joue un rôle très important dans la synthèse organique. ^[1]

Ce sont des composés à fort potentiel thérapeutique. ^[2] En effet, certains de ces composés ont été utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires (asthme, rhumatisme), celles liées a la dépression et des maladies infectieuses (bactériennes, virales), ainsi que celles des cancers, ils sont aussi utilisés comme agents anti-HIV. ^[3]

Le squelette quinoxalinique constitue donc un outil efficace pour le développement de nouvelles synthèses d'hétérocycles biologiquement actifs.

Peu de composés naturels ayant une structure dérivée de la quinoxaline ont été recensés. Parmi les produits naturels d'origine bactérienne, on peut citer la famille de l'octadepsipeptide-1 bicyclique qui a été isolée a partir de diverses streptomyces, elle possède une activité antibactérienne surtout vis-à-vis des gram-positifs et une activité anticancéreuse envers certaines tumeurs animales. ^[4]

Cette famille de composés forme aussi une classe d'antibiotiques qui englobe deux séries de composés, semblables en composition, l'échinomycine et le triostine, leurs fixations a l'ADN comme agents intercalants conduit a une inhibition de la synthèse d'ARN. ^[5] Ce sont des unités structurelles indispensables pour les pharmaciens et les biochimistes. Ils ont été utilisés depuis longtemps et leur utilisation s'est poursuivie jusqu'à nos jours. Ils sont bien connus et bien utilisés dans l'industrie pharmaceutique où la bague quinoxaline est une partie de plusieurs antibiotiques ^[6] et actifs contre plusieurs tumeurs. ^[7]

¹. Sato. N; Katritzky. A. R; Rees C.W; Scriven. E .F.V., *comprehensive heterocyclic chemistry II*. Oxford 6, **1996**, 233.

². Carta. A; Piras. S; Loriga .G; Paglietti. G; Mini., *Rev.Med.Chem.* 6, **2006**, 1179.

³. Burguete. A; Pontiki. E; Hadjipavlou-Litina. D; Villar. R., *J.Bioorg.Med.Chem.Lett.* 17, **2007**, 6439.

⁴. Kim. Y .B; Kim.Y. H; Park. J.Y; Kim S. K ., *J.Bioorg.Med.Chem.Lett.* 14, **2004**, 541.

⁵. Toshima. K; Kimura. T; Takano.R; Ozawa.T; Ariga. A; Shima. Y; Umezawa. K; Matsumura. S., *Tetrahedron*. 59, **2003**, 7057.

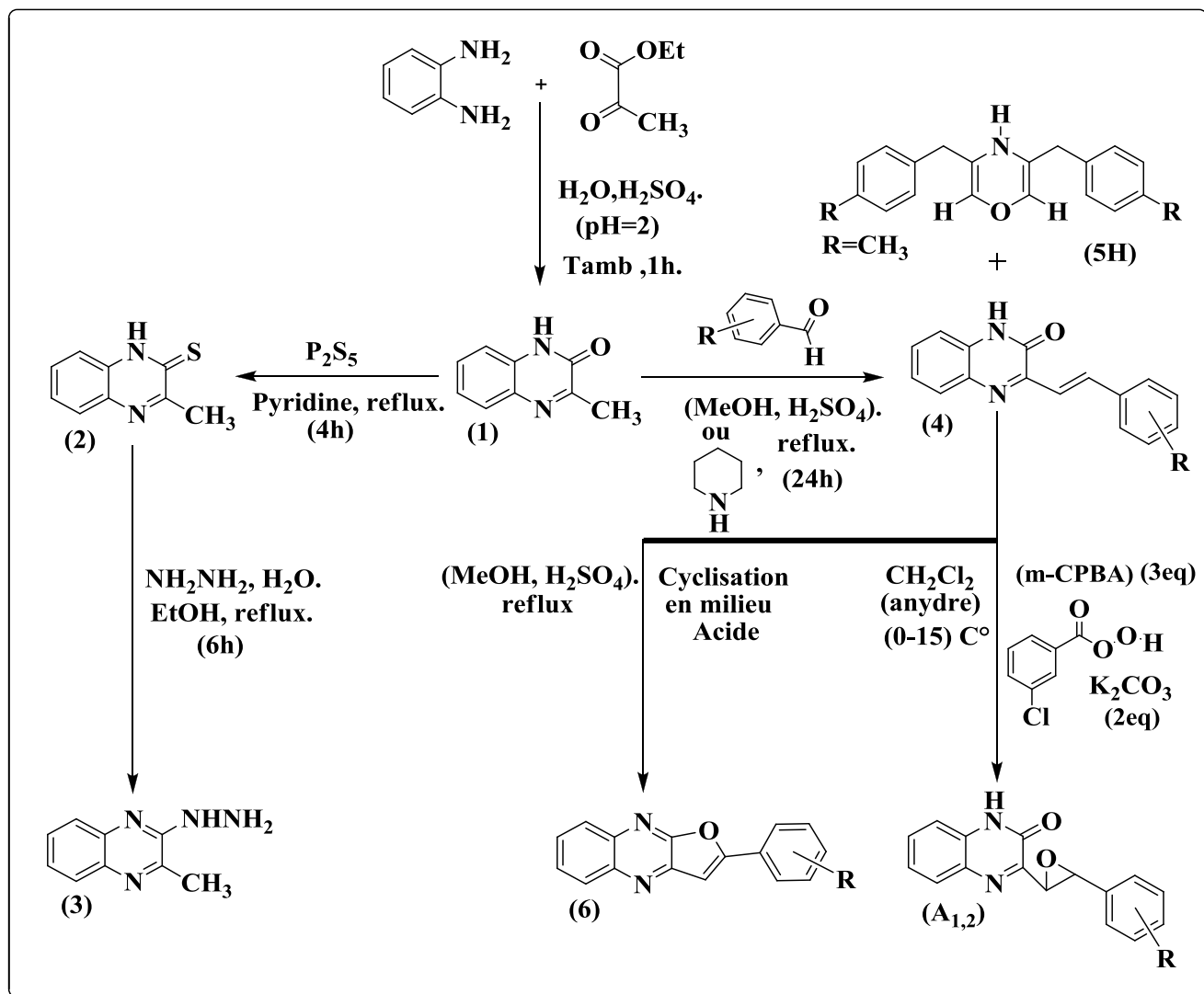
⁶. Bailly. C; Echepare. S; Gago. F; Waring. M ., *J. Anti- Cancer Drug Des.* 15, **1999**, 291.

⁷. Dell. A; William D. H; Morris. H. R; Smith. G. A; Feeney. J; Roberts G. C. K., *J. Am. Chem. Soc.* 97, **1975**, 2497.

En l'occurrence, et pour toutes ces raisons la synthèse de nouvelles molécules à noyau quinoxalinique est devenue un défi important pour les chimistes organiciens.

Dans ce cadre, nous nous sommes intéressés dans notre laboratoire, depuis quelques années, à la synthèse de nouvelles molécules d'intérêts biologiques à partir des quinoxalines préparés.

selon des méthodes simples. Voir le schéma réactionnel général suivant :



-Schéma réactionnel général-

La quinoxaline est parmi les systèmes hétérocycliques les plus actifs de point de vue biologique, c'est pour cette raison que les réactions de synthèse ont connu une extension vers les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 pour améliorer les activités des quinoxalines et diversifier leurs domaines d'applications.

Vu la richesse de la chimie des quinoxalines, et la diversité de leurs applications, nous sommes intéressés dans le présent travail à préparer de nouvelles séries de quinoxalines, qui feront l'objet d'autres réactions chimiques, ainsi que de tests biologiques.

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. Pour cela nous avons envisagé un chemin réactionnel de deux parties :

Après un bref rappel bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse, la réactivité et l'intérêt biologiques de la quinoxaline, la première partie de ce travail sera consacrée à la synthèse du **3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone (1)** , **3-méthyl-2(1H)quinoxaline thione (2)** et **2-hydrazino-3-méthylquinoxaline (3)**.

La deuxième partie concerne la préparation des styrylquinoxalin par l'utilisation d'une réaction de condensation entre du **3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone** et différents dérivés des aldéhyde aromatiques et la réaction d'époxidation des styryles quinoxalinique prépaer par le peracide (**m-CPBA**).

Les résultats obtenus lors de ce travail seront amplement discutés et commentées et les structures des produits synthétisés seront identifier par les méthodes spectroscopiques usuelles (**IR, RMN ¹H, RMN ¹³C**) :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire RMN (^1H , ^{13}C) ont été enregistrés sur un appareil de (250 MHz pour le ^1H , 62.9 MHz pour le carbone ^{13}C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport à la référence interne TMS.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un Spectromètre Shimadzu F IR-8201 PC entre 400 et 4000 Cm^{-1}

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

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

CHAPITRE-I-

Synthèse Des
Dérivés
De La Quinoxaline

Introduction

I.1.Introduction :

Les quinoxalines constituent une classe de composés hétérocycliques présentant diverses applications dans différents domaines.^[8]

L'importance des dérivés de la quinoxalinone dans différents domaines et, en particulier, en chimie, en biologie et en pharmacologie, a incité les chercheurs à développer de nombreuses méthodes de synthèse pour leurs préparations et à trouver de nouveaux domaines d'applications. Dans cette mise au point nous examinerons, d'abord, les méthodes de synthèse des dérivés de la quinoxalin-2-one, puis leurs réactivités et activités biologiques, et finalement nous discuterons les travaux réalisés dans le laboratoire avec l'identification spectroscopique dans ce chapitre nous allons donner un aperçu détaillé sur les intérêts biologiques des dérivés de la quinoxaline. Nous allons présenter également, un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse du noyau quinoxaline comme la méthode décrite par *Hinsberg*.^[9]

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

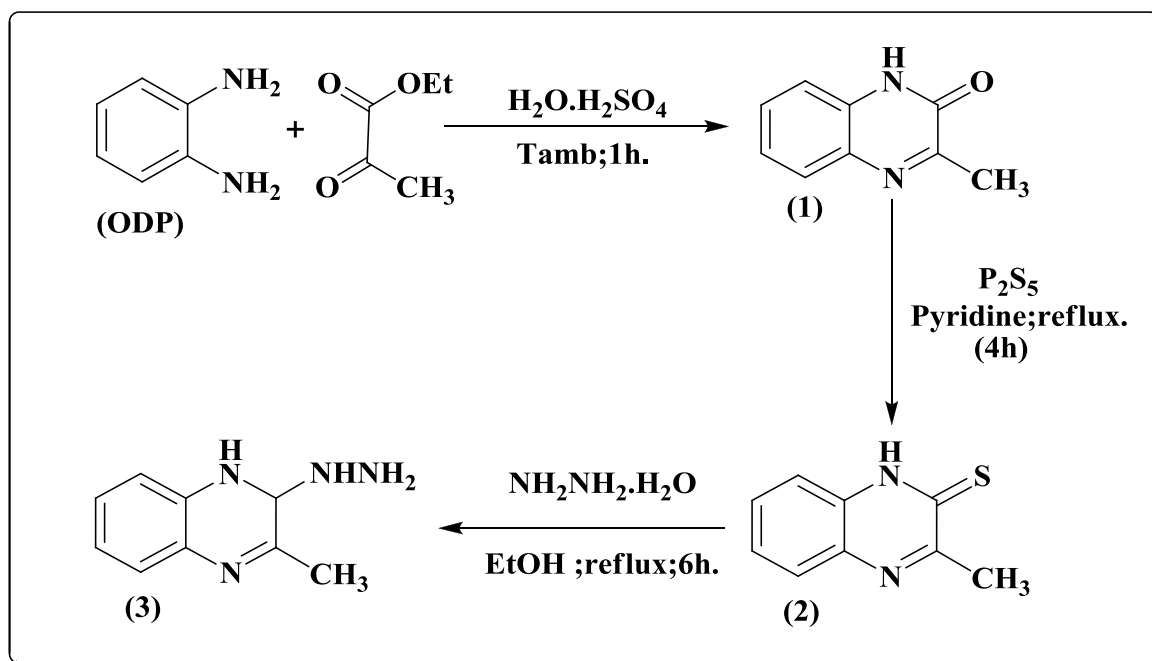


Schéma (I)

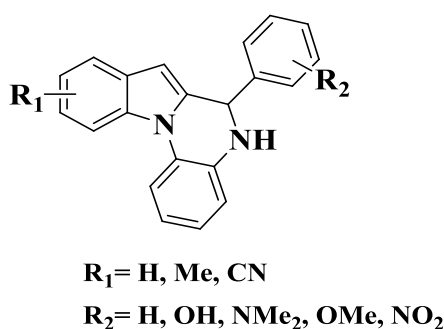
⁸. Khan S. A; Saleem K.; Khan Z., *Eur. J. Med. Chem.* 43, **2008**, 2257.

⁹. Hinsberg, O., *Leibigs Ann. Chem.* 237, **1887**, 1228.

I.2. Intérêts biologiques :

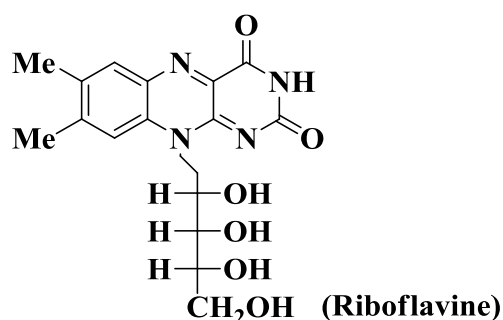
Les quinoxalines, ont marqué ces dernières années un véritable exploit dans les domaines biologique et pharmacologique. En effet, le noyau quinoxaline est présent dans la structure de nombreux composés naturels et synthétiques. Parmi ces dérivés on peut citer :

L'activité antifongique des dérivés *5,6-dihydro-indolo[1,2-a]quinoxalines* a été prouvée contre cinq phytopathogénique fongiques (par exemple : *Fusarium graminearum*, *Pyricularia oryzae*, *Fusarium oxysporum* f.sp. *vasinfectum*, *Alternaria alternata*, et *Alternaria brasslike*). (Figure .1.)^[10]



(Figure .1.)

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 des infections gastro-intestinales, de troubles visuels et de diverses infections oculaires. (Figure .2.)^[11]

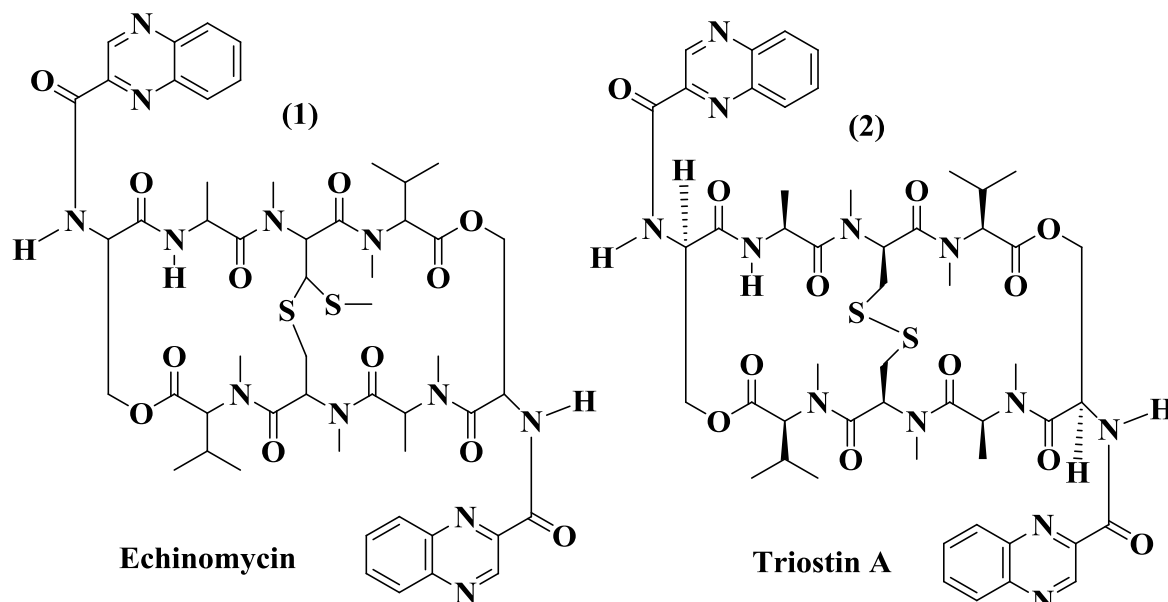


(Figure .2.)

¹⁰. Gavara. L., *Eur. J. Med. Chem.* 45, 2010, 5520 .

¹¹. Daurvault. F., "Officine", XXIe Ed, Ed Vigot, Paris, 1982, 1778.

En médecine, la découverte d'antibiotiques à base de quinoxaline a fait une vraie révolution dans le monde des médicaments, citons l'exemple des antibiotiques suivants : *L'échinomycine* (1),^[12] et la *triostin A* (2) (Figure.3.)^[13] et depuis cette découverte, les recherches n'ont cessé de progresser pour essayer de trouver d'autres antibiotiques de structures proches de celle de l'échinomycine.^[14]



(Figure .3.)

Certains chercheurs ont pu découvrir une multitude d'activités biologiques chez une seule molécule. Par exemple certaines quinoxalines peuvent avoir à la fois des activités antibactériennes, antifongiques et anti VIH.^[15] D'autres possèdent des activités à la fois antibactérienne, antifongique, antimycobactérienne, anticancéreuse et anti VIH.^[16]

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 (3) et (4) étaient les composés les plus actifs, leurs effets cytotoxiques indiquent que ces composés ont une bonne activité antituberculeuse. (Figure .4.)^[17]

¹². Kim. Y. B; Kim. Y. H; Park. J. Y; Kim. S. K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, **2004**, 541.

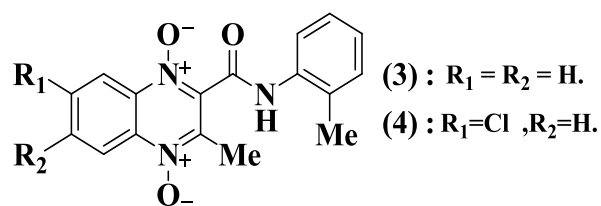
¹³. Kuroya. M; Ishida. N., *J. Antibiotics Ser. A.* 14, **1961**, 324.

¹⁴. Kim. Y. B; Kim. Y. H; Park. J. Y; Kim. S. K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, **2004**, 541.

¹⁵. Carta. A; Sanna. P; Loriga. M; Setzu. M. G ; La Colla P ; Loddo R., *Il Farmaco.* 57, **2002**, 19.

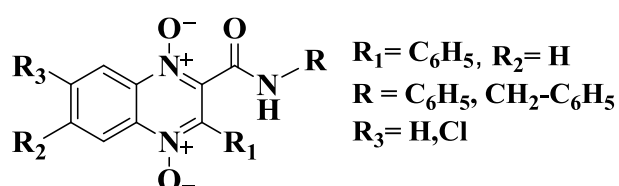
¹⁶. Sanna. P ; Carta. A; Loriga. M ; Zanetti. S ; Sechi. L., *Il Farmaco.* 54, **1999**, 169.

¹⁷. Zarranz. B; Jaso. A; Aldan.I; Monge. A., *Bio. Med. Chem.* 11, **2003**, 2149.



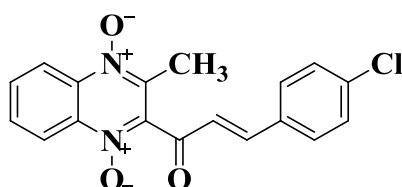
(Figure .4.)

Moreno *et al.* ont synthétisé une nouvelle série de dérivés de *quinoxaline-2-carboxamide-1,4-di-N-oxyle* et ont étudié leur activité antituberculeuse *in vitro* vis-à-vis la souche *Mycobacterium tuberculosis*. (Figure .5.)^[18]



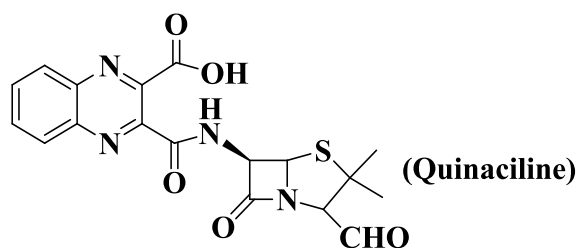
(Figure .5.)

Dahbi *et al.* ont Synthétisé la première série de nouveaux *2-substituée quinoxalines 1,4-di-N-oxyles* pour leur activité antimicrobienne. (Figure .6.)^[19]



(Figure .6.)

La *quinacilline* est un antibiotique semi synthétique qui a montré une haute activité contre *les staphylococcies aureus*. (Figure.7.)^[20]



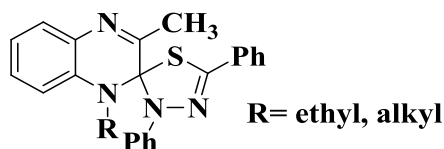
(Figure .7.)

¹⁸. Moreno. E; Ancizu. S; Silanes. SP; Torres. E; Aldana. I; Monge. A., *S. Eur J Med Chem.* 45, **2010**, 4418.

¹⁹. Dahbi. S; Methnani. E; Bisseret. P., *Tetrahedron Lett.* 51, **2010**, 5516.

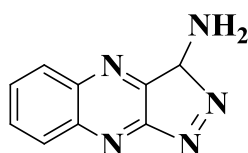
²⁰. Kulikova. D. A., *Antibiotiki.*18, **1973**, 835.

Essassi *et al.* ont synthétisé une série des nouveaux dérivés de *1-alkyl-3-méthyl-3', 5'-diphényl-1H,3'H-Spiro(quinoxalines-2,2'-(1,3,4)) thiadiazoline* et les composés synthétisés ont présenté une bonne activité antibactérienne. (Figure .8.)^[21]



(Figure .8.)

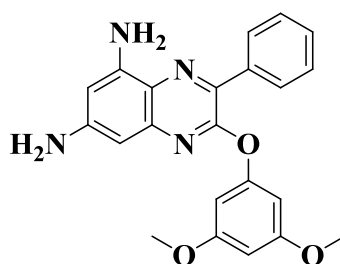
De nouveaux *pyrazolo[3,4-b]quinoxalines* ont été identifiés comme inhibiteurs secondaires micro-molaires de *CDK/cyclinB*. Une étude préliminaire du rapport structure /activité a montré leurs activités antiproliférative, spécialement pour le compos *3-aminopyrazolo[3,4-b]quinoxaline* qui a été testé contre les *kinase CDK5/p25* et *GSK-3* du cerveau. (Figure.9.)^[22]



3-aminopyrazolo(3,4-b)quinoxaline

(Figure .9.)

Il y a un grand nombre de dérivés de la quinoxaline qui ont montré une activité antitumorale, *Corona et al.*^[23] ont montré que la 5,7-diamino-3-phényl-2-[(3,5-diméthoxy)phénoxy]quinoxaline possède une activité antitumorale, *in vitro*, vis-à-vis de plusieurs types de tumeurs. (Figure.10.)



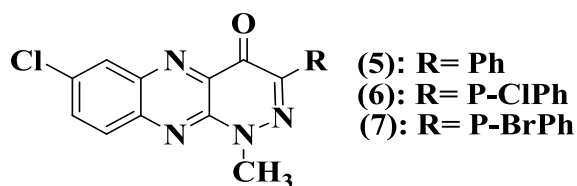
(Figure.10.)

²¹. Essassi. E. M; Ahoya. C; Bouhfid. R; Daouda. B; Hancali. A; Zouihri. H., *ARKIVOC. II. 217, 2011*, 26.

²². Ortega. M. A; Monto .M. E; Zarranz. B; Jaso. A; Aldana. I; Leclerc. S; Meijerc. L; Mongea. A., *Bioorg. Med. Chem. 10, 2002*, 2177.

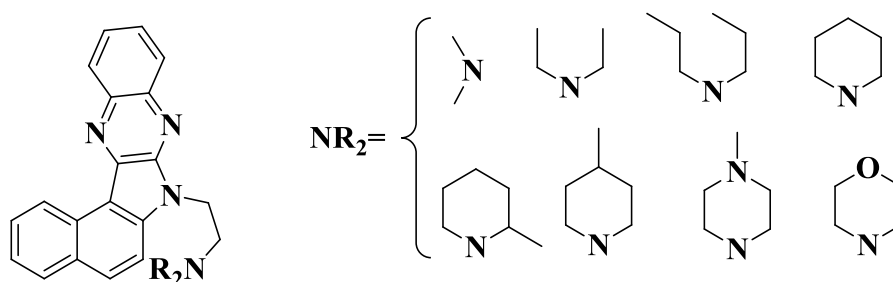
²³. Corona.P; Carta.A; Loriga.M; Vitale.G; Paglietti.G; *Eur. J. Med. Chem. 44, 2008*, 1579..

Une série de *pyridazino[3,4-b]quinoxaline* (5), (6), (7) ont montré une activité antibactérienne vis-à-vis la *Bacille Subtili*. (Figure.11.)^[24]



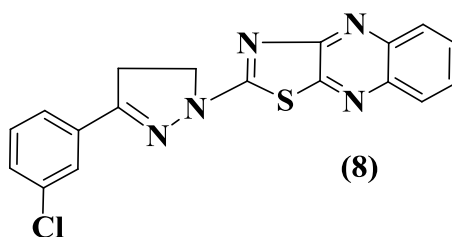
(Figure .11.)

Les dérivés de la *7-(2-aminoéthyl)-7H-benzo[4,5]indolo[2,3b]quinoxaline* qui ont une activité antiviral très intéressante. (Figure .12.)^[25]



(Figure .12.)

Le composé (8) *2-(3-(3-chlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazolo[4,5-b]quinoxaline* à une activité anti-amibienne très intéressante. (Figure.13.)^[26]



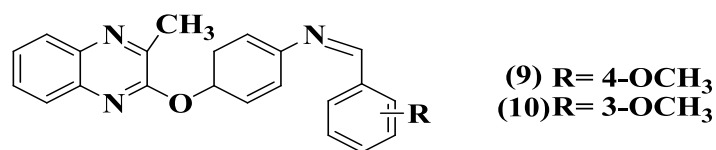
(Figure .13.)

²⁴. Kurasawa. Y; Ohshima. S; Kishimoto. Y; Ogura . M; Okamoto. Y; Kim. H. S ., *Heterocycles*. 54, 2001, 35.

²⁵. Shibinskaya. M.O et al., *Eur. J. Med. Chem.* 46, 2011, 794.

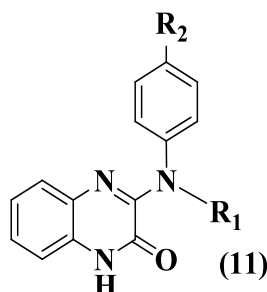
²⁶. Abid. M; Azam. A., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 16, 2006, 2812.

Singh *et al.* ont synthétisé certains dérivés nouveaux de quinoxaline (**9**), (**10**) qui ont prouvé une activité antimicrobienne remarquable. (Figure .14.)^[27]



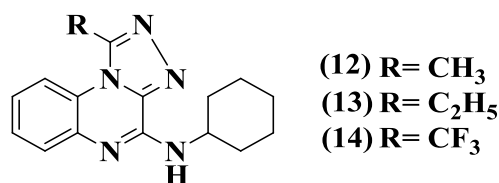
(Figure .14.)

Le composé (**11**) est un inhibiteur du glycogène phosphorylase (l'enzyme responsable de métabolisme du glycogène au glucose, étant donné que le glucose est surproduit chez les patients souffrant de diabète). (Figure.15.)^[28]



(Figure .15.)

Une série de [1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinoxalines (**12**), (**13**) et (**14**) possède une activité antidépressive puissante par raison de leur activité adénosine. (Figure.16.)^[29]



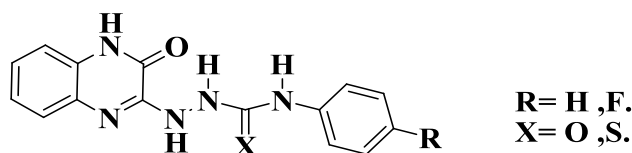
(Figure .16.)

le 3-(*N*-arylcabamoyl and *N*-aryl thiocabamoyl) hydrazine quinoxalin-2(1H)ones a été signalé comme agents légère hypoglycémie comparable à celle de tolbutamide. (Figure.17.)^[30]

²⁷. Singh. DP; Deivedi. SK; Hashim. SR; Singhal. RG., *Pharmaceuticals*. 3, **2010**, 2416.

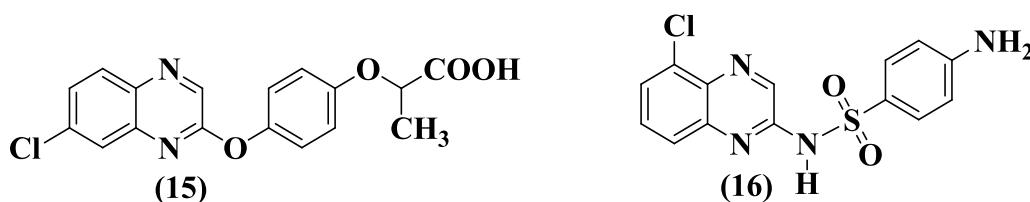
²⁸. Dudash Jr.J; Zhang. Y; Moore. J. B; Look. R; Liang. Y; Beavers. M. P; Conway. B. R; Ryczynski. P.J; Demarest. K.T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, **2005**, 4790.

²⁹. Reddy – Sasrty. C.V; Marwah. A. K; Rao. G. S., *Indian J. Chem.* 28 B, **1989**, 885.



(Figure.17.)

Le cancer c'est le majeur problème de sante, aussi l'élaboration de nouveaux médicaments, plus sélectifs et moins toxiques, demeure donc une priorité. Parmi les dérivés quinoxaliniques synthétisés utilisés sont la **XK469** (2-{4-[(7-Chloro-2-quinoxalinyloxy]phenoxy}propionate) (**15**), et **EQC** (chloroquinoxaline sulfamides) (**16**). Ces molécules exercent une activité inhibitrice de la topoisomerase I, ce qui empêche la reconstitution du brin d'ADN. (Figure .18.)^[31]



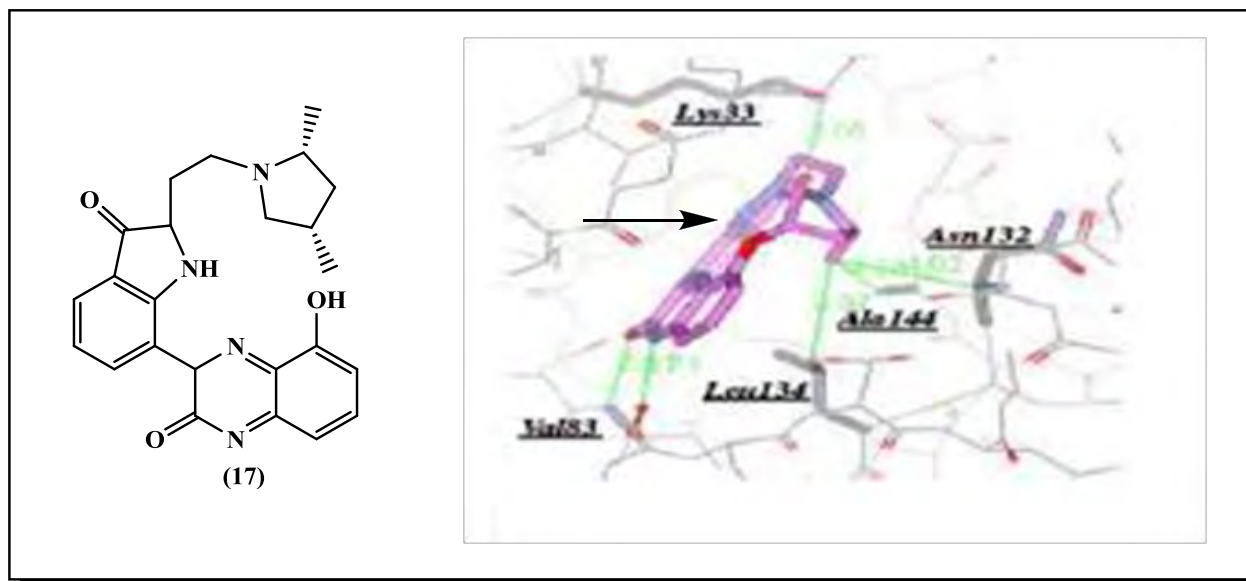
(Figure .18.)

Il existe d'autres substances anticancéreuses avec un mode d'action différent, on peut citer, le dérivé de la **2-hydroxyquinoxaline** (17) qui est un inhibiteur de cyclin-dependent kinase (**CDK**), comme le montre la (figure .19.) Cette enzyme est impliquée dans la modulation du développement et de la différenciation cellulaire. Il est donc une cible pour la préparation des médicaments anticancéreux.^[32] Les interactions mises en jeu entre ces molécules et l'CDK sont des liaisons hydrogène avec Val83 et Lys33 et autre interaction hydrophobe avec Ala144, Leu134, et Asn132.

³⁰. Yoo. H.W; Sub. M. E; Park. S.W., *J.Med.Chem.* 41, **1998**, 4716.

³¹. Valeriotte. F; Corbett. T; Edelstein. M; Baker. L., *New in vitro screening model for the discovery of antileukemic anticancer agents.* *Clin.Sci.Rev.14*, **1996**, 124.

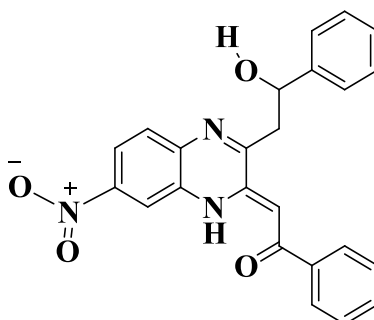
³². Kawanishi. N; Sugimoto. T; Shibata. J; Nakamura. K; Masutani. K; Ikuta. M; Hirai.H., *J.Bioorg.Med.Chem.Lett.* 16, **2006**, 5122.



(Figure .19.)

Fig.19 : Inhibition de la cyclin-dépendant kinase par un dérivé de la 2-hydroxyquinoxaline.

Concernant l'activité antifongique, la *(Z)*-2-(3-(2-hydroxy-2-phényléthyl)quinoxalin-2(1H)-ylidène)-1-phényléthanone (**Figure .20.**) est représentée par une nouvelle famille entraînant l'inhibition de la croissance de *Fusarium oxysporum*.^[33]

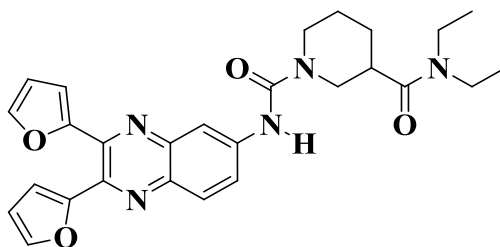


(Figure .20.)

La dérivé 2,3-di (furanes -2-yl) -6 - (3-N, N-diéthylcarbamoyl-pipéridino) carbonylamino quinoxaline (DC838) est un immunosuppresseur, pouvant inhiber fortement la prolifération cellulaire induite par l'inhibition du cytochrome P450 (CypA). (**Figure.21.**)^[34]

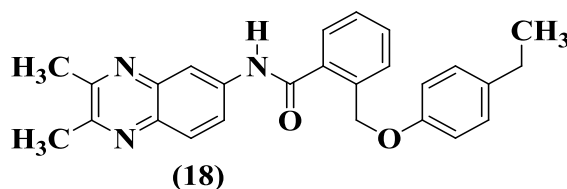
³³. Waring. M. J; Ben-Hadda. T; Kotchevar. A. T; Ramdani. A; Touzani. R; Elkadiri. S; Hakkou. A; Bouakka. M; Elli.T; *J.Molecules.* 7, **2002**, 645.

³⁴. Li. J; Chen. J; Zhang. L; Wang. F; Gui. C; Qin. Y; Xu. Q; Liu. H; Nan. F; Shen. J; Bai. D; Chen. K;



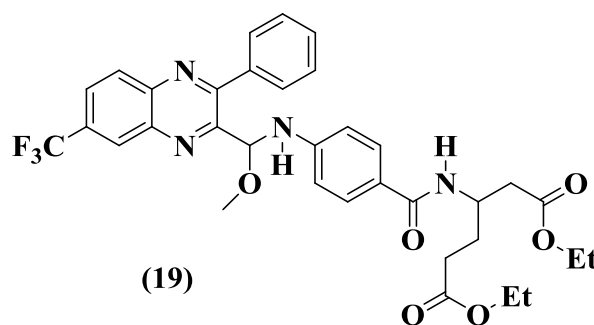
(Figure .21.)

Les dérivés quinoxalinique présentent aussi des caractères antiprotozoaires et sont représentés par une nouvelle **quinoxaline amide (18)** (Figure.22.), leur activités contre *Leishmania donovani*, *Trypanosoma brucei brucei*, et *T. vaginalis* est légèrement moins puissante que les médicaments telle que la miltefosine. ^[35]



(Figure .22.)

Plusieurs dérivés de la quinoxaline ont montré une grande efficacité contre des différentes tumeurs telles que le composé (19) ^[36] qui lutte la leucémie du colon ligne cellulaire. (Figure.23.)



(Figure.23.)

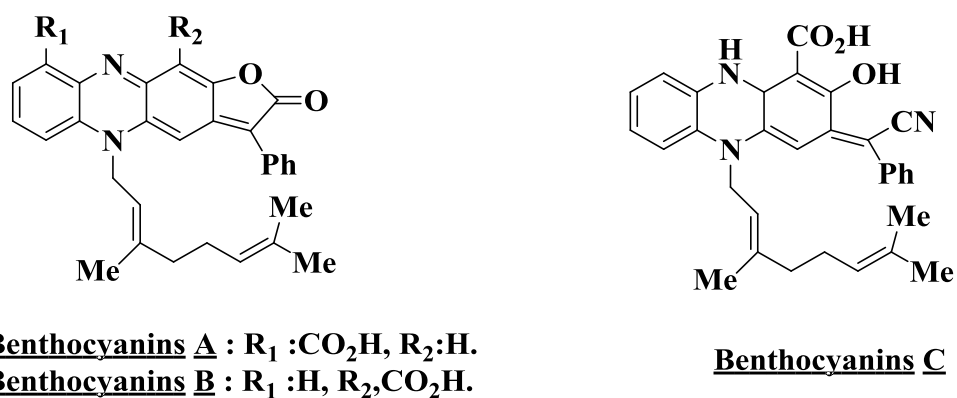
Les dérivés du **Phénazine** comme la **Benthocyanins A** ($R_1=CO_2H$, $R_2=H$), la **Benthocyanins B** ($R_1=H$, $R_2=CO_2H$) et la **Benthocyanins C** de *Streptomyces prunicolor*, sont de

Shena. X; Jianga. H., *J.Bioorg.Med.Chem.* 14, 2006, 5527.

³⁵. Hui. X; Desrivot. J; Bories. C; Loiseau. P. M; Franck. X; Hocquemiller. R; Figadere. B., *J.Bioorg.Med.Chem.Lett.* 16, 2006, 815.

³⁶. Loriga. M; Piras .S; Paglietti. G; Costi. M. P; Venturelli. A ., *Il Farmaco.* 58, 2003, 51.

nouveaux récupérateurs de radicaux libres et l'effet de ces deux dernières substances est plus fort que celui de la vitamine E (**Figure.24.**)^[37,38]



(Figure.24.)

³⁷. Shin-ya. K; Furihata. K; Hayakawa. Y; Seto. H., *Tetrahedron lett.* 32, **1991**, 943.

³⁸. Shin-ya. K; Furihata. K; Hayakawa. Y; Seto. H., *J. Org. Chem.*58, **1993**, 4170.

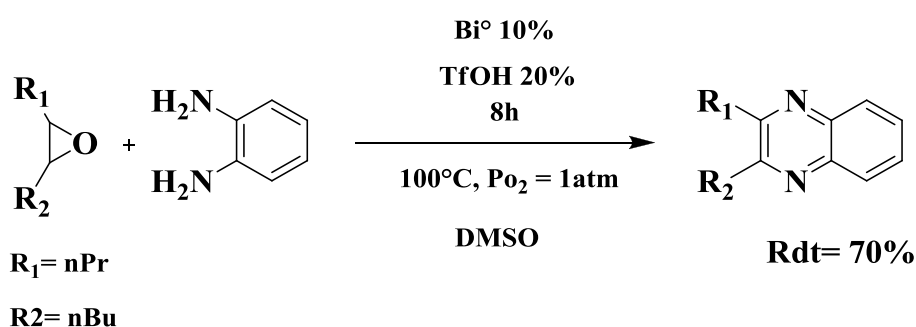
I.3. Méthodes de synthèse :

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

Plusieurs méthodes de synthèse des dérivés de la quinoxaline ont été rapportées dans la littérature, parmi ces méthodes on peut citer :

I.3.1. La Synthèse des quinoxalines simples :

Une synthèse des quinoxalines mono, et disubstitués ont été réalisés dans un seul réacteur (one-pot) par la condensation bi-catalysée d'époxydes et des dérivés diamino (**Schéma.1**). Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant 1,5 équiv du composé diamino.



(Schéma.1.)

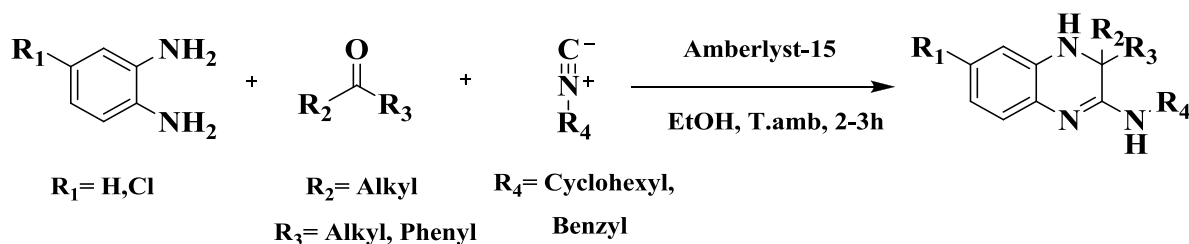
Le changement de 1, 2-phénylène diamine par 2, 3-diaminopyridine ou 2,3-diaminomalonitrile ne pas affecter le rendement ou les conditions de la réaction.^[39]

M. Adharvana Chari^[40] a réalisé la synthèse des dérivés de la 3,4-dihydroquinoxalin 2-amine (**Schéma.2.**), par l'utilisation de *l'o-phénylènediamine*, des isocyanures et des cétones (RMC), en présence de catalyseurs hétérogènes en particulier *l'amberlyst-15*.

³⁹. Antoniotti. E. Dunach., *Tetrahedron Lett.* 43, **2002**, 3971.

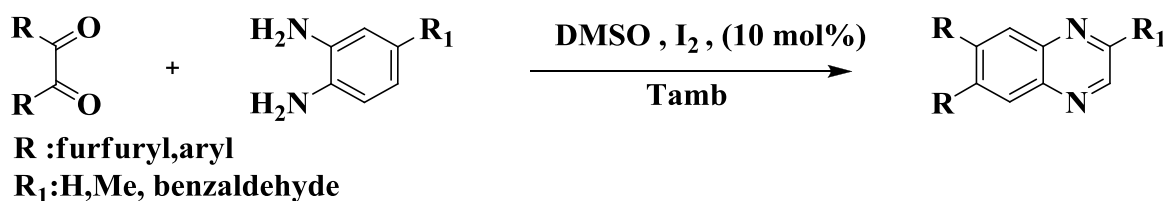
⁴⁰. Adharvana. Chari. M., *Tetrahedron Lett.* 52, **2011**, 6108.

Cette réaction est réalisée à température ambiante (2-3h) dans différents solvants comme le tétrahydrofurane le dichlorométhane, l'acétonitrile. Cependant, les condensations effectuées dans l'éthanol ont donné les produits attendus avec de très bons rendements (85-99 %) ^[41]



(Schéma.2.)

Bhosale et al ^[42] 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.3.)



(Schéma.3.)

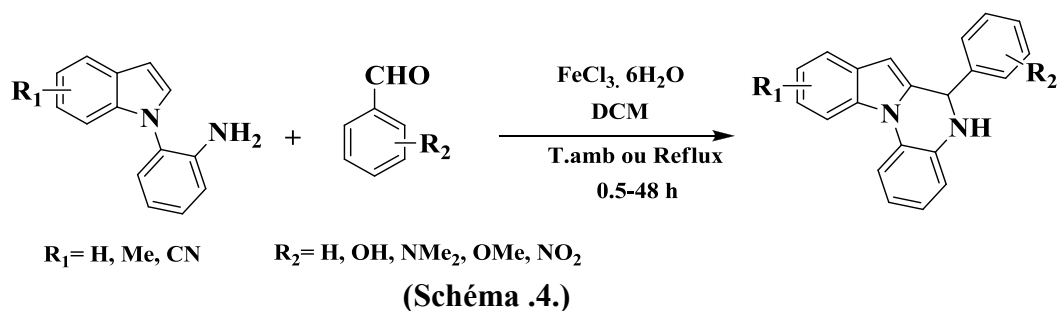
Une réaction de cyclisation économique et efficace en utilisant le chlorure de fer ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$) en tant que catalyseur pour la synthèse des *5,6-dihydroindolo[1,2-a]quinoxalines* (Schéma.4.) a été récemment rapportée. ^[43]

Ces réactions se déroulent par la cyclisation intramoléculaire de Pictete Spengler pour donner les *5,6-dihydro-indolo[1,2-a]quinoxalines* avec d'excellents rendements à partir des 2-(indole-1-yl)phénylamine et des aldéhydes aromatiques différemment substitués.

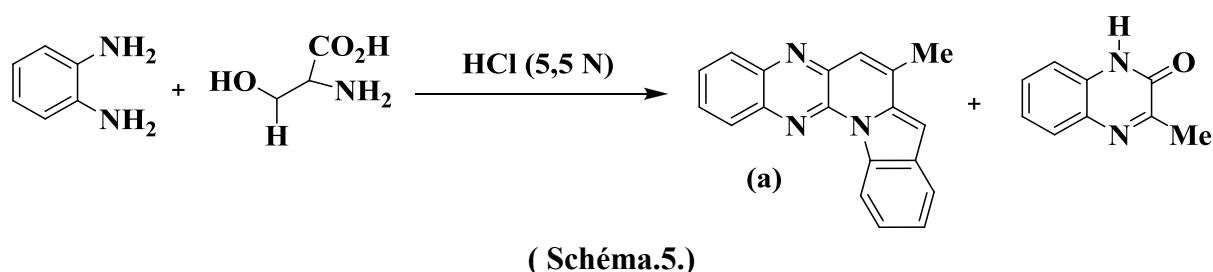
⁴¹. Adharvana. Chari. M., *Tetrahedron Lett.* 52, **2011**, 6108.

⁴². Bhosale. R. S; Sardahedron. S. R; Ardhapure. S. S ; Jadhav. W. N; Bhusareb. S. R; Pawara. R. P., *Tetra. Lett.* 46, **2005**, 7183.

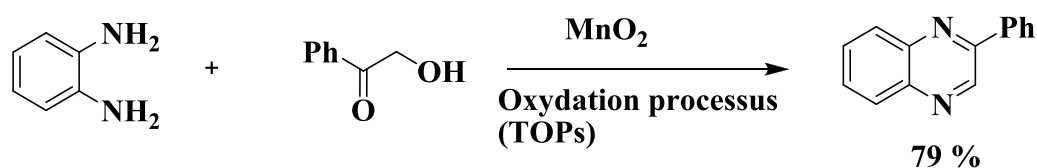
⁴³. Xu. H; Fan. L., *Eur. J. Med. Chem.* 46, **2011**, 1919.



Il est à noter que la condensation de l'*o*-phénylènediamine dans les conditions de la haute dilution, avec un large excès de la serine, nous a permis d'obtenir en plus du 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one le produit (a) de type pentacyclique, le *benzimidazopyridoquinoxaline*. (Schéma.5.)^[44]



Les α -Hydroxycétones en présence du catalyseur le dioxyde de manganèse (MnO_2) subissent l'oxydation avec l'*o*-phénylènediamine pour donner la quinoxaline dans une procédure, qui évite le besoin d'isoler les 1,2-dicarbonyles (intermédiaires très réactifs). (Schéma.6.)^[45]



Une nouvelle synthèse été mise en œuvre par *L. Abdelnour et al.*^[46] 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.7.).

⁴⁴. Benzeid. H; Vendier. L; Ramli. Y; Garrigues. B; Essassi. E. M., *Acta Cryst.* 64, **2008**, 2234.

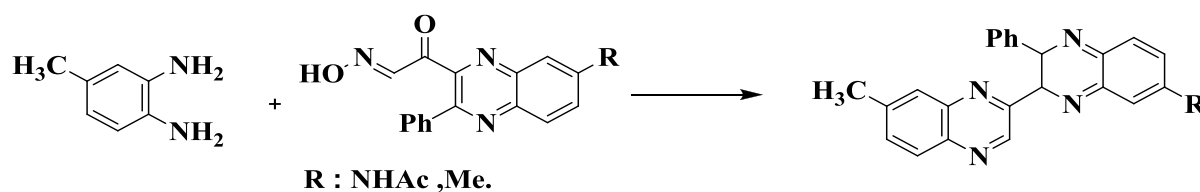
⁴⁵. Raw. S. A; Wilfred. C. D; Taylor. R. J. K., *Chem, Commun.* 18, **2003**, 2286.

⁴⁶. Abdelnour. L; Bayyuk. S; Theodorie. R., *Tetrahedron.* 55, **1999**, 11859.



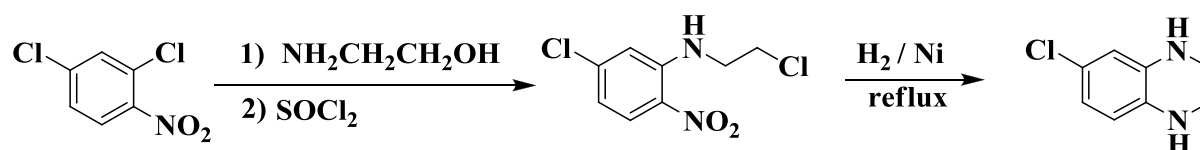
(Schéma.7.)

La réaction entre *1,2-diamino 4-Methyl benzène* et le quinoxalinyglyoxal oximes conduit au 2,2-biquinoxalines. (Schéma.8.)^[47]



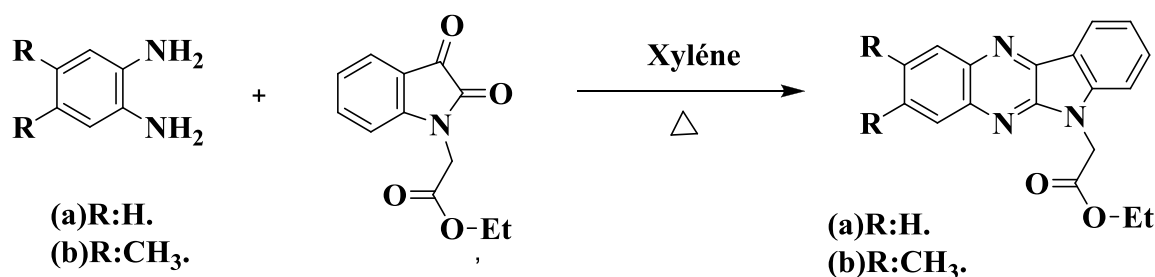
(Schéma.8.)

Le 2,4-dichloronitrobenzène a été utilisé comme matière première pour la préparation des composés *1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoxaline*. (Schéma.9.)^[48]



(Schéma.9.)

Récemment dans notre laboratoire, Bouhfid.R^[49] a procédé à la condensation de l'*o*-phénylènediamine (a,b) avec la 2-éthoxycarbonylméthylisatine dans un reflux du xylène pendant 12 heures. La réaction aboutit aux dérivés de l'*indolo[2,3-b]quinoxaline* (a-b). (Schéma.10.)



(Schéma.10.)

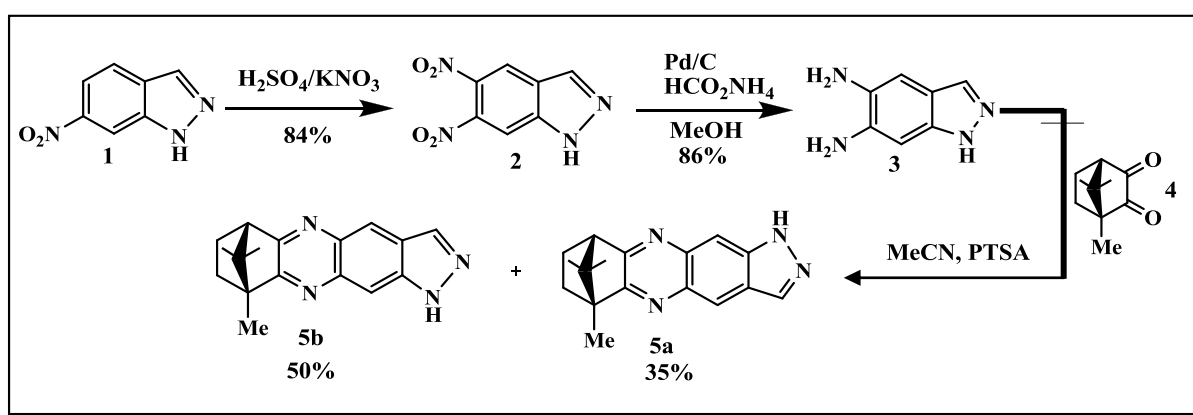
⁴⁷. Titov.V. V; Kozbokina. L.F.,Khin. Geteroteskl. Sodein., **1972**, 1289, through C.A. **78,1973**, 4317.

⁴⁸. Clarke. P; Moorhouse. A., *J.Chem. Soc*, **1963**, 4763.

⁴⁹. Bouhfid. R., Thèse de doctorat, (Faculté des Sciences de Rabat), **2007**.

La synthèse des dérivés de l'*1H*-pyrazolo[3,4-*g*]quinoxaline a été réalisée à partir d'*1H*-indazole-5, 6-diamine (**3**). Ce dernier a été synthétisé en deux étapes, la nitration de 6-nitroindazole (**1**) par $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{KNO}_3$ suivie d'une réduction ultérieure avec l'ammonium formique en présence de 10% de Pd/C.

La diamine (**3**) est en outre utilisée pour des réactions de condensation avec divers 1,2-dicétones ou chlorocétones pour donner des dérivés du *1H*-pyrazolo[3,4-*g*]quinoxaline avec de bons rendements. Par exemple, la condensation avec la camphoquinone (**4**) conduit à deux régioisomères (**5a**) et (**5b**) séparables par chromatographie avec 35% et 50% de rendements, respectivement. (Schéma.11.)^[50]



(Schéma.11.)

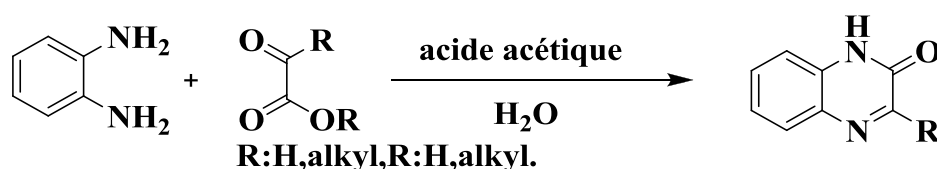
⁵⁰. Gavara. L., *Eur. J. Med. Chem.* 45, 2010, 5520.

I.3.2. La Synthèse des quinoxalin-2-ones :

Plusieurs méthodes de synthèse des dérivés de la quinoxalinone ont été rapportées dans la littérature, parmi ces méthodes on peut citer :

La réaction de condensation entre l'*o*-phénylènediamine et les *acides α -cétocarboxylique* ou les esters, est la réaction la plus utilisée pour la préparation du noyau quinoxaline (Schéma.12.)

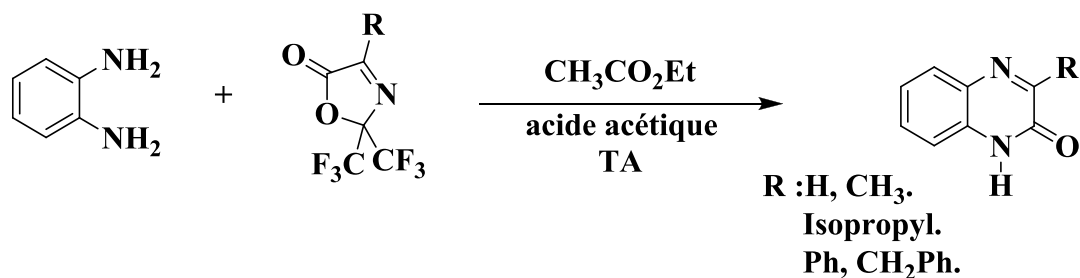
Cette réaction est appelée réaction de *Hinsberg*.^[51] Plusieurs *quinoxaline-2(1H)-ones* sont préparées par ce processus.^[52]



(Schéma.12.)

Différentes réactions de synthèse de la quinoxalin-2-one ont été rapportées par la littérature, nous nous contentons dans ce paragraphe de citer quelques synthèses des quinoxalines étudiées, la *3-phényl* et la *3-méthylquinoxalin-2-one*.

Ainsi, *Burger et al.*^[53] ont obtenu une série de quinoxalines différemment substituées en position **3**, en faisant condenser l'*o*-phénylènediamine avec la 3,3-bis-(trifluorométhyl)-5-oxazolinone (R = H) dans l'acétate d'éthyle en présence de l'acide acétique comme catalyseur à température ambiante. (Schéma.13.)



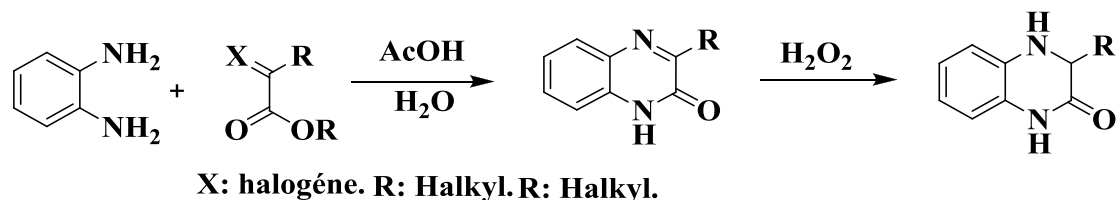
(Schéma.13.)

⁵¹. Hinsberg. O., *Liebigs. Ann. Chem.* 237, **1887**, 1228.

⁵². Wolf. J; Beutel. R; Stevens. J., *J. Am. Chem. Soc.* 70, **1948**, 2572.

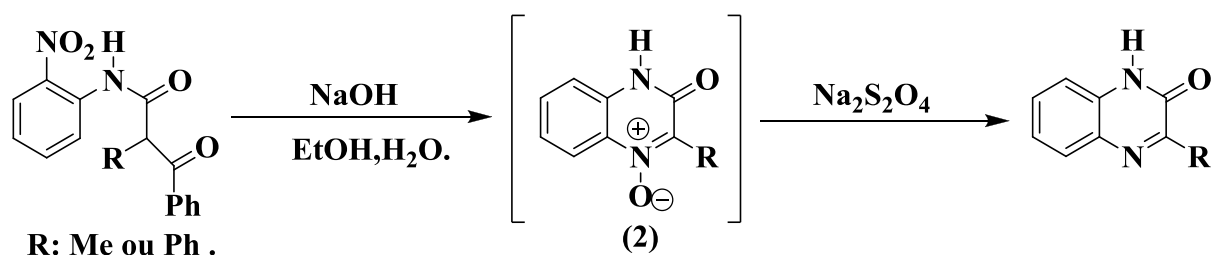
⁵³. Burger. K; Eggersdorfer. M., *Liebigs Ann. Chem.*, **1979**, 1547.

La condensation d'un halogéno ester avec l'o-phénylènediamine conduit au dérivé 1,4-dihydroquinoxalinone. Qui par déshydrogénation par action de (H_2O_2) mène au dérivé quinoxaline-2(1H)-one. (Schéma.14.)^[54]



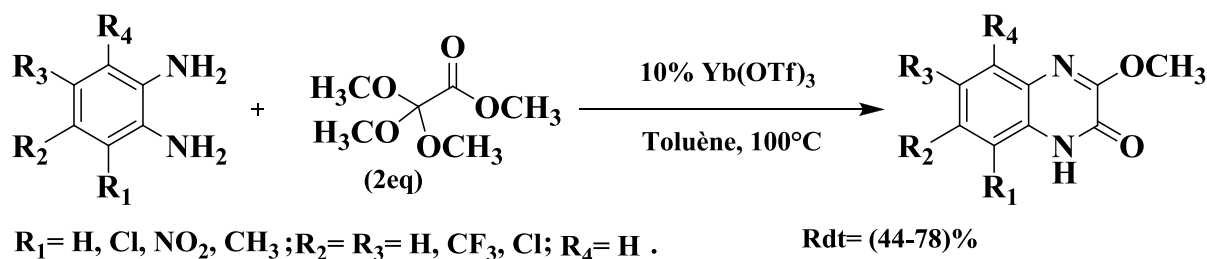
(Schéma.14.)

La cyclisation se fait dans l'hydroxyde de sodium en présence d'un mélange (eau-éthanol) ; cette réaction donne l'intermédiaire *quinoxalin-2-on-4-oxyle* (2) qui sont ensuite réduit par le dithionite de sodium (Schéma.15.)^[55]



(Schéma.15.)

Une nouvelle méthode en une seule étape pour la synthèse des différent quinoxalin-2-ones a été développée en utilisant le triflate d'ytterbium ($Yb(OTf)_3$) comme catalyseur. (Schéma.16.) La condensation directe de triméthoxyacétate de méthyle avec la phénylènediamine substituée a été effectuée à reflux dans le toluène pendant 4h.^[56]



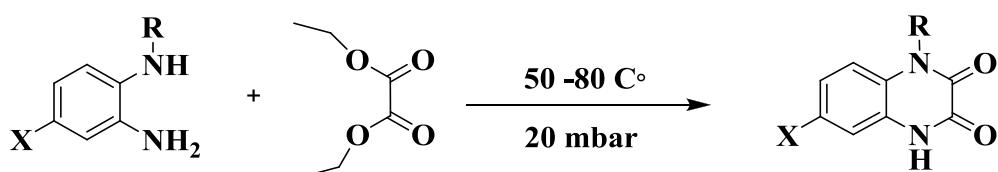
(Schéma.16.)

⁵⁴. King, F; Clark-Lewis, J., *J. Chem. Soc.*, **1951**, 3379.

⁵⁵. Tennant, G., *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 2285.

⁵⁶. Venable, J. D., *Tetrahedron Lett.* **51**, **2010**, 337.

Shu-Kun Lin et al. ^[57] ont synthétisé des quinoxalin-2,3-diones par condensation des dérivés de l'*o*-phénylènediamine et l'oxalate d'alkyle. (Schéma.17.)

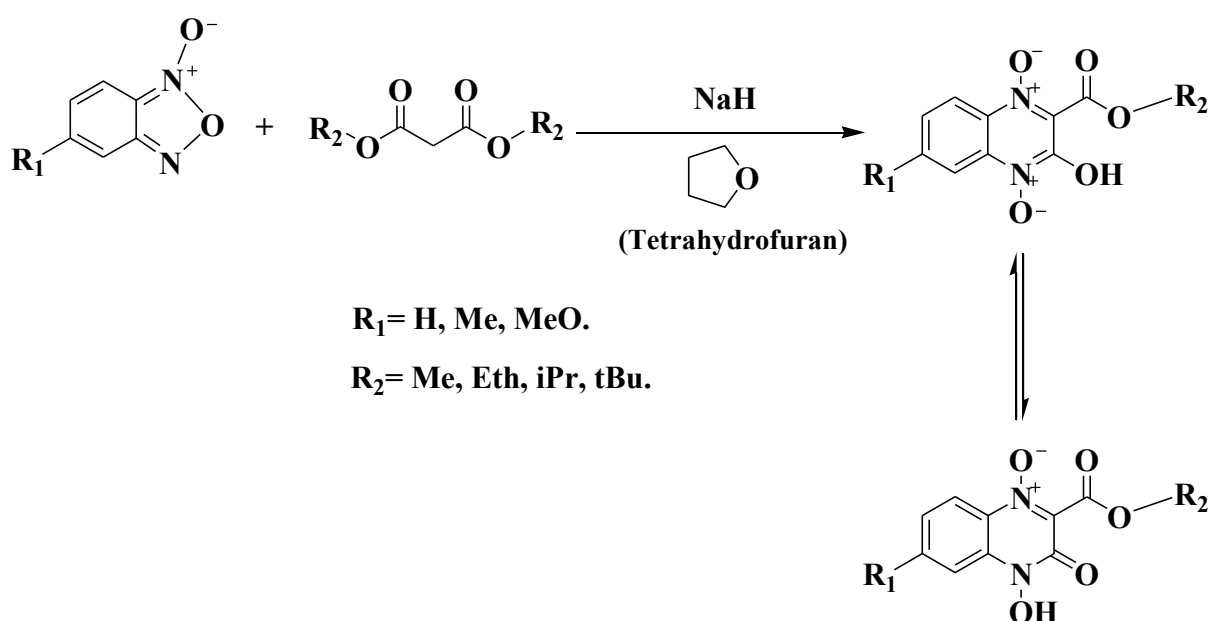


X: Cl, CF₃, H, CH₃.
R : CH₂CH₂CN, C₆H₅, H.

(Schéma.17.)

Une série de *1,4-di-N-oxylé quinoxalines* analogues ont été préparés à partir des dérivés N-oxylé benzofurazan et les 1,3-diester par la réaction de *Beirut* améliorée. (Schéma.18.)

La synthèse de ces dérivés par le système réactionnel *NaH / THF*, ce qui permet les temps de réaction à être ramené à 2-4 h avec des rendements allant de (60% à 80%) ^[58]

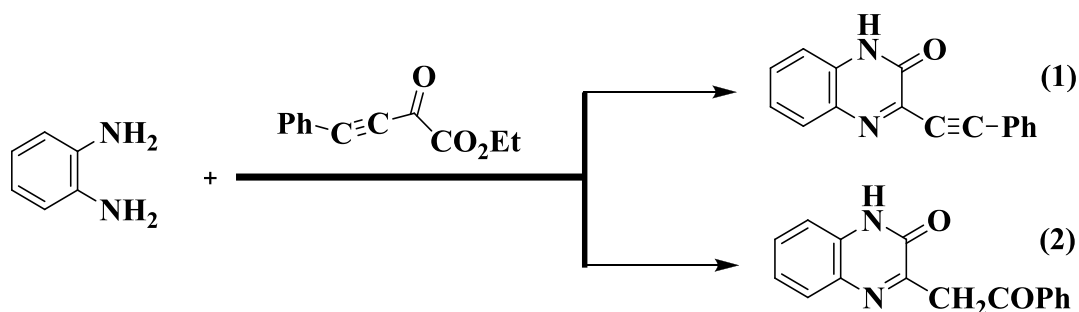


(Schéma.18.)

⁵⁷. Shu-Kun Lin., *Molecules.1*, 1996, 37.

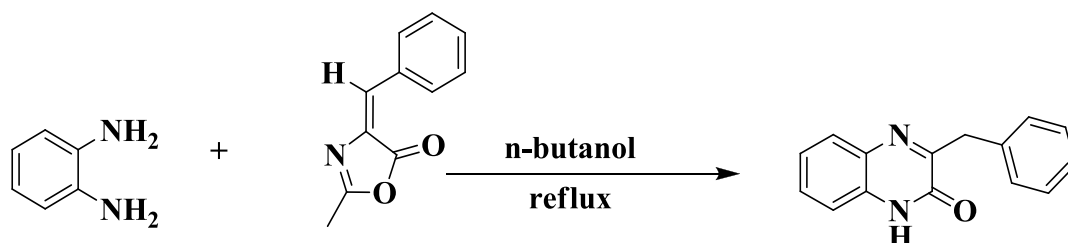
⁵⁸. Yingjun. Xu; Fanhong. Wu; Zhiyi. Yao; Minmin. Zhang; Sheng.Jiang., *Molecules. 16*, 2011, 6894.

La réaction entre le phénylènediamine avec l'ethyl-2-oxo-4-phenyl but-3-ynoate dans des conditions non aqueuse donne le composé (1) par contre en présence d'une base aqueuse conduit composé (2). (Schéma.19.)^[59]



(Schéma.19.)

À partir de la 4-arylidène-2-méthyl-1,3-oxazolidin-5-one, Jellal et al.^[60] ont réalisé la condensation, dans le n-butanol à reflux, de l'o-phénylènediamine avec l'arylidène-2-méthyl-oxazolin-5-one, permettant d'accéder à la 3-arylméthylquinoxalin-2-one. (Schéma.20.)



(Schéma.20.)

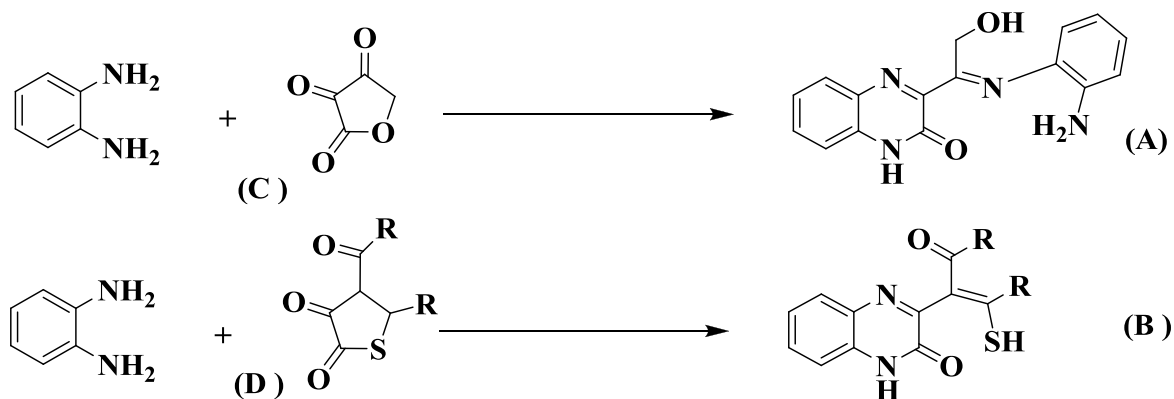
À partir de composés à cinq chaînons dicarbonylés D'une manière similaire les auteurs^[61,62] ont obtenu les quinoxalines (A, B) en condensant l'o-phénylènediamine avec les composés hétérocycliques dicarbonylés (C, D). (Schéma.21.)

⁵⁹. Fisdler. G.H; sxbulty. H.P, *J.Org.Chem.* 39, 1974, 631.

⁶⁰. Jellal. M ; Ramli. Y ; Moussaif. A ; Kandri Rodi.Y ; Fifani. J ;Essassi. E. M ; Pierrot M., *J. Soc. Chim. Tun.*7, 2005, 19.

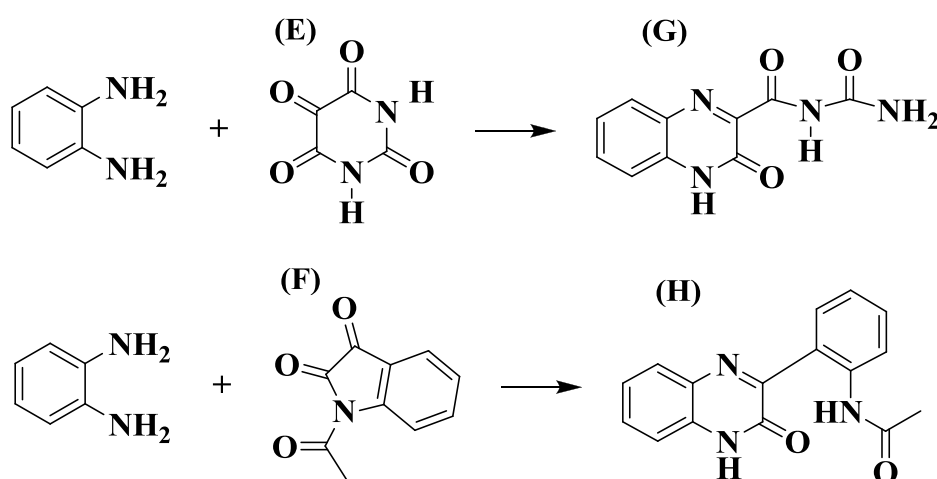
⁶¹. Ohle. H;Gross. W., *Ber. Deutch.Chem.Ges.* 68,1935, 2262

⁶². Terpetschnig. E; Ott. W; Kollene. G; Peters E.M., *Monatch.Chem.* 119, 1988, 367.



(Schéma.21.)

À partir d'hétérocycles azotés polycarbonylés d'autres composés renfermant des fonctions lactames (E) et (F) ont été également utilisés, comme agents de cyclisation, pour la préparation des quinoxalines ^[63,64] (G) et (H). (Schéma.22.)



(Schéma.22.)

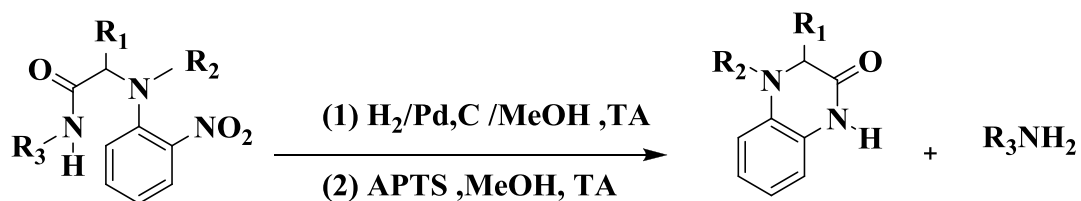
La synthèse des dérivés de type quinoxalinone lors d'une étape de réduction /cyclisation en milieu acide se fait comme suit :

La réduction du N-arylaminoamide se fait dans le méthanol en présence d'un système de catalyseur Pd/C, sous atmosphère d'hydrogène et à température ambiante, ce qui conduit à l'aniline correspondante. Cette amine traitée par d'acide para-toluène sulfonique (APTS),

⁶³. Barlaw. R; Ing. H; Lewis. I., *J. Chem. Soc.*, **1951**, 3242

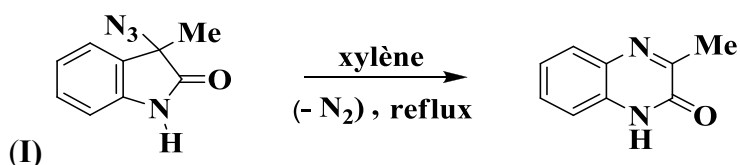
⁶⁴. Schunk. E; Marchelewski. L., *Ber. Deutch. Chem. Ges.* 29, **1896**, 194.

dans le méthanol à température ambiante se cyclise pour donner la 3,4-dihydroquinoxalin-2-one, après élimination l'alkylamine. (Schéma.23.)^[65]



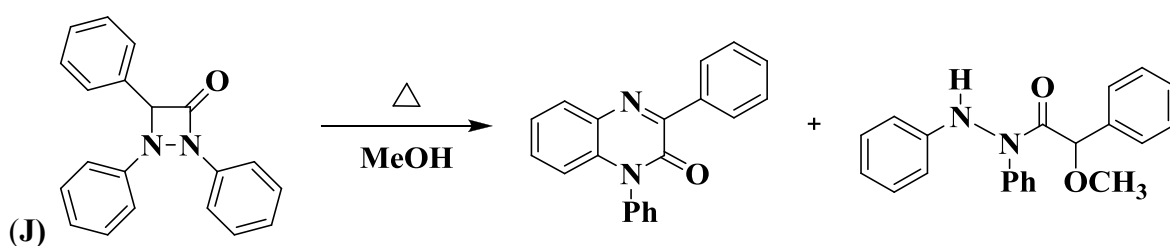
(Schéma.23.)

Par extension de cycle à partir de l'indolinone la 3-méthylquinoxaline peut être également préparée par une extension de cycle. Ainsi la 3-azido-3-méthyl-2-indolinone (I) est transformée en quinoxaline au reflux du xylène. (Figure.24.)^[66]



(Schéma.24.)

À partir de la diazétidone la quinoxaline est obtenue avec un rendement de 34% en chauffant la diazétidone (J) au reflux du méthanol. (Figure.25.)^[67,68]



(Schéma.25.)

⁶⁵. Oble. J; Nouvelles réactions multicomposant avec des phénols et des isonitriles, These de Doctorat, L'ecole polytechnique, 2007.

⁶⁶. Tamura. Y; Chun. M. W; Nishida. H; Kwon. S; Ikeda. M., *Chem. Pharm. Bull.* 26, 1978, 2866.

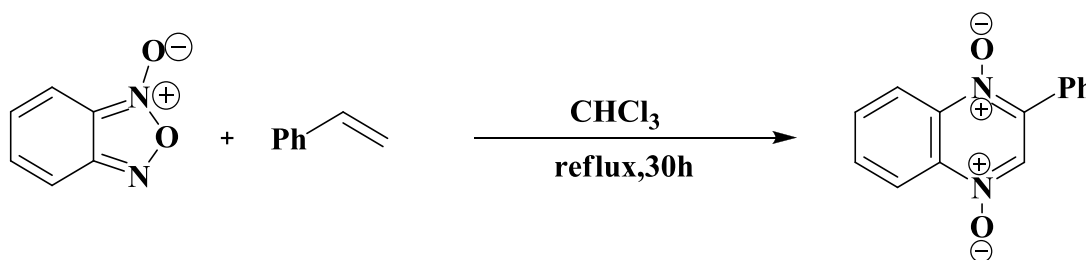
⁶⁷. Fischer. W; Fahr E., *Angew. Chem. Int. Ed.* 6, 1967, 630.

⁶⁸. Morrow. D. F; Regan. L. A., *J. Org. Chem.* 36, 1971, 27.

I.3.3. Synthèse des N-oxydes quinoxalines :

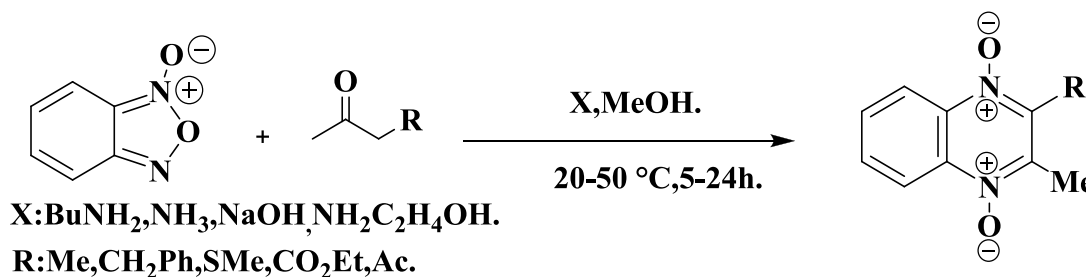
Il existe actuellement une documentation étendue sur l'utilisation du benzofuroxane (*BFO*) comme une substance fondamentale de la synthèse des *1,4-di-N-oxydequinoxalines* et parfois les N-oxydequinoxalines, ^[69] ou même les quinoxalines simples. Les exemples qui s'en suivent sont divisés selon le type de réactifs employés :

- ✓ **Emploi des alcènes** : le benzofuroxane et le styrène donne la 2-phényl-1,4-di-N-oxydequinoxaline correspondante. (Schéma.26.) ^[70]



(Schéma.26.)

- ✓ **Emploi des cétones simples** : le benzofuroxane (*BFO*) en présence de différentes cétones substituées comme la 2-butanone, l'acétylacétone, l'acétoacétate d'éthyle conduit aux : les 2-méthyl-3-alkyl-1,4-di-N-oxydequinoxalines. (Schéma.27.) ^[71]



(Schéma.27.)

Les synthèses des 1,4-di-N-oxydequinoxalines par la réaction du benzofuroxane avec des alcènes activés comme les énamines, sont connues sous le nom de la réaction de *Beiruh* en l'honneur de la ville de sa découverte. De nouvelles évolutions ont été mises en œuvre par

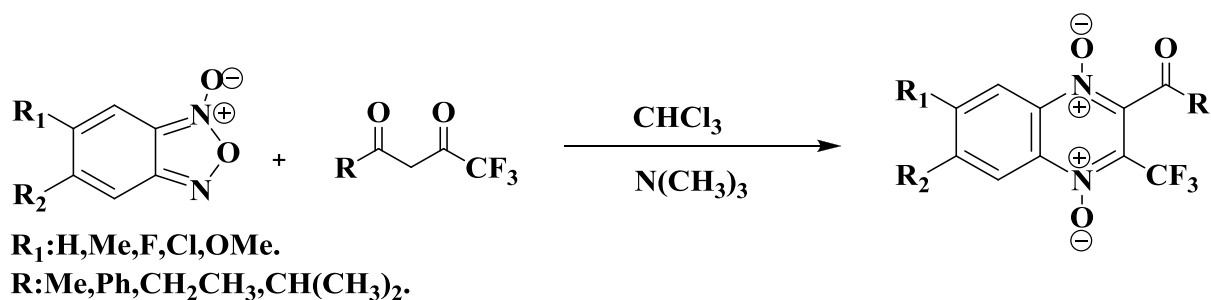
⁶⁹. Argyropoulos. N. G; Gallos. J. K; Nicolaidis. N., *Tetrahedron*. 42, 1986, 3631.

⁷⁰. Kluge. A; Maddov. M; Lawis. G., *J. Org. Chem.* 45, 1980, 1909.

⁷¹. Surugadai. K; Chiyoda. K., *J. Heterocyclic Chem.* 24, 1987, 529.

P. Devi et al. [72,73] sur cette réaction, tandis que les améliorations les plus récentes ont été réalisées par *Haddadin et Issidorides*. [74]

Une nouvelle approche sur la synthèse de *Beiruth* a été mise au point par *B. Zarranz et al* [75] Elle consiste à faire réagir du benzofuroxane avec les dérivés de la **trifluoro-2,4-pentanedione** dans le chloroforme, suivie par l'addition de la triméthylamine comme catalyseur pour obtenir les 1,4-di-*N*-oxydequinoxalines correspondantes. (Schéma.28.)



(Schéma.28.)

⁷². Borah. H. N; Devi. P; Sandhu. J. S; Baruah. J. N., *Tetrahedron*. 40, **1984**, 1617.

⁷³. Devi. P; Sandhu. J. S., *J. Heterocyclic, Chem*. 26, **1989**, 427.

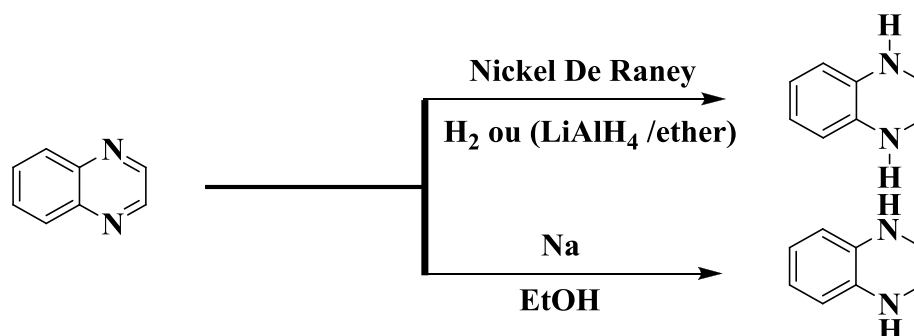
⁷⁴. Haddadin. M. J; Issidorides. C. H., *Heterocycles*. 35, **1993**, 1503.

⁷⁵. Zarranz. B; Jaso. A; Aldana. I; Monge. A., *Bio. Med. Chem*. 12, **2004**, 3711.

I.4. La réactivité des quinoxalines :

I.4.1. Réduction :

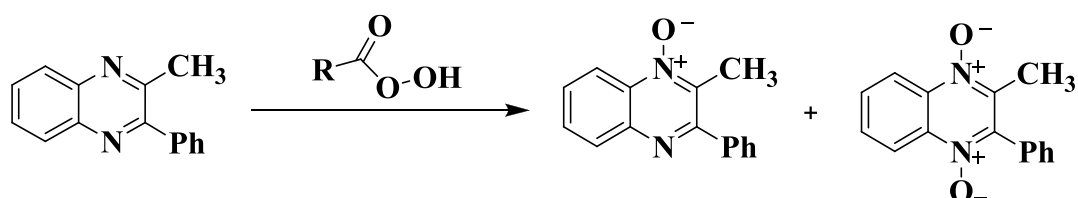
L'hydrogénation complète de la quinoxaline en hydroquinoxaline a été obtenue par l'utilisation d'un catalyseur au nickel de Raney. Les quinoxalines sont réduits en 1,4-di-N-hydroquinoxaline et le 1, 2, 3,4 – tetrahydroquinoxaline. (Schéma.29.)^[76]



(Schéma.29.)

I.4.2. Oxydation:

Le traitement des quinoxalines avec certains peracides donne un mélange de dérivés de N-oxyde et de 1,4-di-N-oxyde. (Schéma.30.)^[77]



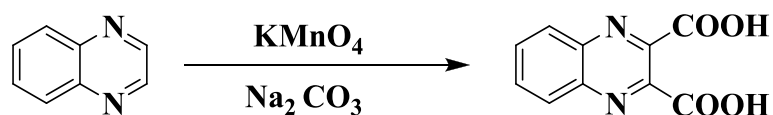
(Schéma.30.)

Le permanganate de potassium alcalin facilite l'oxydation du quinoxaline en pyrazine 2,3-dicarboxylique. (Schéma.31.)^[78]

⁷⁶. Harmer. J; Holliday. R.E., *J.Org.Chem.* 28, **1963**, 2488.

⁷⁷. Habu.W.W. E; Kedziarska. Z; Muszkeit. B., *J. Lodz. Tow NaukWydz III, Acta Chim.* 15, **1970**, 77

⁷⁸. Obafemi. C.A; Pflidere. W. r., *Helv. Chem.Acta*, 77, **1994**, 1549.

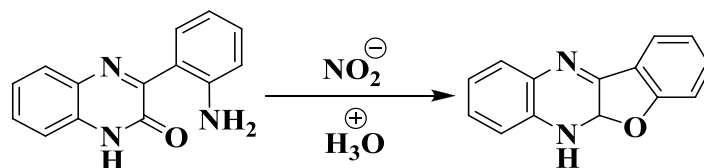


(Schéma.31.)

I.4.3. Réactions de cyclisation impliquant des positions 2 et 3 de la quinoxaline:

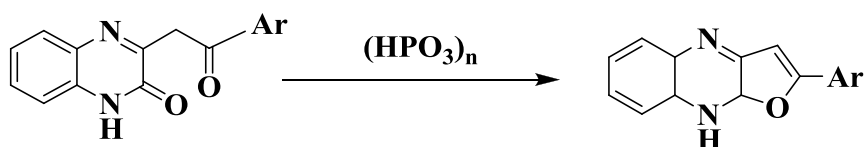
Les réactions de cyclisation conduisant au système hétérocyclique oxygéné ou soufré sont connues depuis longtemps.

Les réactions de *Marchlewski et Sosnowski*, effectuées en présence d'acide chlorhydrique, constitue un exemple typique (Schéma.32.)^[79]



(Schéma.32.)

Le fragment carbonyle de la fonction lactame qui en présence de l'acide polyphosphorique conduit au 3-arylméthyl-1,2-dihydroquinoxalin-2-one (Schéma.33.)^[80]



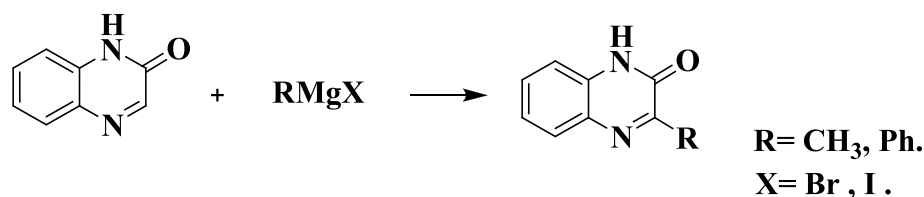
(Schéma.33.)

I.4.4. Substitution nucléophile:

L'obtention de la *tetrahydroquinoxalines* substitué en position 3 (Schéma.34.)^[81] résulte de la substitution des halogénures ou des arylmagnésiums sur la quinoxalin-2-one.

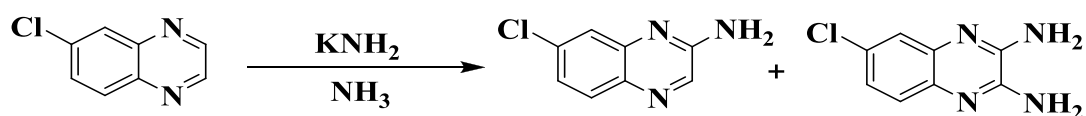
⁷⁹. Marchlewski. L; Sosnowski. J., *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*34, **1901**, 1108.

⁸⁰. Dahn. H; Nussbaum. J., *Helv. Chim. Acta.* 52, **1969**, 1661.



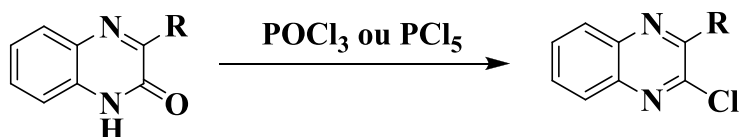
(Schéma.34.)

La réaction de 6-chloroquinoxaline avec l'amidure de potassium dans l'ammoniac liquide fournit un mélange de 2-amino-7-chloroquinoxaline et 2,3-diamino-6-chloroquinoxaline (Schéma.35.)^[82]



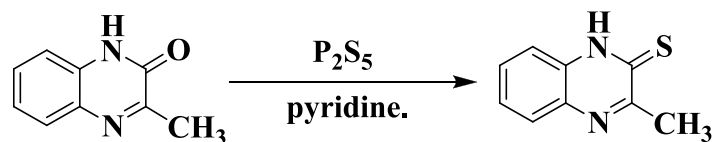
(Schéma.35.)

La Substitution nucléophile en position 2 de 1,2-dihydroquinoxalin-2-one a permis aux auteurs d'isoler les produits chlorés par action de POCl₃ ou PCl₅ (Schéma.36.)^[83]



(Schéma.36.)

La réaction de sulfuration est engendrée par l'action de pentasulfure de phosphore dans la pyridine (Schéma.37.)^[84]



(Schéma.37.)

⁸¹. Marxer. A; Salsmann. U; Hofer. F; Helv., *Chem.Acta.* 54, 1971, 2507.

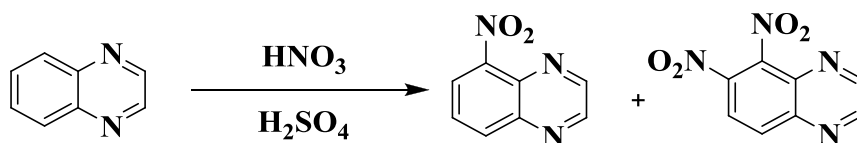
⁸². Poradowska. H; Czuba. W., *Uniw. Adama Mickiewicza Poznaniu. Wydz. Mat., Fiz.Chem., (pr) Ser. Chem.18*, 1975, 299. through : *C.A.*84,1976, 120749.

⁸³. Dewar M.J.S; Maitlis. P.M., *J.Chem.Soc.* 1957,2518.

⁸⁴. Sastry. Reddy C.V. R; Srinivasa. K; Krisbnan.V. S. H; Rastogi. K; M.L. Jain; *Indian J.Chem.* 888, 1989,288.

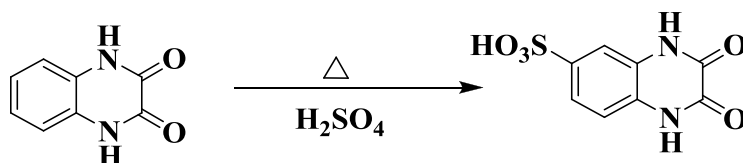
I.4.5. Substitution électrophile:

Il est intéressant de mentionner que la fraction benzénique dans les quinoxalines est résistante vis à vis des réactifs électrophiles employés habituellement dans les substitutions aromatiques. En conséquence, la nitration de quinoxaline prend lieu seulement dans des conditions de forçage engendrant un faible rendement de *5-nitro et 5,6-dinitro quinoxalines*. (Schéma.38.)^[85]



(Schéma.38.)

La Substitution électrophile du noyau aromatique de quinoxaline habituellement se produit à la position 6. Ainsi, la sulfonation de quinoxaline 2,3-dione avec l'acide sulfurique fumant a abouti à des dérivés de l'acide sulfonique. (Schéma.39.)^[86]



(Schéma.39.)

Les groupes donneurs d'électrons qu'ils soient sur le fragment benzylique ou sur l'hétérocycle facilitent la substitution électrophile. Ainsi, la nitration du 1,4-dialkyl diones quinoxaline par le nitrate de potassium dans l'acide sulfurique concentré conduit au dérivé *6,7-dinitro quinoxaline* avec un rendement élevé. (Schéma.40.)^[87]

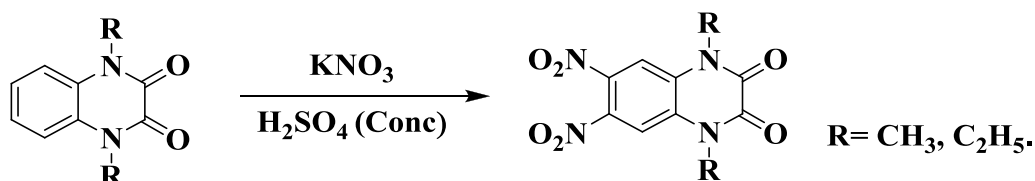


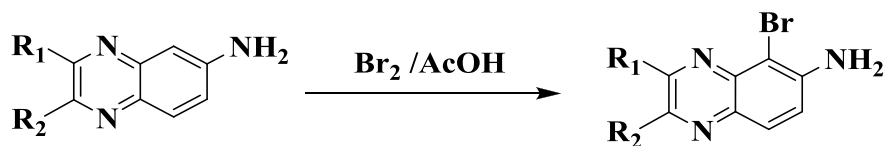
Schéma.40.

⁸⁵. Xu. H; Julie. D; Christian. B; Philippe. M. L; Xavier. F; Reynald. H; Bruno. F., *Bioorg.Med.Chem.* 16, 2006, 815.

⁸⁶. Jones. R. G; Kornfeld. E. C; McLaughlin K. C., *J. Am. Chem. Soc.* 72, 1950, 3539.

⁸⁷. Jones. R. G; Kornfeld. E. C; McLaughlin K. C., *J. Am. Chem. Soc.* 72, 1950, 3539.

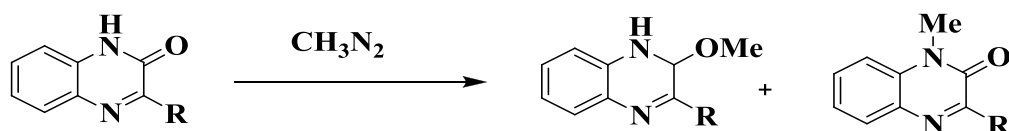
La bromation de 6-amino quinoxaline a donné 6-amino-5-bromo quinoxaline. (Schéma.41.)^[88]



(Schéma.41.)

1.4.6. Alkylation:

La réaction d'alkylation des quinoxalin-2-one fournit un mélange de dérivés d'*O*-alkyle et de *N*-alkyle, Ainsi, la méthylation de quinoxaline par diazométhane (CH_3N_2) s'oriente sur deux sites de la fonction lactame. (Schéma.42.)^[89,90]



(Schéma.42.)

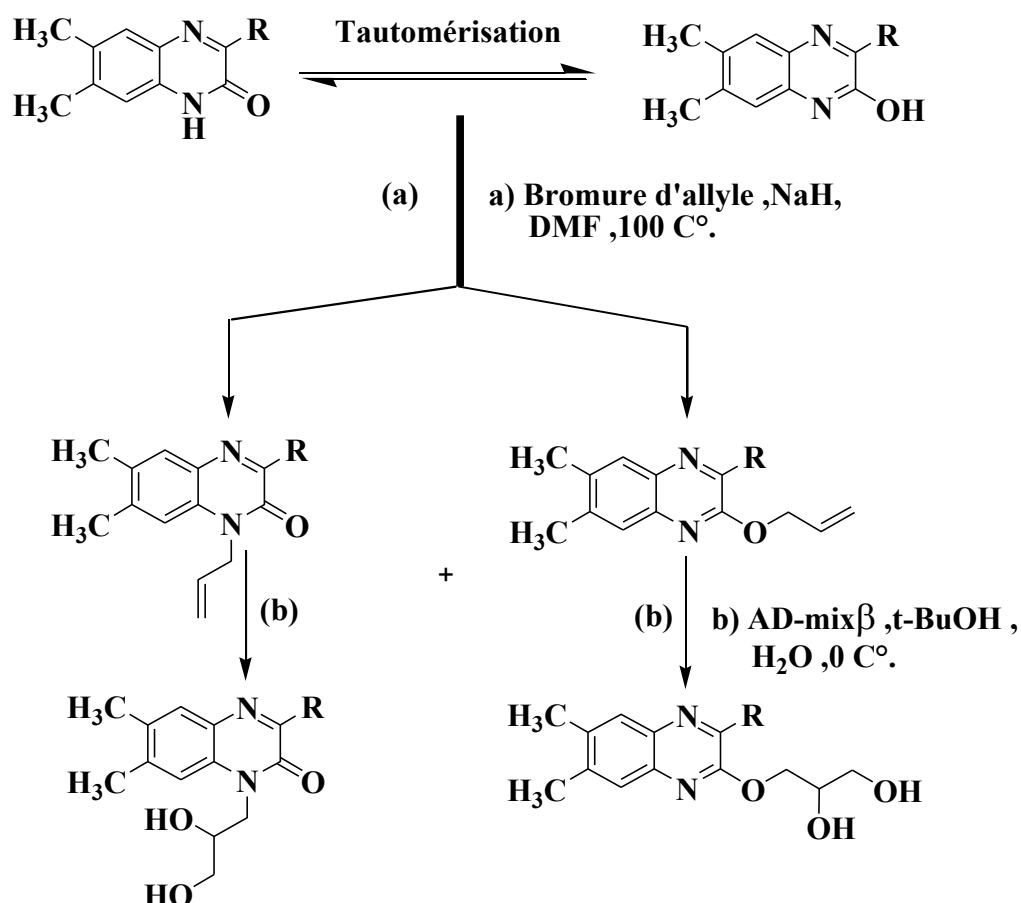
Cette réaction a été généralisée à d'autres agents alkylants, à l'aide de transfert des conditions de catalyse. Les réactions d'alkylation ont été exploitées pour préparer différemment les quinoxalines fonctionnalisés en position 1 et 2. Une autre réaction d'alkylation se base sur l'utilisation d'un bromure d'allyle (comme agent alkylant) avec l'hydruire de sodium (NaH) dans le *DMF* à 100 °C. La dihydroxylation des dérivés alkylés *N* et *O* a été réalisée avec β AD-mix dans un mélange t-butanol-eau. (Schéma.43.)^[91]

⁸⁸. Leese. C. L; Rydon. H.N., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 303;

⁸⁹. Benzeid. H; Vendier. L; Ramli. Y; Garrigues. B; Essassi. E.M., *Acta Cryst.* 64, **2008**, 2234.

⁹⁰. Romaneko. V.D; Burmistrov. S.I., *Khim. Geter. Soed.*, **1973**, 852.

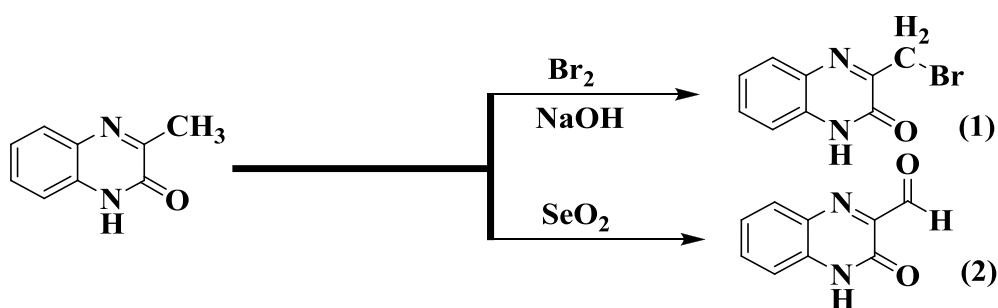
⁹¹. Badr. M.Z.A; El-Naggar. G.M; El-Sherif. H.A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*56, **1983**, 326.



(Schéma.43.)

1.4.7. Réactivité du groupe alkyle en position 3:

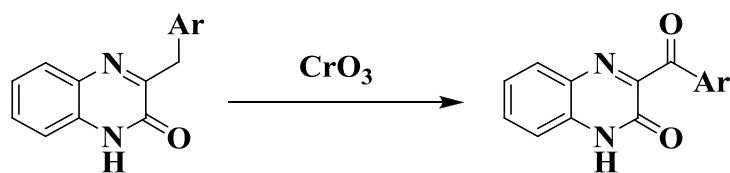
Le groupe alkyle en position 3 de la quinoxalin-2-one est très réactif vis-à-vis de certains électrophiles. Ainsi, la bromation de 3-méthylquinoxalin-2-one s'effectue facilement. De même l'oxydation de la quinoxaline par l'oxyde de sélénium (SeO_2) fournit le 3-formylquinoxaline. (Schéma.44.)^[92]



(Schéma.44.)

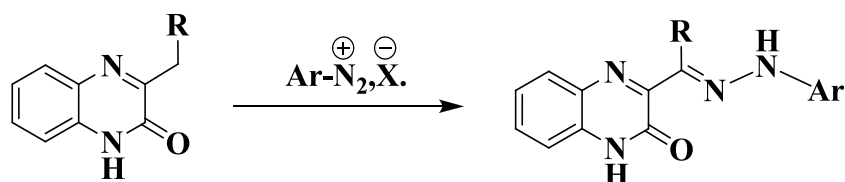
⁹². Romaneko. V.D; Burmistrov. S.I., *Khim. Geter. Soed.*, 1973, 852.

L'oxydation par CrO_3 conduit au *3-acyl-1,2-dihydroquinoxalin-2-one* (Schéma.45.)
[93]



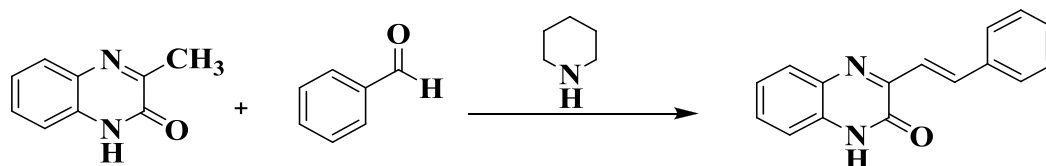
(Schéma.45.)

Par ailleurs les sels aryldiazoniums réagissent facilement avec le 3-méthylquinoxalin-2-one (Schéma.46.)^[94]



(Schéma.46.)

Parmi les réactions de condensation on note celle effectuée avec les aldéhydes aromatiques selon le schéma réactionnel suivant. (Schéma.47.)^[95]



(Schéma.47.)

⁹³. Li. J.J., *J.Org.Chem.* 64, 1999, 8425.

⁹⁴. Mamedov. V.A; Saifina. D.F; Gubaidullin.A.T; Saifina. A.F ; Rizvanov. I. K., *Tetrahedron Letters.* 49, 2008, 6231.

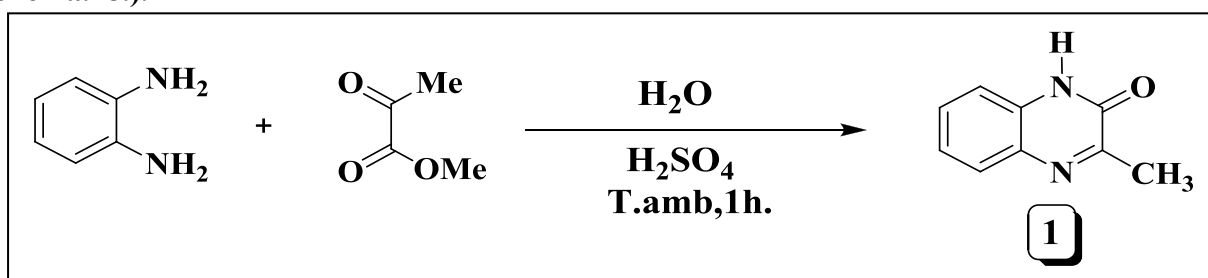
⁹⁵. El Massry. A. M., *Heterocyclic Commun.* 5, 1999, 555.

I.5. Résultats et discussions :

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

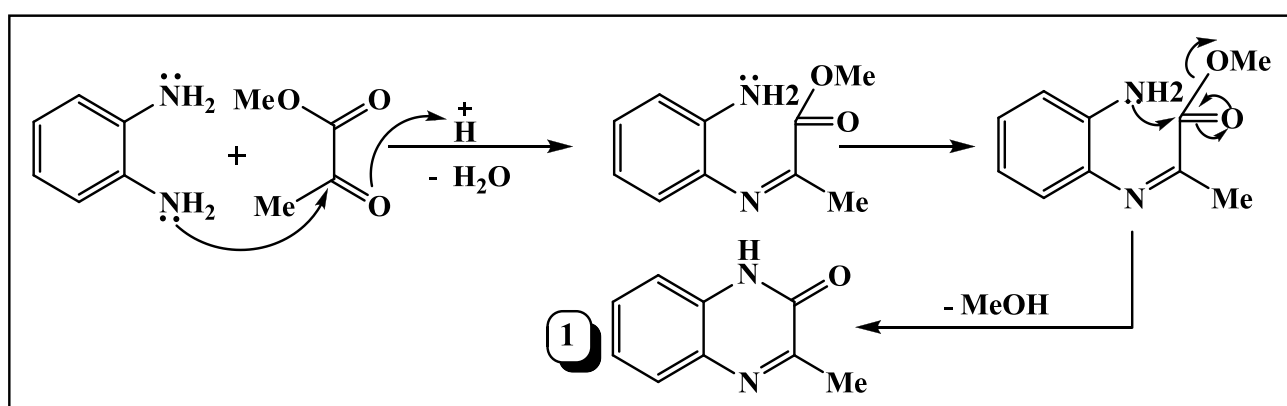
I.5.1. Synthèse de 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one : ^[96]

La condensation de l'*o*-phénylènediamine et le pyruvate de méthyle dans l'eau distillée acidifiée (par l'acide sulfurique) à température ambiante, pendant une heure de temps nous a permis de synthétiser le composé (1) qui sera purifié par recristallisation dans l'eau distillée (Schéma.48.).



-Schéma (48)-

Le mécanisme réactionnel de l'obtention du composé (1) : Schéma (49)



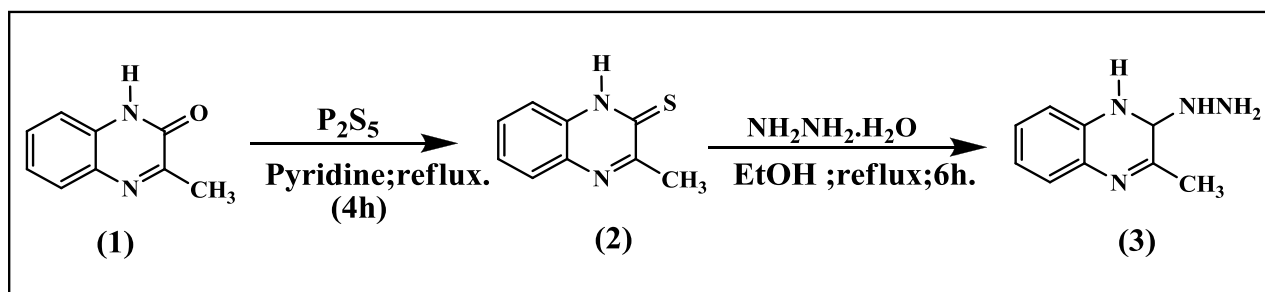
-Schéma (49)-

⁹⁶. Abasolo. M. I. ; Gaozza. C. H; Fernandez. B. M., *Anelation of Heterocycles.1* . 24,1987, 1771.

I.5.2. La synthèse de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline:

Nous avons utilisé la méthode de synthèse décrite par *O. S. Moustafa* ^[97] pour obtenir la 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline à partir de la 3-méthylquinoxalin-2(1*H*)-thione (composé **2**). La réaction de substitution de l'oxygène en position 2 dans le composé (**1**) par le soufre en utilisant le pentasulfide de phosphore P_2S_5 à reflux de la pyridine pendant quatre heures a donné le produit (**2**) avec de très bon rendement.

Dans une deuxième étape, on fait agir ce dernier avec l'hydrazine hydratée à reflux de l'éthanol pendant six heures, pour obtenir le composé (**3**) avec un excellent rendement (90%) sous forme de cristaux orange après la recristallisation dans l'éthanol. (Schéma.50.)



-Schéma (50)-

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

Tableau A : propriété physiques des dérivés de la quinoxaline.

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

* Rendement en produit pur.

* Eluant : (acétate d'éthyle / éther de pétrole 4/6).

⁹⁷. Moustafa . O. S., *Journal of the Chinese Chemical Society*. 47, 2000, 351.

Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (**IR**, **RMN ¹H**, **RMN ¹³C**).

Le tableau **B** résume tout les résultats de la **RMN ¹H** des dérivés de la 3-méthyl-2(1*H*)-quinoxalinone.

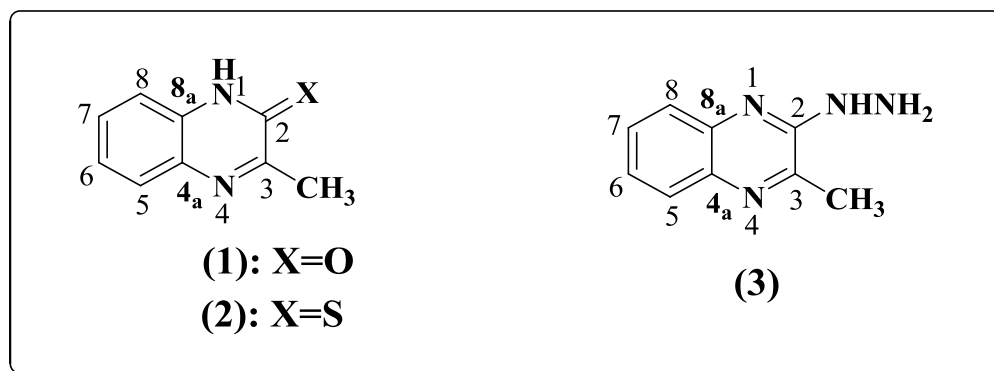


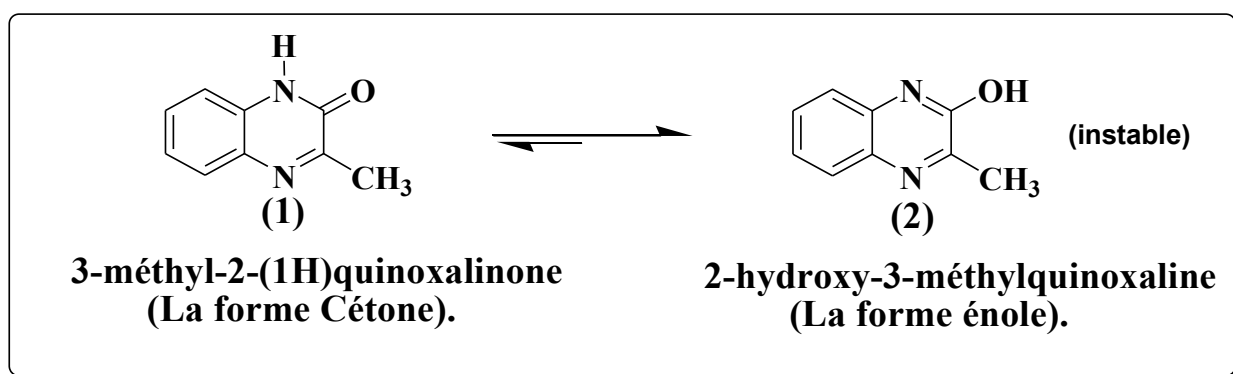
Tableau B: RMN ¹H de dérivés de la 3-méthyl-2(1*H*)-quinoxalinone.

quinoxaline	NH	H₈	H₇	H₆	H₅	Me	NHNH₂
(1)	11.65 <i>S</i> _{large} 1H	7.80, dd 1H <i>J</i> =7.6 <i>J</i> =2.2	7.57, ddd 1H <i>J</i> =7.6, <i>J</i> =8.2, <i>J</i> =2.1	7.39-7.33 m , 2H		2.66 S 3H	–
(2)	10.3 <i>S</i> _{large} 1H		8.0 - 7.3, m , 4H			2.86 S 3H	–
(3)	–	7.88, dd 1H <i>J</i> =8.1 <i>J</i> =2.2	7.58, ddd 1H <i>J</i> =8.1, <i>J</i> =7.3, <i>J</i> =2.1	7.54, ddd 1H <i>J</i> =7.3, <i>J</i> =8.0, <i>J</i> =2.2	7.76, dd 1H <i>J</i> =8.0 <i>J</i> =2.1	2.54 S 3H	4.27 <i>S</i> _{large} 3H

L'analyse spectrale (IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C) des produits obtenus :

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

IR : L'analyse des résultats en spectroscopie infra-rouge (FT-IR) de ce composé, révèle la présence de trois bandes caractéristique de la fonction amide: le $\nu_{\text{C=O}}$ à 1666 cm^{-1} et le $\nu_{\text{C-N}}$ à 1612 cm^{-1} avec une bande de fréquence $\nu_{\text{N-H}}$ à 3421 cm^{-1} sous forme d'une bande large qui explique aussi la présence de la fonction hydroxyle ν_{OH} . la présence de ces deux bandes caractéristiques de la fonction carbonyle et la fonction hydroxyle dans le même spectre s'explique par la totomérisation de cette molécule (Schéma.51).



-Schéma (51)-

RMN ^1H :

On enregistre pour le composé (1) dans la zone du champ faible la présence d'un singlet large à 11.65 ppm , correspondant au proton du groupement NH . Le proton H_8 résonne sous forme d'un doublet dédoublé (dd) à 7.80 ppm avec une constante de couplage $J = 7.6\text{ Hz}$ et $J = 2.2\text{ Hz}$, suivie d'un doublet de doublet dédoublé (ddd) à 7.57 ppm correspondant au proton H_7 avec ($J = 7.6\text{ Hz}$, $J = 8.2\text{ Hz}$ et $J = 1.2\text{ Hz}$), et à 7.36 ppm les deux protons H_6 et H_5 sortent entre $[7.39-7.33]\text{ ppm}$ sous forme d'un multiplet d'intégration 2H. Les trois protons de groupement méthyle résonnent sous forme d'un signal singulet à 2.66 ppm .

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

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

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

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

Composé 3 : 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline

RMN ^1H :

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

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

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

RMN ^{13}C

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

I.6 .Conclusion :

Les dérivés de la quinoxalinone occupent une place appréciable dans plusieurs domaines, notamment dans le domaine pharmaceutique. Aussi les modifications de structure de base de la quinoxalin-2-one, ont permis l'apparition de nouveaux dérivés présentant un large spectre d'activités biologiques.

La chimie des dérivés de la quinoxalin-2-one présente une richesse très importante due à la présence de différents sites réactifs engagés dans des réactions d'alkylation, d'amination, de chloration, de sulfuration et de cycloaddition 1,3-dipolaire. Ainsi il nous a été possible d'exploiter la grande réactivité de la fonction lactame de la quinoxaline.

Les études effectuées sur ces dérivés ont montré que la modification structurale permet d'améliorer son profil pharmacologique lui conférant des propriétés antibactériennes, anticancéreuses, anti VIH, tranquillisantes et sédatives.

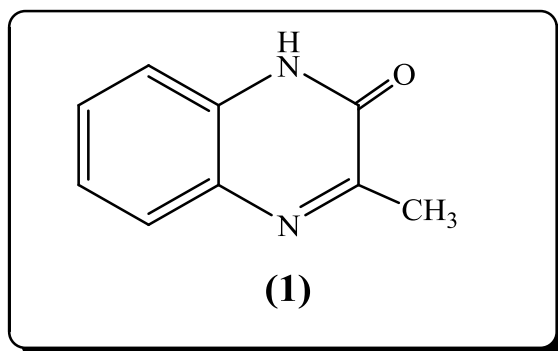
Nous avons rapporté dans ce chapitre la préparation de la **3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone** composé (**1**) selon une condensation simple entre l'o-phénylènediamine et le pyruvate d'éthyle, puis nous avons obtenus à partir de ce dernier deux autres dérivés différents.

Les produits préparés sont obtenus avec de très bons rendements par des modes opératoires simples et des conditions réactionnelles douces. Tout ces produits son identifiés par méthodes spectroscopiques classique (**IR, RMN¹H, RMN ¹³C**).

Partie expérimentale

I.7. Partie Expérimentale :

I.7.1. Synthèse de la 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone : ^[98]



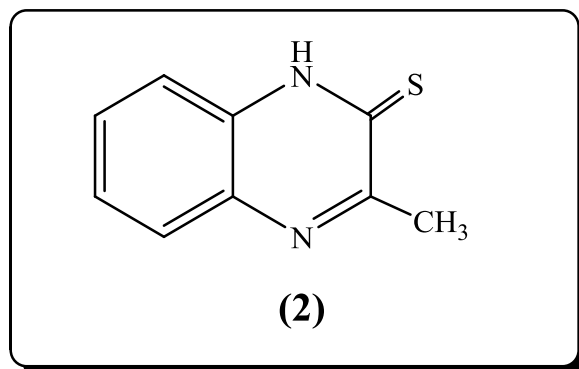
Mode opératoire :

Dans un bicol de 250 ml contenant un barreau magnétique équipé d'un réfrigérant, on introduit 200 ml d'eau distillée avec quelques gouttes de l'acide sulfurique H_2SO_4 jusqu'à l'obtention d'une solution acide (pH=2). On émerge le montage dans un bain marie, puis on ajoute 3.75g (34 mmol) de l'*o*-phénylènediamine, et avec une seringue on ajoute 3.23 ml (34 mmol) de pyruvate d'éthyle. On laisse ce mélange sous agitation à température ambiante pendant une heure. On obtient 3 g d'un solide, que l'on après recristallise dans l'eau distillée.

- ✚ cristaux beige
- ✚ Rdt = 81 %
- ✚ $T_{fus.} = 248\text{ °C}$
- ✚ $R_f = 0.55$ (éluant : acétate d'éthyle/ éther de pétrole : 7/3).
- ✚ IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$) : 3421 (N-H); 1666 (C=O).
- ✚ RMN 1H ($CDCl_3$, $\delta\text{ ppm}$, $J\text{ Hz}$): 11.65 (NH , s large, 1H); 7.80 (H_8 , dd, $J=7.6$, $J=2.2$, 1H); 7.57 (H_7 , ddd, $J=7.6$, $J=8.3$, $J=2.1$, 1H); 7.39-7.33 (H_6 , H_5 , m, 2H), 2.66 (CH_3 , s, 3H).

⁹⁸. El Massry . A. M., *Heterocyclic Commun.* 5, **1999**, 555.

I.7.2 . Synthèse de la 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinethione :^[99]



Mode opératoire :

Dans un bicol muni d'un réfrigérant, on mélange 300 mg (15 mmol) de la 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone, avec 628 mg (15 mmol) de pentasulfide de phosphore P_2S_5 dans 20 ml de la pyridine. Sous agitation magnétique, on porte le mélange à reflux pendant 4 heures, et après refroidissement on filtre le solide obtenu, puis on le purifié par recristallisation dans l'éthanol. On obtient 249 mg (1mmol) de cristaux orange.

✚ Cristaux orange

✚ **Rdt** = 75 %

✚ **T_{fus.}** = 269 °C

✚ **R_f** = 0.50 (éluant : acétate d'éthyle/ éther de pétrole : 1/2).

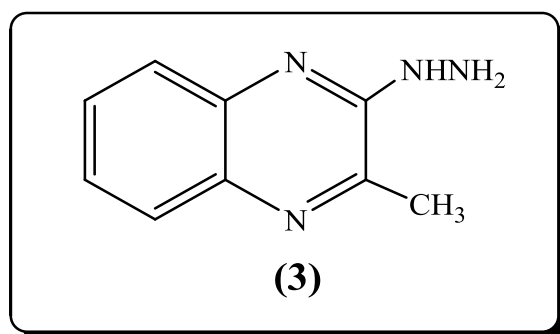
✚ **IR (KBr, ν cm^{-1})** : 3743 (NH); 1620 (C=N); 1250 (C=S).

✚ **RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz)**: 10.3 (NH, s, 1H); 8.0-7.3 (H₈, H₇, H₆, H₅, m, 4H); 2.86 (CH₃, s, 3H).

✚ **RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm)**: 165.1 (C); 152.3 (C); 147.6 (C); 131.9 (C); 129.1 (CH); 126.1 (CH); 123.7 (CH) 122.5 (CH); 22.1 (CH₃).

⁹⁹. M. M. Ali ;M. M. F. Ismail ; M. S. A. El-Gaby ; M. A. Zahran ; Y. A. Ammar., *Molecules*. 5, **2000**, 864.

I.7.3. Synthèse de la 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline.^[100]



Mode opératoire :

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

- ✚ Cristaux rouges
- ✚ Rdt = 90 %
- ✚ $T_{\text{fus.}} = 170\text{ }^{\circ}\text{C}$
- ✚ $R_f = 0.33$ (éluant : acétate d'éthyle / heptane: 3/7).
- ✚ IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$) : 3286 (N-H); 1625 (C=N).
- ✚ RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta\text{ ppm}$, $J\text{ Hz}$): 7.88 (H₈, dd, $J=8.1$, $J=2.2$, 1H); 7.76 (H₅, dd, $J=8.0$, $J=2.1$, 1H); 7.58 (H₇, ddd, $J=7.1$, $J=7.3$, $J=2.1$, 1H); 7.54 (H₆, ddd, $J=7.3$, $J=8.0$, $J=2.2$, 1H); 4.27(NHNH₂, m, 3H); 2.54 (CH₃, s, 3H).
- ✚ RMN ^{13}C (CDCl_3 , $\delta\text{ ppm}$): 152.1 (C); 144.4 (C); 140.4 (C); 137.2 (C); 129.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}$); 128.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}$); 125.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}$); 125.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}$); 20.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

¹⁰⁰. M. M. Ali ;M. M. F. Ismail ; M. S. A. El-Gaby ; M. A. Zahran ; Y. A. Ammar., *Molecules*. 5, **2000**, 864.

CHAPITRE-II-

*Etude de la Condensation Des
Dérivés de Quinoxalin Avec
des aldéhydes aromatiques et
L'époxidation Des Styryles
Par le Peracide.*

Introduction

II.1. Introduction :

La chimie organique est le domaine de la chimie centre sur l'atome de carbone. Une molécule organique est construite à partir d'un édifice carbone qui est cimenté par une majorité de liaisons carbone-carbone et complété par des liaisons hétéroatomiques carbone-azote, carbone-oxygène, etc. De ce fait, la construction ou la rupture de telles liaisons ainsi que les mécanismes correspondants sont d'une importance capitale en synthèse organique.

La liaison chimique est le phénomène physique qui lie les atomes entre eux échangeant ou en partageant une ou des forces électrostatiques.^[101]

La formation de la liaison carbone-carbone est un élément fondamental de la construction de l'édifice moléculaire dans la synthèse organique. Beaucoup de processus avec une grande variété et de différente spécificité de la formation de cette liaison sont connus depuis la naissance et l'établissement de la chimie organique.^[102]

Les styryles sont des structures chimiques qui présentent un groupe très important de composés biologiquement actifs et ils sont largement appliqués dans l'industrie pharmaceutique.^[103]

Ils ont aussi une grande importance commerciale, pas seulement par ce qu'ils entrent dans la composition des pigments, mais ils sont considérés comme des synthétiseurs dans la photographie,^[104] les enquêtes fluorescentes,^[105] matières de l'enregistrement optiques^[106] et les teintures laser.^[107]

Dans ce chapitre nous allons donner un aperçu sur les intérêts biologiques des dérivés styryles. Nous allons présenter également, un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèses des styryles. Les résultats obtenus sont présentés dans la partie expérimentale et concernent principalement des dérivés des styrylquinoxalines.

¹⁰¹. J. March; « *Reactions Mécanisms and structures* », fourth edition, John Willey & Sons New York, **1992**, 953.

¹⁰². R. Johnson., « *Organic Reaction* ». Adams.R., Ed. Willey N. York. I, **1942**, 210

¹⁰³. Preston.P.N., *Commercial Applications of Benzimidazoles. In Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds, Part 2; John Wiley: New York.10, 1980*, 531.

¹⁰⁴. Li.Q; Lin.GL., Peng BX; Li ZX., *Synthesis, Characterization and photographic properties of some new styryl cyanine dyes. Dyes and Pigments. 38, 1998*, 211.

¹⁰⁵. Haidekker. MA; Ling. T; Anglo. M; Stevens.HY; Frangos. JA; EA., *Theodorakis, New fluorescent probes for the measurement of cell membrane viscosity. Chemistry and Biology.8, 2001*, 123.

¹⁰⁶. Kasada.C; Koyama. Y; Kawata. T; Yasui. S., *European Patent EP, xx, 2002. 1170339*.

¹⁰⁷. P. S; Gustavsson.T; Naskrecki. R; Baldacchino.G; Mialocq JC., *Femto-second absorption and emission spectroscopy of the DCM laser dye. Journal of Molecular Liquids. 64, 1995*, 101.

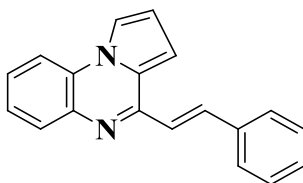
II.2. Intérêts biologiques :

II.2.1. Intérêts biologiques des dérivés de Styryles :

La présence d'une structure hétérocyclique dans le squelette de plusieurs produits naturels ou synthétiques peut être à l'origine de leurs propriétés biologique; ce qui justifie le grand effort que les chercheurs effectuent pour synthétiser de nouveaux composés hétérocycliques contenant un ou plusieurs hétéro atomes.

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

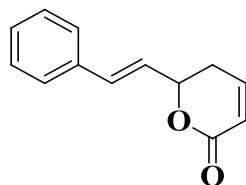
Le *(E)*-styrylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline a montré après des teste "*in vitro*" que c'est un puissant antiparasite contre *Leishmania amazonensis* et *Leishmania infantum*. Les rapports structure chimique–activité biologique éclairent l'importance future de ce produit comme un antileishmanien potentiel. (Figure .1.)^[108]



(E)-Styrylpyrrolo(1,2,a)quinoxaline.

(Figure .1.)

Le *goniothalamine*, est un des produits styryl-lactone naturel, qui a une activité anticancéreuse, il lutte contre les cellules **MDA-MB-231** du cancer de la poitrine. (Figure .2.)^[109]



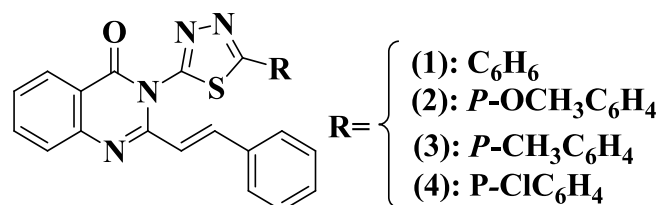
Goniothalamine

(Figure .2.)

¹⁰⁸. Guillon J; Forfar I; Mamani-Matsuda. M ; Desplat. V; Saliege. M; Thiolat.D; Massip. S ; Tabourier. A ; Leger. J; Dufaure. B; Haumont. G; Jarrya. C; Mossalayib. D., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*.15, **2007**, 194.

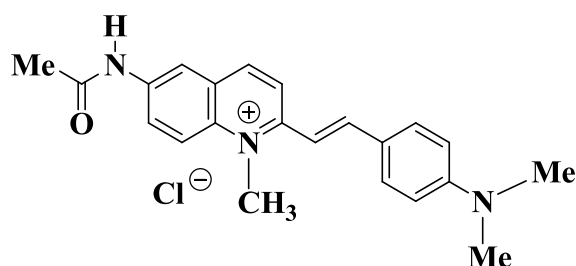
¹⁰⁹. Chen. W; Wu. C; Lan. Y; Chang. F; Teng. C; Wu. Y., *European Journal of Pharmacology*, 52, **2005**, 220.

Des testes "in vivo" sur les souris, ont montré que les dérivés (1), (2), (3), (4) de *3-/5-substitué 1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3H)-ones*, possèdent un effet hypnotique, et agissent par dépression sur le système nerveux centrale *CNS*, en plus, ils possèdent une bonne activité anticonvulsiante. (Figure 3.)^[110]



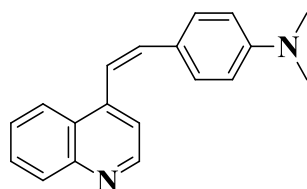
(Figure 3.)

Un autre dérivé de *stéarylquinolinique*, le (E)-6-acétamido-(2-(diméthylamino)styryl)-1-méthylquinolium a montré une activité antibactérienne très puissante contre les bactéries : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*. (Figure 4.)^[111]



(Figure 4.)

Le *cis-(4-diméthylaminophényl)-2-(4-quinolyl) éthylène*, obtenu par la condensation du 4-méthylquinoléine et du *p*-diméthylaminobenzaldéhyde, a prouvé une efficacité thérapeutique dans le traitement de certaines tumeurs cancéreuses. (Figure 5.)^[112]



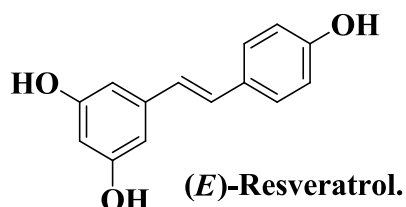
(Figure 5.)

¹¹⁰. Jatav. V; Mishra. P; Kashaw. S; Stables. J., *European J.of Medicinal Chemistry* xx, **2007**, 1e7.

¹¹¹. Wainwright .M; Kristiansen. J., *International . J. of Antimicrobial Agents*. 22, **2003**, 479.

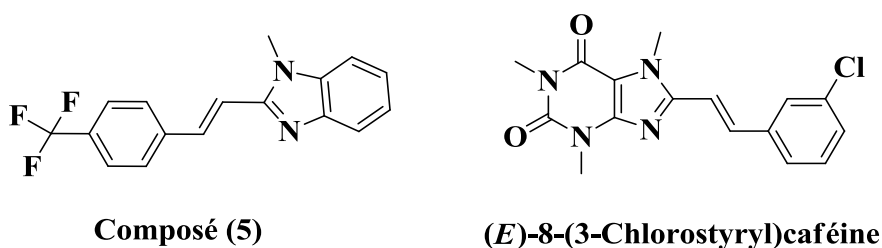
¹¹². Barton. D; Ollis. S., *Comprehensive Organic Chemistry, First edition, IV*, **1979**, 160.

Le **(E)-Resveratrol**, un stilbene du polyhydroxy naturel possède un effet préventif des maladies cardio-vasculaires et du cancer ^[113] grâce à son activité antioxydante et antimutagenique, ^[114] il inhibe l'activité des dioxygénase et lipooxygénase. En plus, il protège contre l'agrégation plaquettaire. **(Figure .6.)** ^[115,116]



(Figure .6.)

Le **(E)-8-(3-Chlorostyryl)caféine** ^[117] et le **(E)-2-(4-trifluorométhylstyryl)-1-méthylbenzimidazole** composé **(5)**, ont une activité modérée comme inhibiteurs compétitifs de monoamine B oxydase (MAO-B). **(Figure .7.)** ^[118]



(Figure .7.)

¹¹³. Akao. T; Tanaka. Y; Inuma. T; Nozawa. M; Biol. Y., *Pharm. Bull.* 25, **2002**, 147.

¹¹⁴. Jang .M; Cai. L; Udeani. G; Slowing. K; Thomas. C; Beecher. C; Fong. H; Farnsworth. N ; Kinghorn. A; Mehta. R; Moon. R., *Pezzuto, J. M. Science.* 275, **1997**, 218.

¹¹⁵. Pinto. M; Garcia-Barrado. J; Macias. P., *Agric. Food. Chem.* 47, **1999**, 4842.

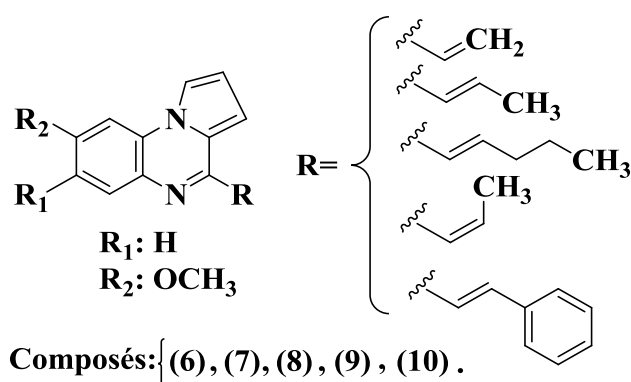
¹¹⁶. Fremont. L; *Life Science.* 66, **2000**, 663.

¹¹⁷. Vlok. N; Malan. S; Castagnoli. N ; Bergh. J ; Petzer. J., *Bioorg. Med. Chem.*14, **2006**, 3512.

¹¹⁸. Berg. D; Zoellner. K; Ogunrombi. M; Malan. S; Blanche. G; Castagnoli. N; Jacobus. J ; Bergha. J; Petzer. J., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**.

II.2.2. Intérêts biologiques des dérivés de Styrylquinoxalines :

Des nouveaux dérivés de la *4-(E)-styrylpyrrolo[1,2,a]quinoxaline* ont été préparés et évalués pour leur activité anti leishmanias *in vitro*, avec des analyses sont basés sur l'emploi des cellules (PBMC + PHA). Plusieurs de ces dérivés (6), (7), (8), (9) et (10) montrent une activité élevée contre des bactéries de types : *Leishmania. amazonensis* et *Leishmania. infantum*. Les rapports structure chimique-activité biologique montrent l'importance future de ces produits comme anti-leishmaniens potentiels. (Figure .8.)^[119]



(Figure .8.)

Le *6-benzoyl-3-arylstyryl-2(1H)quinoxalinone* a démontré par le technique de diffusion agar-agar d'avoir une activité anti microbiologique. Les tests sont effectués sur plusieurs types de bactéries (Figure .9.),^[120] et les résultats sont affichés sur le tableau suivant :

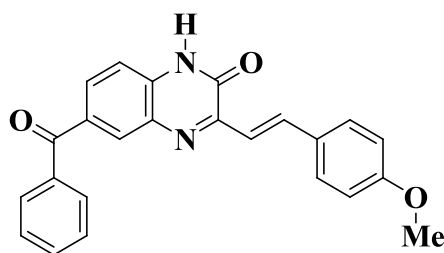
Tableau-1-

<i>Staphylococcus aureus</i> (NCTC 7447)	<i>Bacillus Cereus</i> (NCTC 14579)	<i>Serratia Marcesens</i> (IMRU-70)	<i>Proteus Marcesens</i> (NCTC-289)	<i>Aspergillus Ochraceus</i> Wilhelm (AUCC-230)	<i>Penicillum Chrysogenum</i> Thom (AUCC-530)
++	++	+++	++	+	+

+ : activité faible ++ : activité moyenne +++ : activité forte.

¹¹⁹. Guillon. J; Forfar. I; Mamani-Matsuda. M ; Desplat. V; Saliège. M; Thiolat. D; Massip. S; Tabourier. A; Jean-Michel Léger ; Dufaure. B; Haumont. G; Jarrya. C; D. Mossalayi., *Bioorg. Med. Chem.* 15, **2007**, 197.

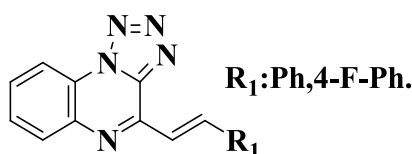
¹²⁰. M. M. Ali, M. M. F. Ismail, M. S. A. El-Gaby, M. A. Zahran, Y. A. Ammar ., *Molécules* .5, **2000**, 865.



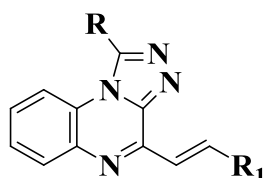
6-benzoyl-3-arylstyryl-2(1H)quinoxalinone

(Figure .9.)

D'autres nouvelles séries des dérivés de la styrylquinoxalines ont été synthétisées par *Shivanada Wagle*.^[121] Après plusieurs essais biologiques sur les rats, ils ont montré une bonne activité anti-convulsive. Les résultats de cette étude confirment la relation entre la structure et l'activité. En effet, l'efficacité de ces composés varie significativement avec le changement des substituant R_1 et R . Les Composés (11), (12), (13), (14). (Figure .10.)



4-Styryltetrazolo(1,5,a)quinoxaline.



4-Styryltriazolo(4,3,a)quinoxalines. (11): R_1 :4-F-Ph.
 Composé: (11), (12), (13), (14). R :CF₃.
 (12): R_1 :4-F-Ph.
 R :CH₃.
 (13): R_1 :4-F-Ph.
 R :H.
 (14): R_1 :4(OCH₃)-Ph.
 R :4-F-Ph.

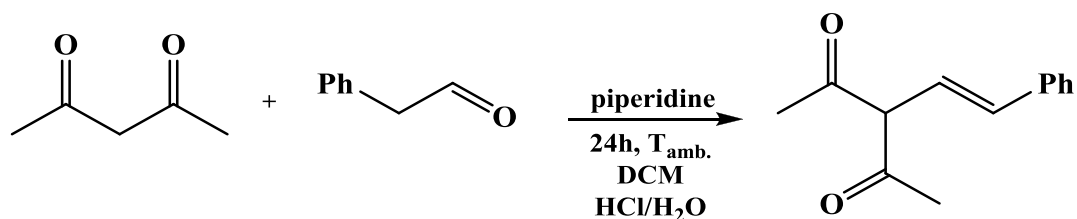
(Figure .10.)

¹²¹. Wagle. S; Adhikari A. V; Kumari N. S., *European Journal of Medicinal Chemistry*,.12, 2008, 2.

II.3. Méthodes de synthèses :

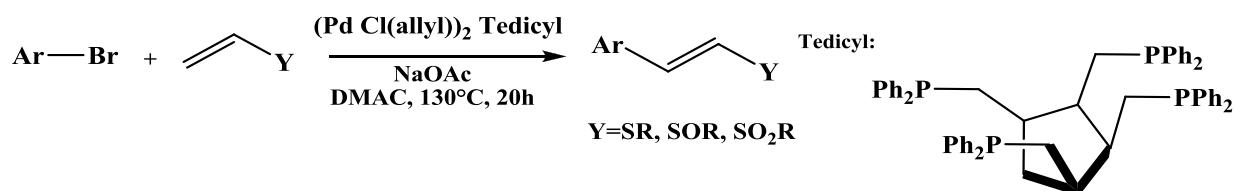
II.3.1. Méthodes de synthèse des styryles :

Selon la méthode de *Hamer et Phillips* ^[122,123] la condensation du *pentane-2,4-dione* avec le *phénylacétaldéhyde* donne dans des conditions douces en utilisant la pipéridine et le *DCM*, le *3-styrylpentane-2,4-dione* avec un rendement quantitatif. (Schéma.1.)



(Schéma.1.)

D'après la méthode de *vinylation de Heck*, ^[124] les styryles sont préparés par l'emploi du sulfide de vinyle ou l'un de ses sulfoxyde de vinyle et le sulfone vinyle, ou les sulfonates de vinyle avec le bromure d'aryle. La méthode est catalysée par les complexes du palladium en présence de *Tedicyl*. (Schéma.2.).



(Schéma.2.)

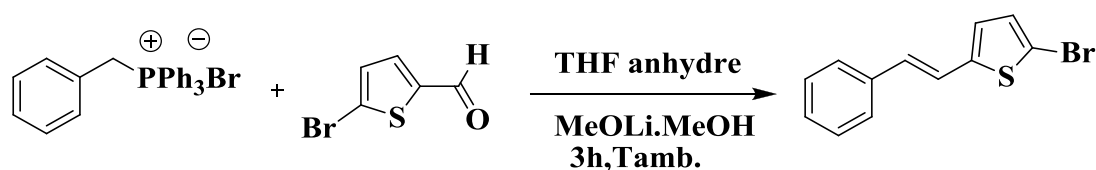
C. Videlot et al. ^[125] ont également utilisé la réaction de *Wittig* pour synthétiser le *5-Bromo-2-styryl-thiophène* (Schéma.3.).

¹²². Uehara. K; Kitamura. F; Tanaka. M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 49, **1976**, 496.

¹²³. Verhé. N, de Kimpe ; Courtheyn. D, de L. Buyck, ; Schamp. N., *Tetrahedron.*, 38, **1982**, 3649.

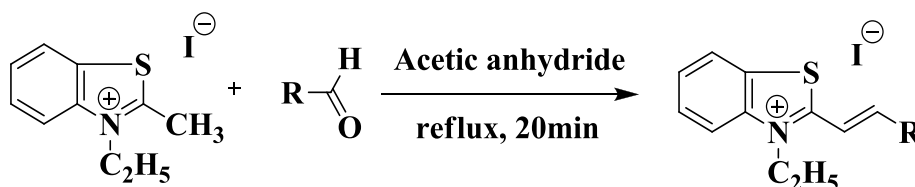
¹²⁴. Battace . A; Zair . T; Doucet . H; *M. Santelli. Synthesis.* xx, **2006**, 3495.

¹²⁵. Videlot. C; Ackerman . J; E. El Kassmi., *P. Raynal. Films Solides Minces.* 403, **2002**, 380.



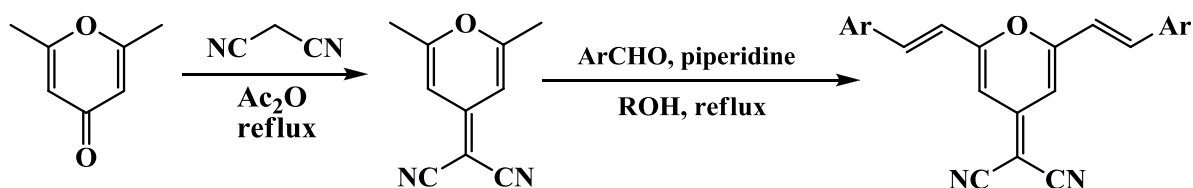
(Schéma.3.)

J. Kabatc *et al.* Ont préparé une série de styryles par une condensation avec plusieurs aldéhydes aromatiques. Cette méthode a été portée en reflux pendant 20 min en présence d'anhydride acétique comme solvant ^[126] (Schéma.4.)



(Schéma.4.)

Selon la condensation de *Knoevenagel*, une variété de produits bis-condensés ont été synthétisés en utilisant le *(2,6-diméthyl-4H-pyran-4-ylidène)propanedinitrile*, obtenu à son tour par la méthode de *Wood* ^[127] La condensation de ce composé avec des aldéhydes aromatiques a été accélérée par l'effet dissolvant, ^[128] choisissons entre le 1-propanol ou le *n*-butanol comme dissolvant. (Schéma.5.).



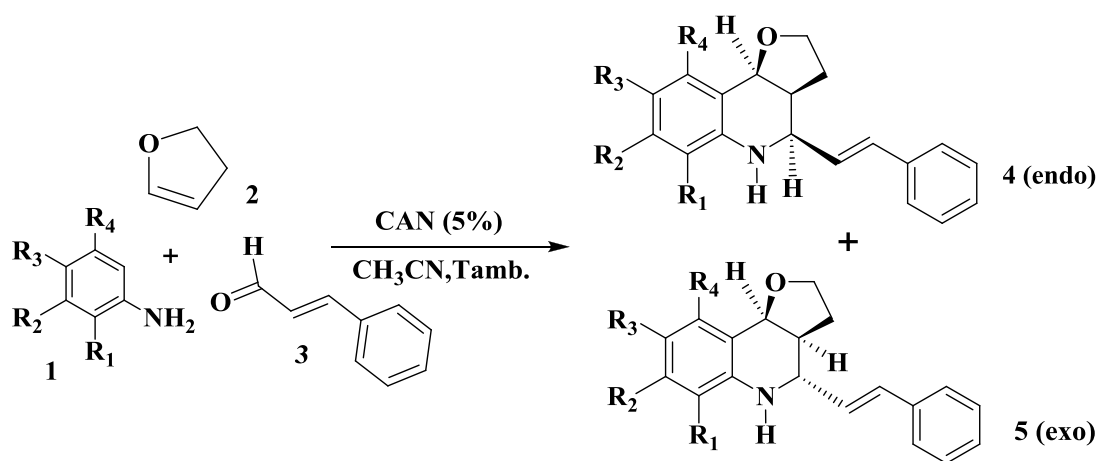
Ar= 4-(diméthylamino)phényl-9-éthyl-9*H*-carbazol-3-yl
(Schéma.5.)

¹²⁶. Kabatc. J ;Jedrzejewska. B ; Orłinski. P ; Paczkowski. J., *Spectrochimica Acta Part A.* 62, 2005, 11.

¹²⁷. Woods. L. L., *J. Am. Chem. Soc.* 80, 1958, 1440.

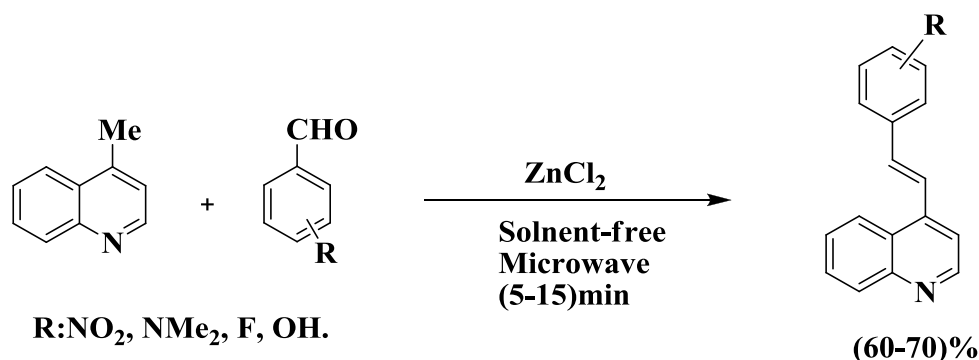
¹²⁸. Oatai. S; Israeli. Y., *J. Chem. Soc.* 1960, 2020.

Au cours de ces dernières années, les réactions multicomposants (RMC) sont devenus des outils importants dans la chimie de synthèse moderne, car ils augmentent l'efficacité en combinant plusieurs étapes opérationnelles sans isolement d'intermédiaires ou de modifier les conditions de la réaction, les RMC des dérivés de l'aniline (**1**), avec 2,3-dihydrofuran (**2**) et cinnamaldehyde (**3**), en présence d'une quantité catalytique de CAN (5%) dans l'acétonitrile comme solvant s'effectuent dans 2 heures à température ambiante pour donner des dérivés de styrylquinolines (**4,5**) avec des bons rendements. (Schéma.6.)^[129]



(Schéma.6.)

D'après la méthode de Gavrishova T.N et al.^[130] Le pidine réagit sous irradiations micro-ondes avec des aldéhydes aromatiques et en présence de $ZnCl_2$ comme catalyseur donne le 4-styrylquinolines correspondants avec de bons rendements (Schéma.7.).

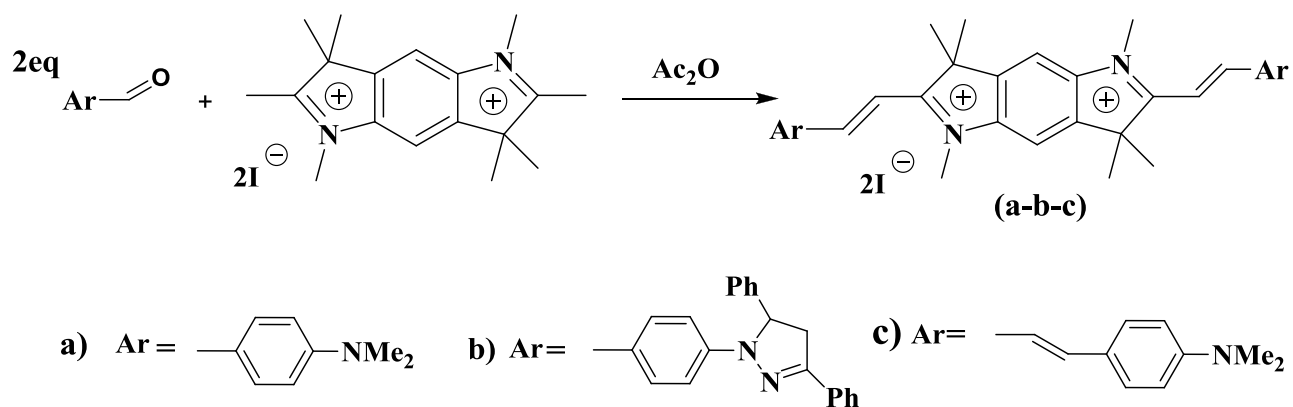


(Schéma.7.)

¹²⁹. Sridharan. V et al., *Tetrahedron* 65 , 2009, 2087.

¹³⁰. Mekouar. K ; Mouscadet. J ; Desmale. D; Subra. F ; Leh. H; Savour. D ; Auclair. C; Angelo. J ., *J. Med. Chem.* 41,1998 ,2846.

Selon la méthode de *Fedyunyayeva I.A.*,^[131] la condensation du benzodipyrroline quaternaire avec (2 éq) des aldéhydes aromatiques en présence de d'anhydride acétique (Ac_2O) utilisant un mélange de solvants (chloroforme + méthanol) donne des nouveaux produits de bis-styryl (**a**, **b**, **c**) avec un rendement quantitatif. (**Schéma.8.**)

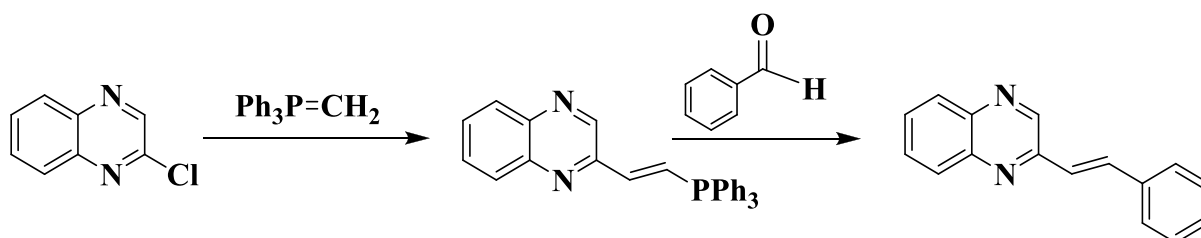


(Schéma.8.)

¹³¹. Fedyunyayeva I.A ; Klochko O.P ; Semenova O.M. ; Sokolyk O.O ; Patsenker L.D.
"Institute for Single Crystals", NAS of Ukraine,

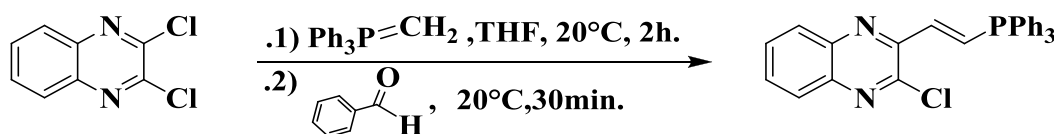
II.3.2. Méthodes de synthèse des styrylquinoxalines :

La littérature rapporté différentes méthodes pour préparer les styrylquinoxalines.^[132,133] Ainsi, *Taylor et al.*^[134] ont préparé d'abord la quinoxaline chlorée en position **2**, qu'ils ont engagé dans une réaction de *Wittig*, conduisant à la **2-styrylquinoxaline** (Schéma.9).



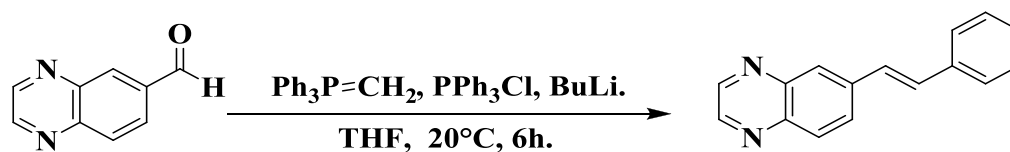
(Schéma.9.)

De même *Kaupp et al.*^[135] ont préparé selon un procédé similaire la **2-chloro-3-styrylquinoxaline** à partir de la 2,3-dichloroquinoxaline. (Schéma.10.)



(Schéma.10.)

Dans des conditions proches de celles décrites précédemment, *Kim et al.*^[136] ont obtenu un mélange de *cis*- et *trans*-**6-styrylquinoxaline** à partir de la 6-quinoxalinecarbaldéhyde (Schéma.11.)



(Schéma.11.)

¹³². Landquist J. K ; Stacey G. J., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2822.

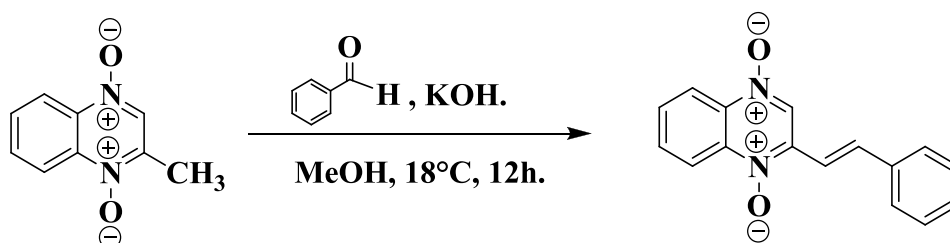
¹³³. Ried. W ;Hinsching . S., *Liebigs Ann. Chem.* **600**, **1956**, 47.

¹³⁴. Taylor. E ; Martin. S., *J. Am. Chem. Soc.* **96**, **1974**, 8095.

¹³⁵. Kaupp. G ; Frey. H ; Behmann. G., *Chem. Ber.* **121**, **1988**, 2135.

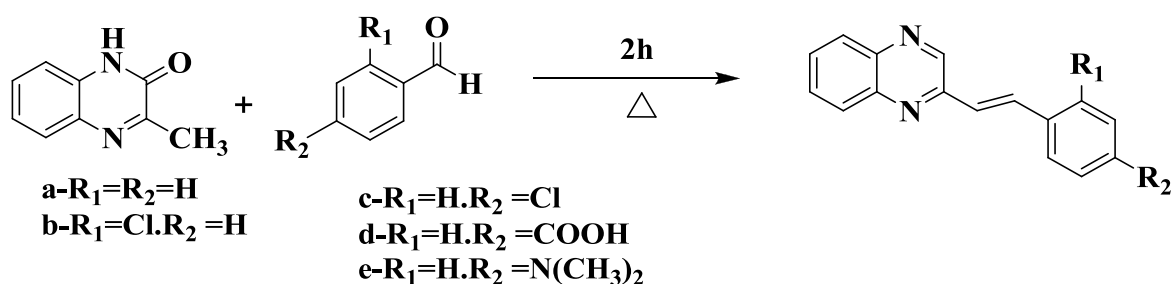
¹³⁶. Kim. M. S ; Lee. K. T ; Jeong . B. M ; Lee. B. H ; Shim S. C., *Photochem. Photobiol* . **54**, **1991**, 517.

Il est à noter que les *1,4-di-N-oxides de quinoxaline* peuvent donner des dérivés styryles. Citons l'exemple de la 1,4-dioxyde-2-méthylquinoxaline, qui conduit à la 1,4-di-N-oxyde de 2-styrylquinoxaline ^[137] lorsqu'elle est condensée avec le benzaldéhyde en présence du méthanol et de la potasse. (Schéma.12.)



(Schéma.12.)

El Mokhtar Essassi et al. ^[138] ont préparé une série de styrylquinoxalines (**a-e**) par condensation à fusion de la *3-méthyl-2(1H)quinoxalin-2-one* avec plusieurs aldéhydes aromatiques. Cette méthode réalisée en l'absence de solvant nous a permis d'isoler les composés attendus avec d'excellents rendements variant entre 76% et 85%. (Schéma.13.)

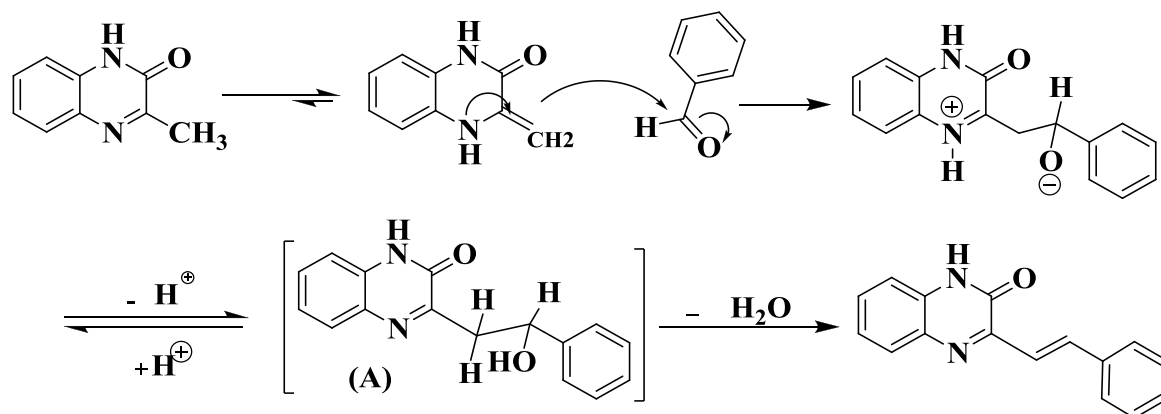


(Schéma.13.)

Dans ce type de réactions, *3-méthyl-2(1H)quinoxalin-2-one* peut se présenter sous la forme tautomère de structure énamine. Cette dernière réagit sur le carbonyle de l'aldéhyde selon une réaction de type aldol. L'intermédiaire (**A**) ainsi formé subit ultérieurement une réaction de déshydratation, conduisant à la *3-styrylquinoxalin-2(1H)-one*. (Schéma.14.)

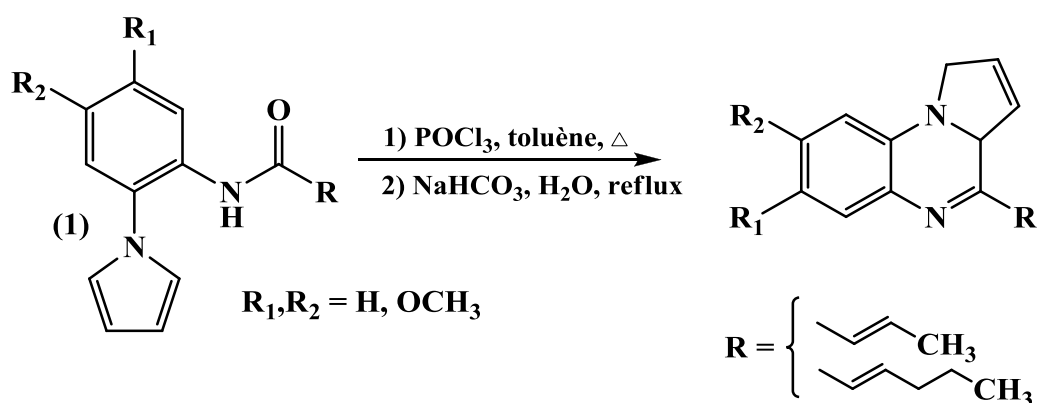
¹³⁷. Issidorides C. H ; Atfah M. A ; Sabounji J. J ; Sidani A. R ; Haddadin M. J., *Tetrahedron*, 34, 1978, 217.

¹³⁸. Benzeid. H., *Thèse de doctorat, (Faculté des Sciences de Rabat)*, 2010.



(Schéma.14.)

J. Guillon et I. Forfar ^[139] a utilisé la réaction de Bischler-Napieralski ^[140] pour préparer de nouveaux styryles quinoxalinique. La procédure débute par la cyclisation de l'amide (1) sous l'action de l'oxychlorure de phosphore ($POCl_3$) à reflux dans toluène, suivie par un traitement en milieu basique pour aboutir finalement aux produits désirés. (Schéma.15.)



(Schéma.15.)

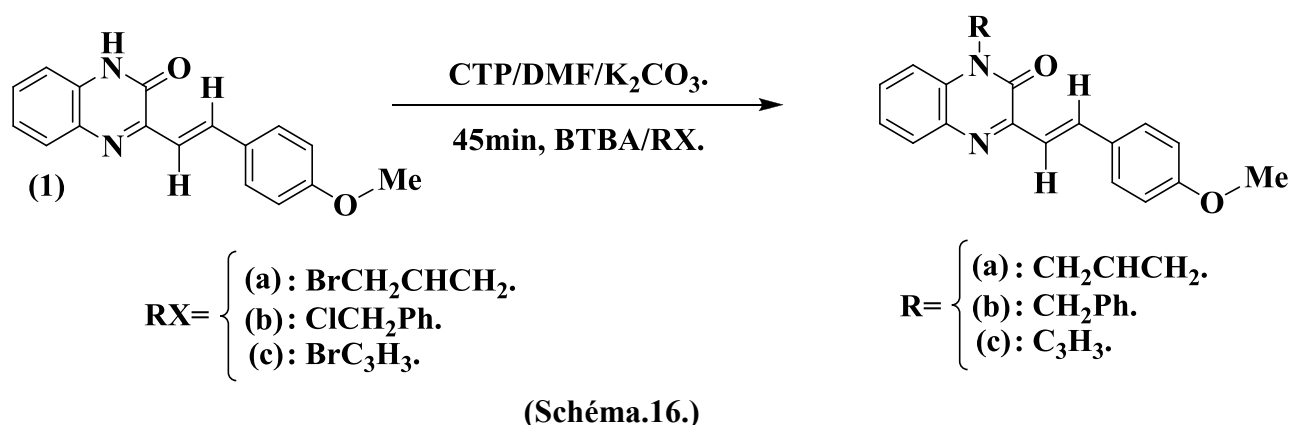
¹³⁹. Guillon. J; Forfar. I; Mamani-Matsuda . M. ; Desplat. V; Saliège. M; Thiolat. D; Massip. S; Tabourier, Jean-Michel Léger. A; B. Dufaure.; Haumont. G; Jarrya. C; Mossalayi. D., *Bioorg. Med. Chem.* 15, **2007**, 197.

¹⁴⁰. Bischler, A. B. Ber., 26, **1903**, 1893.

II.4. La réactivité des styryles :

II.4.1. Alkylation de la 3-(4'-méthoxystyryl)quinoxalin-2(1H)-one :

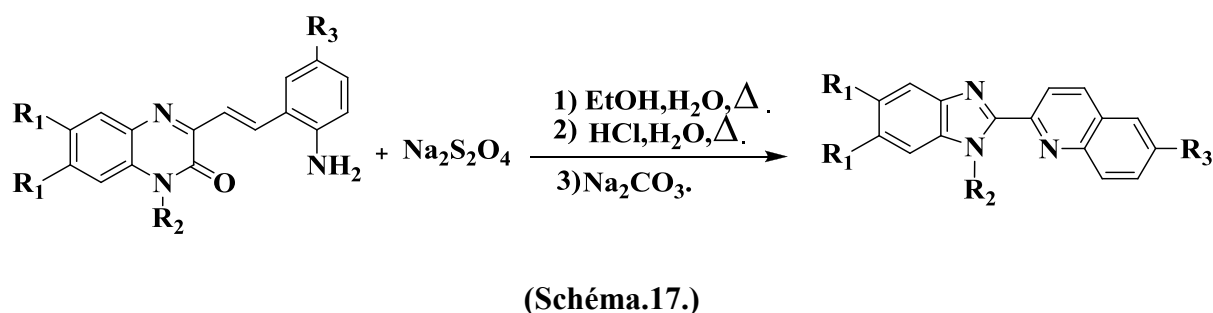
l'alkylation de la 3-(4'-méthoxystyryl)quinoxalin-2(1H)-one (1), conduit seulement aux produits N-alkylés 1(a-c); Ceci peut être expliqué par l'encombrement du groupement styryl.^[141] (Schéma.16.)



II.4.2. Le réarrangement :

V. A. Mamedov *et al*, ont développé une stratégie de synthèse pour la préparation de 2-benzimidazol-2-ylquinolines par une approche directe, et efficace et qui comprend un nouveau réarrangement catalysé par l'acide, de 3-(b-2-aminostyryl)quinoxaline-2(1H)one.^[142]

(Schéma.17.)

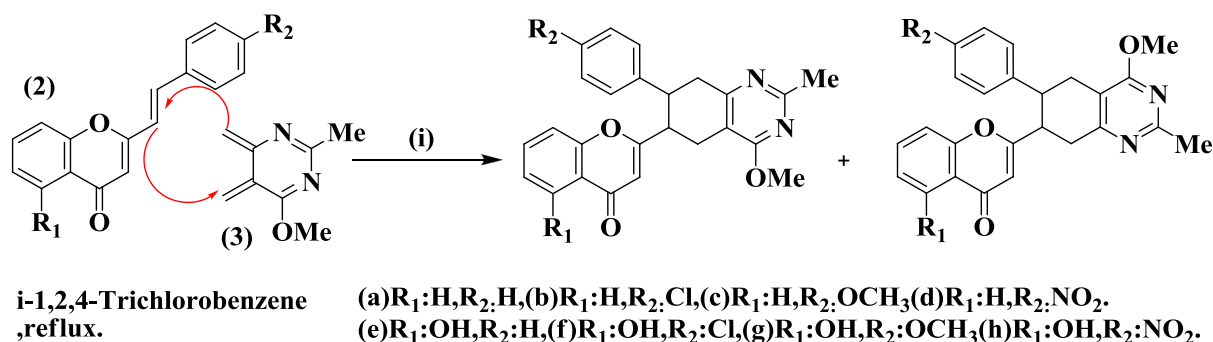


¹⁴¹. RAMLI. Y., *Thèse de doctorat, (Faculté des Sciences de Rabat), 2011.*

¹⁴². Vakhid A. Mamedov ; Dina F. Saifina; Aidar T. Gubaidullin; Venera R. Ganieva; Saniya F. Kadyrova
Dimitry V. Rakov ; Il'dar Kh. Rizvanov; Oleg G. Sinyashin., *Tetrahedron Letters* 51, 2010, 6503

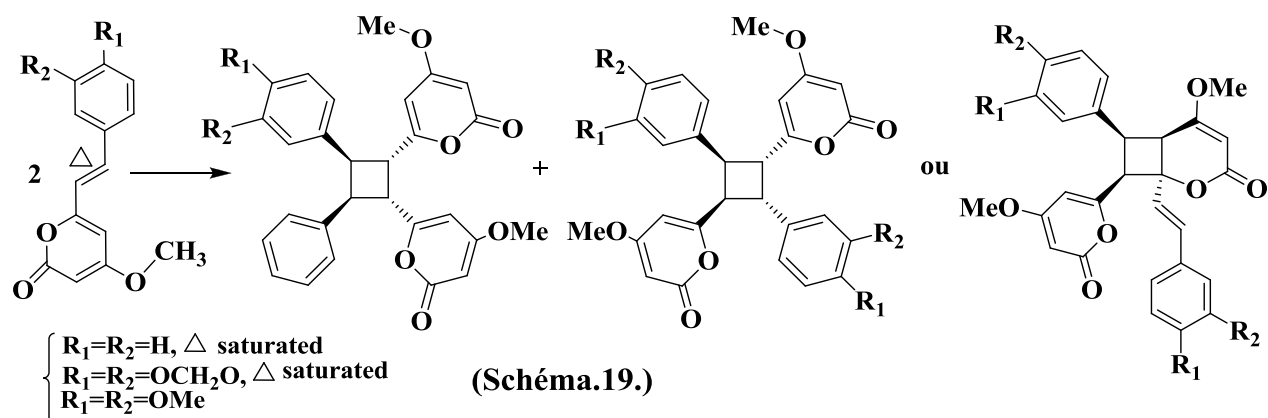
II.4.3. Réaction de Diels–Alder :

Artur M.S. Silva et al.^[143] ont rapporté dans leurs travail, la réaction de cycloaddition [4n+2] de type *Diels–Alder* entre les (*E*)-2-styrylchromones (2) et le diène (3). La réaction effectuée dans des conditions assez simples donne les produits attendus avec de bons rendements. (Schéma.18.)



(Schéma.18.).

La réactivité de la liaison éthylénique joue un grand rôle dans les réactions de cyclisation. Un des exemples rapportés dans la littérature est celui qui a été décrit par Brent R. Copp et al.^[144], en effet, la cyclisation de la 4-méthoxy-6-styryl-pyran-2-one est effectuée entre deux molécule au niveau de la double liaison pour conduire à la formation d'un mélange de stéréoisomères dérivés du cyclobutane tétrasubstitués. la reaction entre les deux composés sont sur la forme tête et tête ,ou tête et queue, au niveau de la double liaison des styryles. (Schéma.19.)



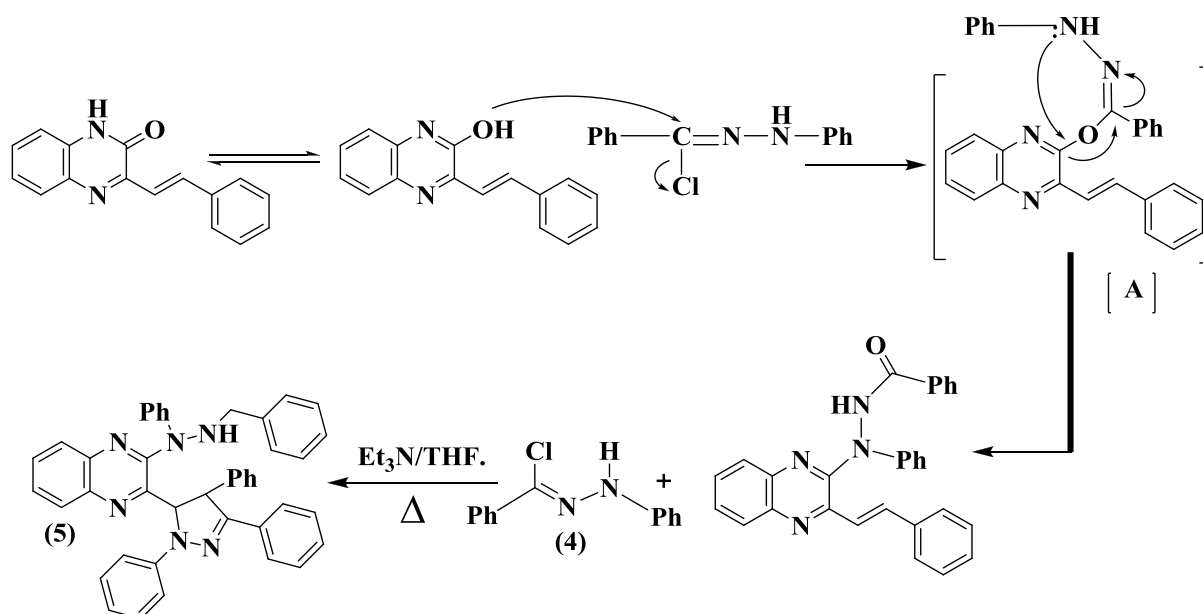
¹⁴³. Artur M.S. Silva; Diana T. Patoilo; Diana C.G.A. Pinto; Clementina M.M. Santos; Augusto C. Tomé; José A.S. Cavaleiro., *Tetrahedron Letters* 53, 2012, 2722.

¹⁴⁴. Brent R. Copp; Peter D.W. Boyd; Helena I. Boshoff; Marcel Kaiser; Stephen T. McCracken. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 20, 2012, 1482

II.4.4. Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de la 3-styrylquinoxalin-2-one : action de la diphenylnitrilimine :

La réaction a été effectuée à partir de la **3-styrylquinoxalin-2(1H)-one** et un léger excès de la **diphenylnitrilimine**, générée in situ, par action de triéthylamine sur le **chlorure de N-phénylcarbonylhydrazonoyle (4)**, nous avons obtenu un seul produit **(5)** avec un bon rendement.

Cette réaction correspond, d'une part à une réaction d'alkylation, pour conduire à l'intermédiaire [A] qui subit un réarrangement intramoléculaire impliquant le groupe NH-phényl et le carbone de la fonction imino-éther et d'autre part une monocycloaddition du dipôle sur la double liaison carbone-carbone.^[145] (Schéma.20.)



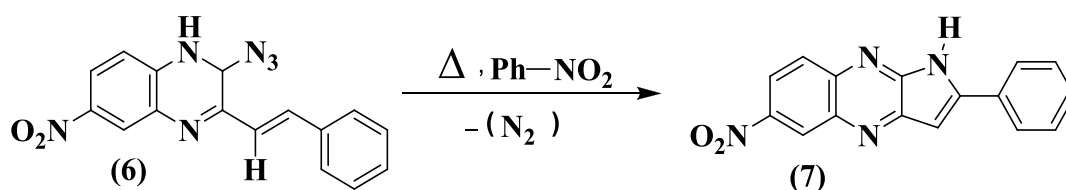
(Schéma.20.)

Nous rapportons quelques travaux relatifs aux réactions de cyclisation de la quinoxaline, où il a été possible d'aboutir à des systèmes tri et tétracycliques. Par exemple, pour préparer la **6-nitro-2-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]quinoxaline (7)**, Lippman et al^[146] ont procédé à un reflux d'une heure et demie de la **2-azido-6-nitro-3-styrylquinoxaline (6)** dans le *p*-

¹⁴⁵. RAMLI. Y., *Thèse de doctorat, (Faculté des Sciences de Rabat)*, 2011.

¹⁴⁶. Lippmann E; Burchhardt H. Z., *Chem.*, 25, 1985, 431.

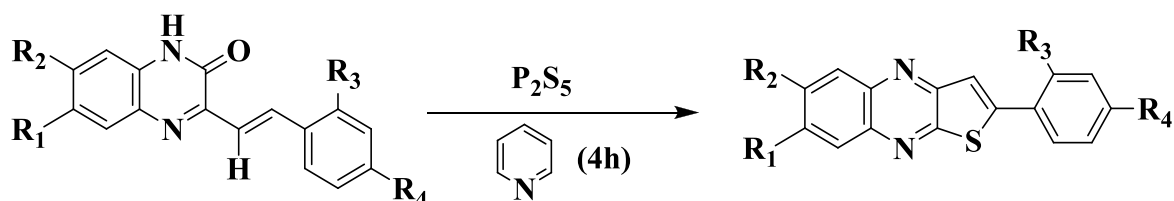
nitrophénol, après une heure et demie, le produit tricyclique (7) est formé avec un dégagement d'azote. (Schéma.21.)



(Schéma.21.)

II.4.5. Réaction de Cyclisation :

Outre la réaction de cyclisation, les chercheurs ont élaboré plusieurs méthodes pour préparer des systèmes polyhétérocycliques appartenant à la famille des quinoxalines, *El mokhtar Essassi et al*^[147] ont préparé une série de quinoxalines polyhétérocycliques à partir d'un certain nombre de *styrylquinoxalines*, Pour cette fin, la réaction est effectuée à reflux dans la pyridine, en présence du pentasulfure de phosphore. La réaction chimique est au niveau de la double liaison et le carbonyle. (Schéma.22.)



(R₁: R₂: R₃: R₄: H) .(R₁:R₂:R₃:R₄:Cl).

(R₁: R₂: R₃:H, R₄: N(CH₃)₂) .(R₁:R₂:R₄:Cl,R₃:H).

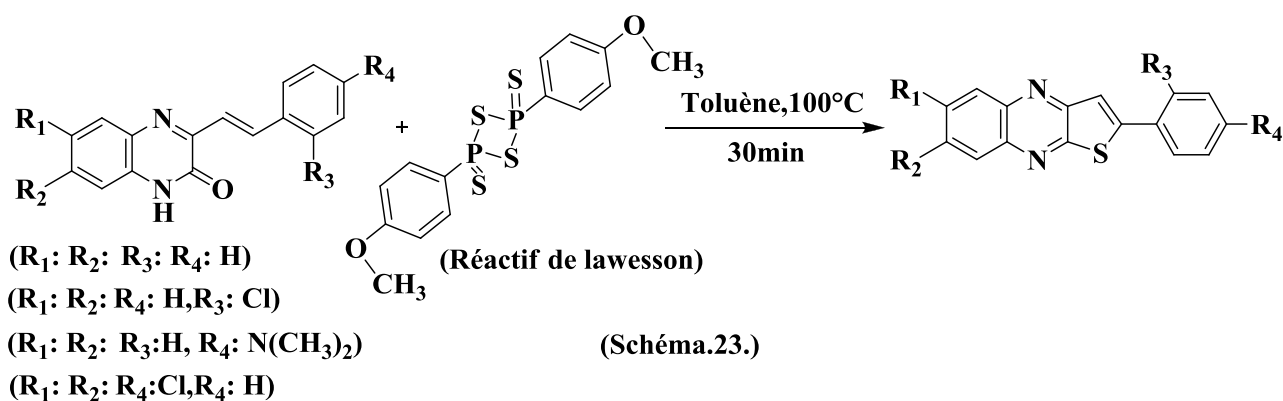
(R₁: R₂: R₃:H, R₄: OCH₃) .(R₁:R₂:Cl,R₃:H,R₄:OCH₃).

(Schéma.22.)

Dans même série *El mokhtar Essassi et al*^[148] ont utilisé également réactif de *Lawesson* dans la réaction de cyclisation de styrylquinoxalines et le réactif en présence le toluène à reflux . Par l'emploi de ce mode opératoire, ils ont obtenu le produit désiré avec de très bon rendement (Schéma.23.).

¹⁴⁷. RAMLI. Y., *Thèse de doctorat, (Faculté des Sciences de Rabat), 2011.*

¹⁴⁸. RAMLI. Y., *Thèse de doctorat, (Faculté des Sciences de Rabat), 2011.*



II.4.6. Réaction de L'époxydation :

L'oxydation des éthyléniques est un moyen d'accès facile aux composés ayant des oxygènes fixés sur des carbones initialement doublement liés. Suivant la nature de produit désiré, on peut utiliser un grand nombre de réactifs oxydants.

Si les époxydes sont depuis longtemps une source d'intérêt pour les chimistes, cela tient sans doute à la multiplicité de leur utilisation en chimie organique, puisqu'ils sont facilement préparés à partir de l'alcène correspondant et sont des intermédiaires synthétiques très importants en synthèse organique

Les époxydes constituent une classe de produits particulièrement intéressante, car leur cycle à trois chaînons, très tendu, présente d'une part l'avantage d'être très réactif et possède d'autre part un ou deux centres asymétriques. Ils sont connus comme synthon importants en synthèse organique.

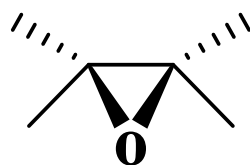
Ils subissent facilement des réactions stéréospécifiques d'ouverture de cycle. Ces ouvertures présentent l'avantage d'engendrer une grande diversité de fonctions différentes dont quelques composés polyfonctionnels.

De nombreuses méthodes d'époxydation sont connues. Nous examinerons ici les principales réaction d'époxydation des oléfines en milieu homogène. Les oxydants les plus usuellement utilisés sont les peracides, les hydroperoxydes, l'eau oxygénée, les peroxydes métalliques et les hypochlorites alcalins. Les mécanismes d'époxydation dépendent de la nature des oléfines.

Les oléfines riches en électrons sont époxydées par la suite d'une attaque nucléophile sur l'oxygène d'un peracide.

Les oléfines électrophiles sont attaquées par un agent époxydant nucléophile, selon une addition de type Michaël.

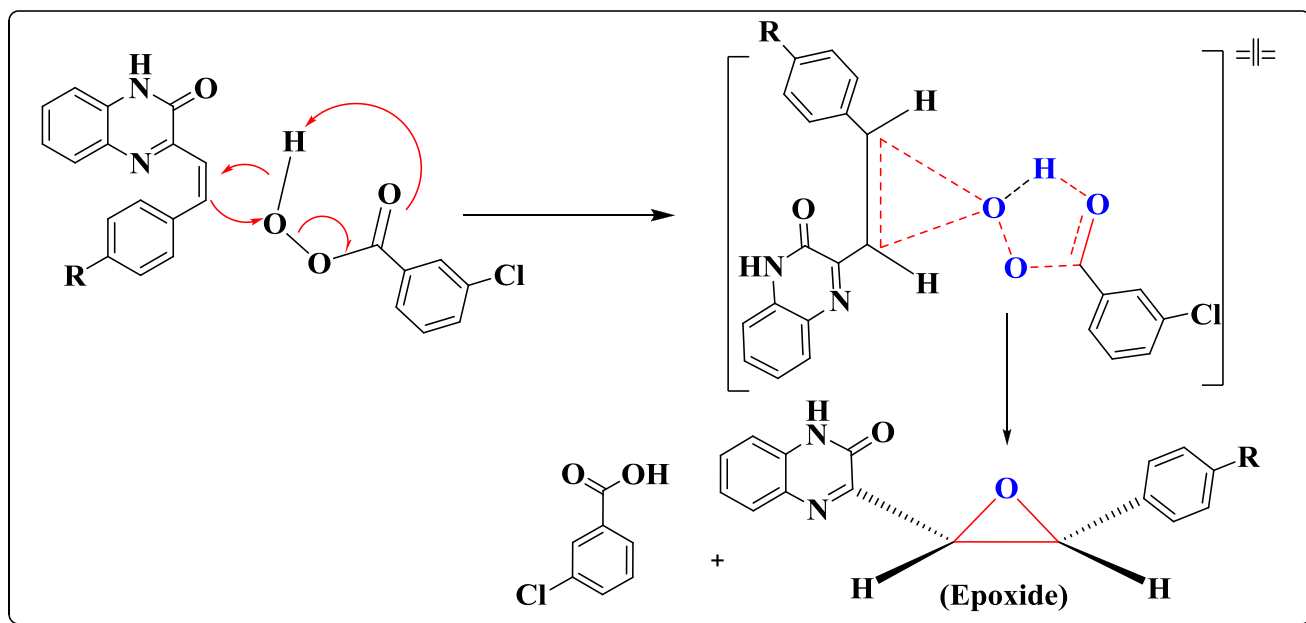
Dans la réaction d'un alcène avec un peracide organique, la liaison π est rompue et un éther cyclique triangulaire, appelé époxyde ou oxirane est formé.^[149]



Epoxyde

II.4.6-a) : Epoxydation des oléfines par un peracide :

Les peracides organiques (RCO_3H) sont des réactifs électrophiles et par conséquent ils réagissent plus vite avec un alcène portant des groupes donneurs d'électrons sur la double liaison. Le mécanisme de la réaction a été discuté^[150,151]. La première étape serait la formation d'un complexe oléfine - peracide. **(Schéma.24.)**



(Schéma.24.)

¹⁴⁹. Norman L.Allinger et all., *Chimie organique, tome II, McGraw-Hill, Paris, 1975*, 346

¹⁵⁰. Norman L.Allinger et all., *Chimie organique, tome II, McGraw-Hill, Paris, 1975*, 346

¹⁵¹. V.G.Dryuk., *Tetrahedron*. 32, 1976, 2855.

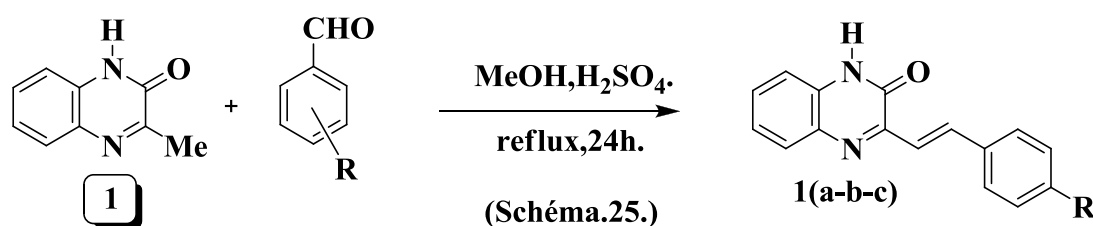
II.5. Résultats et discussion :

II.5.1. Condensation des aldéhydes avec la 3-méthyl-2(1H)quinoxalinone :

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

II.5.1-a) . Description de la première méthode (milieu acide) :

Nous avons utilisé la méthode décrite par *S. Wagle*^[152] en effectuant la condensation de la 3-méthyl-2(1H)quinoxalinone (Composé **1**) avec d'autres aldéhydes aromatiques dans un milieu acide : (MeOH/H₂SO₄). Les produits désirés sont obtenus selon cette méthode avec des rendements acceptables variant entre (45-80%). La réaction est illustrée dans le (Schéma.25.)



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

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

Styryle	R	R _f *	T.fus. (°C)	Rdt (%)
	 <i>1a</i>	0.7	250	47,19
	 <i>1b</i>	0.6	241	54,67
	 <i>1c</i>	0.6	240	77,17

* éluant : acétate d'éthyle / hexane(6/4)

¹⁵². Wagle. S; Adhikari. A. V; Kumari N. S., *European Journal of Medicinal Chemistry*. 12, 2008, 2.

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

- **Spectroscopie IR :**

Les spectres infrarouges des produits obtenus présentent une bande de forte absorption caractéristique du groupement carbonyle en position 2, de fréquence $\nu_{\text{C=O}}$ (cm^{-1}) = [1654,8; 1674,1; 1674,1] et une deuxième bande de fréquence vers [3433,1; 3440,8; 3448,5] cm^{-1} qui distingue la fonction amine ou la fonction hydroxyle ($-\text{NH}$ ou $-\text{OH}$). La fonction styryl est vérifiée également par la présence de la bande à [1600,8; 1612,4; 1616,2] cm^{-1} qui correspond à la liaison $\text{C}=\text{C}$ conjuguée.

- **Spectroscopie RMN ^1H :**

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

L'allure générale des spectres de résonance magnétique nucléaire du proton RMN ^1H présente deux types de signaux, l'un correspondant à des protons fortement déblindés (δ = [12.50- 7.00] ppm), tandis que les autres sont un peu blindés (δ = [3.90- 2.40] ppm).

L'analyse spectrale pour les trois composés préparés qui montre les styryles sont caractérisés par les deux protons vinyliques (H_{v1} , H_{v2}) qui apparaissent sous forme de deux doublets dans la zone [8.35- 7.50] ppm avec une constante de couplage de l'ordre de 16.00 Hz ce qui indique et sans aucune ambiguïté la stéréochimie *trans* de la liaison double.

Les autres protons du noyau quinoxaline apparaissent dans l'intervalle [7.92- 7.20] ppm avec des multiplicités variées.

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

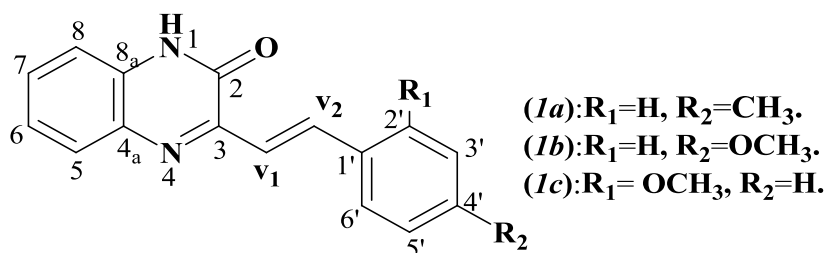


Tableau (2) : RMN ^1H : δ (ppm), J (Hz) :

P_s	$-\text{NH}$	(H_{v1})	(H_{v2})	H_8	(H_2, H_6)	(H_3, H_5)	H_7	H_6	H_5	CH_3	CH_3O		
$1a$	11.50 Slarge 1H	8.20, d 1H $J=16.15$	7.75, d 1H $J=16.15$	7.92, d 1H $J=7.9$	7.65, d 2H $J=8.07$	7.25, d 2H $J=8.07$	7.50, t 1H $J=7.10$	[7.45- 7.30] m 2H		2.40 S 3H	–		
$1b$	12.50 Slarge 1H	8.05, d 1H $J=16.20$	7.50, d 1H $J=16.20$	7.77, dd 1H $J=8.63$ $J=1.50$	7.70, d 2H $J=8.77$	7.07, d 2H $J=8.77$	7.50, td 1H $J=7.63$ $J=1.50$	7.37, td 1H $J=8.59$ $J=1.50$	7.30, d 1H $J=8.27$	–	3.75 S 3H		
$1c$	12.50 Slarge 1H	8.35, d 1H $J=16.40$	7.65, d 1H $J=16.40$	(H_8, H_6) [7.90- 7.72] m 2H		H_3 7.10, d 1H $J=8.19$	H_4 7.00, t 1H $J=7.50$	7.50, td 1H $J=7.13$ $J=1.20$	7.40, td 1H $J=7.77$ $J=1.36$	(H_5, H_5) [7.35- 7.2] m 2H		–	3.90 S 3H

✚ **Le composé (1a):**

Les deux protons vinyliques H_{v1} et H_{v2} apparaissent respectivement à **8.20** ppm et **7.75** ppm sous forme de deux doublets (d) avec une constante de couplage $J_{trans}=16.15\text{Hz}$.

On enregistre dans la zone de champs très faible, à **11.50** ppm, la présence d'un singulet large correspondant au proton de la fonction amine (NH). Le proton H_8 résonne sous forme de doublet (d) à **7.92** ppm avec $J_{ortho}=7.9$ Hz, suivi de triplet (t) à **7.50** ppm, correspondant aux protons H_7 ($J_{ortho}=7.10$ Hz), et un autre multiplet (m) à [7.45- 7.30] ppm d'intégration 2H correspondant au proton H_6 , H_5 .

Pour les protons du cycle benzénique, on observe deux groupes de signaux relatifs aux protons équivalents: (H_2, H_6) et (H_3, H_5) qui résonnent sous forme de deux doublets (d) respectivement à **7.65** et **7.25** ppm avec une constante de couplage $^3J=8.07\text{Hz}$.

Le groupement méthyl apparaît à **2.40** ppm sous forme d'un signal singulet d'intégration 3H.

✚ Le composé (1b):

Les deux protons vinyliques H_{v1} et H_{v2} sortent respectivement vers 8.05 et 7.50 ppm sous forme de deux doublets (d) avec une constante de couplage $J_{trans}=16.20$ Hz. Dans la zone de champs faible, on note la présence d'un singulet large à 12.50 ppm, correspondant au proton NH . Les protons aromatiques donnent un doublet dédoublé (dd) à 7.77 ppm avec ($J_{ortho}=8.63$ Hz, $J_{méta}=1.50$ Hz) relatifs protons H_8 , suivi d'un doublet triplet dédoublé (td) à 7.50 ppm ($J_{ortho}=7.63$ Hz, $J_{méta}=1.50$ Hz) et à 7.37 ppm ($J_{ortho}=8.59$ Hz, $J_{méta}=1.50$ Hz) relatifs protons H_7 et H_6 respectivement. On distingue également un doublet (d) à 7.30 ppm avec $J_{ortho}=8.27$ Hz qui correspond au proton H_5 . Pour les protons du deuxième cycle aromatique, les protons équivalents: ($H_{2'}$, $H_{6'}$) et ($H_{3'}$, $H_{5'}$) apparaissent sous forme de deux doublets (d) respectivement à 7.70 ppm et à 7.07 ppm avec une constante de couplage $^3J=8.77$ Hz, alors que le groupement méthoxyle donne à 3.75 ppm un signal singulet d'intégration 3H.

✚ Le composé (1c):

Les deux protons vinyliques H_{v1} et H_{v2} sortent respectivement vers 8.35 et 7.65 ppm sous forme de deux doublets (d) avec une constante de couplage $J_{trans}=16.40$ Hz. Dans la zone de champs faible, on note la présence d'un singulet large à 12.50 ppm, correspondant au proton NH . Les protons aromatiques donnent un multiplet (m) à [7.90- 7.72] ppm correspondant au proton H_8 , $H_{6'}$, suivi d'un doublet triplet dédoublé (td) à 7.50 ppm ($J_{ortho}=7.13$ Hz, $J_{méta}=1.20$ Hz) et à 7.40 ppm ($J_{ortho}=7.77$ Hz, $J_{méta}=1.36$ Hz) relatifs protons H_7 et H_6 respectivement. On observe aussi dans l'intervalle [7.35- 7.20] ppm un multiplet d'intégration 2H correspondant au proton H_5 , $H_{5'}$. Pour les protons du cycle benzénique, le proton $H_{3'}$, apparaît sous forme de doublets (d) à 7.10 ppm ($J_{ortho}=8.19$ Hz) et le proton $H_{4'}$ donne à 7.00 ppm un triplet (t) avec constante de couplage ($J_{ortho}=7.50$ Hz).

alors que le groupement méthoxyle donne à 3.9 ppm un signal singulet d'intégration 3H.

- **Spectroscopie RMN ^{13}C :**

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN ^{13}C), l'analyse des spectres des composés préparés (*1a*, *1b* et *1c*.) sont parfaitement en accord avec les structures proposées et montrent selon le tableau (3):

Tableau (3) : RMN ^{13}C (δ ppm) des composés (*1a*), (*1b*) et (*1c*).

styryle	$\underline{\text{C}}\text{O}$	$\underline{\text{C}}_{\text{arom}}, \underline{\text{C}}_{\text{v}}$	$\underline{\text{C}}\text{H}_3-$	$\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O}-$
<i>1a</i>	153.2	139.6- 115.3	21.4	–
<i>1b</i>	155.2	160.8- 113.6	–	55.7
<i>1c</i>	155.2	157.9- 112.0	–	56.0

Les carbones de la fonction cétone (CO) apparaissent respectivement à **153.2, 155.2** ppm et à **155.2** ppm pour les styryles (*1a*), (*1b*) et (*1c*).

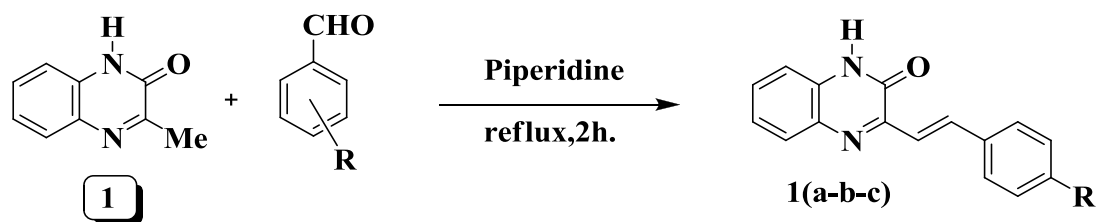
Les carbones quaternaire apparaissent dans la zone [161- 130] ppm, tandis que les carbones hybridés sp^2 (CH) résonnent dans la zone [129- 112] ppm.

Les carbones primaires hybridés sp^3 du groupement méthyle ou méthoxyles des produits (*1a*, *1b* et *1c*) sortent respectivement à **21.40, 55.7** ppm et à **56.0** ppm.

II.5.1-b): Description de la deuxième méthode (milieu basique) :

Selon la méthode de synthèse décrite par **M. M. Ali**,^[153] Nous avons procédé à la condensation de la **3-méthyl-2(1H)quinoxalinone** (Composé **1**) avec quelques aldéhydes aromatiques, en présence d'un excès de la pipéridine qui joue le rôle d'une base et d'un solvant au même temps. Cette méthode donne les produits attendus avec de bon rendements (**23-77**) %. La procédure réactionnelle est représentée sur le (**Schéma.26**).

¹⁵³. M. M. Ali ; M. M. F. Ismail ; M. S. A. El-Gaby ; M. A. Zahran ; Y. A. Ammar., *Molecules*, **5**, **2000**, 865.



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

Tableau (4) : propriétés physiques et rendements des dérivés *4(d-i)* .

styryle	R	R _f [*]	T.fus. (°C)	Rdt (%)
 * éluant : acétate d'éthyle / hexane (4/6)	 <i>4d</i>	0,35	228	61,37
	 <i>4e</i>	0,30	230	43,25
	 <i>4f</i>	0,65	239	76,17
	 <i>4g</i>	0,40	235	68,17
	 <i>4h</i>	0,45	231	32,24
	 <i>4i</i>	0,40	229	23,16

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

- Spectroscopie IR :**

Les spectres infrarouges des produits obtenus (*4d*, *4e*, *4f*, *4g*, *4h* et *4i*) présentent une bande de forte absorption caractéristique du groupement carbonyle en position 2, de fréquence $\nu_{C=O}$ (cm⁻¹) = [1624,0; 1666,4; 1662,5; 1685,7; 1666,4; 1654,8], et une deuxième

bande de fréquence ν_{NH} (cm^{-1}) = [3417,6; 3413,8; 3444,6; 3413,8; 3409,9; 3417,6], qui distingue la fonction amine ou la fonction hydroxyle. La fonction styryl est vérifiée également par la présence de la bande à [1558,4; 1616,2; 1596,9; 1624,0; 1620,1; 1616,2] cm^{-1} qui correspond à la liaison (C=C) conjuguée.

• Spectroscopie RMN ^1H :

Les données spectrales de la RMN ^1H des produits préparés (**4d**, **4e**, **4f**, **4g**, **4h** et **4i**) sont présentées dans le tableau (6).

Pour le noyau quinoxaline, on note l'apparition dans l'intervalle [12.60- 12.25] ppm, d'un singulet large caractéristique du proton NH, (la fonction amine).

Le proton H_8 résonne sous forme de doublet (d) pour les produits (**4d**, **4f**, **4h** et **4i**) dans l'intervalle [8.00- 7.68] ppm et un doublet dédoublet (dd) pour les deux produits (**4e** et **4g**) dans l'intervalle [7.97- 7.77] ppm avec une constante de couplage :

($J_{\text{ortho}} = 8.33\text{Hz}$ pour **4d**); ($J_{\text{ortho}} = 7.78\text{Hz}$, $J_{\text{méta}} = 3.00\text{Hz}$ pour **4e**); ($J_{\text{ortho}} = 8.75\text{Hz}$ pour **4f**); ($J_{\text{ortho}} = 8.04\text{ Hz}$, $J_{\text{méta}} = 4.2\text{ Hz}$ pour **4g**); ($J_{\text{ortho}} = 8.3\text{Hz}$ pour **4h**); ($J_{\text{ortho}} = 7.9\text{ Hz}$ pour **4i**).

Les protons vinyliques H_{v_1} et H_{v_2} apparaissent respectivement sous forme de deux doublets (d) à : (8.05, 7.30 ppm avec $J_{\text{trans}} = 15.90\text{ Hz}$ pour **4d**); (8.35, 7.65 ppm avec $J_{\text{trans}} = 16.20\text{ Hz}$ pour **4e**); (8.15, 7.80 ppm avec $J_{\text{trans}} = 16.10\text{ Hz}$ pour **4f**); (8.05, 7.58 ppm avec $J_{\text{trans}} = 16.30\text{ Hz}$ pour **4g**); (8.05, 7.63 ppm avec $J_{\text{trans}} = 16.25\text{ Hz}$ pour **4h**); (8.25, 7.70 ppm avec $J_{\text{trans}} = 15.85\text{ Hz}$ pour **4i**).

✚ Le composé (**4d**) :

le proton H_7 donne à 7.43 ppm un triplet (t) avec une constante de couplage ($J_{\text{ortho}} = 7.80\text{ Hz}$).

Les protons H_6 , H_5 apparaissent dans l'intervalle [7.35- 7.20] ppm sous forme d'un multiplet (m) d'intégration 2H.

Les protons du noyau pyrole apparaissent dans la zone du champ fort entre 6.15 et 7.00 ppm comme suit :

Le proton H_5 , donne à 7.00 ppm un signal singulet (s) d'intégration 1H.

Et les protons H_4 , H_3 , apparaissent respectivement sous forme de doublets (d) à : 6.80 et 6.15 ppm avec des constantes du couplage ($^3J = 3.65\text{Hz}$, $^3J = 2.00\text{ Hz}$).

Les trois protons du groupement méthyle (N- CH_3) donnent un signal singulet (s) à

3.78 ppm d'intégration 3H.

✚ *Le composé (4e) :*

Le proton du groupement NH de l'indole résonne à 11.75 ppm sous forme d'un singulet (s), suivi à 8.12 ppm par le proton \mathbf{H}_2 sous forme d'un doublet (d) avec une constante de couplage ${}^3J = 4.20$ Hz.

Les protons \mathbf{H}_7 , \mathbf{H}_6 apparaissent dans l'intervalle [7.55- 7.37] ppm sous forme d'un multiplet (m) d'intégration 2H.

Les autres protons de l'indole \mathbf{H}_7 , \mathbf{H}_4 , résonnent sous forme de deux doublet dédoublet à :

(7.75 ppm $J_{ortho} = 7.95$ Hz, $J_{méta} = 1.2$ Hz); (7.67 ppm $J_{ortho} = 8.00$ Hz, $J_{méta} = 1.4$ Hz).

On observe aussi dans cette zone les protons aromatique (\mathbf{H}_5 , \mathbf{H}_5' , \mathbf{H}_6') résonnent à l'intervalle [7.35- 7.20] ppm sous forme d'un multiplet (m) d'intégration 3H.

✚ *Le composé (4f) :*

Les protons \mathbf{H}_7 , \mathbf{H}_6 apparaissent respectivement sous forme de deux triplet (t) à 7.58, 7.35 ppm avec des constants du couplage ($J_{ortho} = 7.61$, $J_{ortho} = 7.50$ Hz).

Et le proton \mathbf{H}_5 donne à 7.20 ppm un doublet dédoublet (dd) avec des constants des couplage ($J_{ortho} = 8.00$, $J_{méta} = 1.20$ Hz).

Pour les protons du cycle benzénique, on a deux groupes du protons équivalents: (\mathbf{H}_2 , \mathbf{H}_6') et (\mathbf{H}_3 , \mathbf{H}_5') qui apparaissent respectivement sous forme de deux doublets (d), à (8.25 ppm ${}^3J = 8.80$ Hz) et (8.01 ppm ${}^3J = 8.80$ Hz).

✚ *Le composé (4g) :*

le spectre de ce produit est caractérisé par :

un deux triplet (t) à 7.50, 7.30 ppm correspondant aux protons \mathbf{H}_7 , \mathbf{H}_6 avec constants de couplage ($J_{ortho} = 7.45$ Hz, $J_{ortho} = 7.21$ Hz) d'intégration 1H pour chaque proton.

Les autres protons de produit apparaissent dans la zone [7.80- 7.25] ppm, dont multiplicité apparait comme suit :

un doublet dédoublet à 7.28 ppm correspondant au proton \mathbf{H}_5 avec les constantes de couplage ($J_{ortho} = 6.70$ Hz et $J_{méta} = 1.50$ Hz).

Pour les protons du cycle benzénique, on a deux groupes de protons équivalents: (H_2, H_6) et (H_3, H_5) qui apparaissent respectivement sous forme de deux doublets (d), à (7.80 ppm $^3J=8.98$ Hz) et (7.25 ppm $^3J=8.98$ Hz).

✚ **Le composé (4h) :**

Le proton H_7 résonne à 7.50 ppm sous forme d'un triplet (t) avec une constante de couplage ($J_{ortho}=6.98$ Hz). Les protons H_6, H_5 apparaissent sous forme de multiplet (m) à l'intervalle [7.40- 7.20] ppm, d'intégration 2H.

Tous les protons du cycle benzénique: (H_2, H_3, H_5, H_6) résonnent sous forme d'un multiplet (m) d'intégration 4H dans l'intervalle [7.90- 7.60] ppm.

✚ **Le composé (4i) :**

Le spectre présente : un triplet (t) à 7.50 ppm, correspondant aux protons H_7 ($J_{ortho}=7.13$ Hz) et un multiplet (m) à l'intervalle [7.40- 7.25] ppm d'intégration 3H correspondant au (H_6, H_5, H_3), et le proton H_5 donne un doublet (d) à 7.70 ppm avec constante de couplage $^3J=5.12$ Hz,

on observe aussi dans cette zone le proton de cycle de thion H_4 à l'intervalle [7.2- 7.1] ppm d'intégration 1H.

Spectroscopie RMN ^{13}C : les résultats obtenus sont exposés dans le tableau (5).

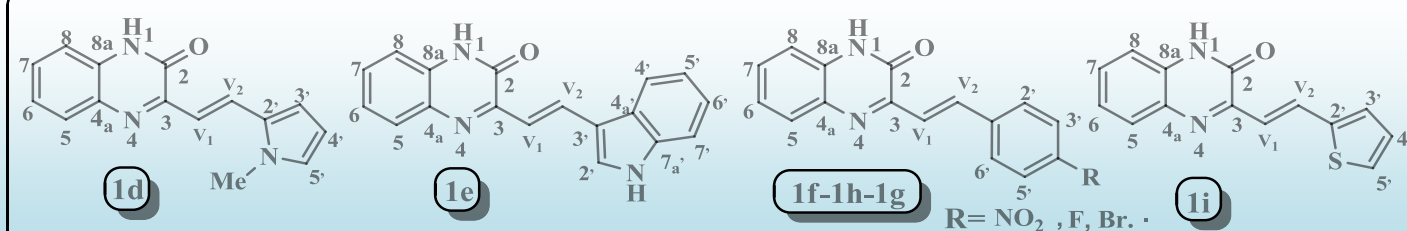
Tableau (5): RMN ^{13}C (δ ppm) des dérivés 4(d-i).

<i>P_{styril}</i>	4d	4e	4f	4g	4h	4i
<u>CO</u>	155.9	159.6	155.1	154.8	154.8	154.8
C _{arom, C_v}	154.4 -110.2	155.4 - 112.8	160.0 - 115.7	160.7 - 115.3	152.9 - 115.4	153.1 - 115.5
=N- <u>CH</u> ₃	35.1	–	–	–	–	–

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

- Le carbone de la fonction amide CONH qui sort très déblindé vers [159.6- 154.8] ppm
- Les carbones quaternaire apparaissent dans la zone de [160.7- 130] ppm, et les carbones hybridés sp^2 (CH) résonnent dans la zone [129- 110.2] ppm.
- Le carbone primaire hybridé sp^3 de groupement (CH₃N=) de composé 4d apparaissent respectivement à : 35.1 ppm.

Tableau (6) : RMN ¹H : δ (ppm), J (Hz) :



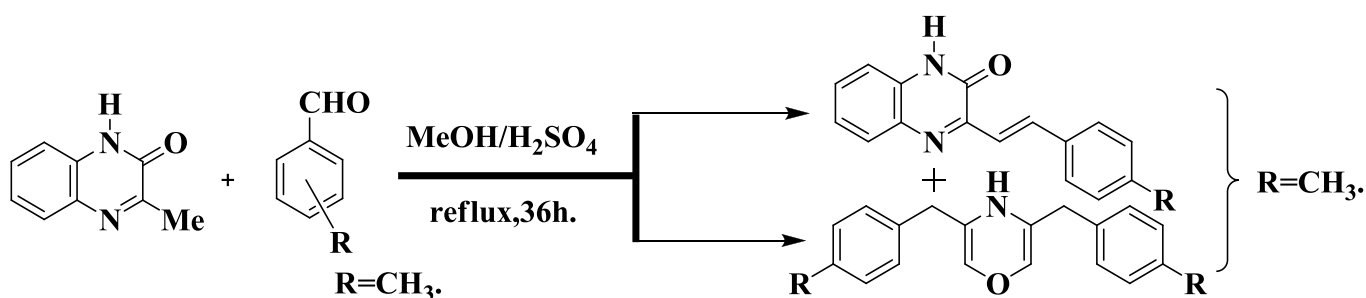
<i>P_{styryl}</i>	<u>NH</u>	(H _{v1})	(H _{v2})	H ₈	H ₇	H ₆	H ₅	H _{5'}	H _{3'}	H _{4'}	<u>CH₃-N-</u>
<u>4d</u>	12.40 S _{large} 1H	8.05, d 1H J=15.9	7.30, d 1H J=15.9	7.72,d 1H J=8.33	7.43,t 1H J=7.8	[7.35- 7.20] m 2H		7.00 S 1H	6.80,d 1H J=3.65	6.15 ,d 1H J=2.00	3.78 S 3H
<u>4e</u>	12.25 S _{large} 1H	8.35, d 1H J=16.2	7.65, d 1H J=16.2	7.97,dd 1H J=7.78 J=3.00	[7.55- 7.37] m 2H		- <u>NH</u> 11.75 S _{large} 1H	H _{2'} 8.12, d 1H J=4.20	H _{4'} 7.75,dd 1H J=7.95 J=1.20	H _{7'} 7.67,dd 1H J=8.00 J=1.40	[H ₅ , H _{5'} , H _{6'}] [7.35- 7.20] m 3H
<u>4f</u>	12.60 S _{large} 1H	8.15, d 1H J=16.10	7.80, d 1H J=16.10	7.68, d 1H J=8.75	7.58, t 1H J=7.61	7.35, t 1H J=7.50	7.20,dd 1H J=8.00 J=1.20	[H _{2'} , H _{6'}] 8.25, d 2H J=8.80		[H _{3'} , H _{5'}] 8.01, d 2H J=8.80	
<u>4g</u>	12.50 S _{large} 1H	8.05,d 1H J=16.30	7.58, d 1H J=16.30	7.77,dd 1H J=8.04 J=4.20	7.50,t 1H J=7.45	7.30, t 1H J=7.21	7.28,dd 1H J=6.70 J=1.50	7.80, d 2H J=8.98		7.25, d 2H J=8.98	
<u>4h</u>	12.50 S _{large} 1H	8.05, d 1H J=16.25	7.63, d 1H J=16.25	7.80, d 1H J=8.30	7.50, t 1H J=6.98	H ₆ , H ₅ [7.40- 7.20] m 2H		H _{2'} , H _{3'} , H _{5'} , H _{6'} [7.90- 7.60] m 4H			
<u>4i</u>	12.50 S _{large} 1H	8.25, d 1H J=15.85	7.70, d 1H J=15.85	8.00, d 1H J=7.9	7.50, t 1H J=7.13	[H ₆ , H ₅ , H _{3'}] [7.40- 7.25] m 3H			H _{5'} 7.70, d 1H J=5.12	H _{4'} [7.2- 7.1] m 1H	

Dans la même série de réactions des styrylquinoxalin, le traitement de la quinoxaline (composé 1) par l'aldéhyde aromatique (*p*-méthylbenzaldehyde) en milieu acide pendant 36 heures, conduit à un mélange de deux produits.

II.5.2.a). Description la méthode de préparation :

En présence de la (MeOH /H₂SO₄) joue le rôle d'un milieu acide, on met le composé (1) avec le *p*-tolualdéhyde. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 36 heures à 65°C. On après la purification par colonne de gel de silice 120 mg de produit (5H) :

3,5-bis(4-méthylebenzyl)-(4H)-1,4-oxazine, La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous.(Schéma.27.)



(Schéma.27.)

Le Tableau (7) : résume les propriétés physiques et le rendement obtenu de produit (5H).

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

Composé	R _f [*]	T.fus. (°C)	Rdt (%)
5H	0.83	235	17,14 %

* éluant : acétate d'éthyle / hexane(4/6).

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

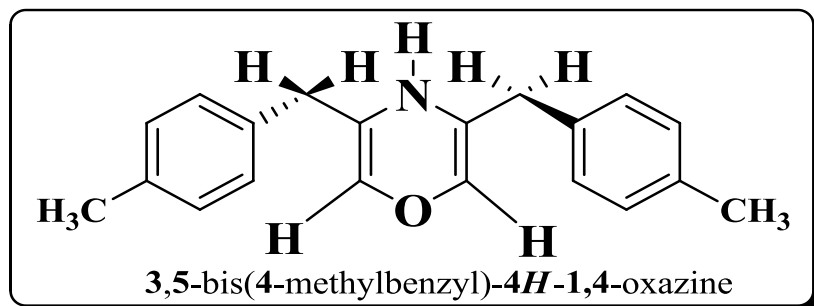


Tableau (8) : RMN ^1H de produit **5H** (δ ppm, J Hz).

Composé	(H ₂ , H ₅)	-NH	2x(H _{2'} , H _{6'})	2x(H _{3'} , H _{5'})	2x(-CH ₂ -)	2x(CH ₃ -)
(5H)	8.35 S 2H	7.32 S _{large} 1H	7.13, d 2H $J=8.01$	7.07, d 2H $J=8.01$	3.9 S 2H	2.4 S 3H

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

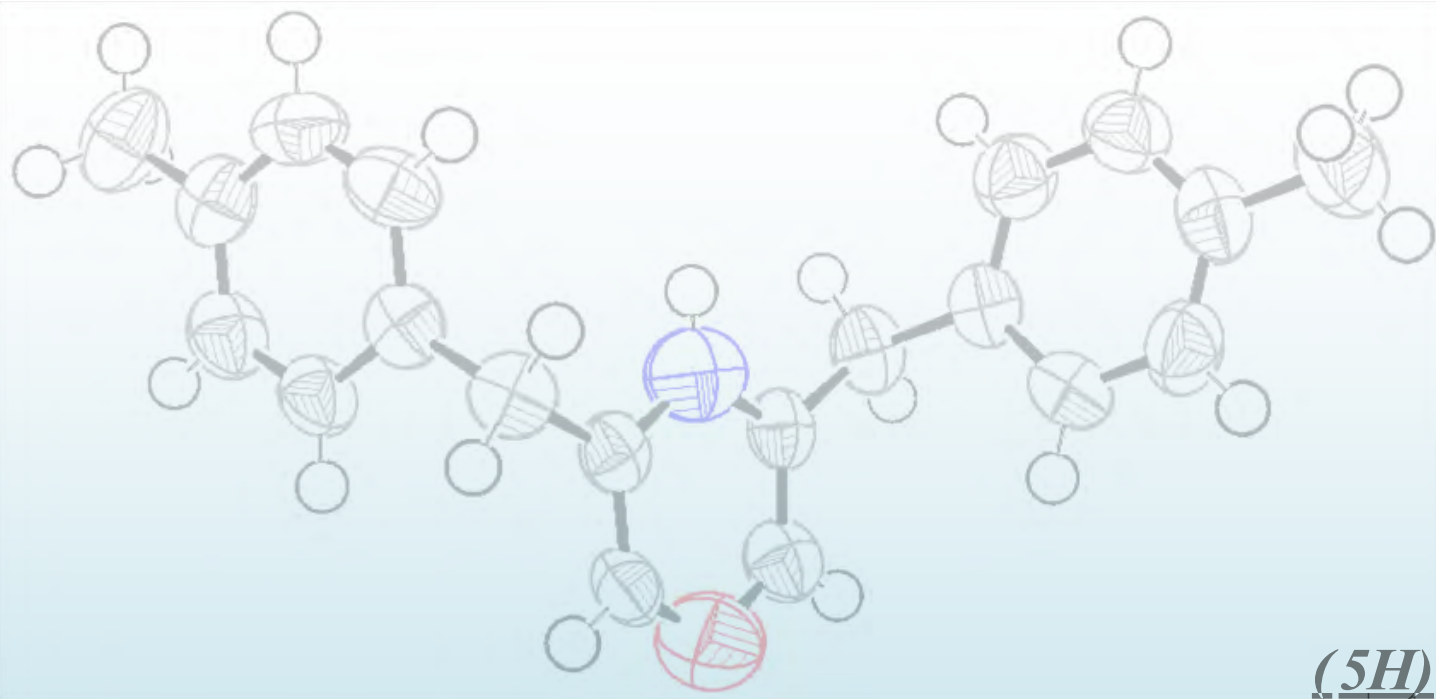
Composé	C _q	C _{arom}	2xCH ₂	2xCH ₃
(5H)	2x136.6, 2x136.9, 2x148,0	4x128.8, 4x129.4, 2x136,1	38.6	21.17

Afin de compléter les résultats structuraux et déterminer avec exactitude la structure de la : **2,5-bis(4-méthylbenzyl)-(4H)-1,4-oxazine** composé (**5H**), nous avons procédé à l'utilisation de la diffraction des rayons X. Le produit (**5H**) (voir partie expérimentale) est obtenu avec un rendement de 17.14%, à partir de quinoxalinone correspondante (**composé 1**)
Les monocristaux du composé (**5H**) ont été obtenus par la recristallisation dans le système (**méthanol / acétone** : 80/20).

- **Description de la structure :**

L'étude que nous avons menée par les RX confirme ce que nous avons déduit précédemment par la RMN ^1H et ^{13}C concernant la structure de la composé (**5H**). En effet,

l'unirez cristallographique contient 3 cycles. Notons que la (**figure.1.**) qui représente l'ORTEP des compose: (**5H**),



3,5-bis(4-methylbenzyl)-**4H**-1,4-oxazine

(Figure.1.)

II.5.3. Réaction de L'époxydation :

II.5.3-a). Préparation Les époxydes (A₁, A₂) :

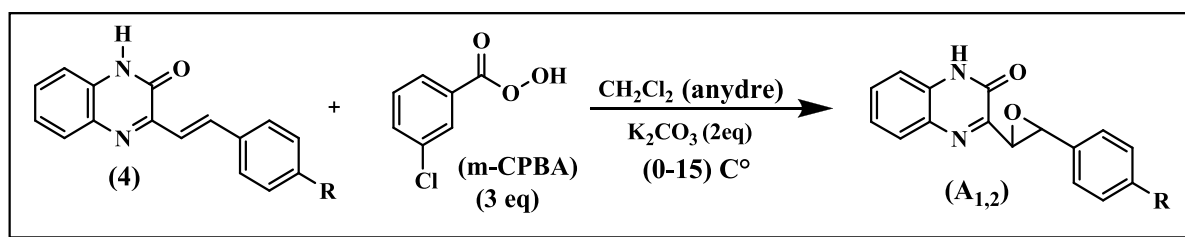
Les oléfines sont les matières premières les plus évidentes et de très nombreuses méthodes permettant d'oxyder une oléfine ont été mises au point. A l'échelle du laboratoire l'utilisation d'un peracide est la plus courante. Bien que découverte il y a près d'un siècle^[154], cette réaction est toujours très employée, cela en raison de la simplicité de sa mise en œuvre et de son efficacité. Mécanistiquement, il s'agit de l'attaque d'un réactif électrophile le peracide par l'oléfine, selon un processus concerté (**Schéma.29.**).

Les oléfines les plus substituées par des groupements alkyles, et plus généralement électrodonneurs, sont les plus réactives On peut en conséquence monoépoxyder sélectivement des dérivés polyéniques diversement substitués^[155]. (**Schéma.28.**) Cette réaction est de plus stéréospécifique : une oléfine *E* donne un époxyde *trans*, l'oléfine *Z* correspondante conduit à l'époxyde *cis*.

II.5.3-b). Description la méthode (L'époxydation) :

Dans un bicol de 100 mL, le m-CPBA (98% pureté 0,18g, 3eq) est ajouté par portions à 0°C à une solution de styryl (0,1g, 1eq) dans du CH₂Cl₂ (70mL) et ajouté (0.099g, 2eq) K₂CO₃. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est porté à température ambiante puis est agité pendant 12 heure. Le mélange réactionnel est alors versé dans une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (70mL). Après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (3x50mL) et la phase organique sont lavée successivement avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (3x20mL), puis séchées sur Na₂SO₄. Après filtration sur papier et évaporation sous pression réduite, On obtient après la purification par colonne de gel de silice (55- 50) mg de produit (A_{1,2}).

La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous. (**Schéma.28.**)

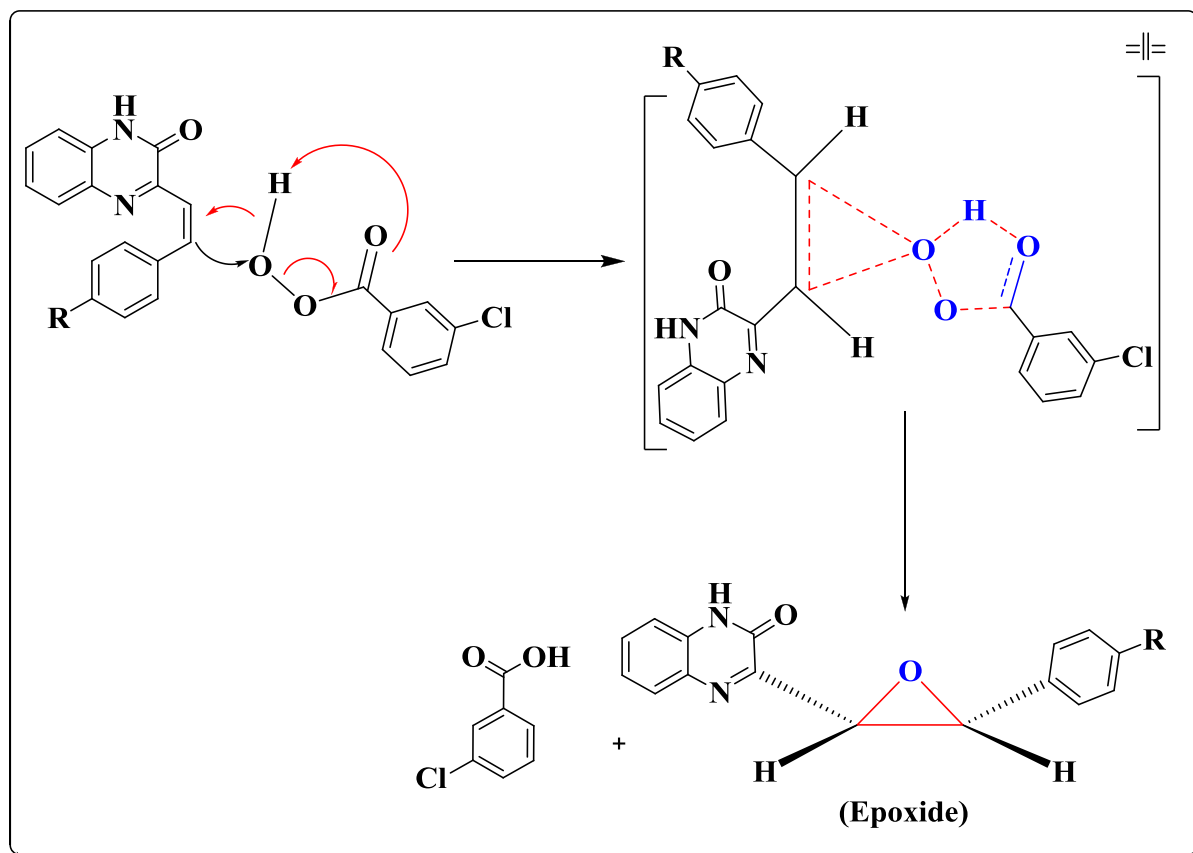


(Schéma.28.)

¹⁵⁴. Prileschajew. N., *Chem. Ber.* 42, **1909**, 4811.

¹⁵⁵. Vogel. E.; Klug. W.; Breuer, A. *Org. Synth.* 6, **1987**, 862.

Le mécanisme réactionnel proposé de l'obtention du composé (A_{1,2}) représentée dans le (schéma.29.).



(Schéma.29.)

Tableau (10) : résume les propriétés physiques des produits préparés ainsi que les rendements obtenus :

Epoxide	R	R _f *	T. _{fus.} (°C)	Rdt (%)
 * éluant : acétate d'éthyle / hexane(4/6)	 A₁	0.65	207	52,38
	 A₂	0.75	202	47,16

Les résultats spectroscopiques en résonance magnétique nucléaire à haut champ (RMN du proton et du carbone -13) de composé préparé sont réunis dans les tableaux 11 et 12.

L'identification des composés A_1 , et A_2 a été bien établie par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C) :

- **Spectroscopie IR :**

Les spectres infrarouges des produits obtenus présentent une bande de forte absorption caractéristique du groupement carbonyle en position 2, de fréquence $\nu_{\text{C=O}}$ (cm^{-1}) = [1627,8] et une deuxième bande de fréquence vers [3413,8] cm^{-1} qui distingue la fonction amine ou la fonction hydroxyle (-NH ou -OH). La fonction ether (l'époxide) est vérifiée également par la présence des bandes à $\nu_{\text{C-O-C}}$ (cm^{-1}) = [1026.1; 1083,9; 1122,5 ;1249.8 ;1411.8] cm^{-1} qui correspond à la liaison C-O-C de l'époxide (A_1 et A_2).

- **Spectroscopie RMN ^1H :**

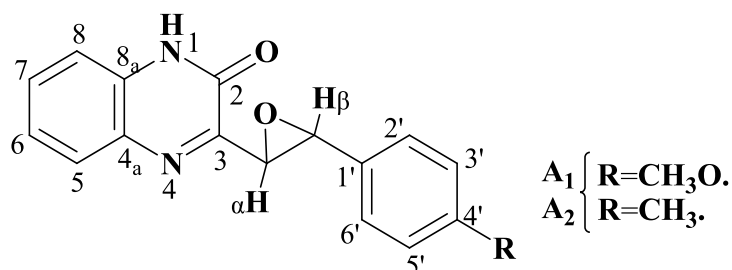
Les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage des différents protons sont rassemblées dans le tableau (11).

L'allure générale des spectres de résonance magnétique nucléaire du proton RMN ^1H présente deux types de signaux, l'un correspondant à des protons fortement déblindés (δ = [8.50- 6.95] ppm), tandis que les autres sont un peu blindés (δ = [3.90- 2.40] ppm).

L'analyse spectrale pour les deux composés préparés qui sont des époxides sont caractérisés par les deux protons de l'époxide (A_1 , A_2) (H_α , H_β) qui apparaissent sous forme de deux doublets dans la zone [5.85- 5.70] ppm avec une constante de couplage de l'ordre de 4Hz ce qui indique et sans aucune ambiguïté la stéréochimie *trans* de l'époxide.

Les autres protons du noyau quinoxaline apparaissent dans l'intervalle [8.50- 7.60] ppm avec des multiplicités variées.

Tableau (11) : RMN ^1H des A_1 et A_2 (δ ppm, J Hz)..



E_{poxide}	-NH	H_8	H_5	H_7	H_6	(H_2', H_6')	(H_3', H_5')	H_α	H_β	CH_3O	CH_3
A_1	7.10 S_{large} 1H	8.43,dd 1H $J=8.50$ $J=0.62$	7.95,d 1H $J=8.35$	7.80,td 1H $J=7.70$ $J=1.03$	7.60,td 1H $J=7.77$ $J=0.71$	7.38,d 2H $J=8.70$	6.95,d 2H $J=8.70$	5.76,d 1H ${}^3J=4.37$	5.73,d 1H ${}^3J=4.37$	3.85 S 3H	–
A_2	7.10 S_{large} 1H	8.50,dd 1H $J=8.56$ $J=1.2$	8.00,d 1H $J=8.40$ $J=1.00$	7.80,td 1H $J=7.71$ $J=1.47$	7.60,td 1H $J=7.77$ $J=1.37$	7.35,d 2H $J=8.07$	7.25,d 2H $J=8.07$	5.81,d 1H ${}^3J=4.25$	5.74,d 1H ${}^3J=4.25$	–	2.40 S 3H

✚ L'époxyde (A_1):

Les deux protons de l'époxyde A_1 (H_α et H_β) sortent respectivement vers 5.76 et 5.73 ppm sous forme de deux doublets (d) avec une constante de couplage $J_{\text{trans}} = 4.37\text{Hz}$.

Dans le spectre, on note la présence d'un singulet large à 7.10 ppm, correspondant au proton NH ou OH.

Les protons aromatiques donnent un doublet dédoublé (dd) à 8.43 ppm avec ($J_{\text{ortho}}=8.50\text{ Hz}$, $J_{\text{méta}}=0.62\text{ Hz}$) relatifs protons H_8 , on distingue également un doublet (d) à 7.95 ppm avec $J_{\text{ortho}}=8.35\text{ Hz}$ qui correspond au proton H_5 , suivi d'un deux triplet dédoublé (td) à 7.80 ppm ($J_{\text{ortho}}=7.70\text{ Hz}$, $J_{\text{méta}}=1.03\text{ Hz}$) et à 7.60 ppm ($J_{\text{ortho}}=7.77\text{ Hz}$, $J_{\text{méta}}=0.71\text{ Hz}$) relatifs protons H_7 et H_6 respectivement. Pour les protons du cycle benzénique, les protons équivalents : (H_2' , H_6') et (H_3' , H_5') apparaissent sous forme de deux doublets (d) respectivement à 7.38 ppm et à 6.95 ppm avec une constante de couplage ${}^3J=8.70\text{ Hz}$, alors que le groupement méthoxyle donne à 3.85 ppm un signal singulet d'intégration 3H.

✚ L'époxyde (A_2):

Les deux protons de l'époxyde A_2 (H_α et H_β) sortent respectivement vers 5.81 et 5.74 ppm sous forme de deux doublets (d) avec une constante de couplage $J_{trans} = 4.25\text{Hz}$.

Dans le spectre, on note la présence d'un singulet large à 7.10 ppm, correspondant au proton NH ou OH .

Les protons aromatiques donnent un doublet dédoublé (dd) à 8.50 ppm avec ($J_{ortho} = 8.56\text{ Hz}$, $J_{méta} = 1.20\text{ Hz}$) relatifs protons H_8 , on distingue également un doublet dédoublé (dd) à 8.00 ppm avec des constantes des couplage ($J_{ortho} = 8.40$, $J_{méta} = 1.00\text{ Hz}$) qui correspond au proton H_5 , suivi d'un doublet triplet dédoublé (td) à 7.80 ppm ($J_{ortho} = 7.71\text{ Hz}$, $J_{méta} = 1.47\text{ Hz}$) et à 7.60 ppm ($J_{ortho} = 7.77\text{ Hz}$, $J_{méta} = 1.37\text{ Hz}$) relatifs protons H_7 et H_6 respectivement. Pour les protons du cycle benzénique, les protons équivalents: ($H_{2'}$, $H_{6'}$) et ($H_{3'}$, $H_{5'}$) apparaissent sous forme de deux doublets (d) respectivement à 7.35 ppm et à 7.25 ppm avec une constante de couplage $^3J = 8.07\text{ Hz}$, alors que le groupement méthyle donne à 2.40 ppm un signal singulet d'intégration 3H.

Spectroscopie RMN ^{13}C :

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN ^{13}C), l'analyse des spectres des composés préparés (A_1 et A_2) sont parfaitement en accord avec les structures proposées et montrent selon le tableau (12):

Tableau (12) : RMN ^{13}C (δ ppm) des composés A_1 et A_2 .

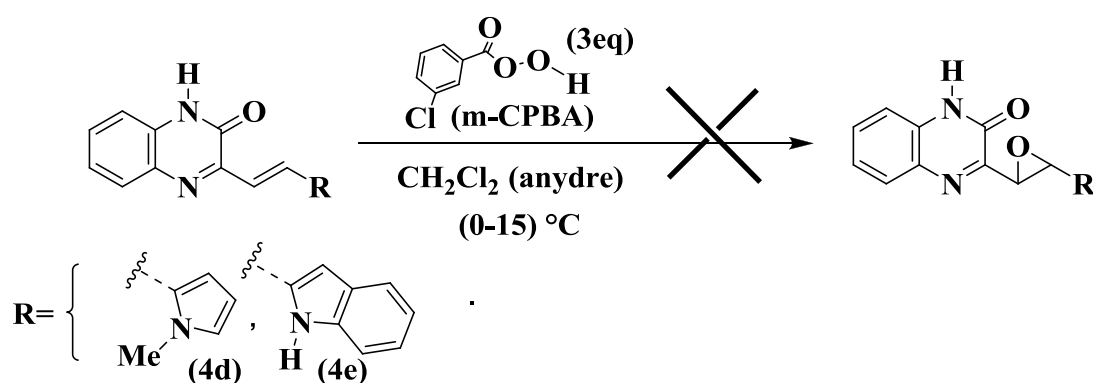
Epoxide	$\underline{\text{CO}}$	C_q	$\underline{\text{C}}_{\text{arom}}, \text{C}_v$	C_α	C_β	$\underline{\text{CH}}_3\text{O}-$	$\underline{\text{CH}}_3-$
A_1	162.8	160.5; 144.7; 135.2 132.7; 129.2	130.6; 129.0; (127.5x2) 127.3; 118.5; (114.7x2)	89.5	74.4	55.7	–
A_2	162.7	144.4; 139.1; 134.1 133.7; 132.5	(129.8x2); 128.8; 127.3 126.9; (125.1x2); 118.3	89.3	74.2	–	29.8

Les carbones de la fonction cétone (CO) apparaissent respectivement à 162.8 ppm et à 162.7 ppm pour les époxydes A_1 et A_2 .

Les carbones quaternaire apparaissent dans la zone [160.5- 129.2] ppm, tandis que les carbones hybridés sp^2 (CH) résonnent dans la zone [130.6- 114.7] ppm.

Les carbones primaires hybridés sp^3 du groupement méthoxy ou méthyle les des produits A_1 , et A_2 sortent respectivement à 55.74 ppm et à 29.8 ppm.

- ✓ L'époxidation des styryles ($4d$, $4e$) par le peracide (m -CPBA) en utilisant le mode opératoire identique à celui employé précédemment, n'a pas donné de résultat. (Schéma.30.).



(Schéma.30.)

En effet, la même réaction de l'époxidation précédente sur les dérivés styryles (composés $1a$, $1b$), ne donne pas les époxydes attendu par les styryles ($4d$, $4e$), qui a donné un mélange de plusieurs produits inséparable sur la colonne chromatographique.

II.6. Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons présenté un rappel bibliographique englobant les différentes applications sur le plan biologique et thérapeutique de quelques styryles, styrylquinoxaline. Les méthodes de synthèse les plus connues dans la littérature pour ces classes de produits, Et les caractéristiques des composés à partir du point de réactivité, ont été également évoquées

La première partie de ce chapitre a été consacrée à la synthèse des styrylquinoxaliniques par une réaction de condensation de la **3-méthyl-2(1H) quinoxalinone** (composé 1) avec des aldéhydes aromatiques choisis, tandis que la deuxième partie a été achevée par synthèse de la **2,5-bis(4-méthylbenzyl)-(4H)-1,4-oxazine** (composé **5H**) et ce par une réaction entre la **3-méthyle-2(1H)-quinoxalinone** et le **4-méthylbenzaldéhyde**.

Dans la troisième partie de ce chapitre nous avons préparé des époxydes à partir des styrylequinoxalines correspondant avec le peracide (**m-CPBA**) par la réaction de l'époxidation.

Nous avons obtenu selon ces méthodes, et dans des conditions opératoires relativement simples neuf styrylquinoxaliniques, et deux nouveaux époxydes (**A₁**, **A₂**), ainsi qu'un produit original (**5H**) dont la structure est déterminé par diffraction des rayons X.

Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques (**IR**, **RMN ¹H**, **RMN ¹³C**).

II.7. Partie Expérimentale :

II.7.1. Condensation des aldéhydes avec la 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone :

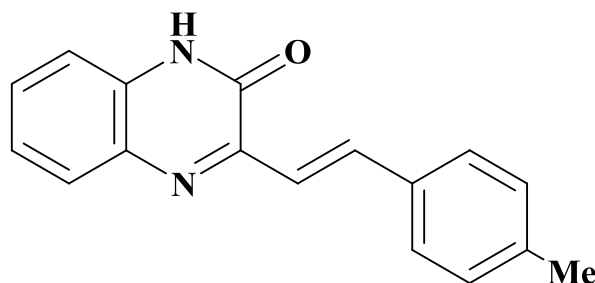
(Synthèse des styrylquinoxalinones)

II.7.1-a) Méthode A (en milieu acide) :

✓ Mode opératoire général :

Dans un ballon bicol de 100 ml muni d'un barreau magnétique, on ajoute 1équiv. de 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one (**composé 1**) puis on additionne 1équiv. de L'aldéhyde aromatique correspondant dans le méthanol on ajoute par la suite quelques gouttes de l'acide sulfurique (H₂SO₄), puis on chauffe à reflux (à 65 °C) pendant 24 heures. On laisse le mélange à température ambiante puis on le refroidit à 0 C° Pendant 8 heures, on filtre et on lave le précipité formé à l'eau distillée froide.

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



A partir de 0.5 g (3.12 mmole) de la 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one et 0.36 ml (3.12 mmole) du 4-méthylbenzaldéhyde (*p*-tolualdéhyde), on obtient selon le mode opératoire général 0,386g de la styrylquinoxaline : (**1a**).

✚ Cristaux jaunes

✚ C₁₇H₁₄N₂O

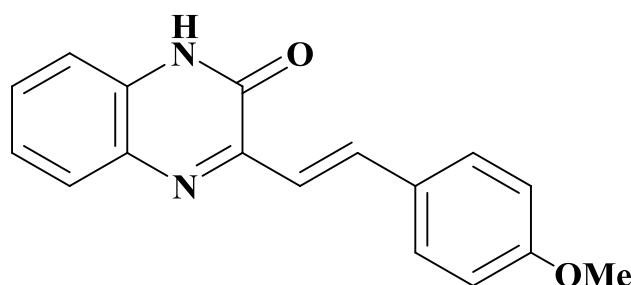
✚ M.M = 262,331g /mol

✚ Rdt = 47,19 %

✚ T.fus. = 250°C

- ✚ $R_f = 0.7$ (éluant : acétate d'éthyle / Hexane: 4/6).
- ✚ IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3433.1 (N-H); 1658,7 (C=O); 1600,8 (C=C).
- ✚ RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 11.50 (NH, s_{large} , 1H); 8.20 (Hv₁, d, $J=16.15$, 1H); 7.92 (H₈, d, $J=7.9$, 1H); 7.75 (Hv₂, d, $J=16.15$, 1H); 7.65 (H₂,H₆, d, $J=8.07$, 2H); 7.50 (H₇, t, $J=7.1$, 1H) ; 7.45- 7.30 (H₆, H₅, m , 2H); 7.25 (H₃, H₅, d, $J=8.07$, 2H); 2.40 (CH₃, s, 3H).
- ✚ RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 153.3 (C); 139.6 (C); 138.5 (C); 136.3(C); 133.7 (C); 130.6 (C); 129.6 (CH); 129.5 (CH); 128.9 (CH); 127.9 (CH); 124.4 (CH); 122.3 (CH); 120.5 (CH); 115.3 (CH); 21.5 (CH₃).

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

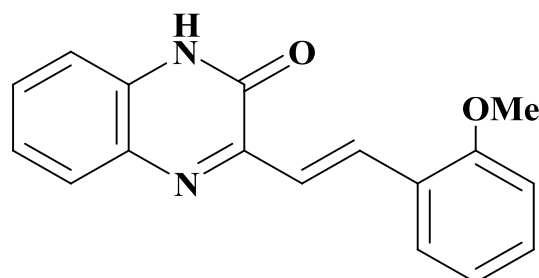


A partir de 0.5 g (3.12 mmole) de la 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one et 0.37ml (3.12 mmole) du 4-méthoxy benzaldéhyde (*p*-anisaldéhyde), on obtient selon le mode opératoire général 0,474g de la styrylquinoxaline : (*Ib*).

- ✚ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$
- ✚ M. M = 278,31g/mol
- ✚ Cristaux jaunes
- ✚ Rdt = 54,67%
- ✚ T.fus. = 241 °C

- ✚ $R_f = 0.6$ (éluant : acétate d'éthyle / hexane : 4/6).
- ✚ IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3440.8 (N-H); 1674.1 (C=O); 1612.4 (C=C).
- ✚ RMN ^1H (DMSO, δ ppm, J Hz): 12.50 (NH, s_{large} , 1H); 8.05 (H_{v1}, d, $J=16.20$, 1H); 7.77 (H₈, dd, $J=8.63$, $J=1.50$, 1H); 7.70 (H₂, H₆, d, $J=8.77$, 2H); 7.50 (H_{v2}, d, $J=16.20$, 1H); 7.50 (H₇, td, $J=7.63$, $J=1.5$, 1H); 7.37 (H₆, td, $J=8.59$, $J=1.50$, 1H); 7.30 (H₅, d, $J=8.27$, 1H); 7.07 (H₃, H₅, d, $J=8.77$, 2H); 3.75 (CH₃O-, s, 3H).
- ✚ RMN ^{13}C (DMSO, δ ppm): 160.8 (C); 155.2 (C); 153.6 (C); 137.2 (CH); 132.8 (C); 131.9 (C); 129.7 (2xCH); 129.0 (CH); 128.5 (C); 123.9 (CH); 119.8 (CH); 115.6(CH); 114.9 (2xCH); 113.6 (CH); 55.7 (-OCH₃)

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



A partir de 0.5 g (3,12 mmole) de la 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one et 0.37 ml (3,12 mmole) de 2-méthoxybenzaldehyde, on obtient selon le mode opératoire général, 0.669g de la styrylquinoxaline : (*1c*).

- ✚ Cristaux jaunes
- ✚ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$
- ✚ M. M = 278,31g/mol
- ✚ Rdt = 77,17 %
- ✚ T.fus. = 240 °C

- ✚ $R_f = 0.6$ (éluant : acétate d'éthyle / hexane : 4/6).
- ✚ IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3440.5 (N-H); 1674,1 (C=O); 1616,2 (C=C)
- ✚ RMN ^1H (DMSO, δ ppm, J Hz): 12.50 (NH, s_{large} , 1H); 8.35 (H_{V1}, d, $J=16.40$, 1H); 7.90-7.72 (H₈, H₆, m, 2H); 7.65 (H_{V2}, d, $J=16.40$, 1H); 7.50 (H₇, td, $J=7.13$, $J=1.20$, 1H); 7.40 (H₆, td, $J=7.77$, $J=1.36$, 1H); 7.35- 7.20 (H₅, H₅, m, 2H) ; 7.10 (H₃, d, $J=8.19$, 1H); 7.00 (H₄, d, $J=7.50$, 1H); 3.9 (CH₃O-, s, 3H).
- ✚ RMN ^{13}C (DMSO, δ ppm): 157.9 (C); 155.2 (C); 153.7 (C); 132.7(C); 132.1 (C); 132.0 (C); 131.2 (C); 130.0 (CH); 128.7 (CH); 127.8 (CH); 124.7 (CH); 123.9 (CH); 122.2 (CH); 121.2 (CH); 115.6 (CH); 112.0 (CH); 56.0 (CH₃O-).

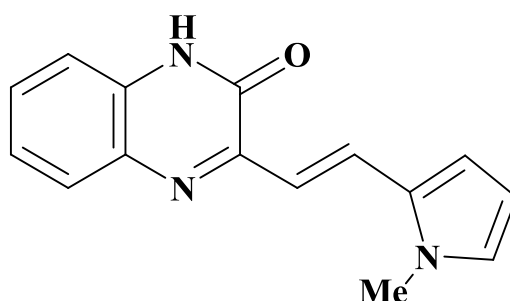
II.7.1-b): Méthode B (en milieu basique) :

✓ Mode opératoire général :

Dans un ballon bicol de 100 ml muni d'un barreau magnétique, on ajoute 1équiv. de 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one (*composé 1*) puis 1équiv. de l'aldéhyde aromatique dans le pipéridine. Le mélange réactionnel est porté à reflux (à 160 °C) pendant 24 heures, après qu'il sera refroidi, on filtre le précipité formé et on le lave à l'eau distillée.

Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

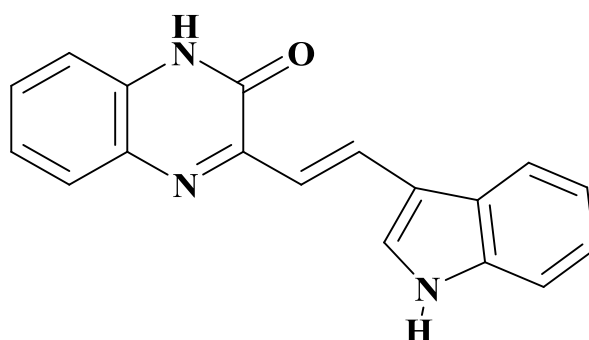
b-1) synthèse de (E)-3-(2'-(N-méthylpyrolyl)éthényl)quinoxalin-2(1H)- one :



Selon le mode opératoire décrit précédemment : 1g (6.24 mmole) de la 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one et 0.67ml (6.24 mmole) de N-méthyl pyrrol 2-carbaldéhyde, on obtient après la purification sur colonne de gel de silice 0,957g du composé : (*4d*).

- ✚ Poudre orange
- ✚ C₁₅H₁₃N₃O
- ✚ M.M = 251,28 g /mol
- ✚ Rdt = 61,37%
- ✚ T.fus. = 228 °C
- ✚ R_f = 0.35 (éluant : acétate d'éthyle / hexane : 4/6).
- ✚ IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3417.6 (N-H); 1624,0 (C=O); 1558,4 (C=C).
- ✚ RMN ¹H (DMSO , δ ppm, *J* Hz): 12.40 (NH, *s*_{large}, 1H); 8.05 (H_{v1}, d, *J*=15.9, 1H); 7.72 (H₈, d, *J*=8.33, 1H); 7.43 (H₇, t, *J*=7.8, 1H); 7.30 (H_{v2}, d, *J*=15.9, 1H); 7.35- 7.20 (H₆, H₅, m, 2H); 7.00 (H_{5'}, s, 1H); 6.80 (H_{3'}, d, *J*=3.65, 1H) ; 6.15 (H_{4'}, d, *J*=2.00, 1H); 3.78 (=N-CH₃, s, 3H)
- ✚ RMN ¹³C (DMSO , δ ppm): 155.9 (C); 154.4 (C); 133.7 (C); 132.3 (C); 132.0 (C); 130.0 (CH); 128.9 (CH); 128.1 (CH); 126.7 (CH); 124.5 (CH); 117.9 (CH); 116.2(CH); 111.6 (CH); 110.2 (CH); 35.1 (=N-CH₃).

b-2) Synthèse de (E)-3-(2'-(3-indolyl)éthényl)quinoxalin-2(1H)-one :



Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.5g (3.12 mmole) de la 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one et 0.453g (3.12 mmole) du l'indol-2-carbaldéhyde, on obtient après purification sur colonne de gel de silice, 0,387 g du composé : (4e).

✚ Poudre rouge brique.

✚ $C_{18}H_{13}N_3O$

✚ M.M = 287,32 g /mol

✚ Rdt = 43,25%

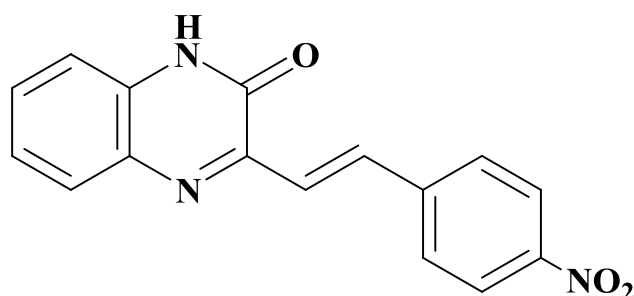
✚ T.fus. = 230 °C

✚ $R_f = 0.3$ (éluant : acétate d'éthyle / hexane : 4/6)

✚ IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3413.8 (N-H); 1666.4 (C=O); 1616.2 (C=C).

✚ RMN 1H (DMSO, δ ppm, J Hz): 12.25 (NH_{Quin} , s_{large} , 1H); 11.75 (NH_{Indol} , s_{large} , 1H) 8.35 (H_{v1} , d, $J=16.2$, 1H); 8.12 ($H_{2'}$, d, $J=4.20$, 1H); 7.97 (H_8 , dd, $J=7.78$, $J=3.0$, 1H); 7.75 ($H_{4'}$, dd, $J=7.95$, $J=1.2$, 1H); 7.67 ($H_{7'}$, dd, $J=8.00$, $J=1.4$, 1H); 7.65 (H_{v2} , d, $J=16.2$, 1H); 7.55- 7.37 (H_7 , H_6 , m, 2H); 7.35- 7.20 (H_5 , $H_{5'}$, H_6' , m, 3H).

✚ RMN ^{13}C (DMSO, δ ppm): 159.6 (C); 155.4 (C); 138.9 (C); 137.9 (C); 133.1 (C); 132.4 (CH); 131.6 (C); 129.6 (CH); 128.8 (CH); 128.1 (CH); 125.4 (CH); 123.7 (CH); 121.2 (CH); 120.2 (CH); 118.5 (CH); 115.5 (CH); 114.2 (CH); 112.8 (C).

b-3) Synthèse de (E)-3-(4'-Nitrostyryl)quinoxalin-2(1H)-one :

Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.5 g (3.12 mmole) de 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one et 0.470g (3.12 mmole) de 4-Nitrobenzaldehyde, on obtient après purification sur colonne de gel de silice, 0.7 g du composé : **(4f)**.

✚ **Poudre Jaunes**

✚ **C₁₆H₁₁N₃O₃**

✚ **M.M = 293,28 g/mol**

✚ **Rdt = 76,17 %**

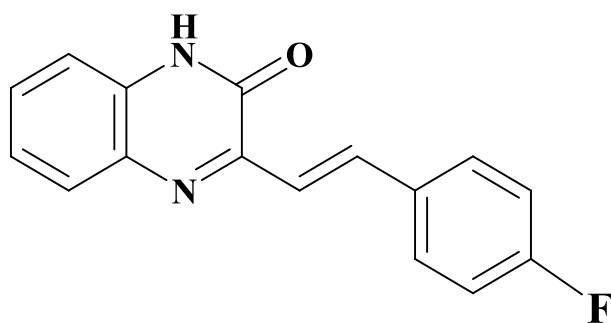
✚ **T.fus. = 239 °C**

✚ **R_f = 0.65 (éluant : acétate d'éthyle / hexane : 4/6).**

✚ **IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3444.6 (N-H); 1662.5 (C=O); 1596.9 (C=C).**

✚ **RMN ¹H (DMSO, δ ppm, J Hz): 12.60 (NH, s_{large}, 1H); 8.25 (H₂, H₆, d, J=8.80, 2H); 8.15 (H_{v1}, d, J=16.10, 1H); 8.01 (H₃, H₅, d, J=8.80, 2H); 7.80 (H_{v2}, d, J=16.10, 1H); 7.68 (H₈, d, J=8,75, 1H); 7.58 (H₇, t, J=7.61, 1H); 7.35 (H₆, t, J=7.50, 1H); 7.20 (H₅, dd, J=8.0, J=1.2, 1H).**

✚ **RMN ¹³C (DMSO, δ ppm): 160.0 (C); 155.1 (C); 152.7 (C); 147.5 (C); 142.8 (CH); 134.8 (C); 132.6 (C); 132.2 (CH); 131.7 (CH); 128.9 (2xCH); 126.7 (CH); 124.4 (2xCH); 124.0 (CH); 115.7 (CH).**

b-4) Synthèse de (E)-3-(4'-fluorostyryl)quinoxalin-2(1H)-one :

Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0,5g (3.12 mmole) de la 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one et 0,334 ml (3.12 mmole) de 4-fluorobenzaldehyde, on obtient après purification sur colonne de gel de silice, 0,566 g du composé : **(4g)**.

✚ **Cristaux Jaunes**

✚ **C₁₆H₁₁N₂OF**

✚ **M.M = 266,27 g/mol**

✚ **Rdt = 68,17 %**

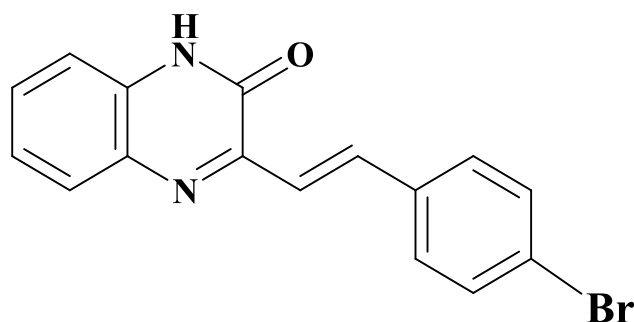
✚ **T.fus. = 235 °C**

✚ **R_f = 0.40 (éluant : acétate d'éthyle / hexane : 4/6).**

✚ **IR (KBr, v cm⁻¹) : 3413.8 (N-H); 1685,7 (C=O); 1624,0 (C=C).**

✚ **RMN ¹H (DMSO , δ ppm, J Hz): 12.50 (NH, s_{large}, 1H); 8.05 (H_{v1}, d, J=16.3, 1H); 7.8 (H₂, H₆, d, J=8.98, 2H) 7.77 (H₈, dd, J=8.04, J=4.2, 1H); 7.58 (H_{v2}, d, J=16.3, 1H); 7.50 (H₇, t, J=7.45, 1H); 7.30 (H₆, t, J=7.21, 1H); 7.28 (H₅, dd, J=6.7, J=1.5, 1H); 7.25 (H₃, H₅, d, J=8.98, 2H).**

✚ **RMN ¹³C (DMSO): 160.7 (C); 154.8 (C); 152.9 (C); 135.8 (CH); 132.6 (C); 132.3 (C); 131.7 (C); 130.0 (2xCH); 129.8 (CH); 128.3 (CH); 123.5 (CH); 121.9 (CH); 116.1 (2xCH); 115.3 (CH).**

b-5) Synthèse de (E)-3-(4'-Bromostyryl)quinoxalin-2(1H)-one :

Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.2g (1.24 mmole) de la 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one et 0.231 (1.2 mmole) de 4-Bromobenzaldehyde, on obtient après purification sur colonne de gel de silice, 0,131 g du composé : **(4h)**.

✚ **Poudre orange**

✚ **C₁₆H₁₁N₂OBr**

✚ **M.M = 327,18 g/mol**

✚ **Rdt = 32,24 %**

✚ **T.fus. = 231 °C**

✚ **R_f = 0.45 (éluant : acétate d'éthyle / hexane : 4/6).**

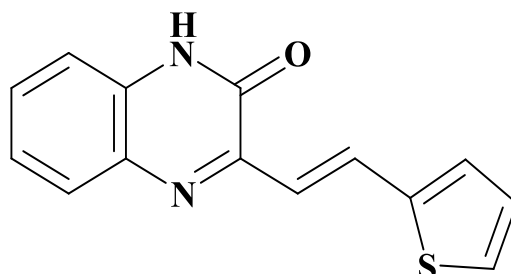
✚ **IR (KBr, ν cm⁻¹) : 3409.9 (N-H); 1666.4(C=O); 1620,0 (C=C).**

✚ **RMN ¹H (DMSO, δ ppm, J Hz): 12.50 (NH, s_{large}, 1H); 8.05 (H_{v1}, d, J=16.25, 1H); 7.8 (H₈, d, J=8.3, 1H) 7.63 (H_{v2}, d, J=16.25, 1H); 7.9- 7.6 (H₂,H₃, H₅, H₆, m, 4H); 7.5 (H₇, t, J=6.98, 1H) 7.4- 7.2 (H₆, H₅, m, 2H).**

✚ **RMN ¹³C (DMSO): 154.8 (C); 152.9 (C); 135.8 (CH); 135.1 (C); 132.4 (2xCH); 132.0 (C); 131.3 (2xCH); 130.1 (C); 129.7 (CH); 128.8 (CH); 123.7 (CH); 122.8 (C); 122.6 (CH); 115.4 (CH).**

b-6) Synthèse de (E)-3-(2-(thiophen-2-yl)vinyl)quinoxalin-2(1H)-one :

Selon le mode opératoire décrit précédemment, 0.2g (1.24 mmole) de la 3-méthyl quinoxalin-2(1H)-one et 0.114ml (1.24 mmole) de thiophene-2-carbaldehyde, on obtient après purification sur colonne de gel de silice, 0,073 g du composé : **(4i)**.



✚ Poudre orange

✚ $C_{14}H_{10}N_2OS$

✚ M.M = 254,31 g /mol

✚ Rdt = 23,16 %

✚ T.fus. = 229°C

✚ $R_f = 0.4$ (éluant : acétate d'éthyle / hexane : 4/6).

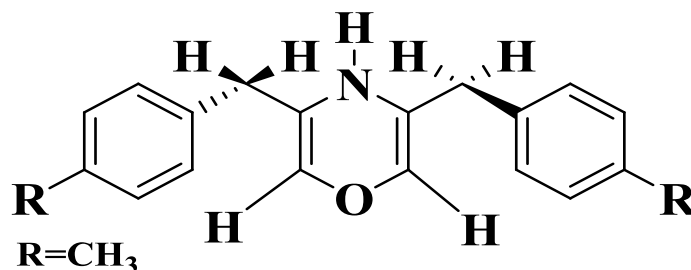
✚ IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3417.6 (N-H); 1654.8 (C=O); 1616,2 (C=C).

✚ RMN 1H (DMSO , δ ppm, J Hz): 12.50 (NH, s_{large} , 1H); 8.25 (H_{v1}, d, $J=15.85$, 1H); 8.00 (H₈, d, $J=7.9$, 1H) 7.70 (H_{v2}, d, $J=15.85$, 1H); 7.70 (H_{5'}, d, $J=5.12$, 1H); 7.50 (H₇, t, $J=7.13$, 1H) 7.40- 7.25 (H₆, H₅, H_{3'}, m, 3H); 7.20- 7.10 (H_{4'}, m, 1H).

✚ RMN ^{13}C (DMSO): 154.8 (C); 153.1 (C); 141.6 (C); 139.5 (C); 136.6 (C); 125.0- 135.0 (C_{arom}); 123.7 (CH); 120.9 (CH); 115.5 (CH).

II.7.2. Condensation des aldéhydes avec la 3-méthyl-2(1H)quinoxalinone:

II.7.2-a) Synthèse de Nouveau produit a partir de composé 1 :



- **Mode opératoire :**

Dans un Bicol de 100 ml muni d'un barreau magnétique, on additionne 0.4 g (2.49 mmole) de la 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone (composé 1) et 0.3 ml (2.49 mmole) du (*p*-tolualdéhyde) 4-méthylbenzaldéhyde dans le méthanol et ajoute quelques gouttes de l'acide sulfurique (H₂SO₄). Le mélange réactionnel est porté à reflux à 65 °C pendant 36 heures, après refroidissement on filtre et on lave le précipité avec l'eau distillée, On obtient après la purification par colonne de gel de silice 120mg de produit (**5H**) : 3,5-bis(4-méthylbenzyl)-(4H)-1,4-oxazine On obtient après la recristallisé dans l'éthanol 100mg de produit (**5H**).

- ✚ Cristaux oranges

- ✚ C₂₀H₂₁NO

- ✚ M.M = 291,39 g /mol

- ✚ Rdt = 17,14 %

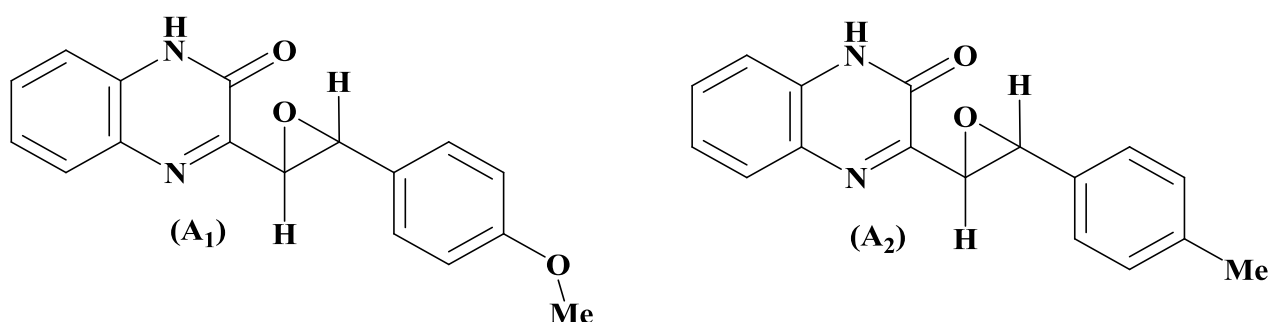
- ✚ T.fus. = 235 °C

- ✚ R_f = 0.83 (éluant : acétate d'éthyle / hexane : 4/6).

- ✚ RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 8.35 (H₂, H₅, S, 2H); 7.32 (NH, s_{large}, 1H); 7.13 (2x(H₂·H₆), d, J=8.01Hz, 2H); 7.07 (2x(H₃·H₅), d, J=8.01Hz, 2H); 3.9 (2x(-CH₂-), S, 2H), 2.4 (2x(CH₃-), S, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): 2x148.0 (C); 2x136.9 (C); 2x136.6 (C); 4x136.1 (CH); 4x129.4 (CH); 4x128.8 (CH); 2x38.6(- CH_2 -); 2x21.17 (CH_3).

II.7.3. L'époxydation des Styryles par le peracide (*m*-CPBA) :



- **Mode opératoire générale :**

Dans un bicol de 100 mL, le *m*-CPBA (98% pureté, 0,18g, 3éq) est ajouté par portions à 0°C à une solution de styryl (0,1g, 1éq) dans du CH_2Cl_2 (70mL) et ajouté (0.099g, 2éq) K_2CO_3 . Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le mélange réactionnel est porté à température ambiante puis est agité pendant 12 heure. Le mélange réactionnel est alors versé dans une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (70mL) . Après décantation, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (3x50mL) et la phase organique sont lavée successivement avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (3x20mL), puis séchées sur Na_2SO_4 . Après filtration sur papier et évaporation sous pression réduite, On obtient après la purification par colonne de gel de silice 0.12g de produit brute ($\text{A}_{1,2}$).

II.7.3-a): *trans* 3-(3-(4'-méthoxyphenyl)oxiran-2-yl)quinoxalin-2(1H)-one (A_1) :

A partir de (0,1g, 1éq) de (*E*)-3-(4'-méthoxystyryl)quinoxalin-2(1H)-one et (0,18g, 3éq) du *m*-CPBA et ajouté (0.099g, 2éq) K_2CO_3 , on obtient selon le mode opératoire général 55mg de la : *trans* 3-(3-(4-methoxyphenyl)oxiran-2-yl)quinoxalin-2(1H)-one (A_1) .

- ✚ **Poudre Jaune**
- ✚ $C_{17}H_{14}N_2O_3$
- ✚ M. M: 294,30g/mol
- ✚ Rdt = 52,38%
- ✚ T.fus. = 207 °C
- ✚ $R_f = 0.65$ (éluant : acétate d'éthyle / hexane : 4/6).
- ✚ IR (KBr, ν cm^{-1}): 3413.8 (N-H); 1627.8 (C=O); 1026.1; 1083.9; 1122.5; 1249.8; 1411.8 (C-O-C).
- ✚ RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm, J Hz): 7.10 (NH, s_{large} , 1H); 8.43 (H₈, dd, $J=8.50$, $J=0.62$, 1H); 7.95 (H₅, d, $J=8.35$, 1H); 7.80 (H₇, td, $J=7.70$, $J=1.03$, 1H); 7.60 (H₆, td, $J=7.77$, $J=0.71$, 1H); 7.38 (H₂, H₆, d, $J=8.70$, 2H); 6.95 (H₃, H₅, d, $J=8.70$, 2H); 5.76 (H _{α} , d, $J=4.37$, 1H); 5.73 (H _{β} , d, $J=4.37$, 1H); 3.85 (CH₃O-, s, 3H).
- ✚ RMN ^{13}C ($CDCl_3$, δ ppm): 162.8 (C); 160.5 (C); 144.7 (C); 135.2 (C); 132.7 (C); 130.6 (C); 129.2 (CH); 129.0 (CH); 127.5 (2xCH); 127.3 (CH); 118.5 (CH); 114.7(2xCH); 89.5 (C _{α}); 74.4 (C _{β}); 55.7 (CH₃O-).

II.7.3-b): *trans* 3-(3-*p*- tolyloxiran-2-yl)quinoxalin-2(1H)-one (A₂) :

A partir de (0,1g, 1éq) de (*E*)-3-(4'-méthylstyryl)quinoxalin-2(1H)-one et (0,19g, 3éq) du m-CPBA et ajouté (0.1g, 2éq) K₂CO₃, on obtient selon le mode opératoire général 50mg de la : *trans* 3-(3-*p*- tolyloxiran-2-yl)quinoxalin-2(1H)-one (A₂).

- ✚ **Poudre jaunes**
- ✚ $C_{17}H_{14}N_2O_2$
- ✚ M. M = 278,31g/mol
- ✚ Rdt = 47,16%
- ✚ T.fus. = 202 °C
- ✚ $R_f = 0.75$ (éluant : acétate d'éthyle / hexane : 4/6).

- ✚ IR (KBr, ν cm^{-1}) : 3413.8 (N-H); 1627.8 (C=O); 1026.1; 1083.9; 1122.5; 1249.8; 1411.8 (C-O-C).
- ✚ RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 7.10 (NH , s_{large} , 1H); 8.50 (H_8 , dd, $J=8.56$, $J=1.20$, 1H); 8.00 (H_5 , dd, $J=8.40$, $J=1.00$, 1H); 7.80 (H_7 , td, $J=7.71$, $J=1.47$, 1H); 7.60 (H_6 , td, $J=7.77$, $J=1.37$, 1H); 7.35 (H_2 , H_6 , d, $J=8.07$, 2H); 7.25 (H_3 , H_5 , d, $J=8.07$, 2H); 5.81 (H_α , d, $J=4.25$, 1H); 5.74 (H_β , d, $J=4.25$, 1H); 2.40 (CH_3 , s, 3H).
- ✚ RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 162.7 (C); 144.4 (C); 139.1 (C); 134.1 (C); 133.7 (C); 132.5 (C); 129.8 (2xCH); 128.8 (CH); 127.3 (CH); 126.9 (CH); 125.1 (2xCH); 118.3 (CH); 89.3 (C_α); 74.2 (C_β); 29.8 (CH_3).

Conclusion générale :

L'objet de ce mémoire, qui s'intègre dans le cadre d'un des axes de recherche développés dans notre laboratoire, est la préparation de composés nouveaux possédant le motif quinoxalinique qui seront soumis, par la suite, à une étude d'activité biologique.

Le présent mémoire, qui résume les résultats que nous avons obtenus, est divisé en deux parties :

Dans le premier chapitre, nous avons présenté un aperçu détaillé sur l'intérêt biologique des dérivés de la quinoxaline, les différentes méthodes de synthèse et la réactivité de ce noyau ensuite nous avons décrit la synthèse de notre trois produits de départ : la **3-méthyl-2(1H)quinoxalinone** (composé **1**), la **3-méthyl-2(1H)-quinoxalinethione** (composé **2**) et la **2-hydrazino-3-méthylquinoxaline** (composé **3**).

Dans le deuxième chapitre, nous avons synthétisé des styryles de la quinoxalinone par la condensation de la **3-méthyl-2(1H) quinoxalinone** (composé **1**) avec des aldéhydes aromatiques choisis, par deux méthodes différentes (en milieu acide ou basique). Les styryles désirés ont été obtenus avec de bons rendements (25- 80%). Dans un deuxième lieu nous avons préparé un produit original : la **2,5-bis(4-méthylbenzyl)-(4H)-1,4-oxazine** (composé **5H**) à partir de **3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone** (composé **1**) et le 4-méthylbenzaldéhyde (*p*-tolualdéhyde), La structure du (composé **5H**) est déterminée par diffraction des rayons X,

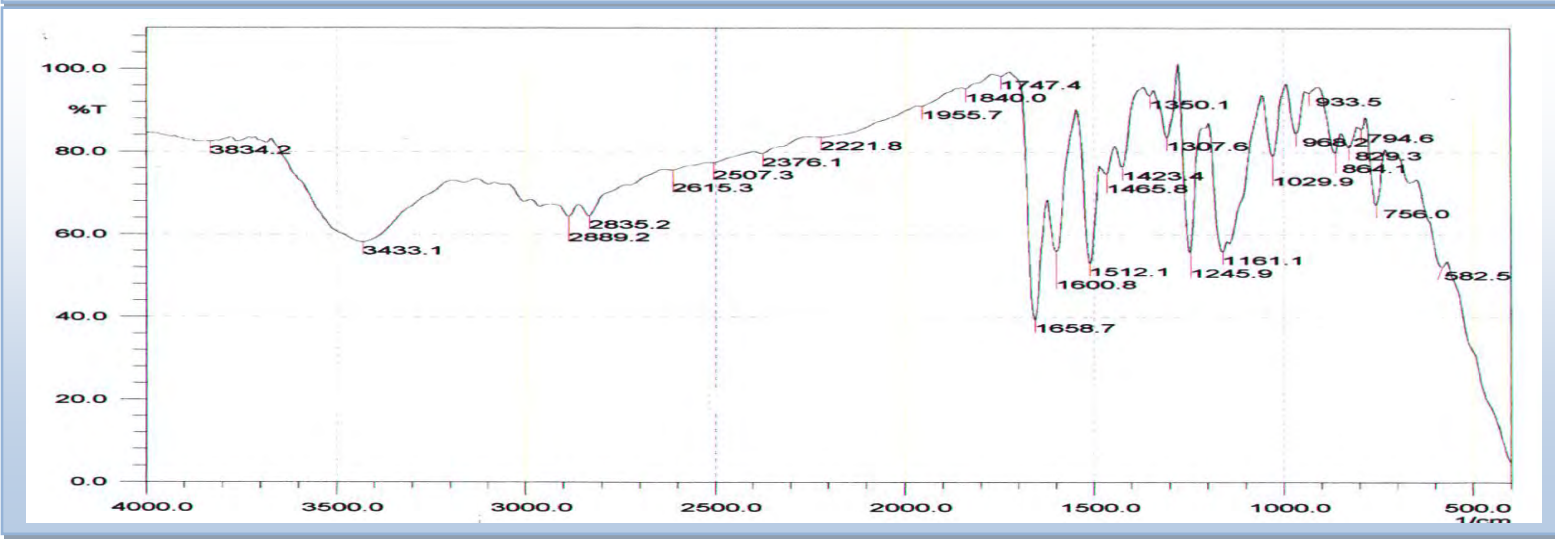
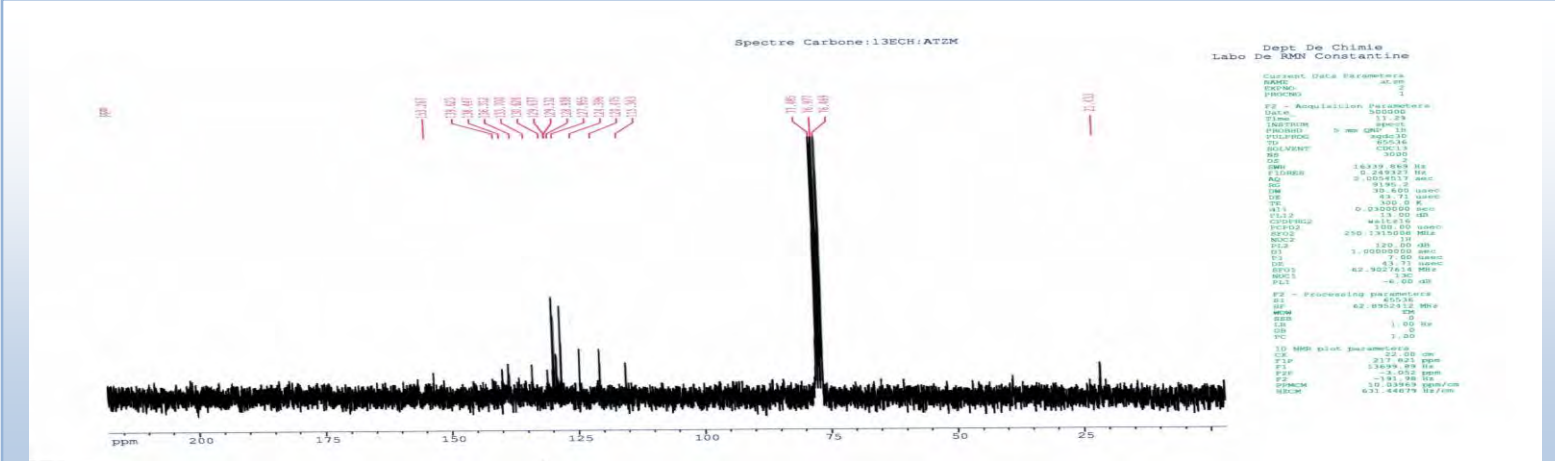
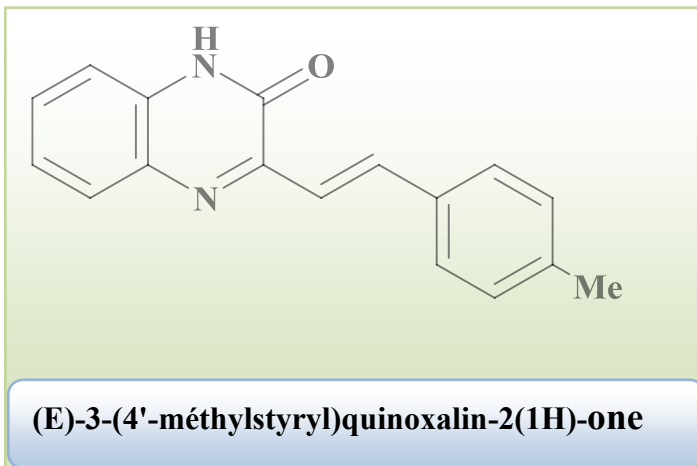
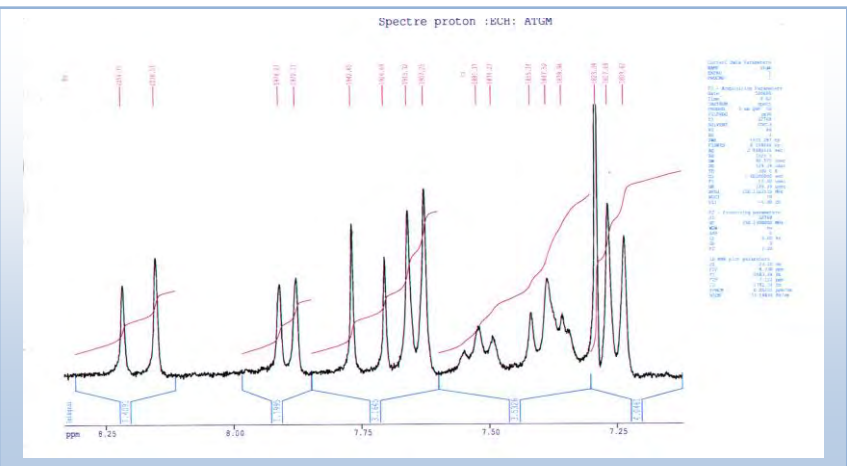
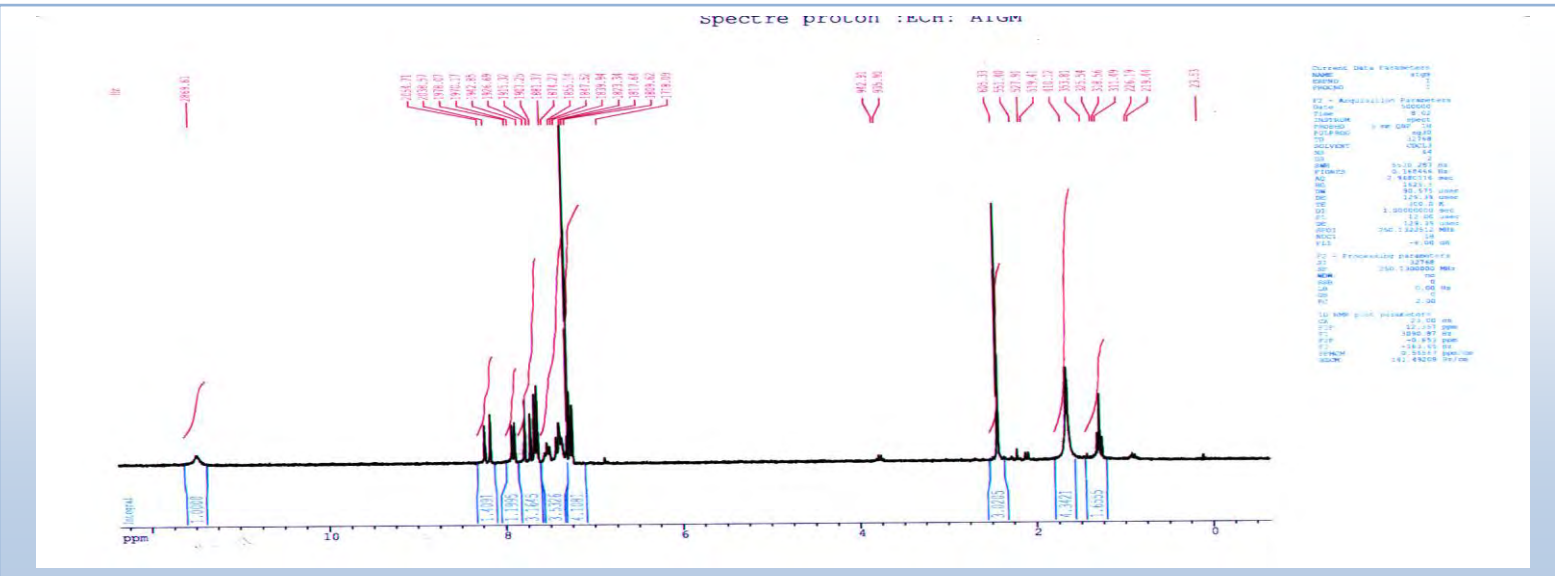
Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous avons préparé de nouveaux époxydes à partir des styrylquinoxalines avec le peracide (*m*-CPBA) par la réaction d'époxydation.

Etant donnée l'importance des époxydes en synthèse multi-étapes de molécules d'origine naturelle, de nombreuses méthodes ont été mises au point pour les obtenir de façon énantiosélective. On peut, par exemple, dédoubler des chlorydrines par voie enzymatique. D'excellents excès énantiomériques ont ainsi été obtenus. Plus directes, les méthodologies développées par Sharpless et Jacobsen donnent accès de façon générale à des époxydes de pureté optique appréciable et certaines applications industrielles ont vu le jour.

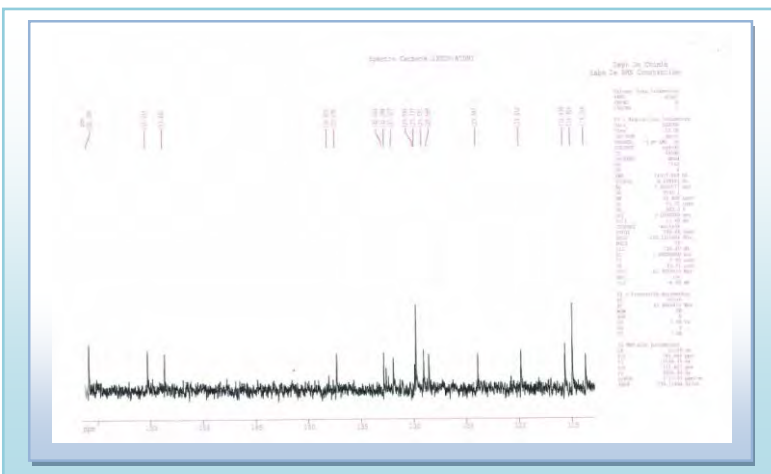
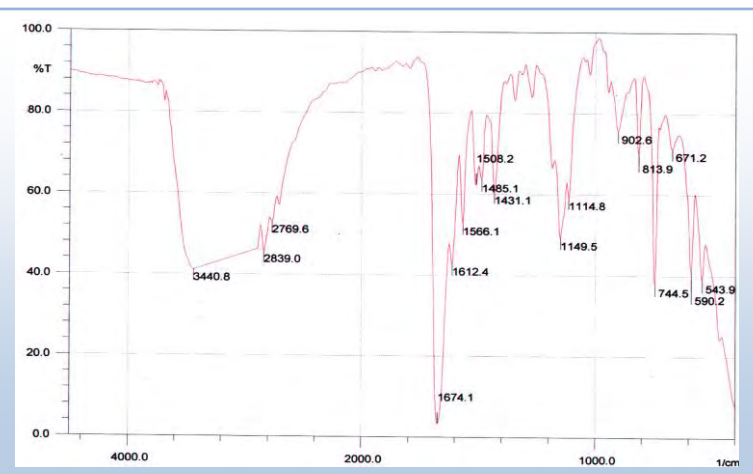
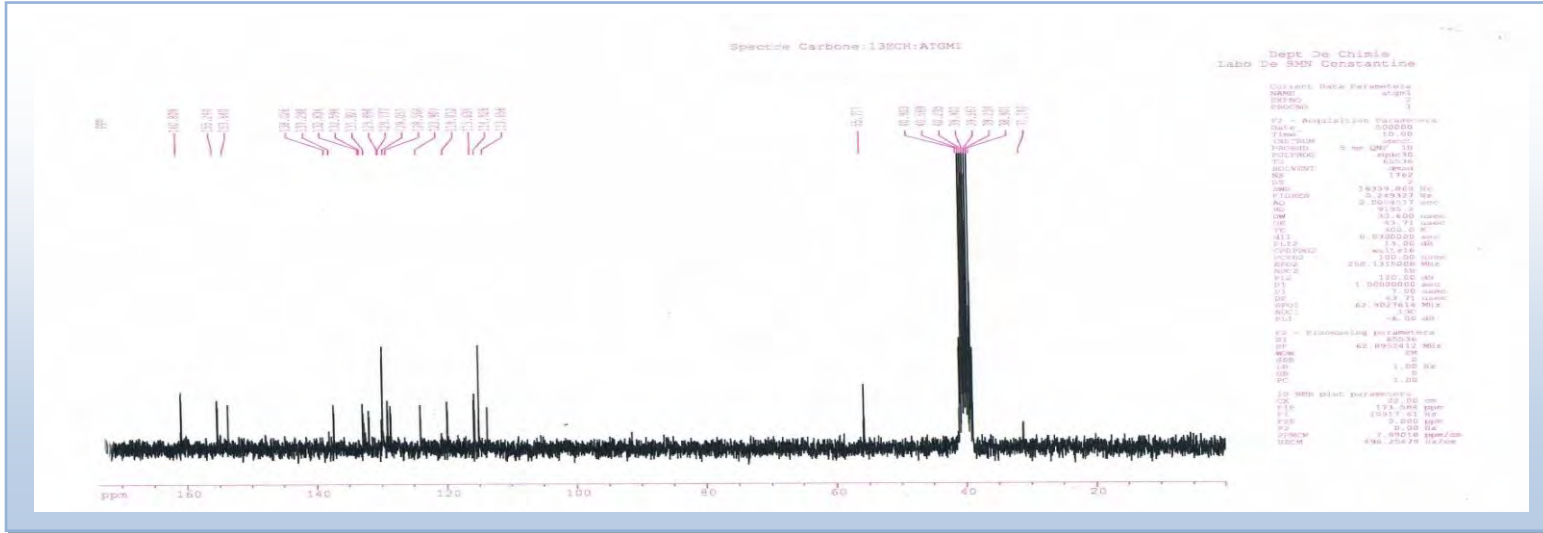
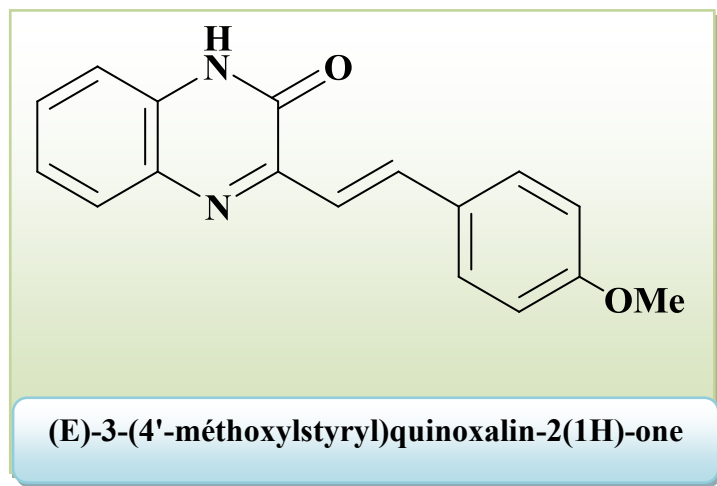
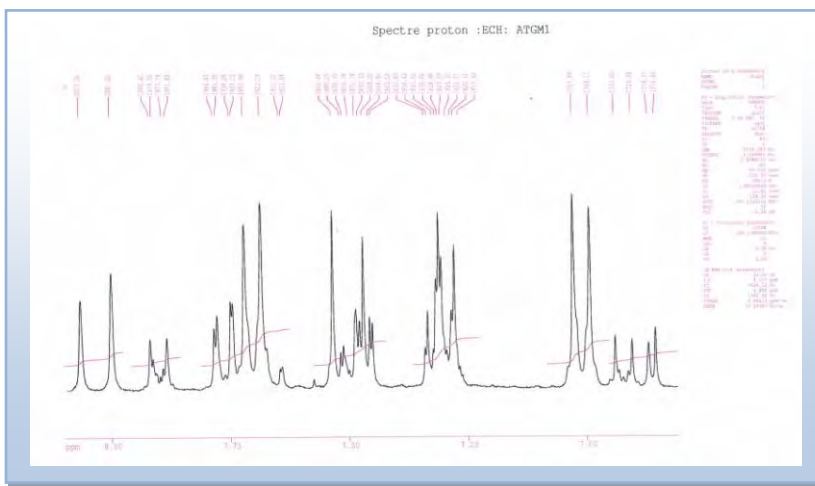
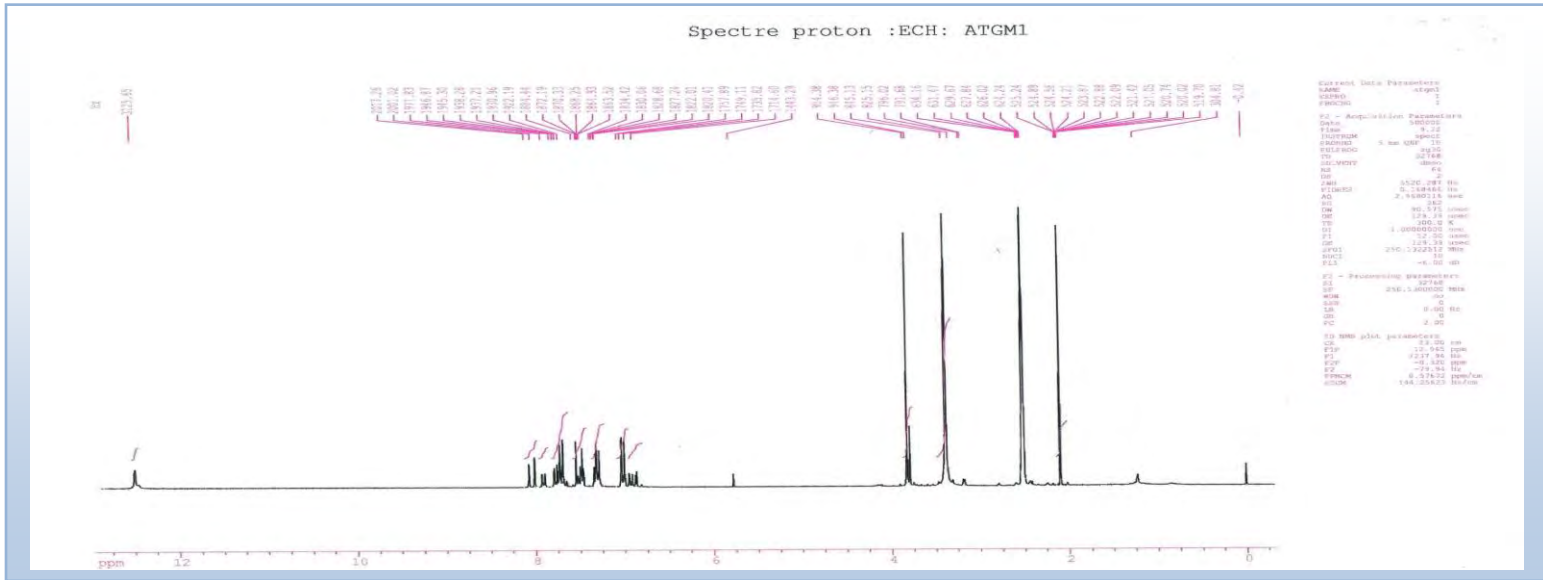
Tous ces composés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (**IR**, RMN ¹H, RMN ¹³C).

ANNEXE

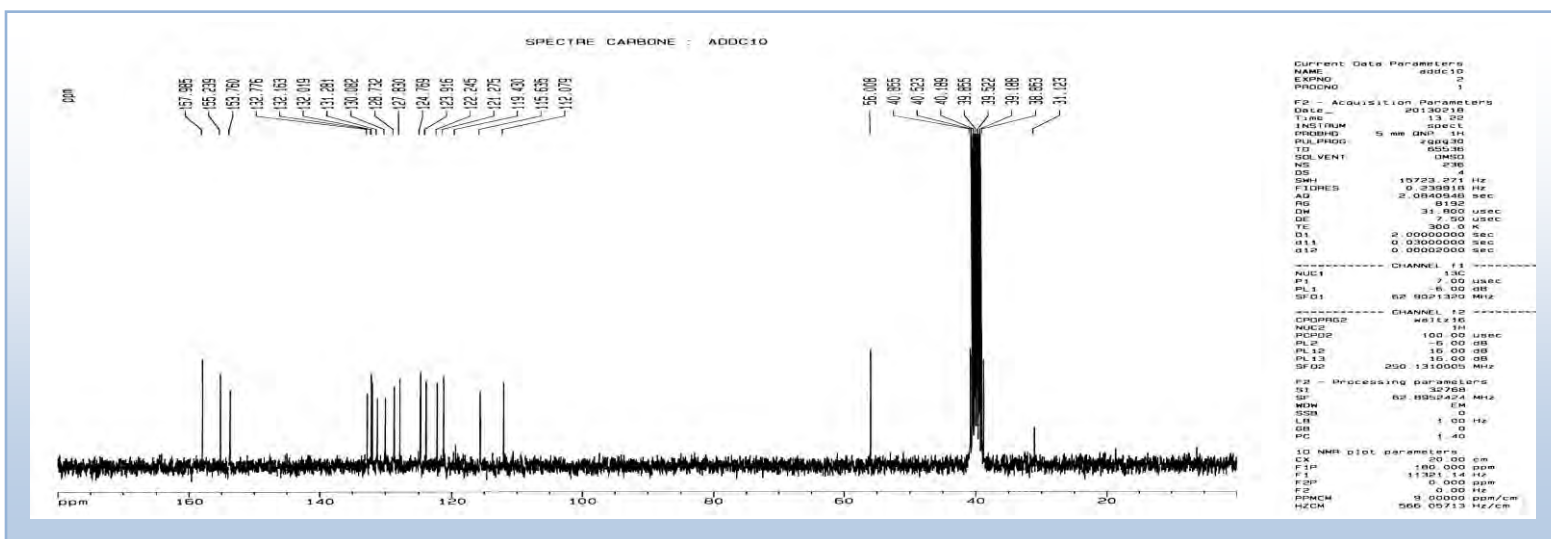
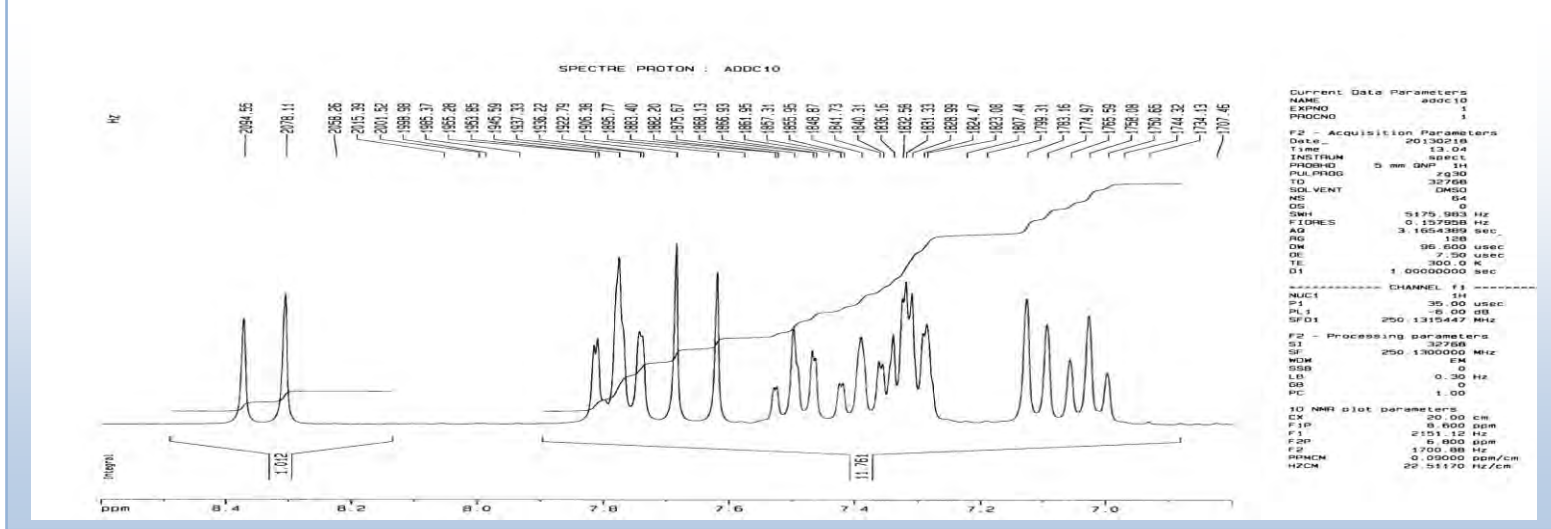
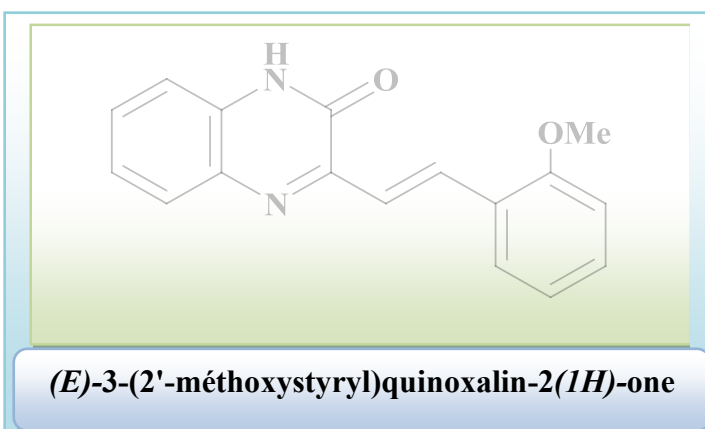
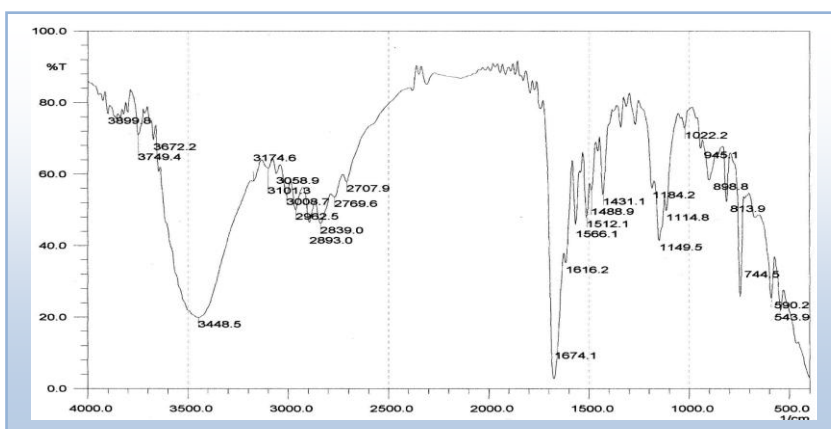
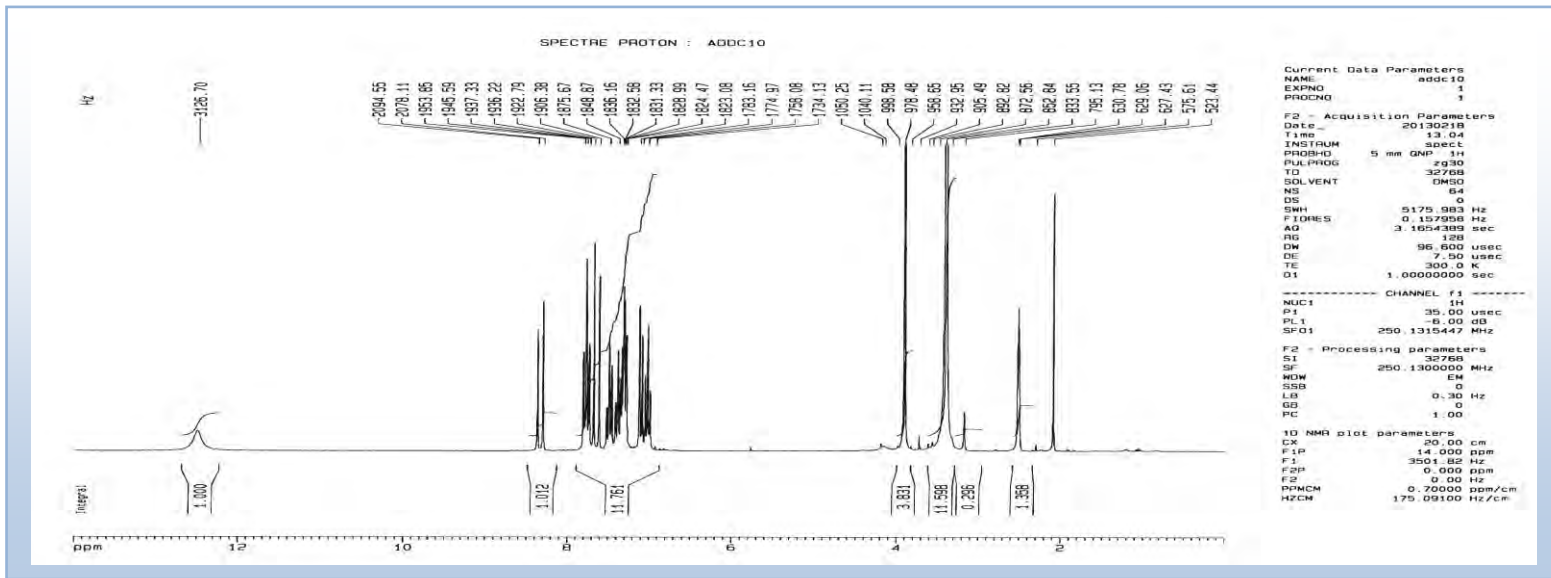
Spectre RMN 1H, RMN 13C, IR du composé -1a-



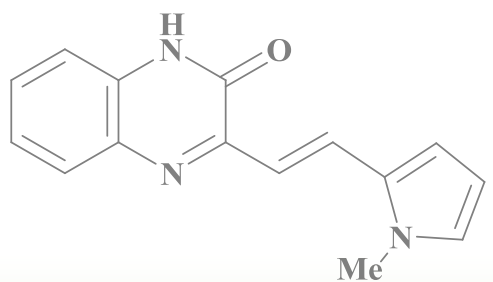
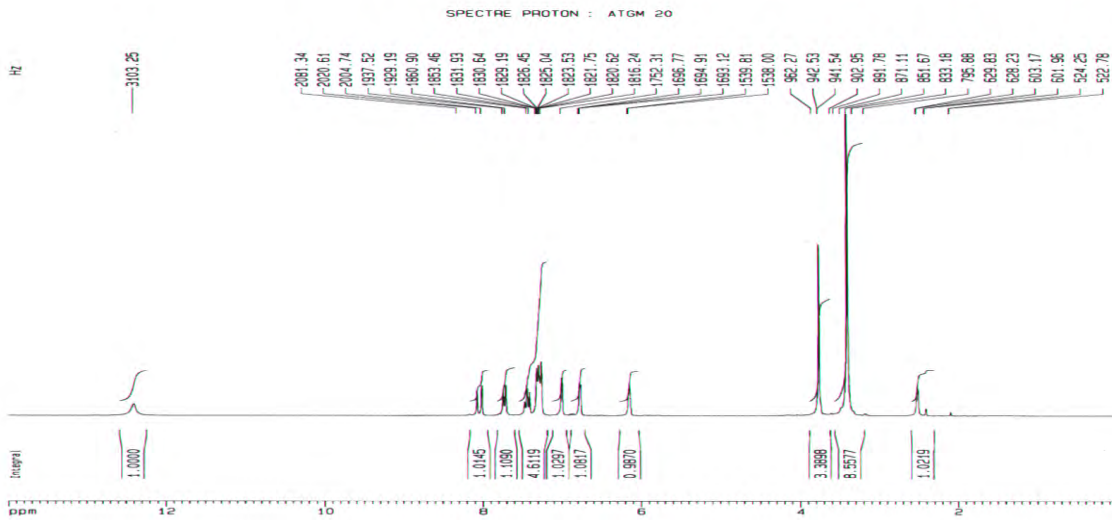
Spectre RMN 1H, RMN 13C, IR du composé -1b-



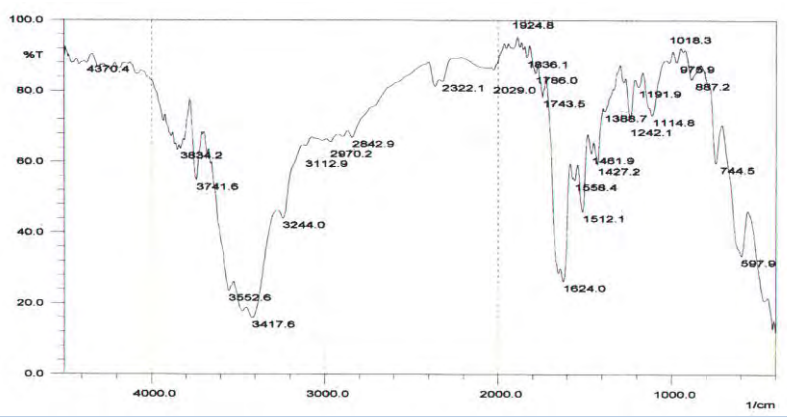
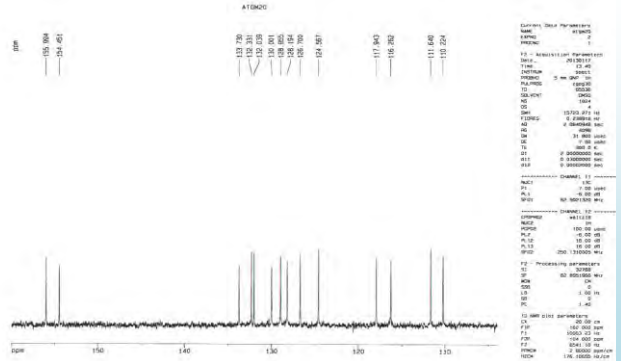
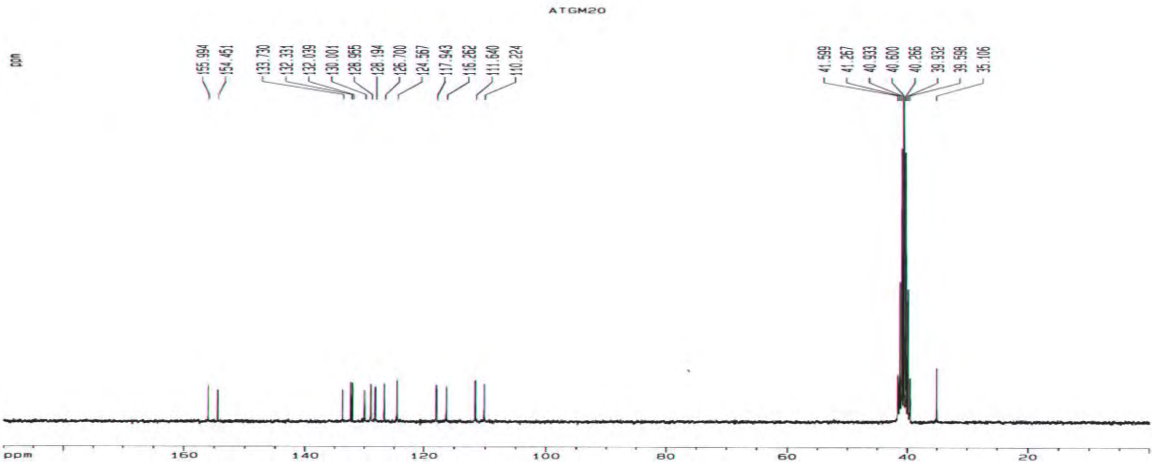
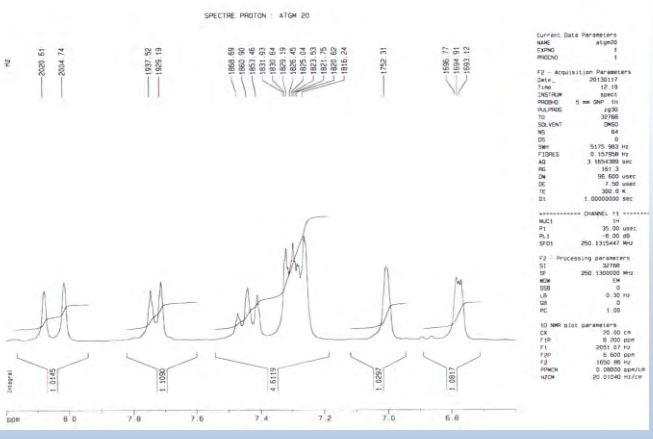
Spectre RMN 1H, RMN 13C, IR du composé -1c-



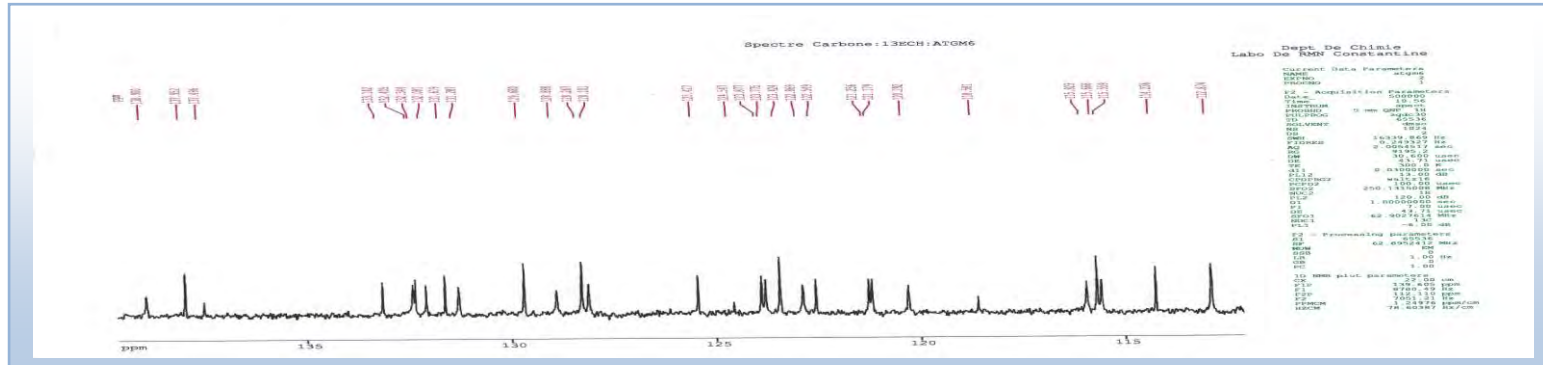
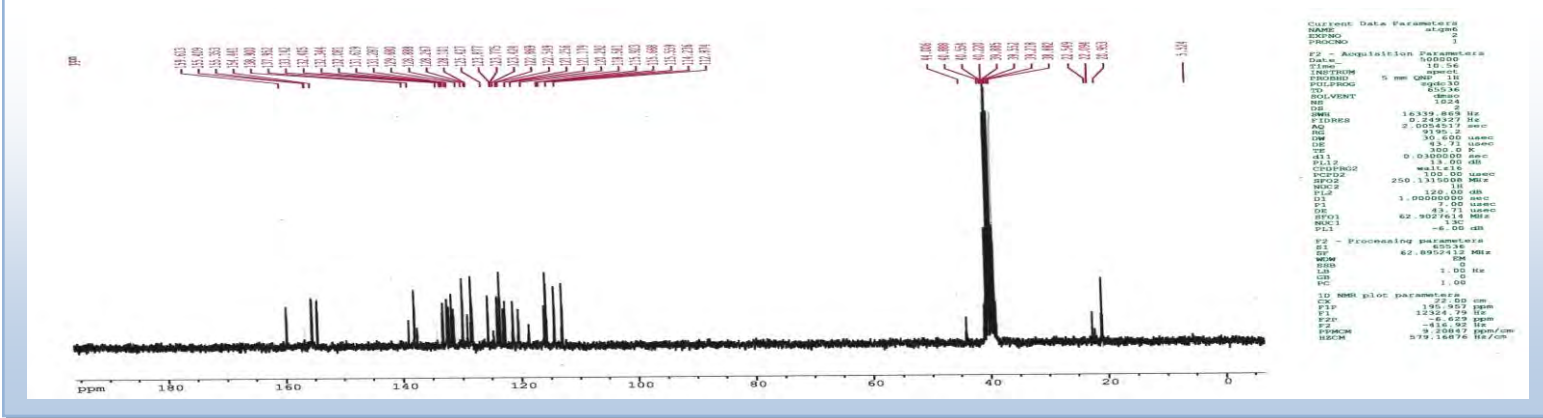
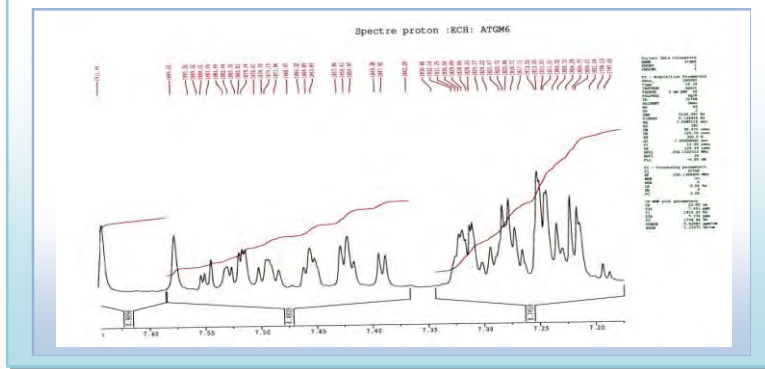
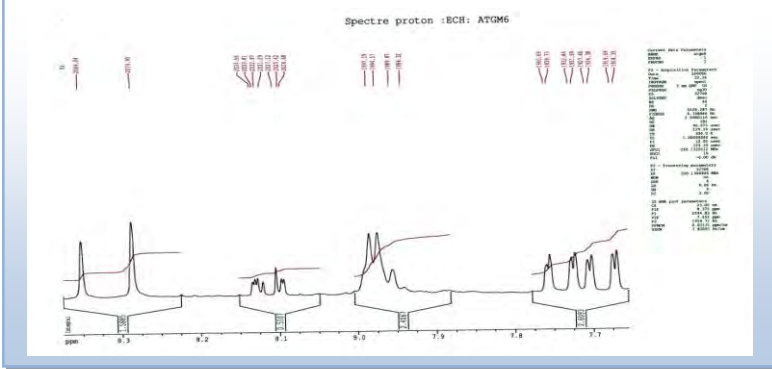
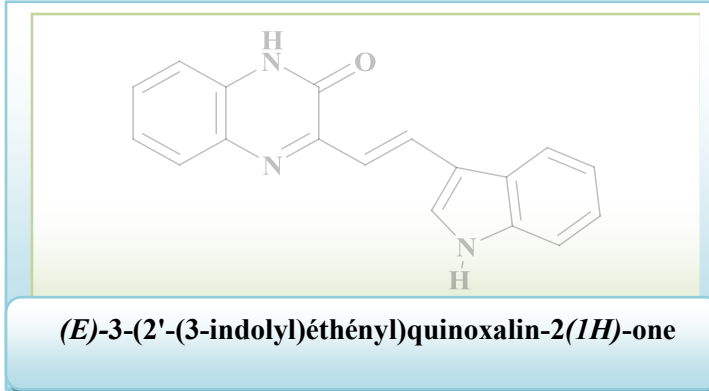
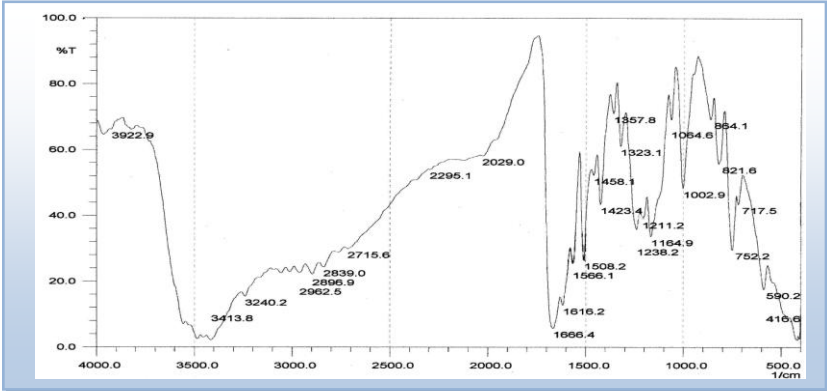
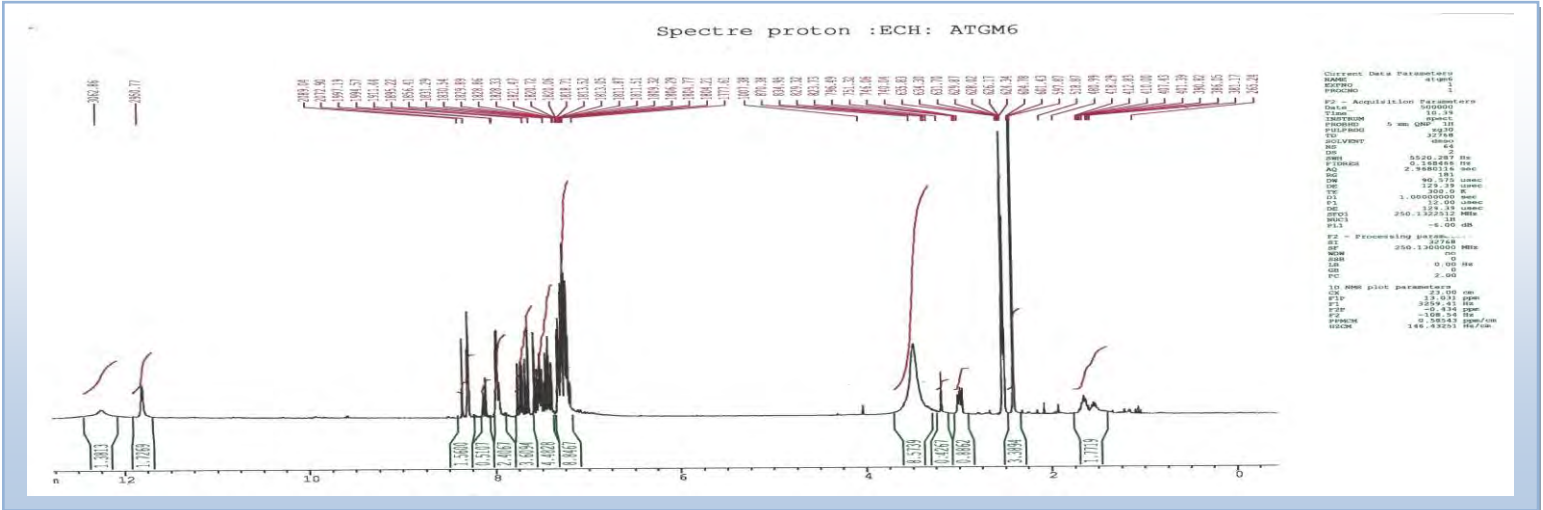
Spectre RMN 1H, RMN 13C, IR du composé -4d-



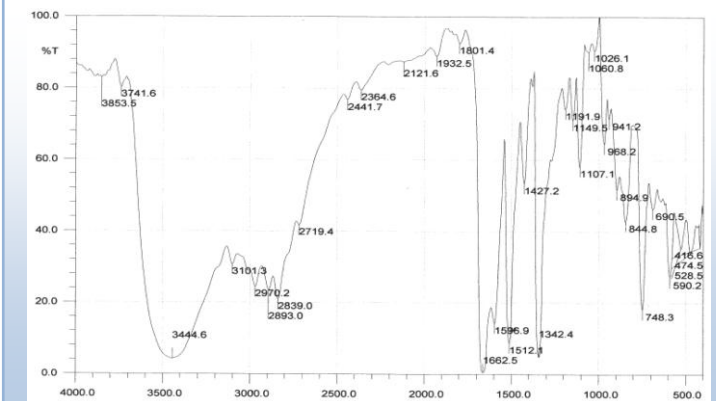
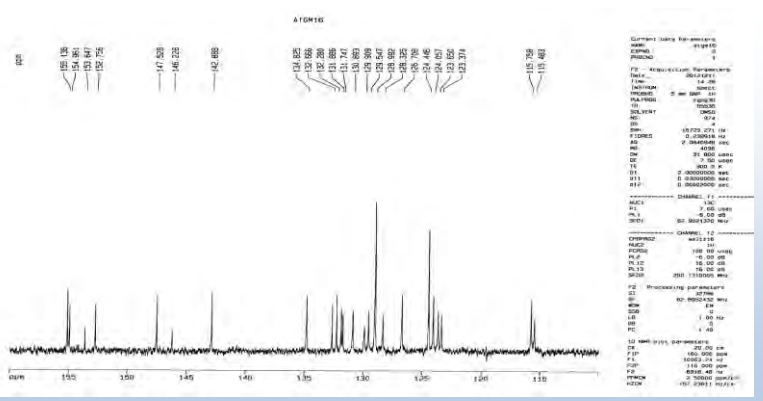
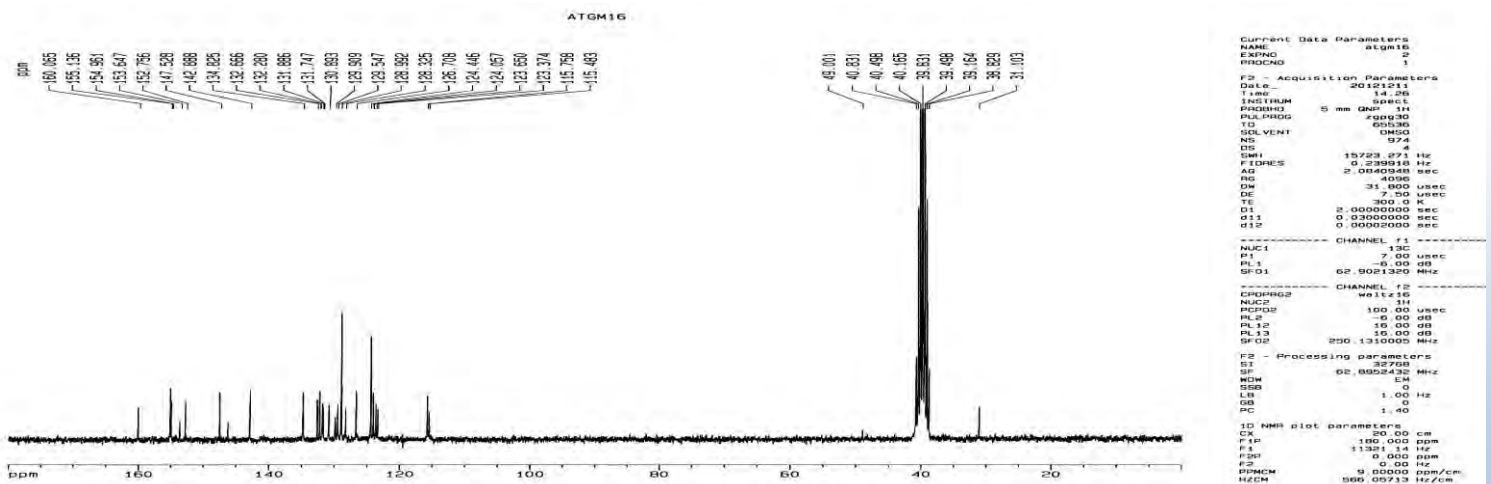
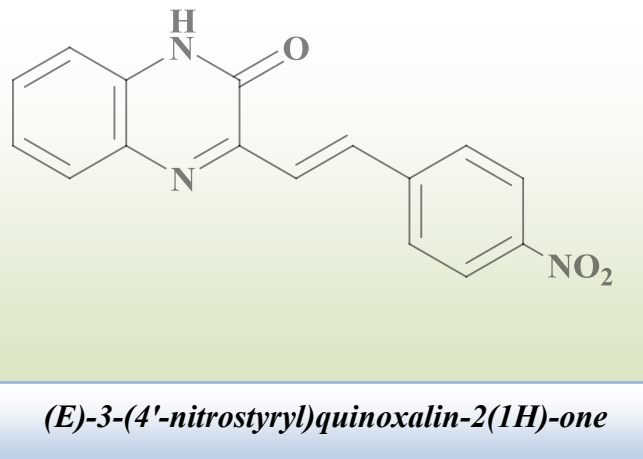
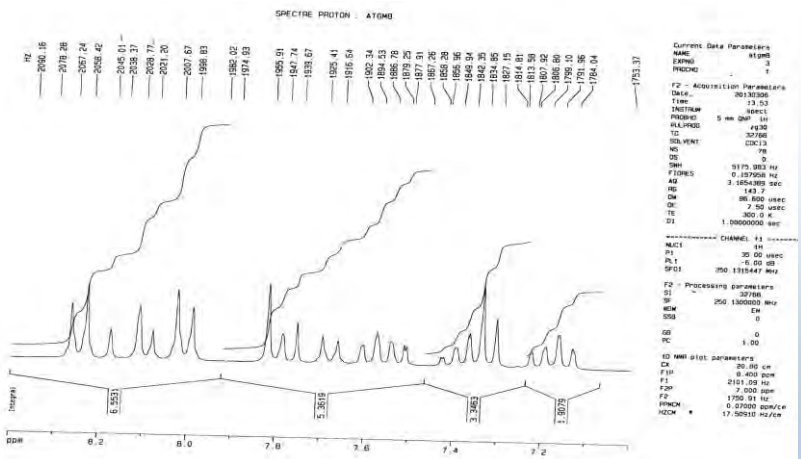
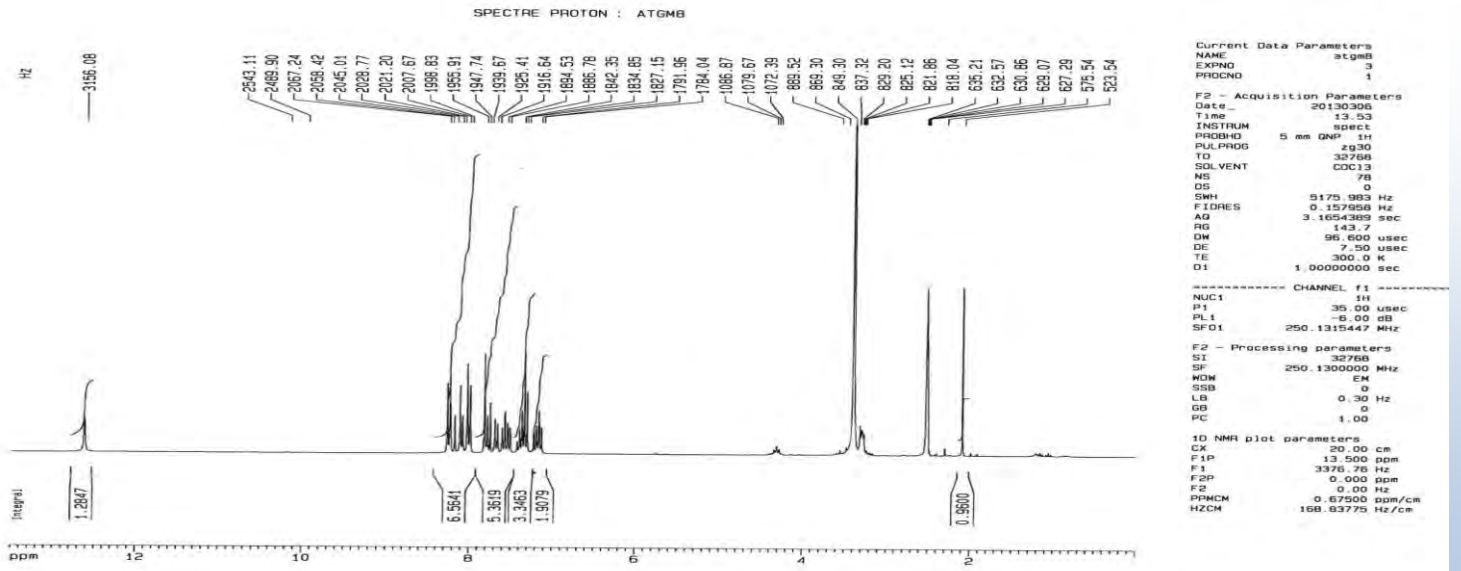
(E)-3-(2'-(N-méthylpyrolyl)éthényl)quinoxalin-2(1H)-one



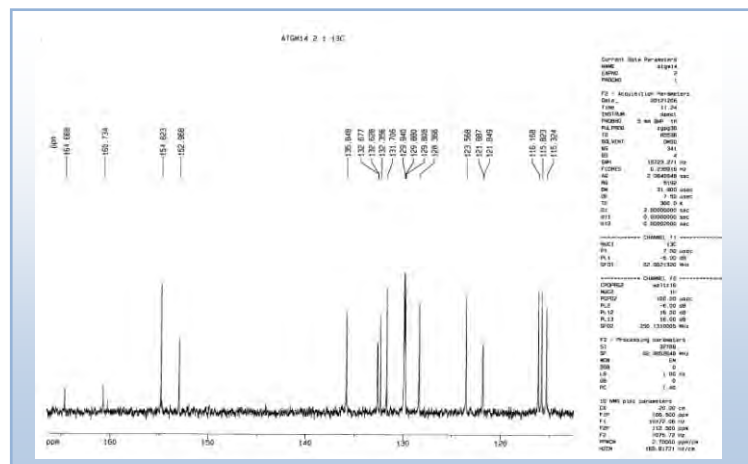
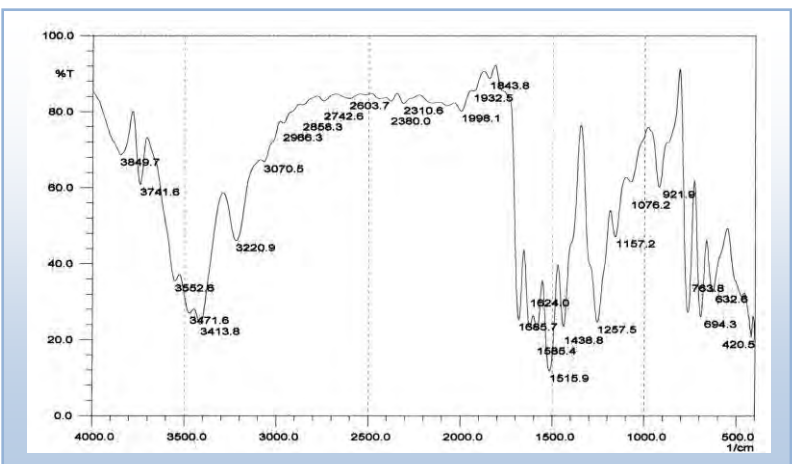
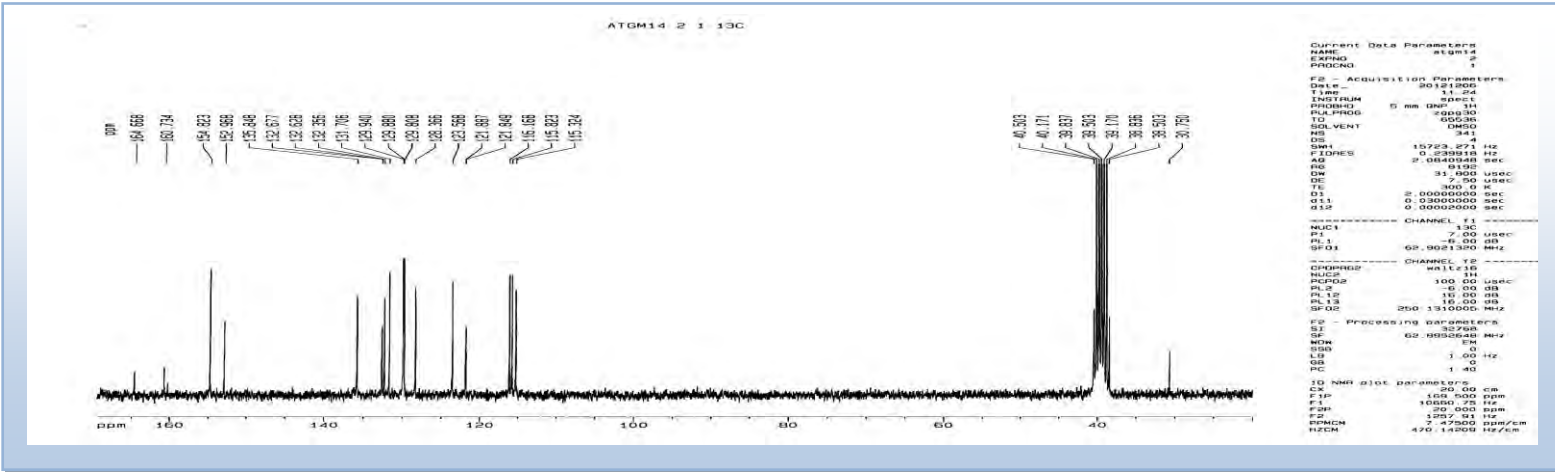
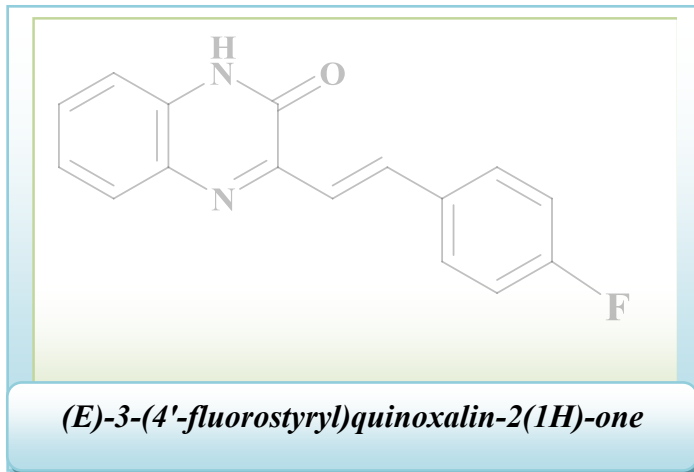
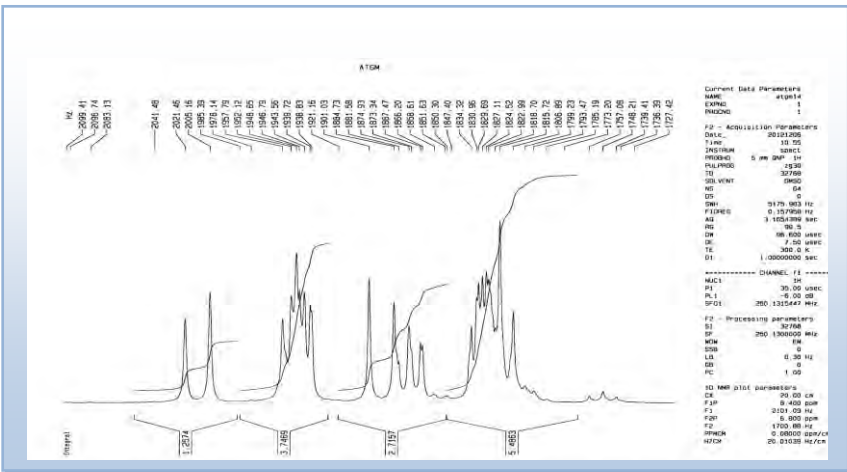
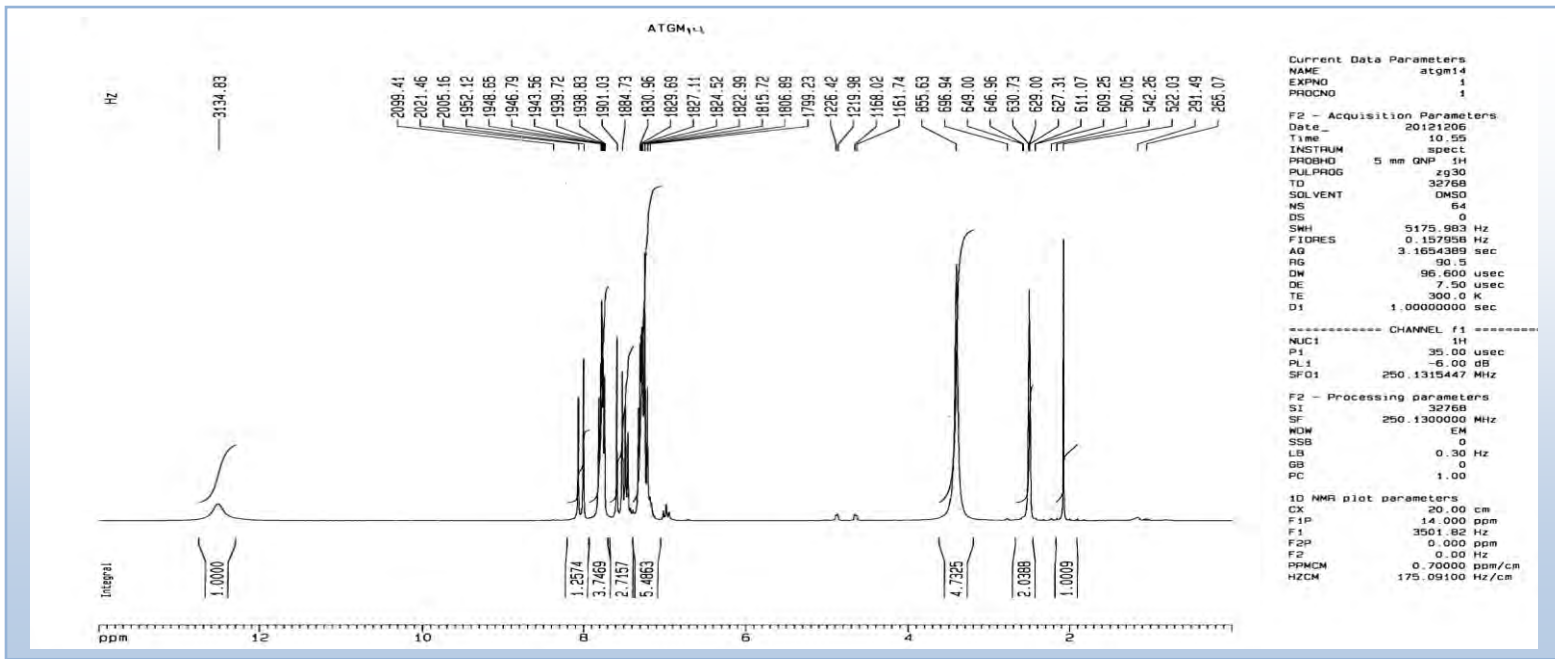
Spectre RMN ¹H, RMN ¹³C, IR du composé -4e-



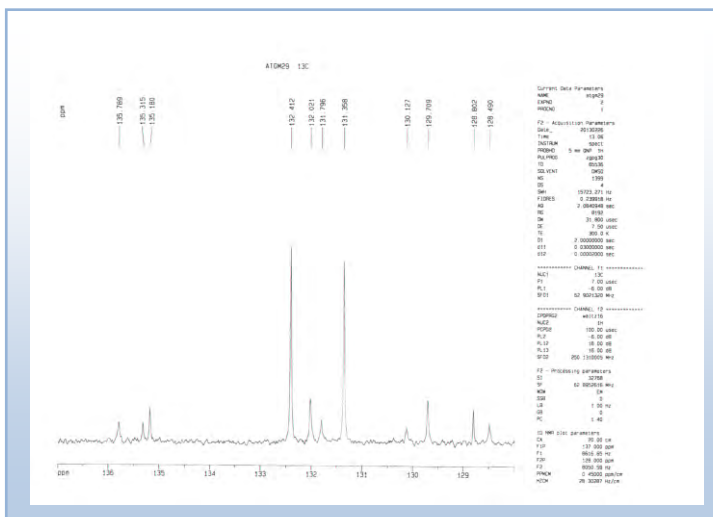
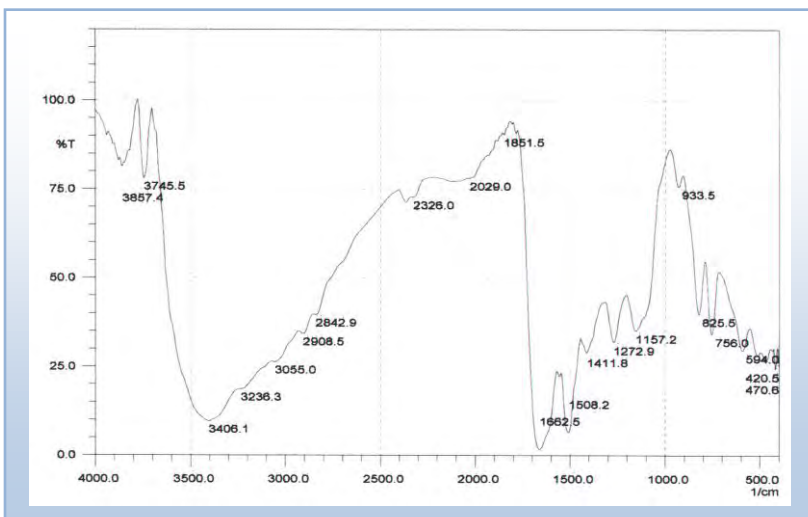
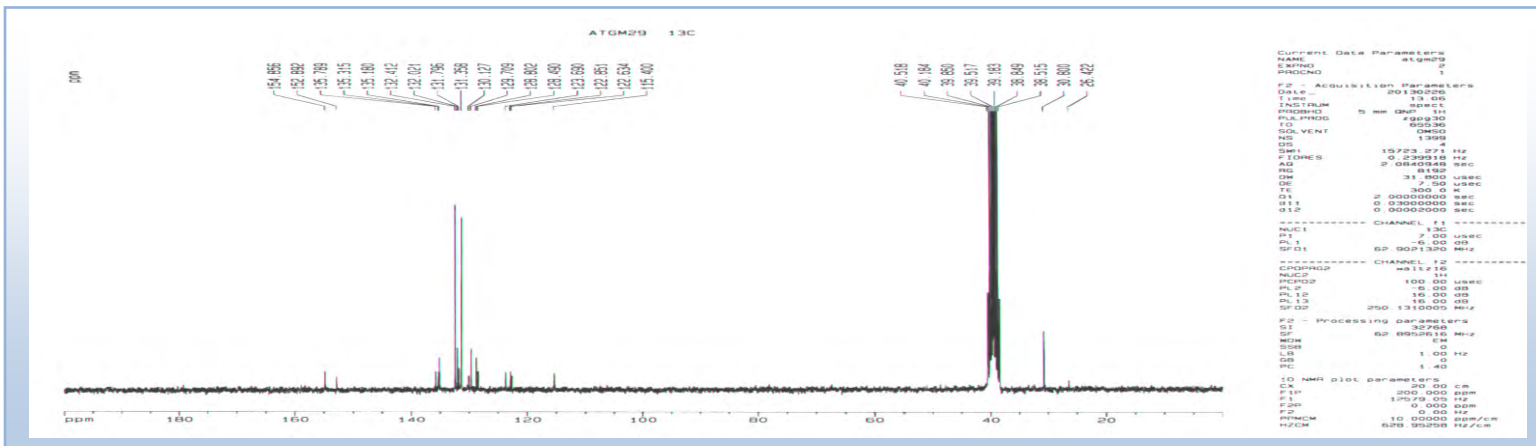
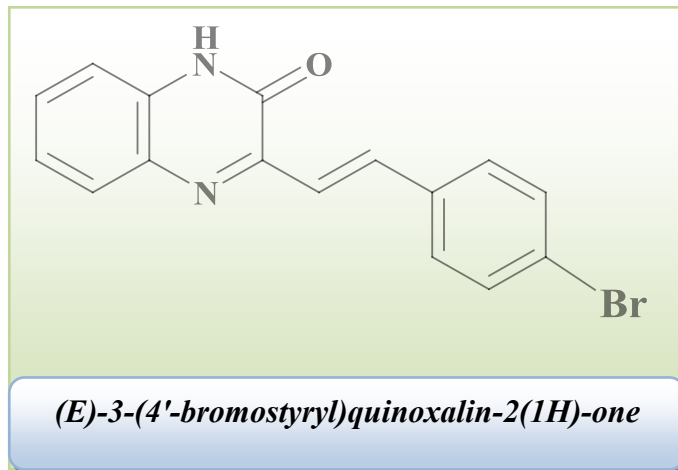
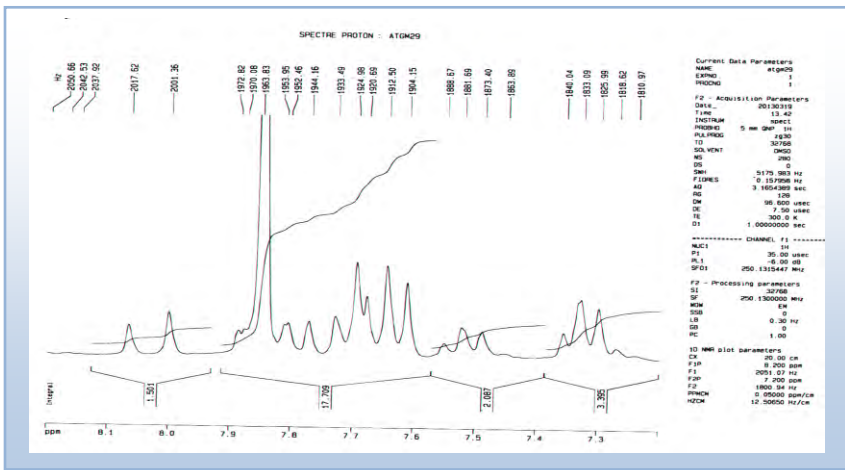
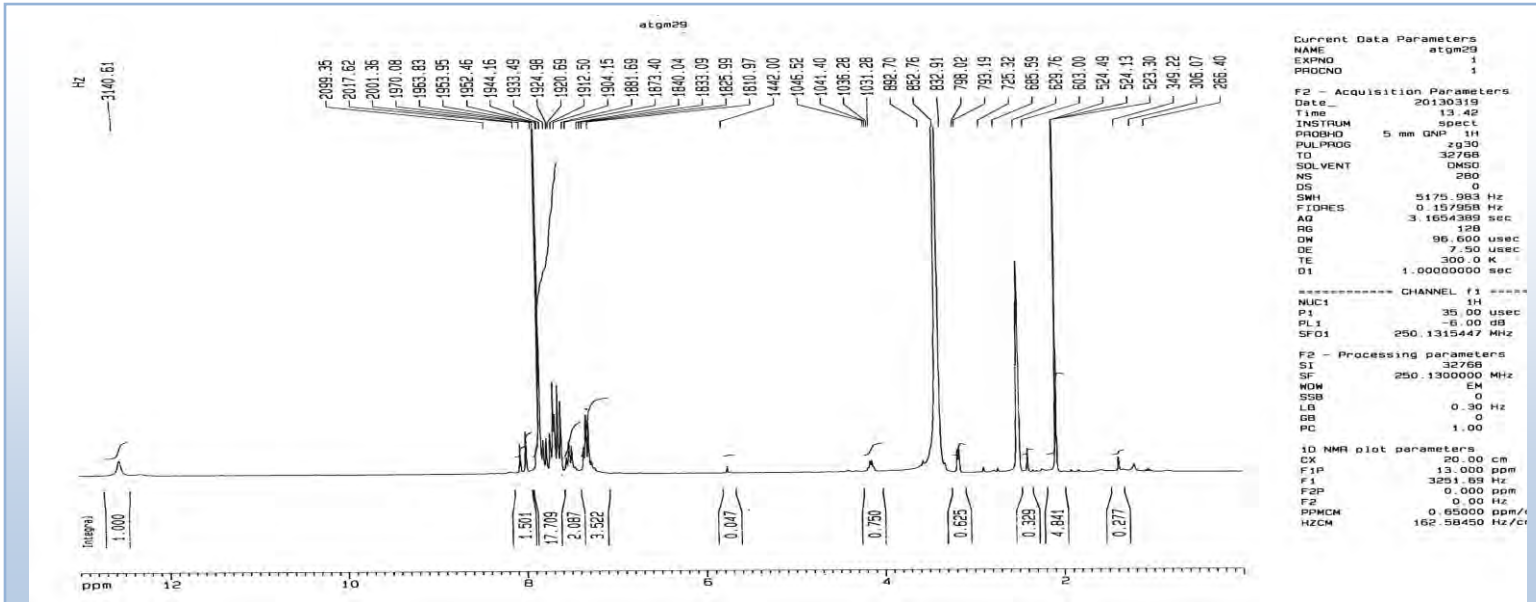
Spectre RMN 1H, RMN 13C, IR du composé -4f-



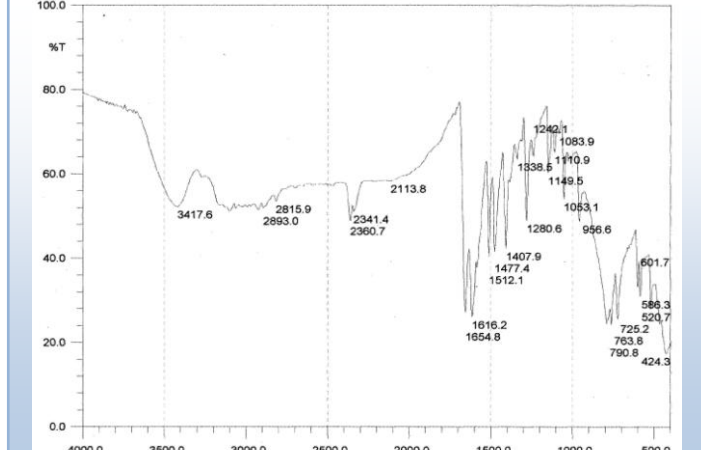
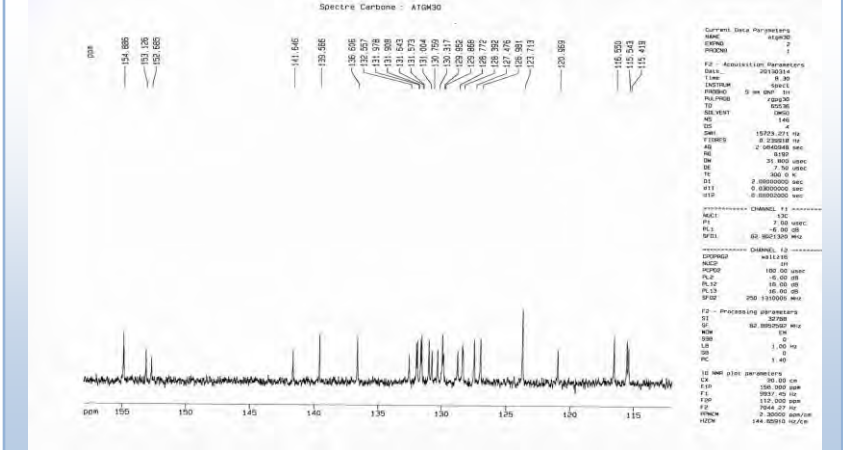
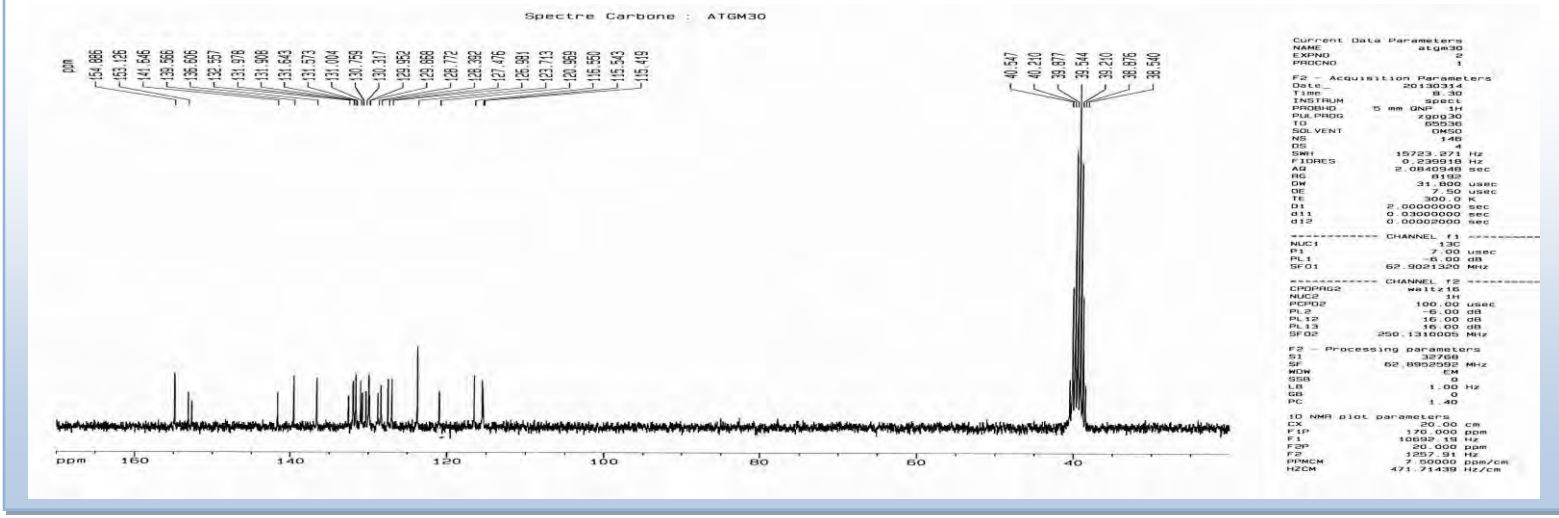
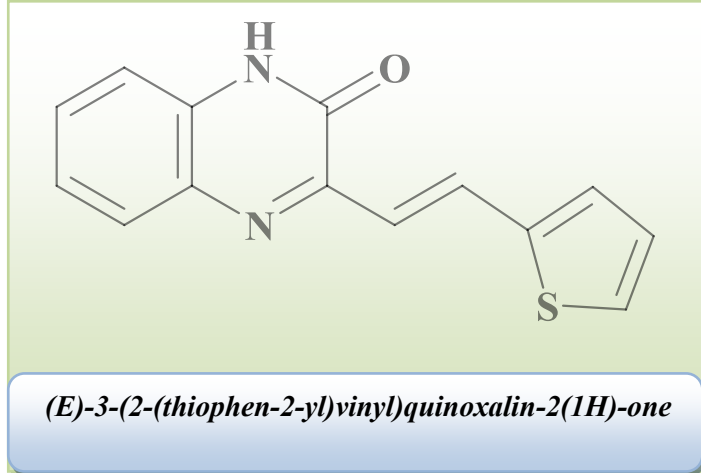
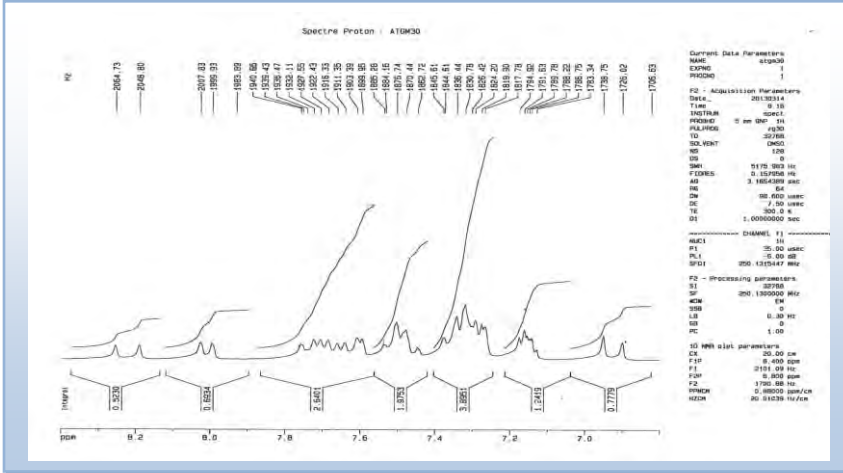
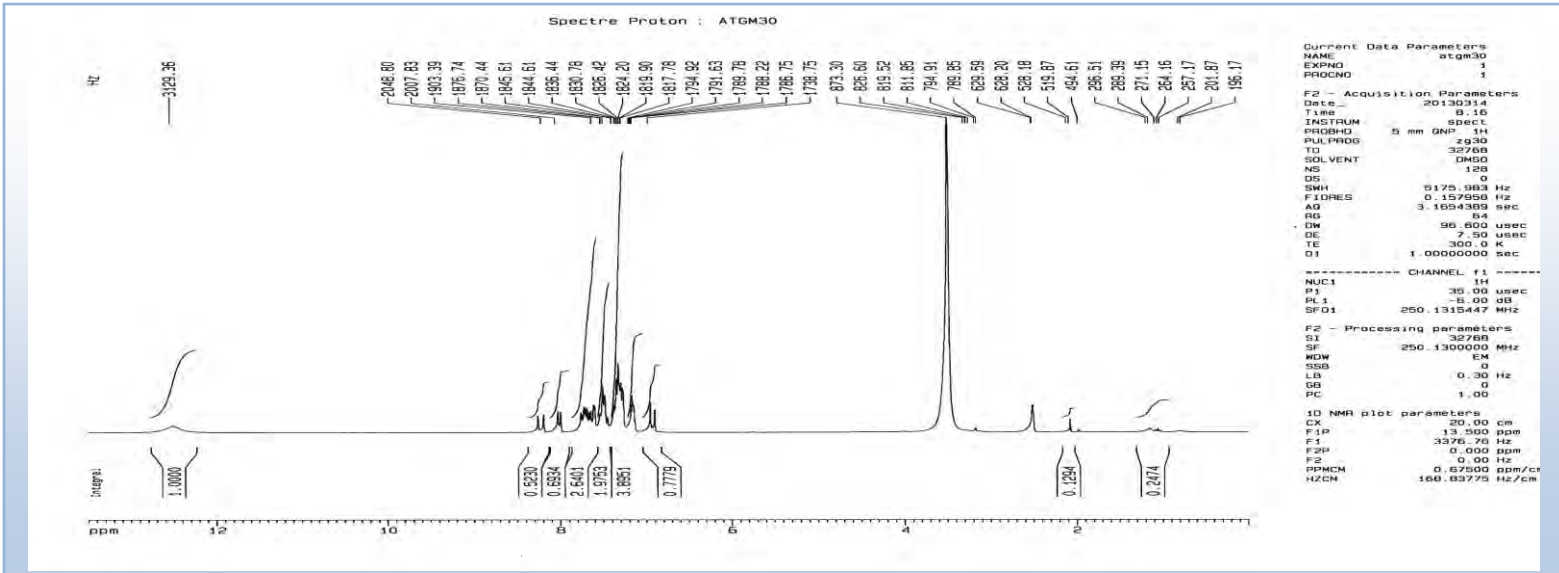
Spectre RMN 1H, RMN 13C, IR du composé -4g-



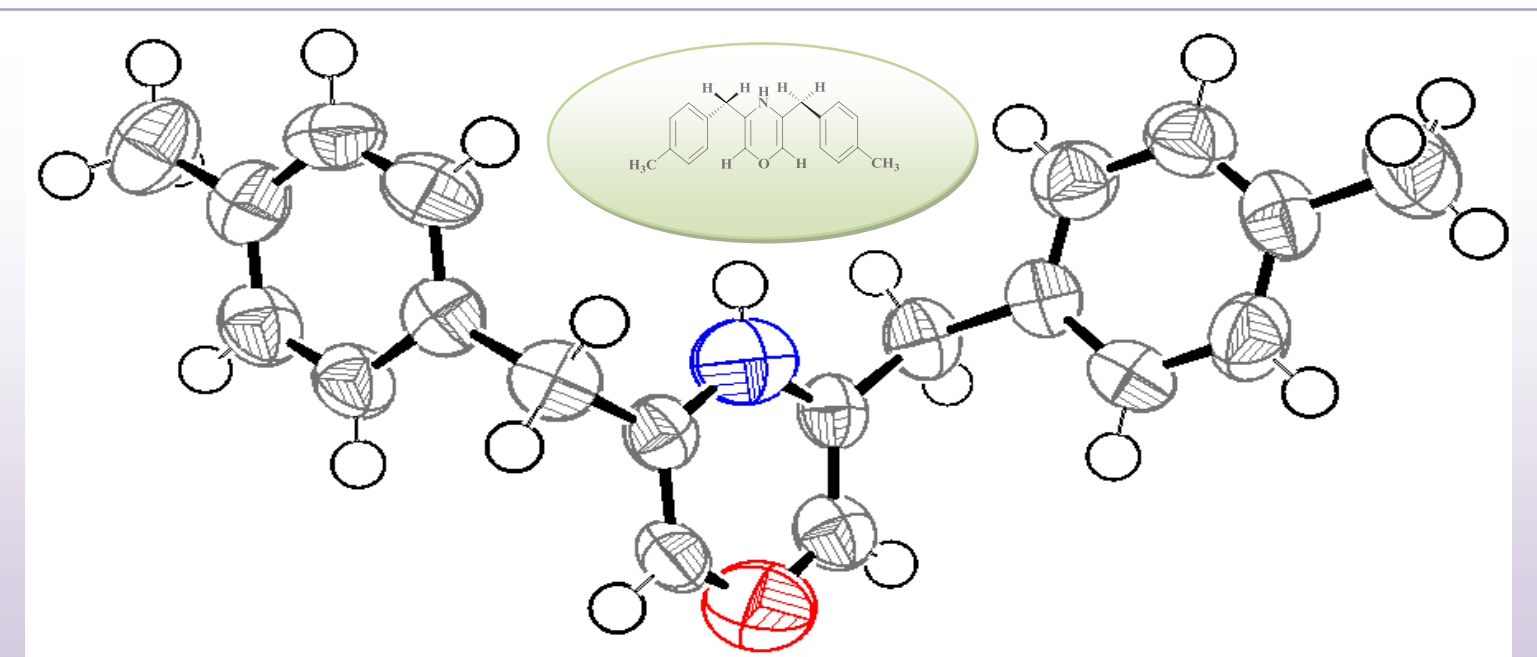
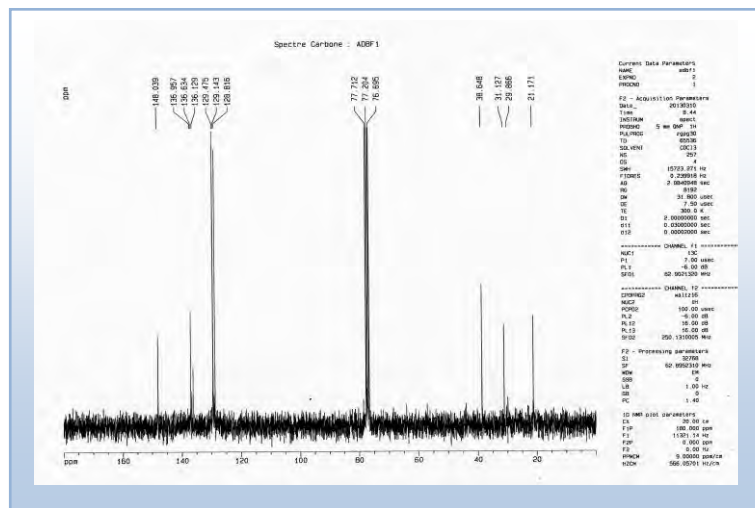
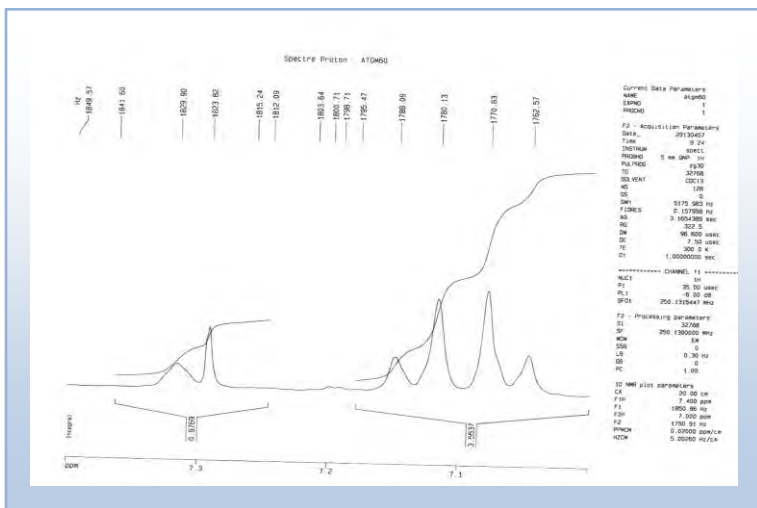
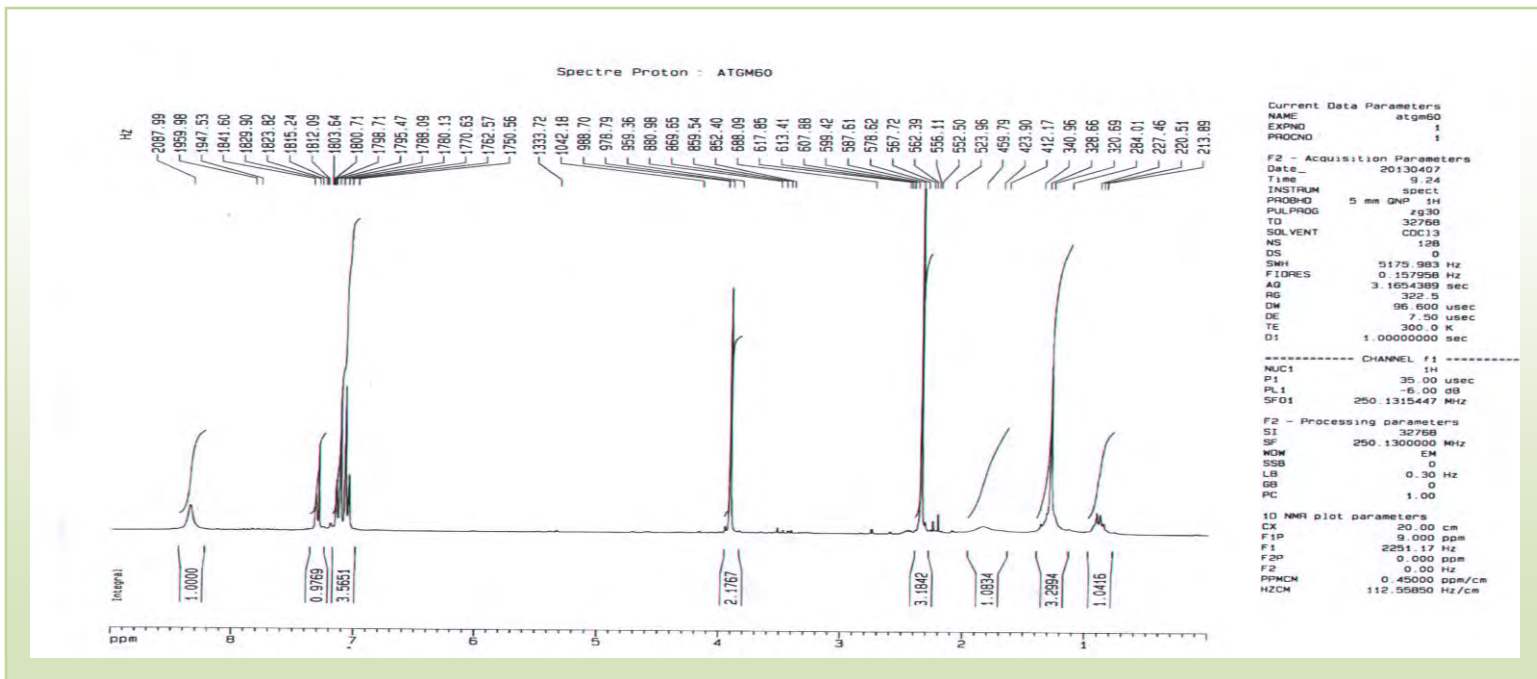
Spectre RMN 1H, RMN 13C, IR du composé -4h-



Spectre RMN 1H, RMN 13C, IR du composé -4i-

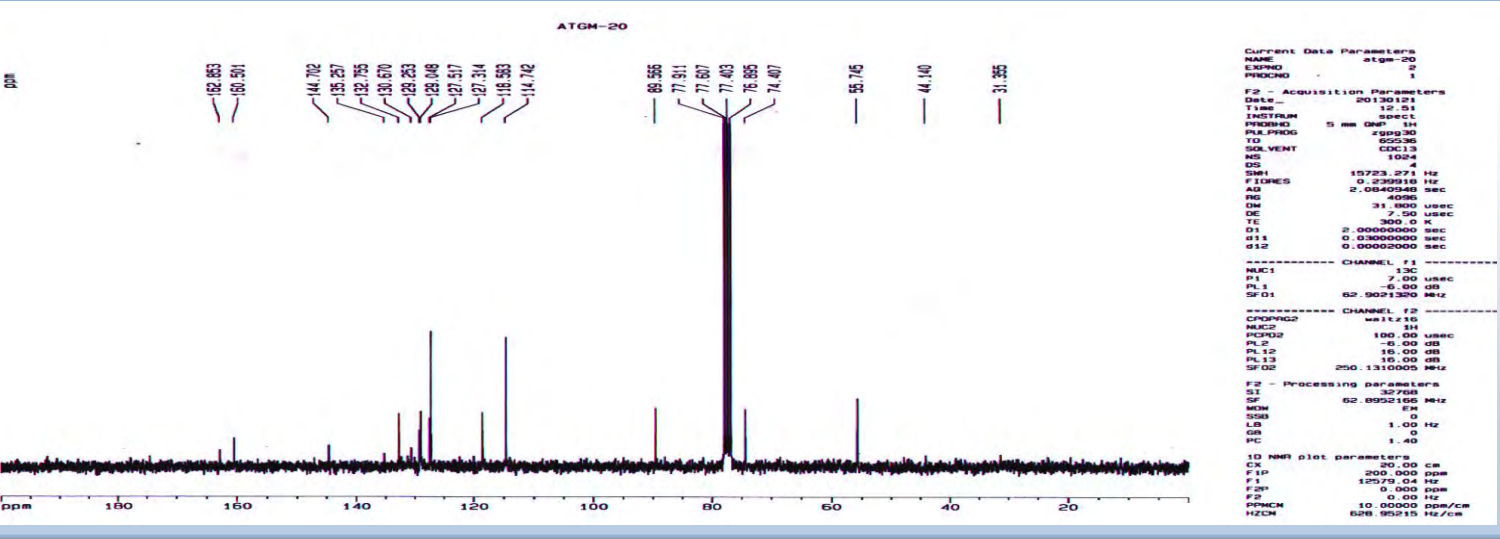
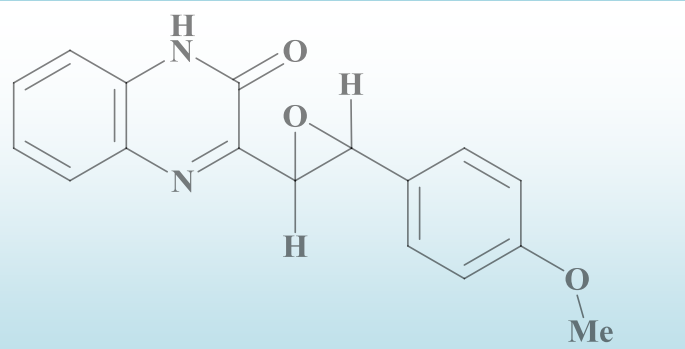
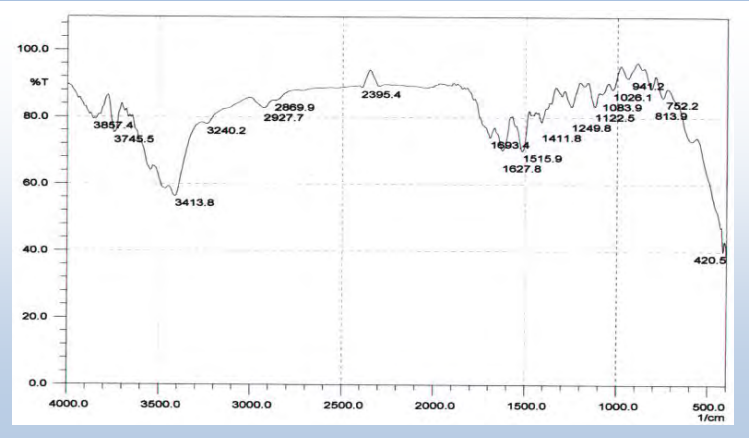
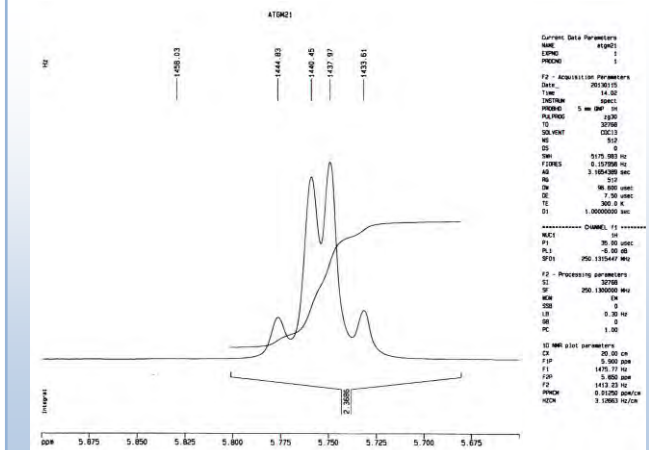
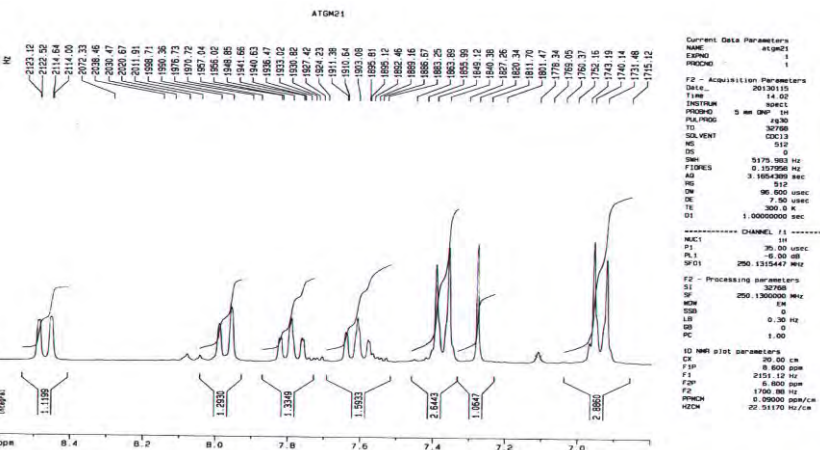
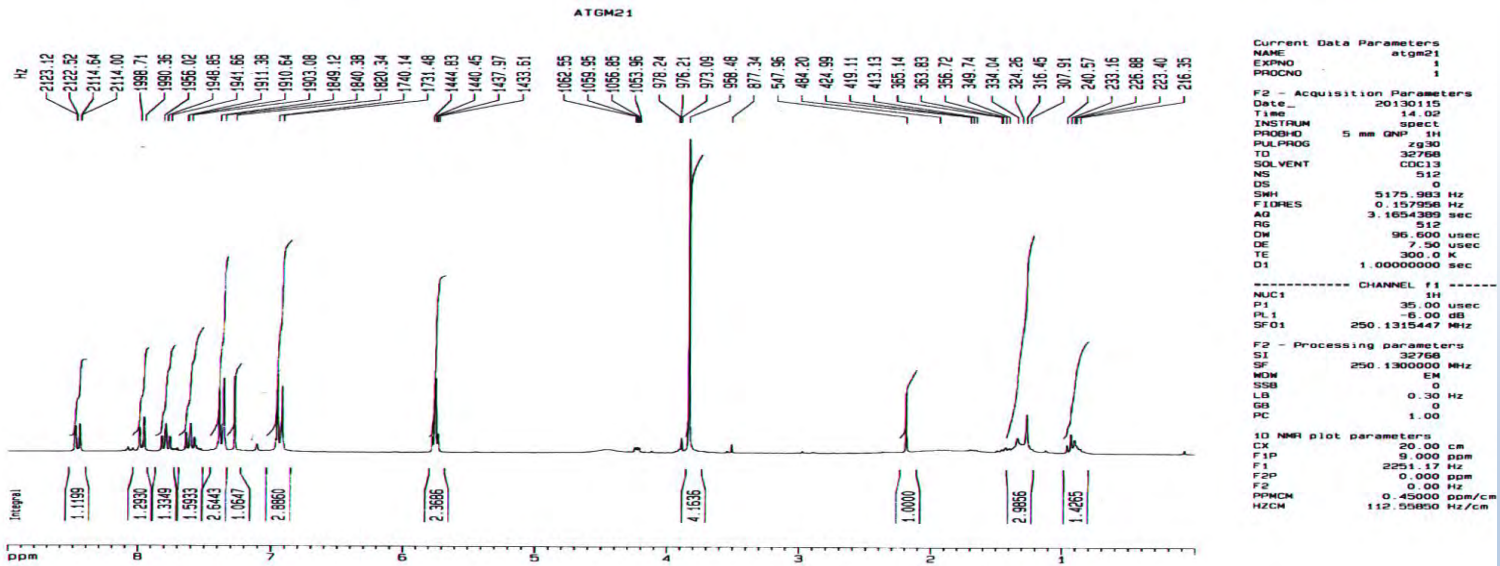


Spectre RMN 1H, RMN 13C, IR du composé -5H-

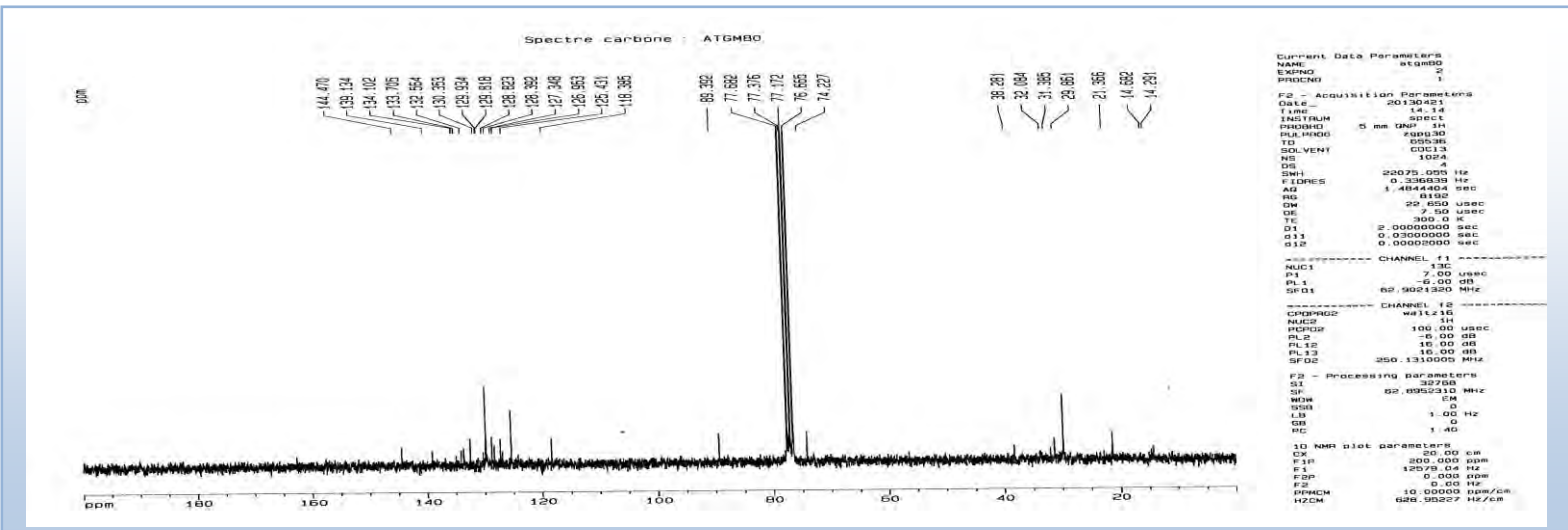
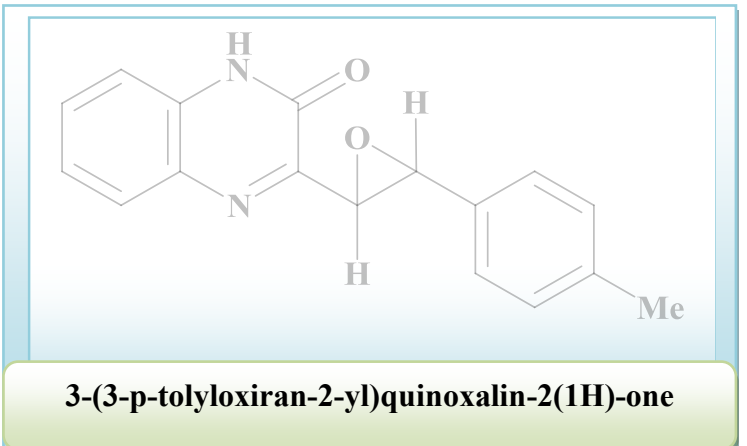
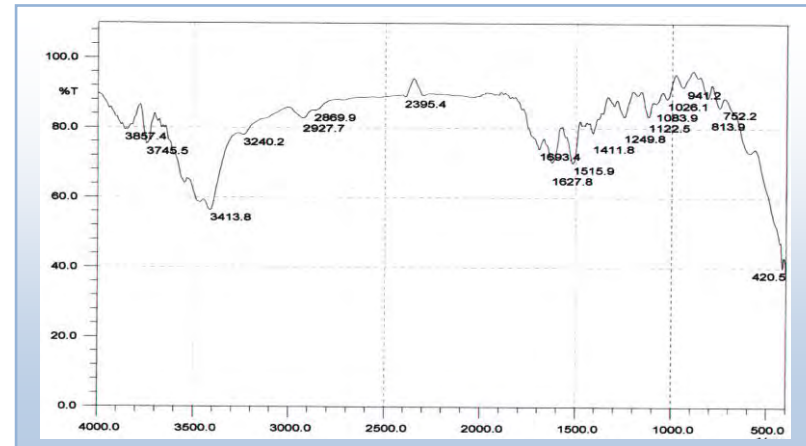
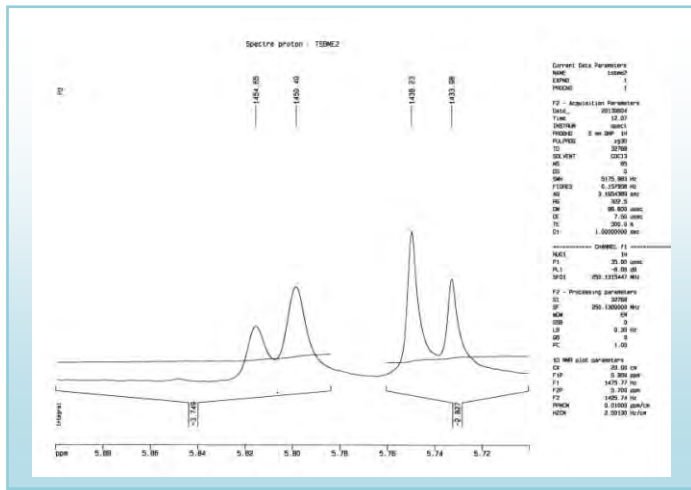
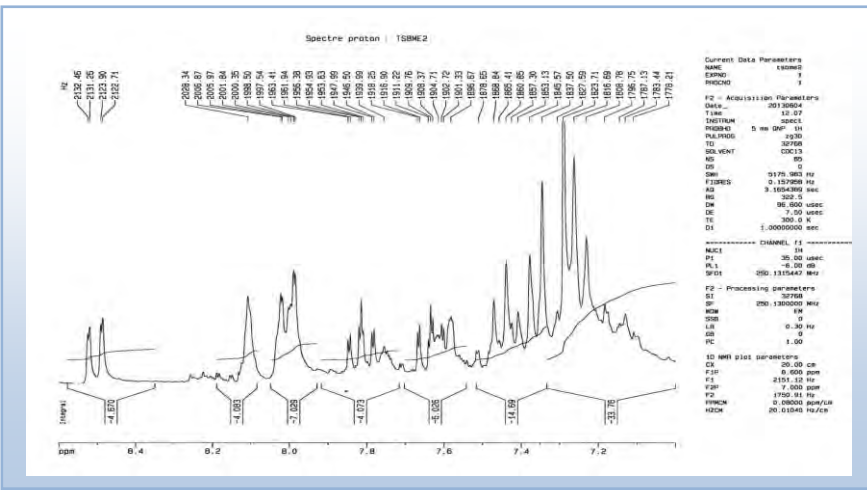
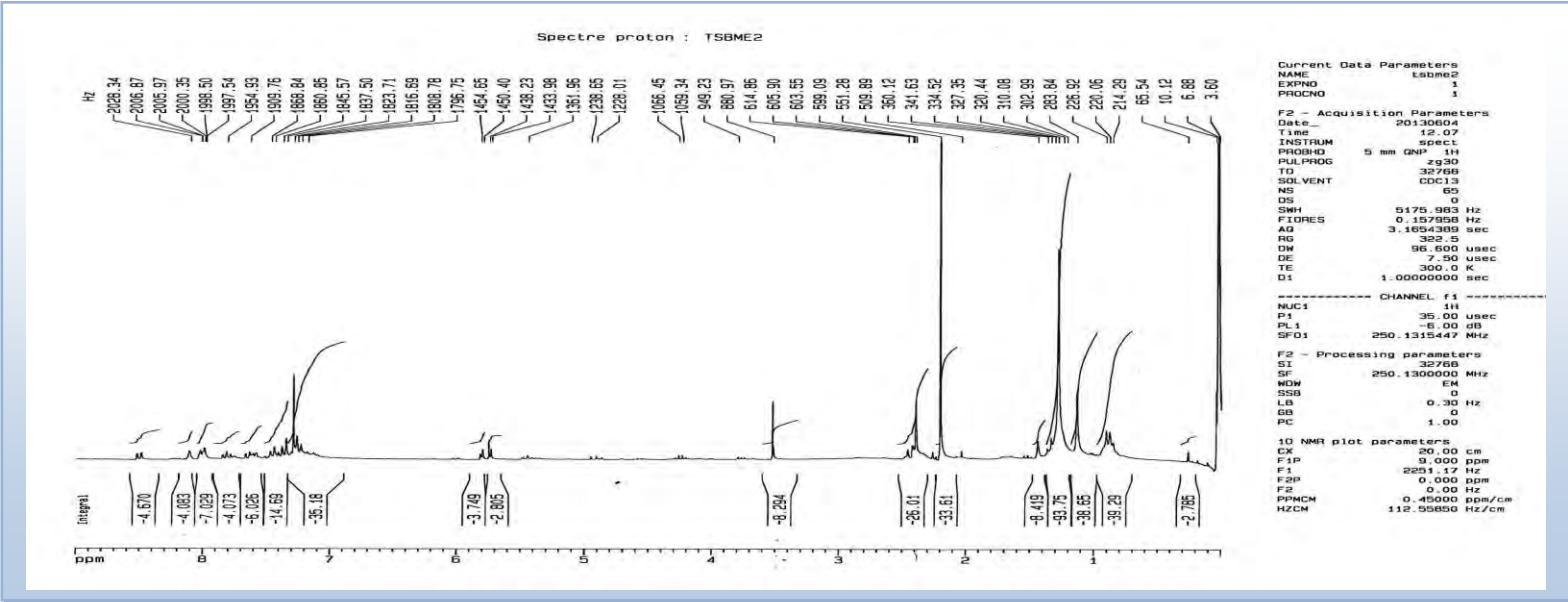


3,5-bis(4-methylbenzyl)-4H-1,4-oxazine

Spectre RMN 1H, RMN 13C, IR du composé -A₁-



Spectre RMN 1H, RMN 13C, IR du composé -A2-



الملخص

في الفصل الأول من هذا البحث و الذي يتعلق بالجزء البيولوجرافي قدم في أول الأمر أهمية هذه المركبات من حيث الفعالية البيولوجية واستعمالاتها الصيدلانية ثم تقديم طرق اصطناع المشتقات المختلفة للكينوكزالين. كما يتضمن تحضير المادة الاولية المعتمدة في هذا البحث 3-ميثيل كينوكزالين-2 اون / 3-ميثيل كينوكزالين-2 تيون و 2-ميدرازينو-3-ميثيل كينوكزالين.

وفي الفصل الثاني فقد تم فيه اصطناع بعض المشتقات الكينوكزالينية والتي تسمى الستيريلات الكينوكزالينية باستخدام تفاعل الكاثف بين الديهيدات حلقيه مختارة و المركب الاولي 3-ميثيل كينوكزالين-2 اون بطريقتين مختلفتين الاولي يتم التفاعل فيها في وسط حمضي والثانية في وسط قاعدي. وقد تم اصطناع تسعة مركبات من مشتقات الستيريل كينوكزالين.

وقد قمنا باصطناع المركب: (3,5-bis(4-methylbenzyl)-(4H)-1,4-oxazine):

الذي يعتبر مركب جديد تم التعرف عليه بواسطة الاشعة السينية RX .

بالإضافة الى هذا العمل تم دراسة الفعالية الكيميائية لمشتقات ستيريل كينوكزالين المحضرة اتجاه تفاعل الأوكسدة

(*m*-CPBA)

(*Epoxidation*)

وقد أعطت الدراسة نتائج ايجابية مع مركبين فقط ومردود مقبول وهذا يرجع في الغالب لعدم ثبات مركبات

الايوكسيد وشروط التجربة

(IR, 1H NMR, ^{13}C NMR).

وقد تم تحديد بنية جميع المركبات بواسطة التقنيات الطيفية.

مفاتيح اللفظ.

. كينوكزالين

. كينوكزالينون

. ستيريل

. ايوكسيد

Abstract :

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

In the first chapter, and after having made a large preview on the most meaningful methods for the preparation of quinoxaline derivatives, as well as their roles in the therapeutic domain, we synthesized our raws material :

3-méthyl-2(1H)quinoxalinone, 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinethione and 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline.

In the second chapter we have synthesized styrylquinoxalinique by condensation of ***3-méthyl-2(1H)quinoxalinone*** with selected Aromatic aldehydes by two different methods (in acidic or basic), then we prepared on original product : the ***2,5-bis(4-methyl benzyl)-(4H)-1,4-oxazine*** which was formed by of ***3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone*** and ***p-tolualdehyde***.

In the third part of this chapter, we have prepared epoxides by epoxidation reaction of styrylquinoxaline with peracid (***m-CPBA***).

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

Key words :

- Quinoxaline
- Quinoxalinone
- Styryle
- Epoxide

Résumé :

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

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

Dans le deuxième chapitre, nous avons synthétisé des styrylquinoxaliniques par la condensation de la *3-méthyl-2(1H)quinoxalinone* avec des aldéhydes choisis, par deux méthodes différentes (en milieu acide ou basique). nous avons préparé également un produit original : la *2,5-bis(4-méthylbenzyl)-(4H)-1,4-oxazine* à partir de la *3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone* et le *p-tolualdehyde*,

Dans la troisième partie de ce chapitre, nous avons préparé des époxydes, par réaction d'époxidation des styrylquinoxalines avec le peracide (*m-CPBA*).

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

Mots clés :

- Quinoxaline
- Quinoxalinone
- Styryle
- Epoxide