

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

**UNIVERSITÉ MENTOURI-CONSTANTINE**  
**FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES**  
**DÉPARTEMENT DE CHIMIE**

**MÉMOIRE**

*N° d'ordre.....*  
*Série.....*

**PRÉSENTÉ POUR OBTENIR LE DIPLÔME DE MAGISTER**

**EN CHIMIE ORGANIQUE**

**OPTION :**

**SYNTHÈSE ORGANIQUE**

**Intitulé :**

---

**LA SYNTHÈSE DE NOUVEAUX DERIVES DE 3 MÉTHYLE 2  
SUBSTITUE QUINOXALINE - ÉTUDE DE LA CONDENSATION DE  
CES DERIVES AVEC LES CARBONYLES.**

---

**Samia. BAATOUCHE**

*Devant le jury :*

<b>Président</b>	<b>A. BELATAR</b>	<b>Prof</b>	<b>Univ. Mentouri</b>	<b>Constantine</b>
<b>Rapporteur</b>	<b>A. TENIOU</b>	<b>Prof</b>	<b>Univ. Mentouri</b>	<b>Constantine</b>
<b>Examineur</b>	<b>D. TEBBANI</b>	<b>M.C</b>	<b>Univ. Mentouri</b>	<b>Constantine</b>
<b>Examineur</b>	<b>M. MOUKHTARI</b>	<b>M.C</b>	<b>Univ. Mentouri</b>	<b>Constantine</b>

*Soutenu le 17/05/2008*

*« Ce sont rarement les réponses qui apportent la vérité, mais  
l'enchaînement des questions. »*

*D. Pennac (La Fée Carabine)*

*À la mémoire de mon père.*

*Au sacrifices de ma mère et de ma grande sœur*

*À ma famille, et à tous ceux qui me sont chers.*

## *Avant propos*

Les travaux décrits dans ce manuscrit ont été effectués au sein du Laboratoire de Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique du département de chimie de la faculté des sciences Exactes de l'université Mentouri-Constantine, sous la direction de monsieur le professeur **A. Teniou**.

Que ce mémoire soit l'occasion de lui exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir accueillie au sein de son équipe et pour toute la confiance qu'il m'a accordée tout le long de ce parcours.

Je tiens aussi à adresser tous mes remerciements à Monsieur le professeur **A. Balatar** professeur à l'université Mentouri-Constantine, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ce travail.

Mes vifs remerciements sont également adressés à Monsieur **D. Tabbani** maître de conférence à l'université Mentouri-Constantine et à Monsieur **M. Moukhtari** maître de conférence à l'université Mentouri-Constantine pour avoir accepté de juger ce travail.

Un grand merci à Narimène, Mouna pour leur sagesse, et d'avoir consacré du temps à la correction de ce manuscrit.

J'adresse mes plus sincères remerciements à Assia, et Nadjwa pour leur aide dans l'interprétation des spectres RMN et sur toute leur gentillesse au cours de ma présence dans le laboratoire.

Je remercie profondément El-hani pour son aide, et tous les membres de ma promotion: Linda, Souad, Lamia, Amel, Mamita, Nassira, Leila, Wissaf, Saida, un grand remerciement à mes chers collègues de laboratoire: Hayet, Ibtissem, Ahlem, Zahra, Mounira, Massika, pour leur contribution, leur gentillesse et leur soutien au cours de la réalisation de ce travail.

*Merci à tous*

## *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  $^1\text{H}$ , 62.9 MHz pour le  $^{13}\text{C}$ ) du département de Chimie de l'université Mentouri-Constantine.

Les déplacements chimiques  $\delta$  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  $\text{CDCl}_3$ . Les constantes de couplage ( $J$ ) sont exprimées en Hertz (Hz) ; pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées :

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

### **Spectrométrie Infra Rouge :**

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

### **Point de fusion :**

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

### **Chromatographie :**

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

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

### **Les solvants et réactifs utilisés :**

La plupart des solvants sont distillés avant utilisation.

- L'oxychlorure de phosphore ( $\text{POCl}_3$ ) est distillé sur le pentoxyde de phosphore ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ).
- L'éthanol est distillé sur du magnésium en tournures, en présence d'iode.
- La pipéridine et la pyridine sont purifiés par distillation sous vide.
- Les réactifs commerciaux sont utilisés dans la majorité des cas sans purification préalable.

## *Abréviations utilisées*

<b>Ar</b>	Aryl
<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince
<b>Coll</b>	Collaborateurs
<b>°C</b>	Degré Celsius
<b><sup>13</sup>C</b>	Carbone 13
<b>δ</b>	Déplacement chimique
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b><sup>1</sup>H</b>	Proton
<b>Hz</b>	Hertz
<b>h</b>	Heure
<b>IR</b>	Infra-Rouge
<b>J</b>	Constante de couplage RMN
<b>Δ</b>	Chauffage
<b>Me</b>	Méthyle
<b>Mw</b>	Microonde
<b>Min</b>	Minute
<b>mbar</b>	Millibar
<b>POCl<sub>3</sub></b>	Oxychlorure de phosphore
<b>ppm</b>	partie par million
<b>ph</b>	Phényle
<b>P<sub>2</sub>O<sub>5</sub></b>	Pentoxyde de phosphore
<b>P<sub>2</sub>S<sub>5</sub></b>	Pentasulfide de phosphore
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>Rf</b>	Facteur de retardement
<b>ref</b>	Reflux
<b>RMN</b>	Résonance Magnétique Nucléaire
<b>T.amb</b>	Température ambiante
<b>T.fus</b>	Température de fusion
<b>TMS</b>	Tétraméthylsilane
<b>pip</b>	Pipéridine

## Sommaire

Introduction générale.....	1
Référence bibliographique.....	3

### **Chapitre I. "Synthèse des dérivés de la quinoxalinone "**

Introduction.....	4
I-1- Intérêt biologique.....	5
I-2-Méthodes de synthèse des dérivés de la quinoxalinone.....	9
I-3-Résultats et discussions.....	12
I-4- Conclusion.....	20
Partie expérimentale.....	21
Bibliographie.....	28

### **Chapitre II. Etude de la condensation des dérivés de 3-methyl-2-substituéquinoxaline avec des carbonyles "synthèse des styryles de quinoxaline"**

Introduction.....	30
<b>II -1-</b> Intérêt biologique.....	31
A)-Intérêt biologique des styryles .....	31
B)-Intérêt biologique des hydrazones .....	34
C)-Intérêt biologique des 1,2,4-triazines .....	36
<b>II-2-</b> Méthodes de synthèse.....	39
A)-Méthodes de synthèse des styryles .....	39
B)-Méthodes de synthèse des hydrazones .....	42
C)-Méthodes de synthèse des 1,2,4-triazines.....	45
<b>II-3-</b> Résultats et discussion.....	47
<b>II-4-</b> Conclusion.....	58
Partie expérimentale .....	59
Bibliographie.....	65
Conclusion Générale .....	69
Annexes	



# *Introduction Générale*

## *Introduction Générale*

Les hétérocycles azotés sont très utilisés dans les composés naturels. Ils jouent un rôle très important dans les métabolismes cellulaires.

Parmi les différentes classes de ces composés, la quinoxaline et ses dérivés jouent un rôle intéressant comme squelette de base pour la synthèse de beaucoup d'autres produits pharmacologiquement et biologiquement actifs on les trouve comme: insecticides, herbicides, antifongiques,<sup>1</sup> antibactériens, antiviraux, anticancéreux.<sup>2,3</sup>

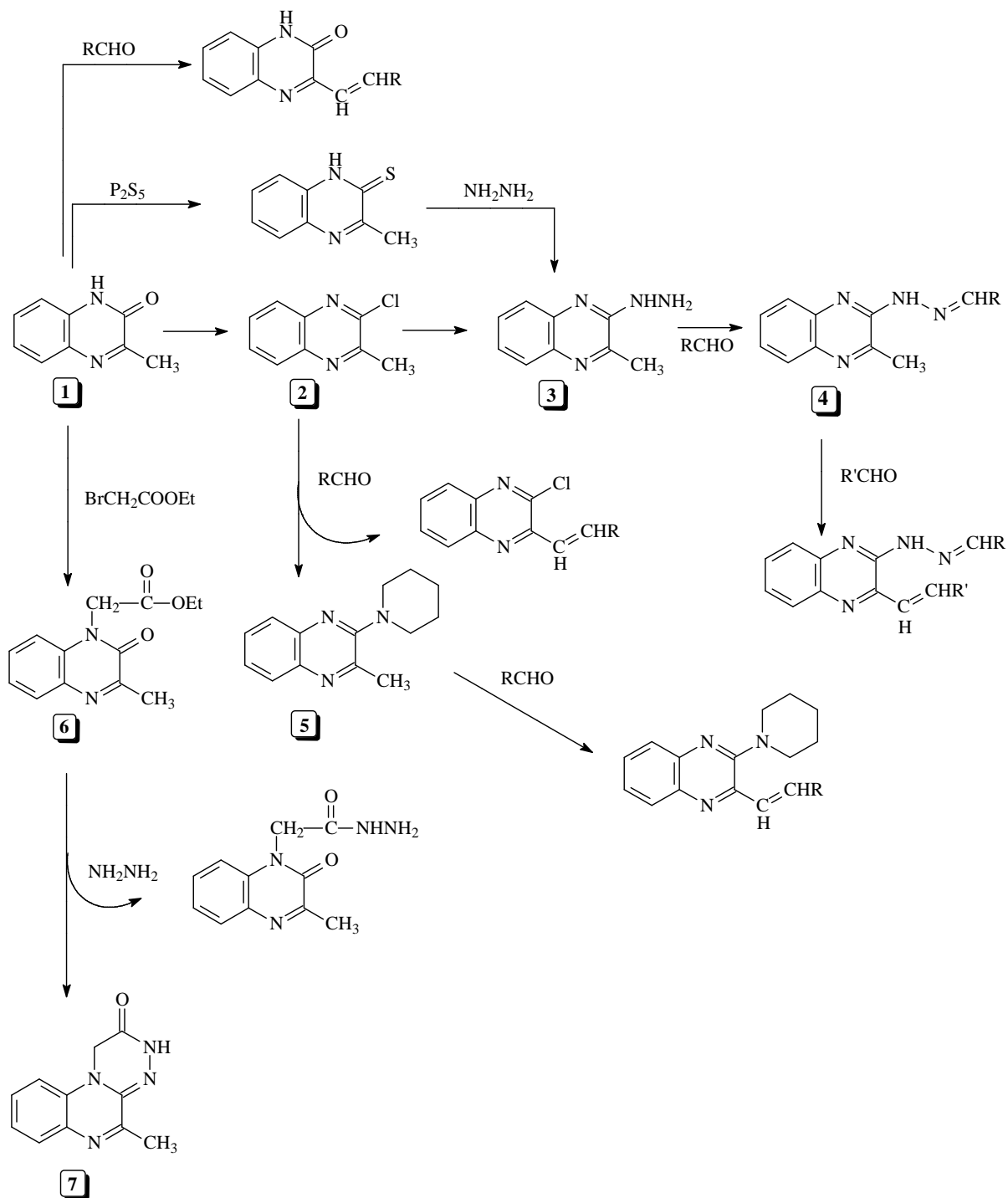
Ce sont des unités structurales indispensables pour les pharmaciens et les biochimistes. Ils ont été utilisés depuis longtemps et leur utilisation s'est poursuivie jusqu'à nos jours. Ils sont bien connus et bien utilisés dans l'industrie pharmaceutique-où le noyau quinoxaline est une partie de plusieurs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

Le présent travail entre dans le cadre de la continuité des axes de recherche de notre laboratoire, pour obtenir des molécules d'intérêt biologique.

L'objectif que nous nous avons fixé était d'accéder par des méthodes de synthèse simple, efficace et peu coûteuse à des composés hétérocycliques de structure quinoxalique ainsi que l'étude de leurs caractéristiques structurales.

Donc la stratégie de ce travail sera consacrée à la synthèse de quelques dérivés de "3-méthyl-2(1*H*)-quinoxalinone".

Suivie de l'étude de la condensation de ces composés avec les carbonyles, pour synthétiser des nouveaux styryles de quinoxaline selon le schéma réactionnel suivant :

*"Schéma réactionnel générale"*

**" Référence bibliographique "**

- 1). S. Raw, C. Wilfred, R. Taylor, *J. K. Org, Biomol. Chem*, **2004**, 2, 788.
- 2). G. Cheeseman, R. Cookson, in: A. Weissberger, E.C. Taylor, *The Chemisty of Heterocyclic Compounds*, 35, John Wiley and Sons, New York, **1979**, 1.
- 3). A. Porter, in: A. Katrizky, C. Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 3, Pergamon Press, New York, **1984**,195.
- 4). A. Dell, D. William, H. Morris, G. Smith, J. Feeney, G. Roberts, *J. Am. Chem. Soc*, **1975**, 97, 2497.
- 5). C. Bailly, S. Echepare, F Gago, M. Waring, *J. Anti- Cancer Drug Des*, **1999**, 15, 291.
- 6). A. Dell, D. William, H. Morris, G. Smith, J. Feeney, G. Roberts, *J. Am. Chem. Soc*, **1975**, 97, 2497.

# *Chapitre I*

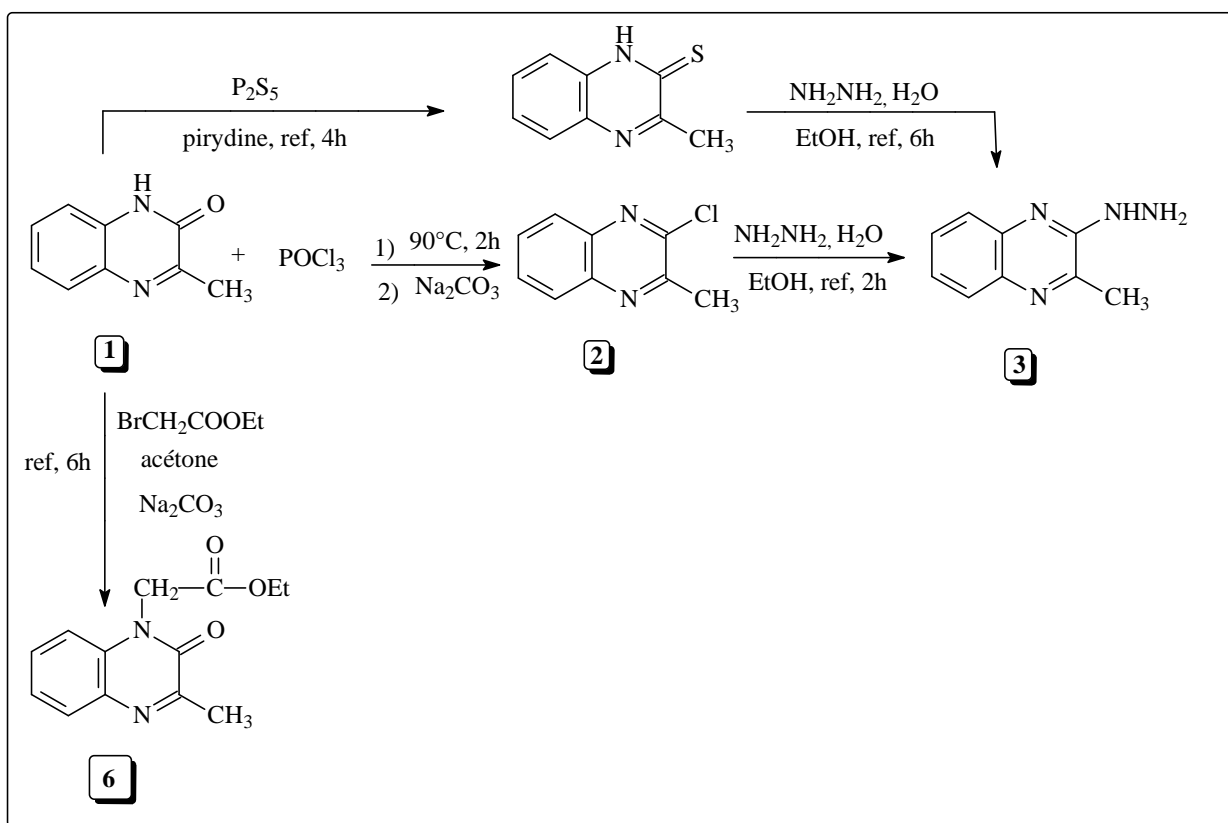
*"Synthèse des dérivés de la quinoxaline"*

## Introduction

Les structures chimiques contenant le noyau quinoxalique attirent l'attention des chimistes de puis longtemps. Cette classe de produits hétérocycliques possède beaucoup d'intérêt biologique. Ils sont bien connus et utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Ils sont utilisé comme antibactériens, agents anti-inflammatoires, des antitumoraux et d'autres.

Dans ce chapitre, nous citerons quelques dérivés de quinoxaline ayant une activité contre divers maladies, et quelques méthodes de synthèses des dérivés de la quinoxalinone, en suite nous présenterons les résultats discutés et commentés du travail réalisé dans le laboratoire avec l'identification spectrométrique de nos produits.

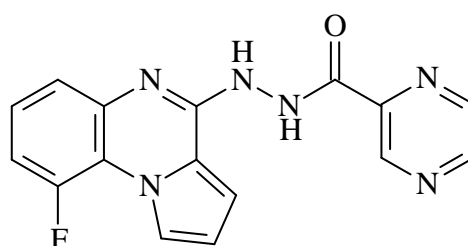
Le schéma réactionnel suivant montre le travail réalisé dans ce chapitre:



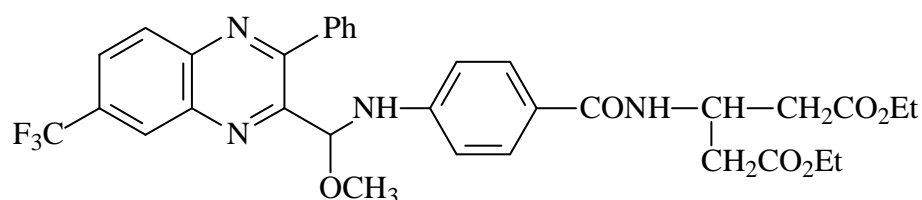
**I-1)-Intérêt biologique :**

Les dérivés de quinoxaline ont une grande importance dans le domaine pharmacologique et biologique. En effet, le noyau quinoxaline est présent dans la structure de nombreux composés naturels et synthétiques. Parmi ces dérivés on peut citer :

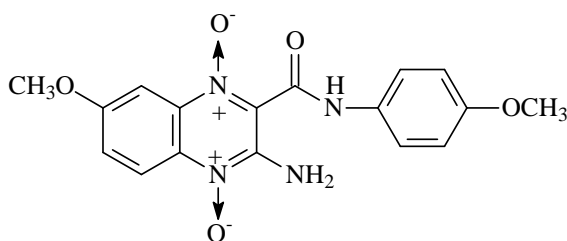
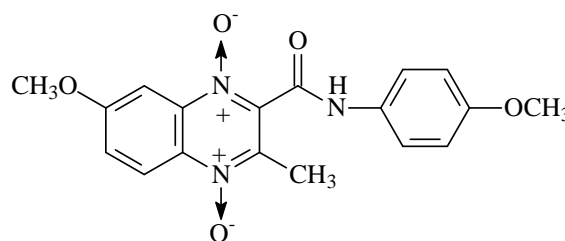
Le "SC144" est un composé prototype de dérivés de quinoxalinhydrazide, qui a montré une efficacité considérable dans des tests "in vivo" sur les souris comme modèle de cellule du cancer de la poitrine.<sup>1</sup>

**SC144**

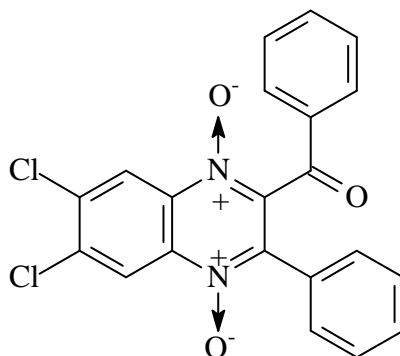
Plusieurs dérivés de quinoxaline ont montré une grande efficacité contre différentes tumeurs telles que le composé **1**,<sup>2</sup> qui lutte la leucémie.

**1**

Des dérivés de la 1,4-di-*N*-oxydequinoxaline ont une activité anticancéreuse très intéressantes.<sup>3</sup> les composés **2**, **3** sont des agents antitumoraux très fort (cancer du foie).<sup>4</sup>

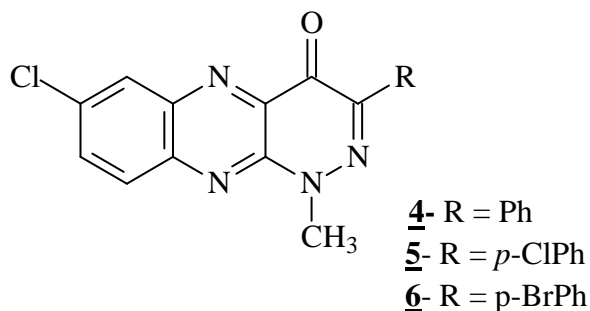
**2****3**

Le "DCQ" a une valeur potentielle comme un agent chimiotérapeutique dans les maladies LTA (la leucémie T-Cellulaire adulte).<sup>5</sup>

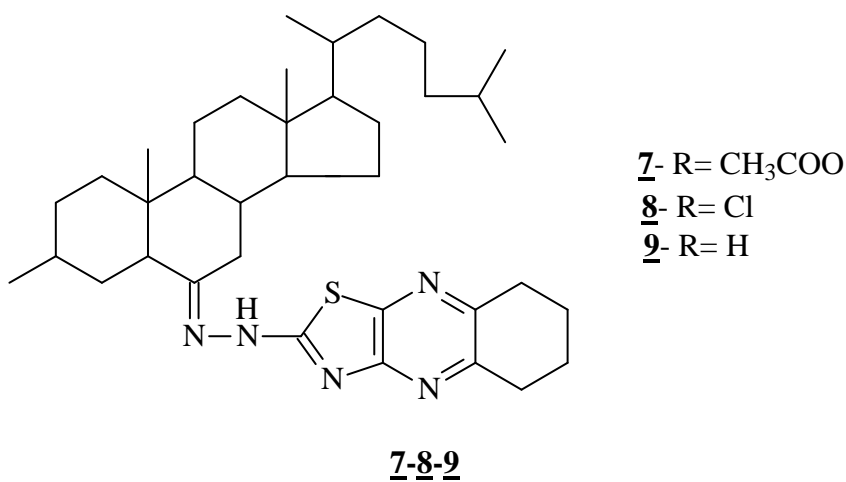


**DCQ**

Une série de pyridazino[3,4-*b*]quinoxaline **4-5-6** a une activité antibactérienne utilisée contre *Bacille Subtili*.<sup>6</sup>



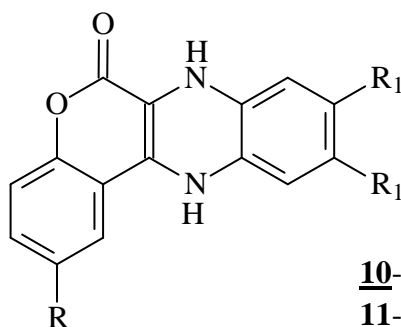
La condensation de thiazoloquinoxalines avec des structures stéréoïdique donne des molécules telles que **7-8-9** qui possèdent une activité antibactérienne très intéressante contre *Escherichia coli*.<sup>7</sup>





L'étude de la littérature révèle que le quinoxaline qui possède de la coumarine ont une activité antibactérienne très intéressante.<sup>8</sup>

Parmi ces produits, une nouvelle série de 2,9,10-trisubstitué-6-oxo-7,12-dihydrochromeno(2,3-b)quinoxalines **10-11-12-13** a été une activité antibactérienne contre les bactéries (*staphylococcus aureus*, *bacillus*, *escherichira coli*, *pseudomononas aeruginosa* ), et antifongique contre les fungus (*aspergillus flavus*, *fusarium oxysporum* ).<sup>9</sup>



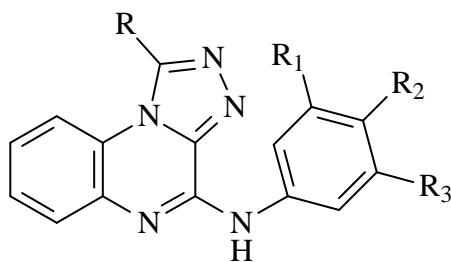
**10**- R = OCH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>

**11**- R = NO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>

**12**- R = NO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = H

**13**- R = Br, R<sub>1</sub> = H

Des anilino-triazolo[3,4-b]quinoxalines **14-15-16** ont été utilisés pour l'activité anti-HIV-1.<sup>10</sup>



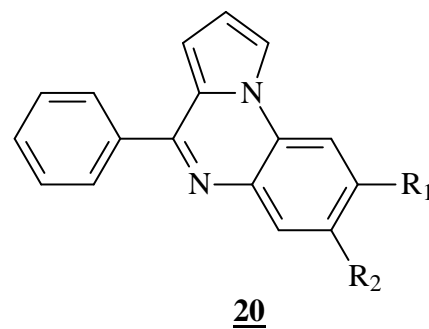
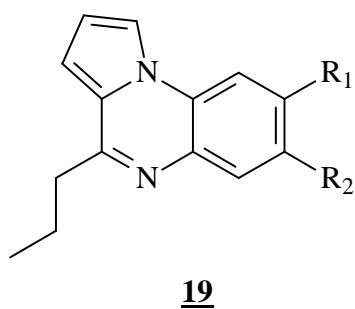
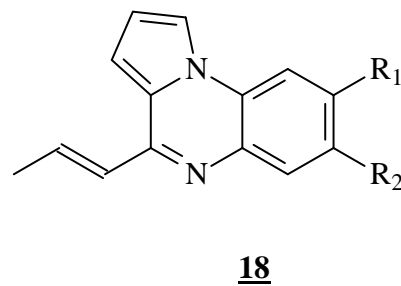
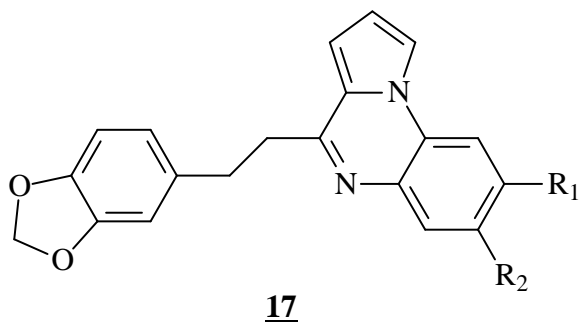
**14**- R = H, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>

**15**- R = H, R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>

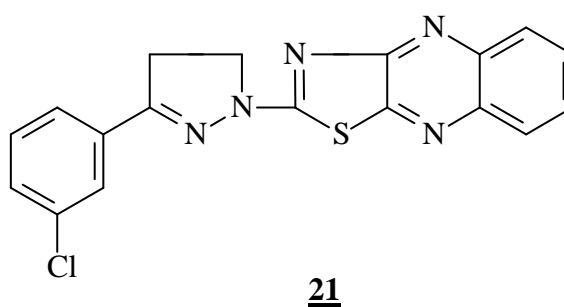
**16**- R = CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>

#### Anilino-triazolo [4,3-b]quinoxalines

Une nouvelle série originale de dérivés de 4-substitué pyrrolo[1,2-a]quinoxaline **17-18-19-20** ont été synthétisé, et ont montré une activité antiparasitaire "in vitro" sur *Leishmania amazonensis* et *Leishmania infantum* tensions. En outre, ces résultats préliminaires suggèrent que ces dérivés pourraient être développés comme drogues antileishmanial potentielles .<sup>11</sup>



Le composé **21** à une activité anti-amibienne très intéressante.<sup>12</sup>



**I-2)-Méthodes de Synthèse des dérivés de la quinoxalinone :**

La réaction de Hinsberg.<sup>13</sup> est la réaction la plus utilisée pour la préparation du noyau quinoxalinone, c'est une réaction de condensation entre l'*o*-phénylènediamine et les acides  $\alpha$ -cétocarboxylique ou ses esters. Plusieurs quinoxalinones sont préparés par ce processus <sup>14</sup> (schéma 1).

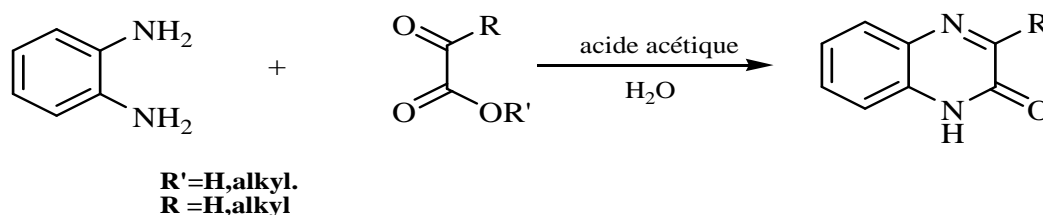


Schéma-1-

La condensation d'un  $\alpha$ -halo ester avec l'*o*-phénylènediamine conduit au dérivé 1,4-dihydroquinoxalinone, que sa déshydrogénation par action de  $H_2O_2$ , mène au dérivé quinoxaline-2(1*H*)-one (schéma 2).<sup>15</sup>

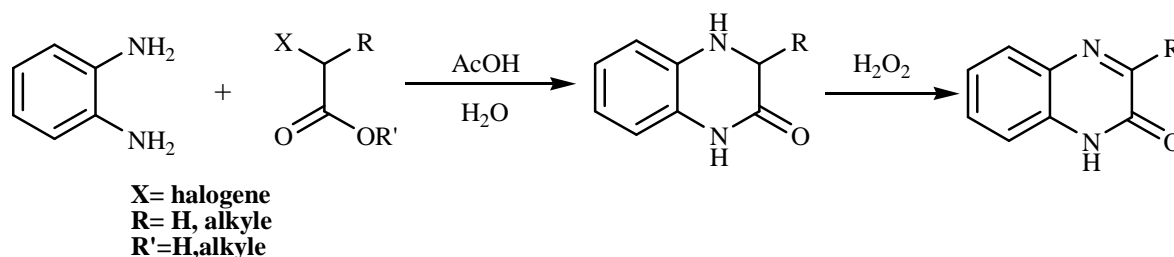


Schéma-2-

La condensation de l'acide glyoxalique ou le pyruvate de méthyle avec des différents dérivés de l'*o*-phénylènediamine donne les dérivés de 3-alkyl-2(1*H*)-quinoxalinone, différemment substitués en position 6 (schéma 3).<sup>16</sup>

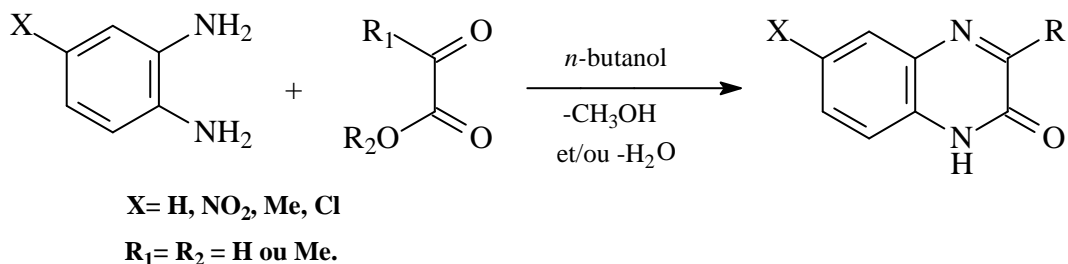


schéma-3-

La condensation de l'*o*-nitroaniline et l'acide cyanoacétique en présence de carbonate de sodium donne accès aux composés intermédiaire (2-cyano-*N*-(2-nitrophényle) acétamide) qui en présence de base, donne le *N*-oxidequinoxaline (schéma 4).<sup>17</sup>

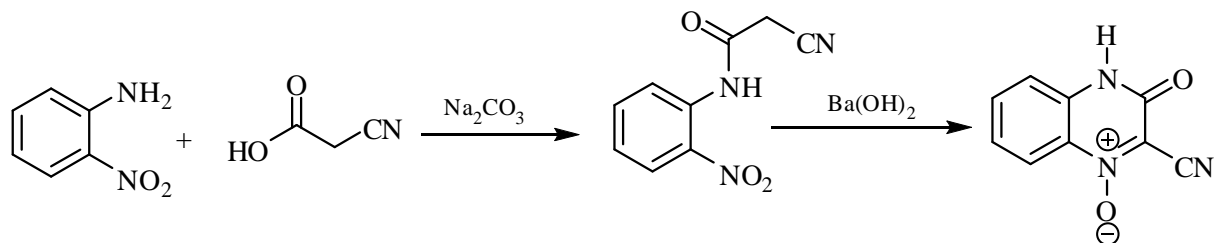


Schéma-4-

En milieu acide, la réaction de L'*o*-phénylènediamine avec la pyrimidine conduit d'après Kurawawa et ses Coll.<sup>18</sup> à la formation d'une carboxamidequinoxalinone avec plus de 50% de rendement<sup>14</sup> (schéma 5).

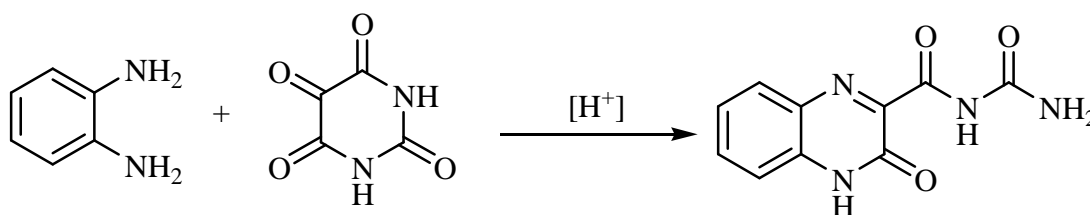


Schéma-5-

L'addition des alcynes avec les dérivés d'*o*-phénylènediamine est une des synthèses les plus courantes et aussi très intéressantes pour la préparation des différents quinoxalinones (schéma 6).<sup>19</sup>

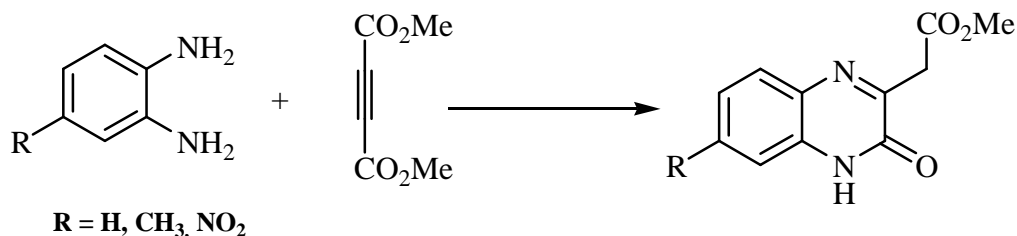


Schéma-6-

Shu-Kun Lin et ces Coll.<sup>20</sup> ont synthétisé des quinoxalin-2,3-diones par condensation des dérivés de l'*o*-phénylènediamine et l'oxalate d'alkyle (schéma 7).

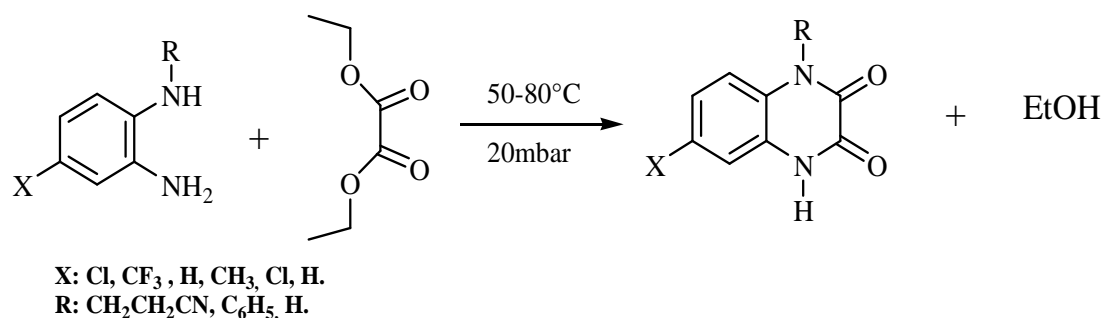


Schéma-7-

Harjyoti Thakuria et ces Coll.<sup>21</sup> ont utilisé les dérivés de l'*o*-phénylènediamine et l'acide oxalique dihydraté sous forme de poudre à température ambiante, pour préparer les dérivés de 1,4-dihydro-quinoxalin-2,3-dione (schéma 8).

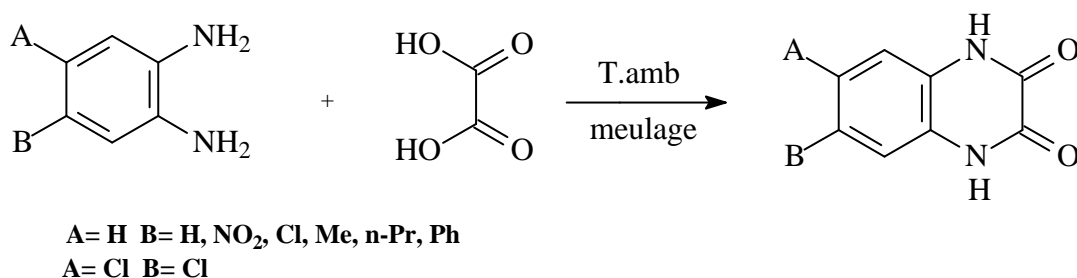


Schéma- 8-

Les nouvelles méthodes de synthèse des quinoxaline-2,3-diones, mis en évidence l'intérêt expérimentale d'utiliser le four micro-ondes dans la réaction de condensation radicalaire, entre l'*o*-phénylènediamine et l'acide oxalique dihydrate dans l'eau. Grâce à ces méthodes, les rendements réactionnel ont augmenté à 99% (schéma 9).<sup>22</sup>

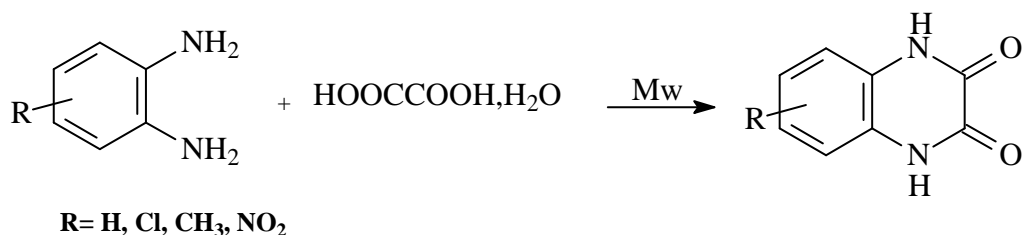


Schéma -9-

### I-3)- Résultats et discussions

Selon la littérature, la synthèse de la quinoxalinone et ses dérivés peuvent être effectués de plusieurs méthodes.

Dans notre cas, la condensation de l'*o*-phénylènediamine et le pyruvate d'éthyle nous a permis d'obtenir notre produit de départ (composé 1) le "3-méthyl-2(1*H*)-quinoxalinone".

A partir de ce dernier, nous avons synthétisé le 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline, pour la préparation des hydrazones de quinoxaline, et l'éthyle 2-(3-méthyl-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)acétate pour préparer des dérivés de 1,2,4-triazines de quinoxaline correspondants.

Tout cela dans le cadre d'étudier la condensation de (composés 1, hydrazones) avec des carbonyles, pour obtenir de nouveaux styles de quinoxaline correspondants.

#### I-3-1)- La synthèse de 3-méthyl-2(1*H*)-quinoxalinone <sup>23</sup>:

Ce produit est obtenu par la condensation de l'*o*-phénylènediamine et le pyruvate d'éthyle, dans l'eau distillée acidifié par l'acide sulfurique à température ambiante, pendant une heure de temps. Le composé 1 obtenu est recristallisé dans l'eau distillée (schéma 10).

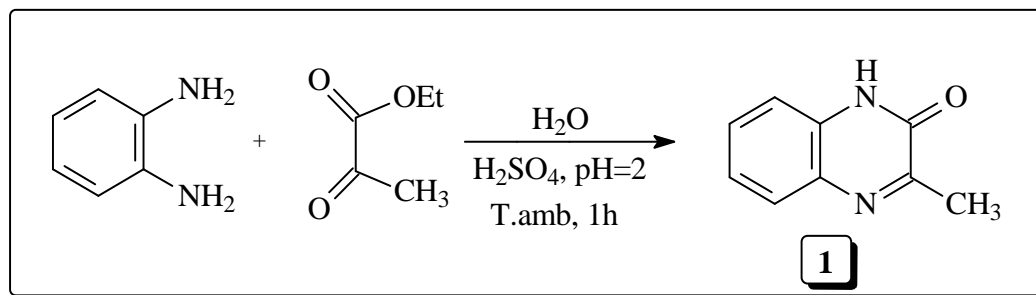


Schéma -10-

**I-3-2)- La synthèse de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline:**

Ce produit (composé 3) a été synthétisé selon deux méthodes différentes, pour la préparation des hydrazones.

Dans la première méthode nous avons premièrement préparé le 2-Chloro-3-méthylquinoxaline (composé 2) sous l'action de l'oxychlorure de phosphore<sup>24</sup> ( $\text{POCl}_3$ ), sur le composé 1, avec un rendement acceptable (35%), après sa purification sur une colonne chromatographique de gel de silice, utilisant l'hexane/acétate d'éthyle : 7/3 comme éluant.

Puis nous avons fait réagir l'hydrazine hydratée<sup>25</sup> avec le dérivé chloré préparé précédemment dans l'éthanol pendant 2 heures à reflux, pour obtenir le 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline avec du bon rendement (60%) (Schéma 11).

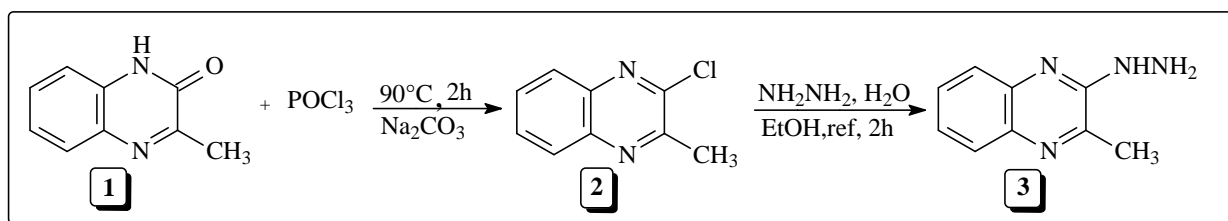


Schéma -11-

Le manque de l'oxychlorure de phosphore dans notre laboratoire nous a obligé à utiliser la méthode de synthèse de O. Moustafa.<sup>26</sup> pour obtenir le 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline passons par la synthèse de 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinethione, à partir de la réaction de substitution de l'oxygène en position 2 dans le composé 1 par le soufre, sous l'action de pentasulfide de phosphore ( $\text{P}_2\text{S}_5$ ), dans la pyridine à reflux pendant quatre heures.

Puis on fait réagir ce dernier avec l'hydrazine hydratée dans l'éthanol à reflux pendant six heures, pour obtenir le composé 3 avec un excellent rendement (91%), sous forme de cristaux oranges, après sa recristallisation dans l'éthanol (schéma 12).

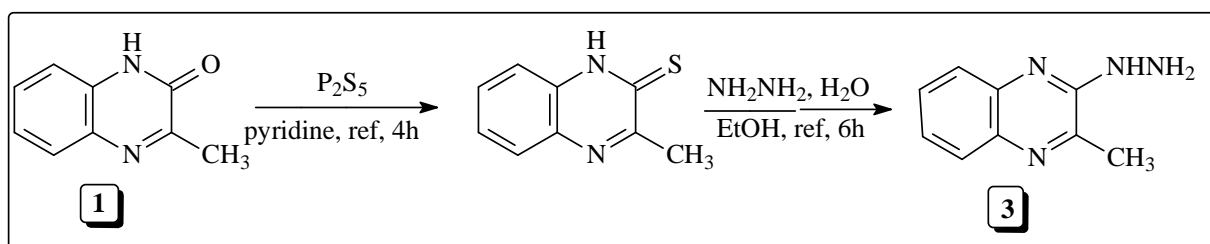


Schéma -12-

**I-3-3)-La synthèse de 1-acétate d'éthyl-3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone <sup>27</sup>:**

On a préparé ce produit par action de bromoacétate d'éthyle sur le composé 1 en présence de carbonate de sodium dans l'acétone pendant 6 heures à reflux. Le composé 6 a été obtenu avec un excellent rendement (95%) (Schéma 13).

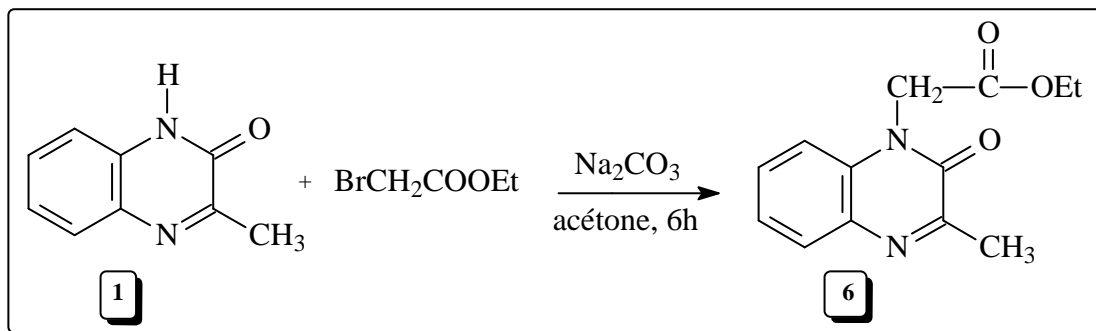


Schéma- 13-

Le tableau A rassemble les caractéristiques physiques et les rendements des produits obtenus :

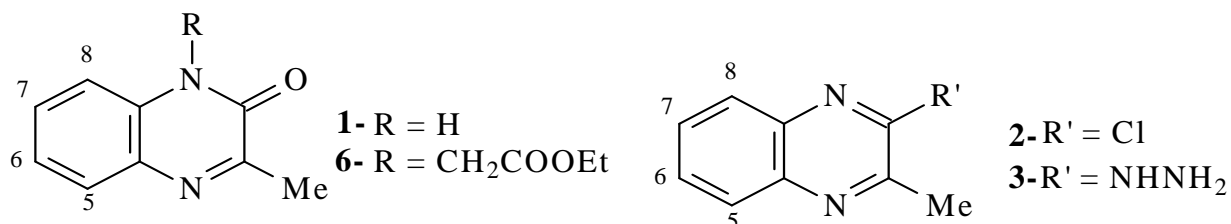
**Tableau A** : Propriétés physiques et rendements des dérivés de la quinoxalinone

Comp.	R <sub>f</sub>	T.fus. (°C)	Rdt. (%)
1	0.15	248	64
2	0.70	78	35
3	0.18	172	60 ou 91
6	0.46	166	95



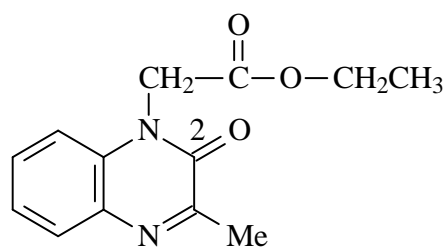
Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ ).

Les tableaux B et C résume tout les résultats de l'RMN  $^1\text{H}$ , et l' RMN  $^{13}\text{C}$  des dérivés de 3-méthyl-2(1*H*)-quinoxalinone.

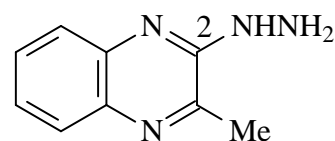


**Tableau B:** RMN  $^1\text{H}$  de dérivés de 3-méthyl-2(1*H*)-quinoxalinone

Com	NH	NH <sub>2</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>5</sub>	N-CH <sub>2</sub>	O-CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Me
<b>1</b>	11.65 large s 1H	-	7.80, d, 1H <sup>3</sup> J=8.2	7.57, td 1H <sup>3</sup> J=7.7 <sup>4</sup> J=1.2	7.39-7.33 m, 2H		-	-	-	2.66 s 3H
<b>2</b>	-	-	8.07-7.97 m, 1H	7.80-7.73, m, 2H		8.07-7.97 m, 1H	-	-	-	2.86 s 3H
<b>3</b>	6.26 large s 1H	4.27 large s 2H	7.88, d 1H <sup>3</sup> J=8.1	7.58, td 1H <sup>3</sup> J=7.1 <sup>4</sup> J=1.1	7.54, td 1H <sup>3</sup> J=7.4 <sup>4</sup> J=0.8	7.76, d, 1H <sup>3</sup> J=8.1	-	-	-	2.54 s 3H
<b>6</b>	-	-	7.04, d 1H <sup>3</sup> J=8.3	7.47, td 1H <sup>3</sup> J=8.3 <sup>4</sup> J=1.4	7.31,td 1H <sup>3</sup> J= 8.1 <sup>4</sup> J=1.1	7.80, dd 1H <sup>3</sup> J=7.9 <sup>4</sup> J= 1.2	5.00 s 2H	4.23, q 2H	1.26, t 3H	2.59 s 3H



6



3

**Tableau C** : RMN  $^{13}\text{C}$  des dérivés de 3-méthyl-2(1*H*)-quinoxalinone

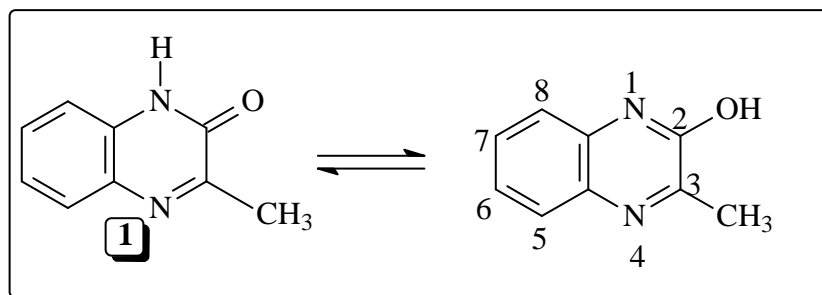
Comp.	C <sub>2</sub>	C=O	C <sub>aroma.</sub>	R			Me
				N- <u>CH</u> <sub>2</sub>	O- <u>CH</u> <sub>2</sub>	<u>CH</u> <sub>3</sub>	
3	152.1	-	144.4-125.0	-	-	-	20.5
6	158.0	167.0	154.6-113.0	62.0	43.4	14.0	21.4

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

### Composé 1 : 3-méthyl-2(1*H*)-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  $1666\text{ cm}^{-1}$  et le  $\nu_{\text{C-N}}$  à  $1612\text{ cm}^{-1}$  avec la bande de fréquence  $\nu_{\text{N-H}}$  à  $3421\text{ cm}^{-1}$  sous forme d'une bande large qui explique aussi la présence de la fonction hydroxyle  $\nu_{\text{OH}}$ .

La présence de ces deux bandes caractéristiques de la fonction carbonyle et la fonction hydroxyle dans le même spectre s'explique par la tautomérisation de cette molécule.



**RMN  $^1\text{H}$  :**

On enregistre pour le composé 1 dans la zone de champ faible la présence d'un large singulet à 11.65 ppm, correspondant au proton du groupement  $\text{NH}$ . Le proton  $\text{H}_8$  résonne sous forme d'un doublet à 7.80 ppm avec la constante de couplage  $J_{\text{H}_8\text{-H}_7} = 8.2$  Hz, suivie d'un triplet dédoublé à 7.57 ppm correspondant au proton  $\text{H}_7$  avec ( $J_{\text{H}_7\text{-H}_8} = J_{\text{H}_7\text{-H}_6} = 7.7$  Hz, et  $J_{\text{H}_7\text{-H}_5} = 1.2$  Hz), et à 7.36 ppm les deux protons  $\text{H}_6$  et  $\text{H}_5$  sortent entre [7.39-7.33] ppm sous forme d'un multiplet d'intégration 2H. Les trois protons de groupement méthyle résonnent sous forme d'un singulet à 2.66 ppm.

**Composé 2 : 2-chloro-3-methylquinoxaline**

**IR :** Le spectre infra rouge de ce produit confirme la disparition des bandes caractéristiques de la fonction amide du produit 1.

**RMN  $^1\text{H}$   $^{28}$  :**

On remarque la disparition du groupement  $\text{NH}$  et la présence de deux multiplets, l'un entre 8.07 ppm et 7.97 ppm appartenant aux protons  $\text{H}_8$  et  $\text{H}_5$ , l'autre dans l'intervalle [7.80-7.73] ppm correspond aux protons  $\text{H}_7$  et  $\text{H}_6$ .

Le groupement méthyle de ce dérivé résonne sous forme de singulet à 2.86 ppm.

**Composé 3 : 2-hydrazino-3-methylquinoxaline****RMN  $^1\text{H}$  :**

Le spectre de ce produit est caractérisé par deux larges singulets le premier correspondant au proton du groupement  $\text{NH}$  qui apparaît à 6.26 ppm d'intégration 1H, le deuxième correspondant aux protons du groupement  $\text{NH}_2$  qui sortent à 4.27 ppm d'intégration 2H. Les autres protons du noyau quinoxaline apparaissent dans la zone [7.88-7.54] ppm, dans la multiplicité varie comme suite :

Le proton  $\text{H}_8$  apparaît sous forme de doublet (d) à 7.88 ppm ( $J_{\text{H}_8\text{-H}_7} = 8.1$  Hz) suivie par le proton  $\text{H}_5$  à 7.76 ppm qui sort sous forme de doublet (d) avec la constante de couplage ( $J_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 8.1$  Hz).

Deux triplet dédoublé (td) : le premier à 7.58 ppm correspondant au proton  $\text{H}_7$  avec les constantes de couplage ( $J_{\text{H}_7\text{-H}_8} = J_{\text{H}_7\text{-H}_6} = 7.1$  Hz,  $J_{\text{H}_7\text{-H}_5} = 1.1$  Hz), le deuxième à 7.54 ppm correspondant au proton  $\text{H}_6$  avec les constantes de couplage ( $J_{\text{H}_6\text{-H}_5} = J_{\text{H}_6\text{-H}_7} = 7.4$  Hz,  $J_{\text{H}_6\text{-H}_8} = 0.8$  Hz).

Le groupement méthyle de ce dérivé résonne sous forme de singulet à 2.54 ppm.

### RMN $^{13}\text{C}$

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 3 présente dans la zone de champ faible un signal à 152.1 ppm correspond au carbone  $\text{C}_2$  porteur de la fonction hydrazine. Les autres carbones quaternaires apparaissent dans la zone habituelle entre 144.4 et 137.2 ppm. Les carbones hybridés  $\text{sp}^2$  ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ ) résonnent entre 129.1 et 125.0 ppm.

Le carbone primaire hybridé  $\text{sp}^3$  du groupement méthyle apparaît à 20.5 ppm.

### Composé 6 : 1-acétate d'ethyl-3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone

**IR :** Le spectre IR de ce composé montre une forte absorption à 1741 et à 1220  $\text{cm}^{-1}$  correspondant aux bandes caractéristiques de la fonction ester ( $\text{C}=\text{O}$ ) et ( $\text{O}-\text{C}$ ) respectivement, et une bande à 1651  $\text{cm}^{-1}$  signifiant la présence du groupement carbonyle ( $\text{C}=\text{O}$ ) de la fonction amide.

### RMN $^1\text{H}$ :

Le spectre de RMN  $^1\text{H}$  est en accord avec la structure de ce produit. En outre, nous pouvons mentionner la disparition du signal relatif au proton de la fonction amide  $\underline{\text{N}}\text{H}$  dans le composé 1, et l'apparition de trois nouveaux signaux : l'un sous forme d'un singulet d'intégration 2H à 5.00 ppm, correspondant aux protons du groupement méthylène de la fonction amine ( $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), l'autre sous forme d'un quadruplet d'intégration 2H convient aux protons du groupement méthylène de la fonction ester ( $\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ) à 4.23 ppm, couplé avec les protons du méthyle voisin, qui apparaisse à son tour à 1.26 ppm sous forme d'un triplet. Le groupement méthyle de la quinoxaline résonne sous forme de singulet à 2.59 ppm.

On observe aussi les quatre protons de la quinoxaline dans l'intervalle [7.80-7.04] ppm comme suite :

-le proton  $\text{H}_8$  sous forme d'un doublet dédoublé à 7.80 ppm, ( $J_{\text{H}_8-\text{H}_7} = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H}_5-\text{H}_8} = 1.2 \text{ Hz}$ ).

- le proton  $\text{H}_7$  sous forme d'un triplet dédoublé à 7.47 ppm ( $J_{\text{H}_7-\text{H}_8} = J_{\text{H}_7-\text{H}_6} = 8.3 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H}_7-\text{H}_5} = 1.4 \text{ Hz}$ ).

- le proton  $\text{H}_6$  sous forme d'un triplet dédoublé à 7.31 ppm ( $J_{\text{H}_6-\text{H}_5} = J_{\text{H}_6-\text{H}_7} = 8.1 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H}_6-\text{H}_8} = 1.1 \text{ Hz}$ ),

-le proton  $\text{H}_5$  sous forme d'un doublet à 7.04 ppm ( $J_{\text{H}_5-\text{H}_6} = 8.3 \text{ Hz}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$** 

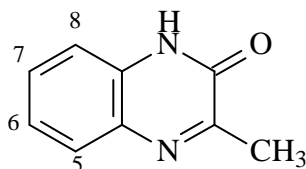
L'analyse spectrale de ce composé, montre l'existence de deux signaux au champ magnétique faible : le premier à 167.0 ppm correspondant au carbone qui porte le groupement carbonyle de la fonction ester, le deuxième à 158.0 ppm correspond au carbone qui porte le groupement carbonyle en position 2 de la fonction amide cyclique. Les autres carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 154.6 et 113.0 ppm. Puis le carbone du groupement méthylène de la fonction amine ( $\text{N-CH}_2$ ) résonne à 62.0 ppm, le carbone du groupement méthylène de la fonction ester ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ) résonne à champ moyen à 43.4 ppm. Les autres signaux à champ fort sont ceux des groupements méthyle l'un à 21.4 ppm correspond au méthyle de la quinoxaline et l'autre à 14.0 ppm appartient au méthyle de la fonction ester.

#### **-4)-Conclusion**

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

*On a préparé dans ce chapitre le « 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone » selon une simple condensation entre l'o-phénylènediamine et le pyruvate d'éthyle, puis nous avons obtenu à partir de ce dernier deux autres dérivés différents. Tout ces produits son identifiés par (IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C).*

# *Partie expérimentale*

**Partie Expérimentale :****Synthèse de 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone<sup>23</sup> :****1**

Dans un bicol de 250 ml équipé d'un réfrigérant, et un barreau magnétique. On met 200 ml d'eau distillée avec quelques gouttes d'acide sulfurique H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> jusqu'à obtention d'une solution de "pH=2". Puis on ajoute 3.75g (34mmol) de l'*o*-phénylènediamine, et avec une seringue on ajoute 3.23 ml (34 mmol) de pyruvate d'éthyle, on laisse ce mélange à température ambiante pendant une heure. On obtient après recristallisation dans l'eau distillée 3g (28 mmol) de cristaux jaune.

**T.f** (°C) : 248.

**Rdt** = 64 %.

**R.f** = 0.15 (éluant : acétate d'éthyle/ éther de pétrole : 7/3).

**IR** (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>) : 3421 ( N-H ); 1666 ( C=O ).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz): 11.65 (NH, large s, 1H); 7.80(H<sub>8</sub>, d, *J*=8.2, 1H); 7.57(H<sub>7</sub>, td, *J*=7.4, *J*=1.2, 1H); 7.39-7.33(H<sub>6</sub>, H<sub>5</sub>, m, 2H), 2.66 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

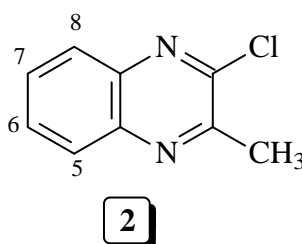


### Synthèse de 2-hydrazino-3-methylquinoxaline:

Ce composé est synthétisé dans notre laboratoire selon deux méthode opératoire différente à partir de notre produit de départ le "3-methyl-2(1H)-quinoxalinone" :

#### Méthode A

##### a)- Synthèse de 2-Chloro-3-methylquinoxaline<sup>24</sup> :



On mélange dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant 1.6g (10 mmol) de composé 1 avec 30 ml de l'oxychlorure de phosphore ( $\text{POCl}_3$ ), on chauffe le mélange à reflux pendant deux heures, puis on le laisse revenir à température ambiante, après on verse le mélange progressivement sur l'eau glacée, ajoutant une solution saturé de bicarbonate de sodium, sous agitation magnétique. Le précipité formé filtré et purifié par colonne chromatographique de gel de silice (élution : hexane / acétate d'éthyle : 7 / 3). On obtient 600mg (3mmol) de composé 2 sous forme d'un solide marron.

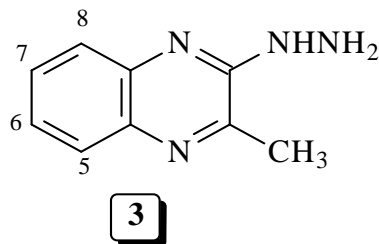
**T.f** ( $^{\circ}\text{C}$ ) : 78.

**Rdt** = 35 %.

**R.f** = 0.7 (éluant : hexane/ acétate d'éthyle : 7/3).

**IR** (KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 759 (Cl).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 8.07-7.97 ( $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_5$ , m, 2H); 7.80-7.73 ( $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ , m, 2H); 2.86 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H).

**b)- Synthèse de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline <sup>25</sup>:**

Dans un bicol de 100 ml on place 1g (5 mmol) de 2-chloro-3-méthylquinoxaline, dans 30 ml d'éthanol, puis on ajoute 4 ml de l'hydrazine hydraté (80%), on chauffe à reflux et sous agitation magnétique pendant 2 heures ensuite on filtre. On obtient 750g (4 mmol) de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline sous forme de cristaux rouges brique après recristallisation dans l'éthanol.

**T.f** (°C) : 170.

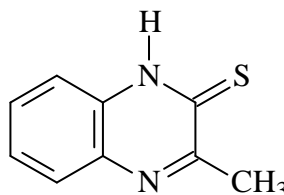
**Rdt** = 77 %.

**R.f** = 0.81 (éluant : acétate d'éthyle / heptane : 3/7).

**IR** (KBr,  $\text{vcm}^{-1}$ ): 3286 (N-H); 1625 (C=N).

**RMN <sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, *J* Hz): 7.88 (H<sub>8</sub>, d, *J*=8.1, 1H); 7.76 (H<sub>5</sub>, d, *J*=8.1, 1H); 7.58 (H<sub>7</sub>, td, *J*=7.1, *J*=1.1, 1H); 7.54 (H<sub>6</sub>, td, *J*=7.4, *J*=0.8, 1H); 6.26 (NH, s, 1H); 4.27(NH<sub>2</sub>, s, 2H); 2.54 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 152.1 (C); 144.4 (C); 140.4 (C); 137.2 (C); 129.1 (CH); 128.1 (CH); 125.8 (CH) 125.1 (CH); 20.6 (CH<sub>3</sub>).

**Méthode B**<sup>26</sup>**a)- Synthèse de 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinéthione:****3- méthyl-2(1H)–quinoxalinéthione**

On mélange 300 mg (15 mmol) de 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone, avec 628 mg (17 mmol) de pentasulfide de phosphore P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> dans 20 ml de la pyridine, dans un bicol muni d'un réfrigérant, et sous agitation magnétique, on chauffe ce mélange à reflux pendant 4 heures, et après qu'il refroidi on filtre le solide obtenu puis on le purifié par recristallisation dans l'éthanol. On obtient 249 mg (1mmol) de cristaux orange.

**T.f (°C):** 169.

**Rdt =** 75 %.

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

**IR (KBr, vcm<sup>-1</sup>):** 3743 (NH); 1620(C=N); 1550 (C=S).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz):** 10.3 (NH, s, 1H); 8.0-7.3 (H<sub>8</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>5</sub>, m, 4H); 2.86 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):** 152.1 (C); 144.4 (C); 140.4 (C); 137.2 (C); 129.1 (CH); 128.1 (CH); 125.8 (CH) 125.1 (CH); 20.6 (CH<sub>3</sub>).

**b)- Synthèse de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline:**

On met 200 mg (11mmol) de 3-méthyl-2(1*H*)-quinoxalinethione, avec 0.3ml (0.1mol) d'hydrazine hydratée dans 25 ml déthanol dans un bicol équipé d'un réfrigérant, le mélange est porté à reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, on filtre le solide obtenu, et on le recristallise dans l'éthanol. On récupère 177 mg (1mmol) de cristaux rouges briques de composé 3.

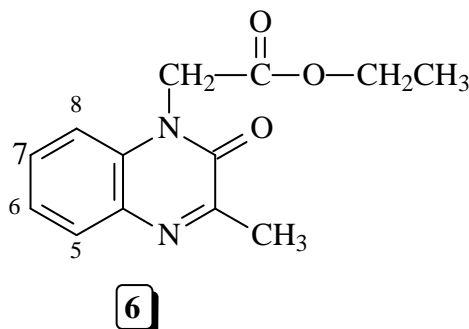
**T.f (°C) :** 170.

**Rdt =** 90 %.

**R.f =** 0.18 (éluant : acétate d'éthyle / heptane: 3/7).

Les spectres (**IR, RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C**) montrent les mêmes résultats précédents.

**Synthèse de 1-acétate d'éthyl-3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone<sup>27</sup>:**



Dans un ballon équipé d'un réfrigérant on met 50 mg (0.25mmol) de composé 1 avec 62.5 mg de bicarbonate de sodium, dans 8.7 ml d'acétone avec 0.03 ml (0.25 mmol) de bromure d'acétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux pendant 6 heures. Après refroidissement à température ambiante on extrait à l'éther, puis on le purifie par colonne chromatographique de gel de silice (élution : éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 1/1) 75 mg (0.25 mmol) de composé 6.

**T.f (°C) :** 166.

**Rdt =** 94%.

**R.f =** 0.71 (éluant : acétate d'éthyle/ éther de pétrole : 1/1).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz) :** 7.80 (H<sub>8</sub>, dd, J=7.9, J=1.2, 1H); 7.47(H<sub>7</sub>, td, J=8.3, J=1.4, 1H); 7.31 (H<sub>6</sub>, td, J=8.1, J=1.1, 1H); 7.51 (H<sub>8</sub>, d, J=8.3, 1H); 5.00 (CH<sub>2</sub>, s, 2H); 4.23 (CH<sub>2</sub>, q, 2H); 2.59 (CH<sub>3</sub>, s, 3H); 1.26(CH<sub>3</sub>, t, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):** 167.0 (C=O); 158.0 (C=O); 154.6 (C); 132.6 (C); 132.3 (C); 129.7 (CH); 126.7 (CH); 123.8 (CH); 113.0(CH); 62.0 (CH<sub>2</sub>); 43.4 (CH<sub>2</sub>); 21.4 (CH<sub>2</sub>); 14.0 (CH<sub>3</sub>).

# *Référence bibliographique*

**" Référence bibliographique "**

- 1). F. Grand, F. Aiello, O. De Grazia, A. Brizzi, A. Garofalo, N. Neamatib, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**, *15*, 288.
- 2). M. Loriga, S. Piras, G. Paglietti, M. P. Costi, A. Venturelli, *Il Farmaco*, **2003**, *58*, 51.
- 3). B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, A. Monge, *Bioorg. Med. Chem*, **2004**, *12*, 3711.
- 4). M. Kamelia, A. Amin, M. F. Magda, B. Ismail, C. Eman Noaman, H. Dalia Solimanb, Y. D. Ammar, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2006**, *14*, 691.
- 5). A. Harakeh, A. Diab-Assef, B. El-Sabban, C. Haddadin, A. Gali-Muhtasib, *Chemico-Biological Interactions*, **2004**, *148*, 101.
- 6). Y. Kurasawa, S. Ohshima, Y. Kishimoto, M. Ogura, Y. Okamoto, H. Kim, *Heterocycles*, **2001**, *54*, 35.
- 7). S. Khan, K. Saleem, Z. Khan, *European Journal of Medicinal Chemistry xx*, **2006**, 1e6.
- 8). L. Carrod, F. Grady, *Antibiotics and Chemotherapy*, 3<sup>rd</sup> ed, *Churchill Livingstone: Edinburgh*, **1972**, 477.
- 9). A. Kotharkar, D. Shinde, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2006**, *16*, 6181.
- 10). P. Coronaa, G. Vitalea, M. Lorigaa, G. Pagliettia, P. La Collab, G. Collub, G. Sannab, R. Loddob, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2006**, *41*, 1102.
- 11). A. Guillon, A. I. Forfar, B. Mamani-Matsuda, B. Desplat, A. Salie`ge, B. Thiolat, A. Massip, A. A. Tabourier, A. J. Le´ger, A. B. Dufaure, B. G. Haumont, C. Jarrya, D. Mossalayib, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**, *15*, 194.
- 12). M. Abid, A. Azam, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2006**, *16*, 2812.
- 13). O. Hinsberg *Liebigs, Ann. Chem*, **1887**, *237*, 1228.
- 14). J. Wolf, R. Beutel, J. Stevens, *J. Am. Chem. Soc*, **1948**, *70*, 2572.
- 15). F. King, J. Clark-Lewis, *J. Chem. Soc*, **1951**, 3379.
- 16). (a). J. L'Italien, C. Banks, *J. Am. Chem.Soc*, **1951**, *73*, 3246.  
(b). C. L. Leese, H. N. Rydon, *J. Chem. Soc*, **1955**, 303.
- 17). J. London, I. Wellings, *J. Chem. Soc*, **1960**, 3462.
- 18). Y. Kurasawa, J. Satoh, M. Ogura, Y. Okamoto, A. Takada, *Heterocycles*, **1984**, *22*, 1531.
- 19). Y. Iwanami, *J. Chem. Soc. Japan*, **1962**, *83*, 316.
- 20). S. Lin, *Molecules*, **1996**, *1*, 37.
- 21). H.Thakuria, G. Das, *J. Chem. Sci*, **2006**, *118*, 425.

- 22). G. Olayiwola, C. Obafemi, F. Taiwo, *African Journal of Biotechnology*, **2007**, 6, 777
- 23). M. Abasolo, C. Gaozza and B. Fernandez, *Anelation of Heterocycles.1*, **1987**, 24, 1771.
- 24). A. El Massry, *Heterocyclic Commun*, **1999**, 5, 555.
- 25). L. Mcquaid, E. Smith, K. South, C. Mitch, D. Schoepp, R.True, D. Calligaro, P. O'Malley, D. Lodge, P. Ornstein, *J. Med. Chem*, **1992**, 35, 3319.
- 26). O. Moustafa, *Journal of the Chinese Chemical Society*, **2000**, 47, 351.
- 27). M. Ali, M. Ismail, M. El-Gaby, M. Zahran, Y. Ammar, *Molecules*, **2000**, 5, 864.
- 28). A. Römer, *Org, Magn. Reson*, **1983**, 21, 130.



## *Chapitre II*

*Étude de la condensation des dérivés de 3-méthyl-  
2-substituéquinoscaline avec des carbonyles  
"Synthèse des Styryles de quinocaline"*

## ***Introduction***

La liaison chimique est le phénomène physique <sup>1</sup> qui lie les atomes entre eux échangeant ou partageant un ou des forces électrostatiques.

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 <sup>2</sup> 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.

Les styryles sont des structures chimiques qui présentent bien cette liaison. Ces matières présentent un groupe très important de composés biologiquement actifs et ils sont largement appliqués dans l'industrie pharmaceutique.<sup>3</sup> Ils ont une grande importance commerciale: ils entrent dans la composition des pigments, dans les produits de la photographie <sup>4</sup>, les enquêtes fluorescentes <sup>5</sup>, matières de l'enregistrement optiques <sup>6,7</sup> et teintures laser. <sup>8</sup>

Dans le second chapitre de ce manuscrite nous avons rassemblé les données disponibles de la littérature concernant :

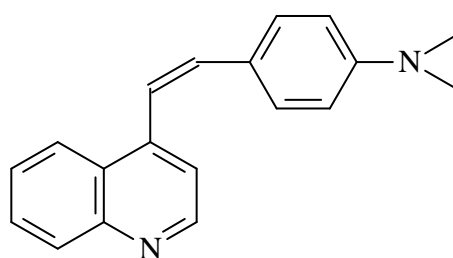
- L'intérêt biologique des dérivés de styryles.
- L'intérêt biologique des dérivés des hydrazones.
- L'intérêt biologique des dérivés des 1,2,4-triazines.
- Les méthodes de synthèse des dérivés de styryles.
- Les méthodes de synthèse des dérivés des hydrazones.
- Les méthodes de synthèse des dérivés des 1,2,4-triazines.

Ensuite nous avons présenté l'essentiel des résultats de nos travaux.

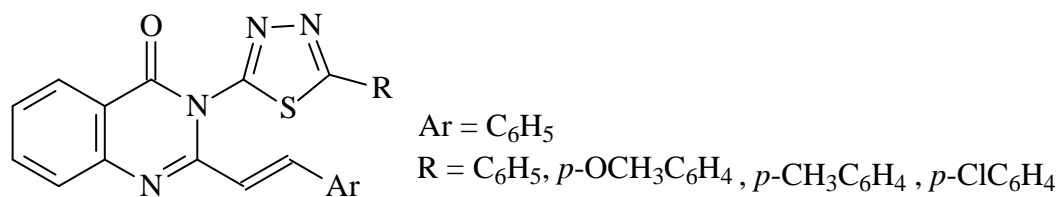
**II-1) - Intérêts biologiques :****II-1-a)-Intérêt biologiques des dérivés de styryles :**

Les styryles sont des structures clés de nombreux agents pharmaceutiques, tels que des agents antibactériens, anticancéreux, anti-inflammatoires et d'autres par exemple :

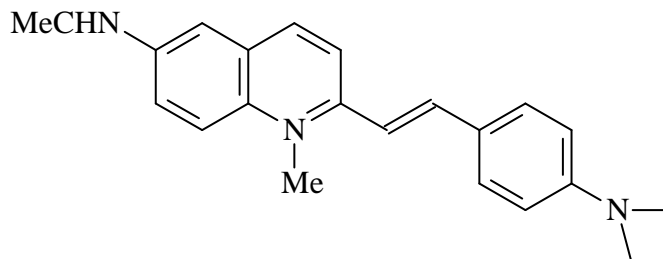
Le *cis*-(4-diméthylaminophényl)-2-(4-quinolyl) éthylène (composé 1), obtenu par la condensation du 4-méthylquinoléine et du *p*-diméthylaminobenzaldéhyde, a prouvé une efficacité thérapeutique dans le traitement de certaines tumeurs cancéreuses.<sup>9</sup>

**Composé 1**

Des testes "*in vivo*" sur les souris, ont montré que les dérivés (2, 3, 4, 5, 6) de 3-[5-substitué 1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3*H*)-ones, possèdent un effet hypnotique, et agissent par dépression sur le système nerveux centrale CNS, en plus, ils possèdent une bonne activité anticonvulsivante.<sup>10</sup>

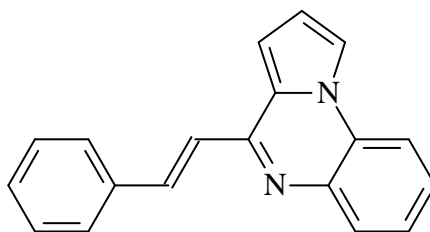
**(Composés 2, 3, 4, 5, 6)**

Un autre dérivé de stérylquinolinique, le (E)-6-acétamido-(2-(diméthylamino)styryl)-1-méthylquinolium (composé 7) a montré une activité antibactérienne très puissante contre les bactéries : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*.<sup>11</sup>



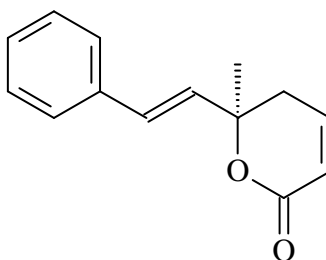
**Composé 7**

Le (E)-styrylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline a montré après des tests "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.<sup>12</sup>



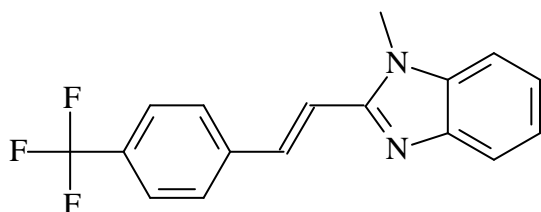
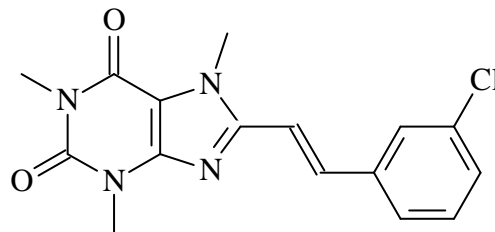
**(E)-styrylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline**

Le goniotalamin, 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.<sup>13</sup>

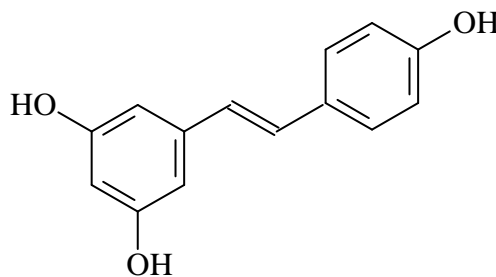


**Goniotalamin**

Le CSC <sup>14</sup> et le (E)-2-(4-trifluorométhylstyryl)-1- méthylbenzimidazole (composé 8), ont une activité modérée comme inhibiteurs compétitifs de monoamine B oxydase (MAO-B).<sup>15</sup>

**composé 8****CSC**

Le (E)-Resveratrol, un stilbene du polyhydroxy naturel possède un effet préventif des maladies cardio-vasculaires et du cancer <sup>16</sup> grâce à son activité antioxydante et antimutagenique.<sup>17</sup> Il inhibe l'activité des dioxygénase et lipooxygénase. En plus, il protège contre l'aggrégation plaquettaire.<sup>18, 19</sup>

**(E)-Resveratrol**

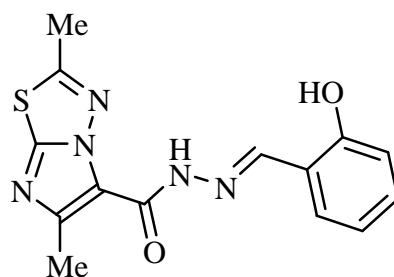
**II-1-b)- Intérêts biologiques des dérivés d'hydrazones :**

Les hydrazones sont largement utilisés dans la synthèse chimique<sup>20</sup>. Ils sont utilisés dans la découverte et la détermination quantitative de plusieurs métaux, pour la préparation des composés avec des diverses structures, pour l'identification et l'isolement des composés carbonylés dans la chimie analytique.<sup>21</sup>

Ils sont utilisés pour des différents buts biologiques par exemple comme: herbicides, insecticides, et régulateurs de l'augmentation de plante.<sup>22</sup>

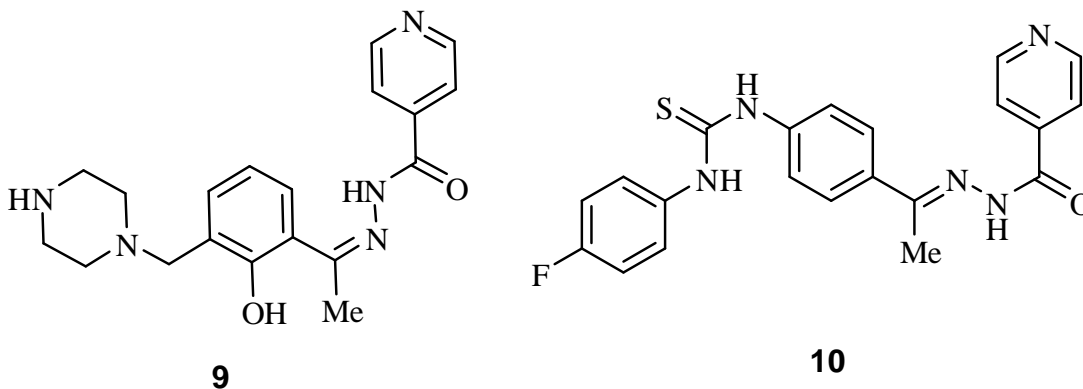
Les hydrazones sont aussi importants dans le domaine thérapeutique :

Des nouveaux hydrazones dérivé de la 2,6-diméthylimidazo[2,1-*b*][1,3,4] thiadiazole-5-carbohydrazide ont montré une cytotoxicité favorable contre plusieurs lignées cellulaires de tumeurs humaine.<sup>23</sup>



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

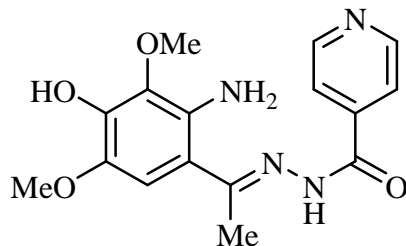
Les dérivés d'isonicotinohydrazide (composés 9, 10) sont des inhibiteurs de *Mycobacterium tuberculosis* (*H<sub>37</sub>Rv*), ces composés diminuent la charge bactérienne dans les tissus pulmonaire.<sup>24</sup>



9

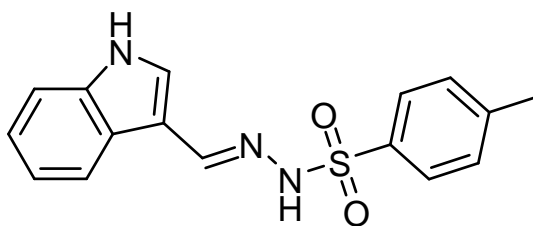
10

Une nouvelle méthode de spectrophotométrie sensible et rapide a été utilisant le *N'*-(1-(2'-amino-4'-hydroxy-3',5' diméthoxyphényl)éthylidène) isonicotinohydrazide,<sup>25</sup> pour la détermination de l'Or (Au [III]) dans l'eau, dans le DMF et dans les échantillons pharmaceutiques.



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

Le *N'*-((1*H*-Indol-3-yl) méthylène)-4-methylbenzenesulfonohydrazide <sup>26</sup> (composés 11) a une activité anti-inflammatoire et anti-analgésique très intéressante.



**Composés 11**

**II-1-c)- Intérêts biologiques des dérivés de 1,2,4-triazines :**

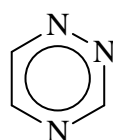
La présence d'une structure hétérocyclique dans le squelette de plusieurs produits naturels ou synthétiques peut être à l'origine de leurs propriétés biologique; ce qui justifie le grand effort que les chercheurs effectuent pour synthétiser de nouveaux composés hétérocycliques contenant un ou plusieurs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

Le triazine est un noyau hétérocyclique, analogue au noyau du benzène mais avec trois azotes remplaçant les carbones.

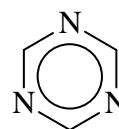
Les trois isomères de triazine sont distingués de l'un à l'autre par les positions de leurs atomes d'azote, sont connu sous le nom de 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, et 1,3,5-triazine.



1,2,3-triazine



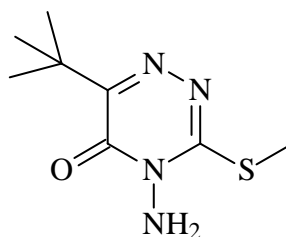
1,2,4-triazine



1,3,5-triazine

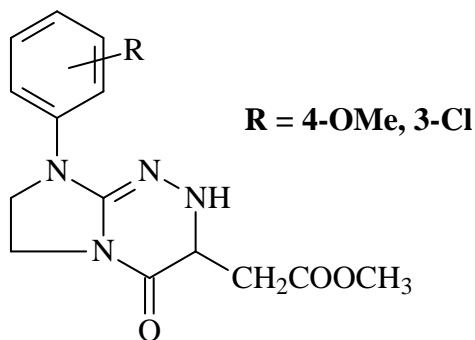
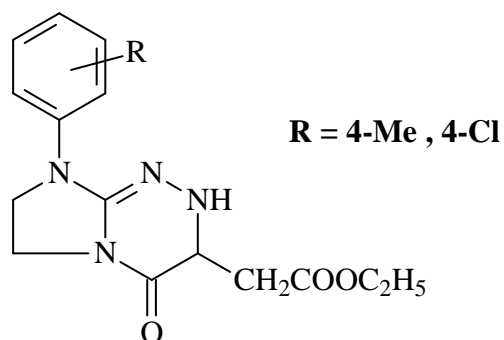
Les différents composés qui contiennent le squelette 1,2,4-triazine sont trouvés dans les sources naturelles. Beaucoup d'entre eux ont montré des activités biologiques importantes, on les trouve comme herbicides sélectifs <sup>27, 28</sup>, pesticides et teintures. <sup>29, 30, 31, 32</sup> Ils ont montré aussi une activité anti-HIV et anti-cancéreuse. <sup>33-36</sup>

Le Metribuzin est un herbicide systémique sélectif appartenant au triazinone. Il est utilisé contre les mauvaises herbes à feuilles larges dans les graines de soja, pommes de terre, tomates, maïs, céréales et autres. <sup>37</sup>

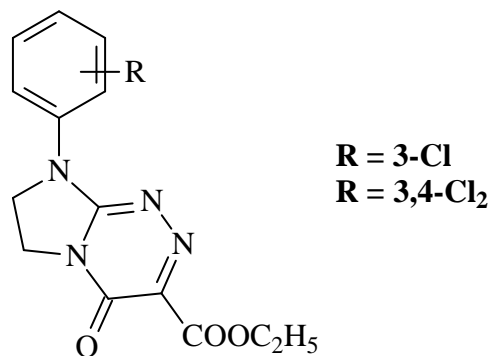
**Metribuzin**



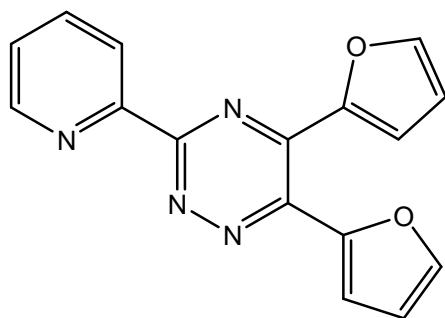
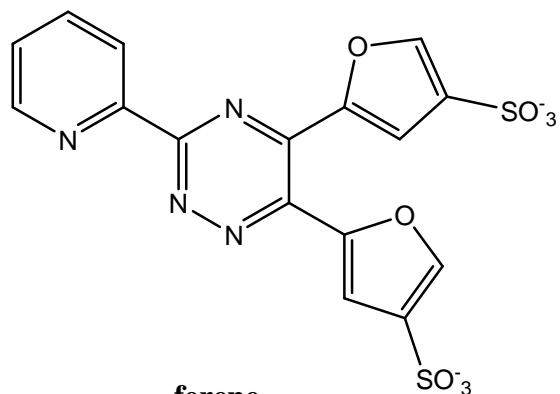
En 2007, Krzysztof et Coll.<sup>38</sup> on montré que les quatre bi-heterocycliques (**12,13, 14,15**) possèdent une puissante activité antibactérienne contre les bactéries *gram-positif*, et *gram-négatif*.

**(12, 13)****(14, 15)**

Les dérivés d'éthyle 1-(4-oxo-8-aryl-4,6,7,8-tetrahydroimidazo[2,1-c][1,2,4]triazin-3-yl)formates (**16,17**) ont été montré une bonne efficacité contre des lignes cellulaires de cancer humain<sup>39</sup>

**Composé 16, 17**

Vzorov et Coll.<sup>40</sup> a montré que le 5,6-di-2-furyl-3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazine (dfpt), et le 3-(2-Pyridyl)-5,6-bis(5-sulfo-2-furyl)-1,2,4-triazine (ferene), sont des agents antiviraux très puissant contre HIV-1.

**dfpt****ferene**

**II-2-Méthodes de synthèses :****II-2-a)- Méthodes de synthèse des styryles :**

Selon la méthode de Hamer et Phillips.<sup>41, 42</sup> La condensation du pentane-2,4-dione avec phenylacetaldehyde donne dans des conditions douces le 3-styrylpentane-2,4-dione avec un rendement quantitatif (schéma 1).

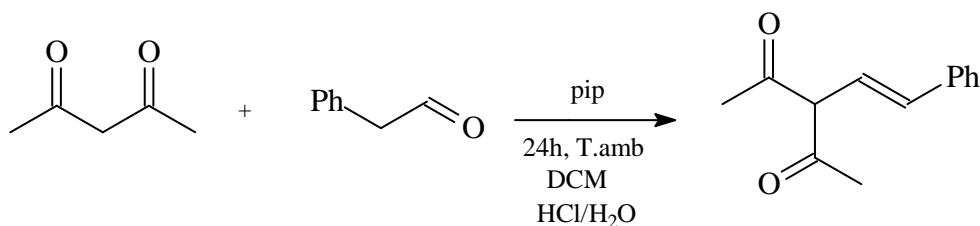


Schéma -1-

D'après la méthode de vinylation de Heck.<sup>43</sup> des styryles ont été préparé, utilisant du sulfide vinyle, le sulfoxyde vinyle, et le sulfone vinyle, ou les dérivés de sulfonates de vinyle, avec le bromure d'aryle, et des dérivés du complexe du palladium comme catalyseur, en présence de tedicyl (schéma 2).

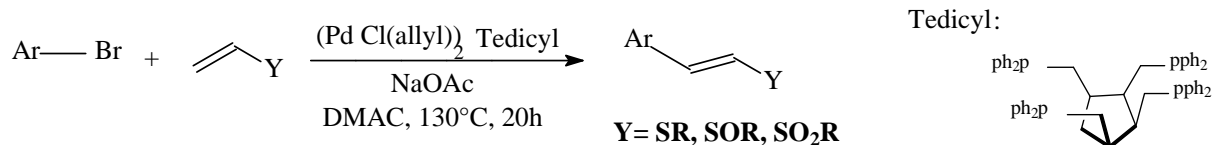


Schéma -2-

Videlot et ces Coll.<sup>44</sup> ont également utilisé la réaction de Wittig pour synthétiser le 5-Bromo-2-styryl-thiophene (schéma 3).

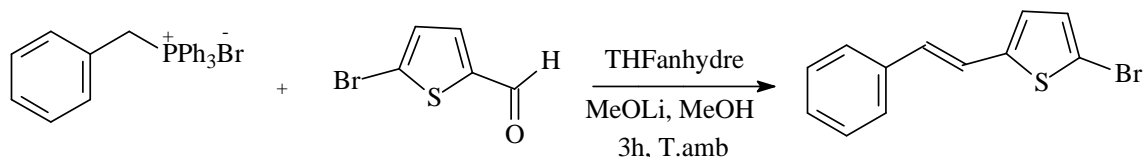
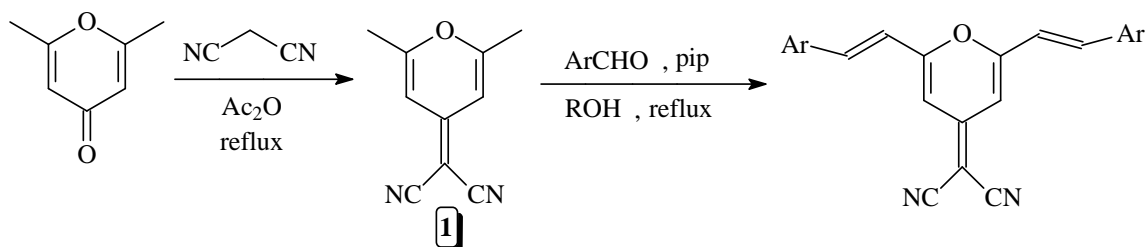


Schéma -3-

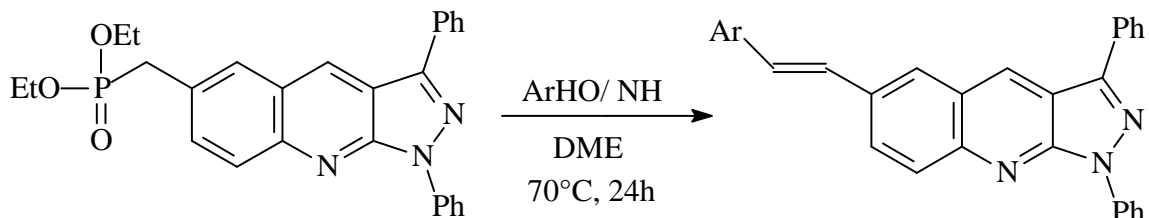
Selon la condensation de Knoevenagel des produits bis-condensés ont été synthétisés, utilisant le (2,6-Diméthyl-4H-pyran-4-ylidène) propane dinitrile obtenu par la méthode de Wood<sup>45</sup> avec des aldéhydes aromatiques, et choisissons<sup>46</sup> entre le 1-propanol ou le *n*-butanol comme solvant (schéma 4).



Ar = 4-(diméthylamino)benzaldehyde  
9-éthyl-9H-carbazole-3-carbaldehyde

Schéma -4-

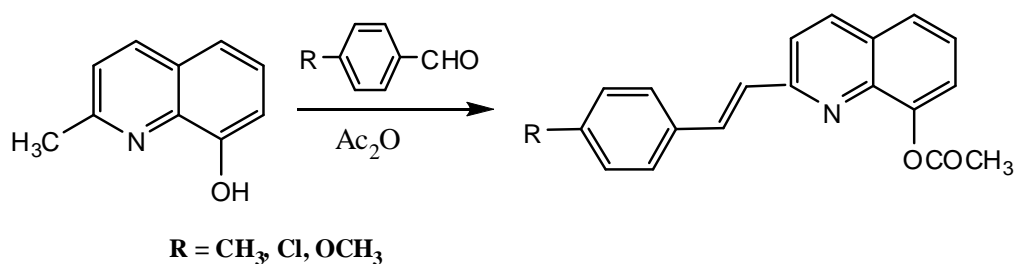
L'utilisation de l'hydride de sodium dans la condensation de (1,3-Diphényl-1H-pyrazolo[3,4-b]quinolin-6-ylméthyle)-diéthyl phosphonate, avec des aldéhydes aromatiques, selon la réaction de Wadsworth–Emmons, a permis la préparation de nouveaux dérivés des "6-styrylo-1-1H-pyrazolo[3,4-b]quinoléines"<sup>47</sup> (schéma 5).



Ar = Ph, 4-MePh, 2,4-(Me)<sub>2</sub>Ph, isonicotinaldehyde.

Schéma -5-

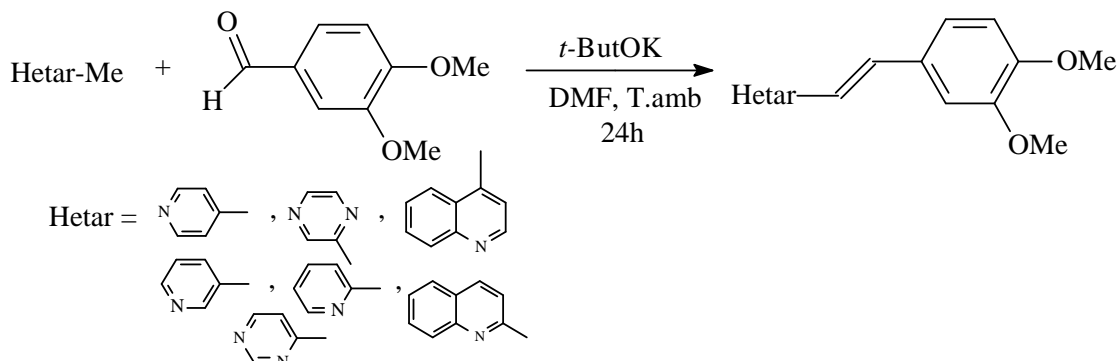
La condensation de 2-méthyle-8-quinolinole, et des benzaldéhydes monosubstitué, donne en présence de l'anhydride acétique<sup>48</sup>, les styryles quinoléiques correspondants (schéma 6).



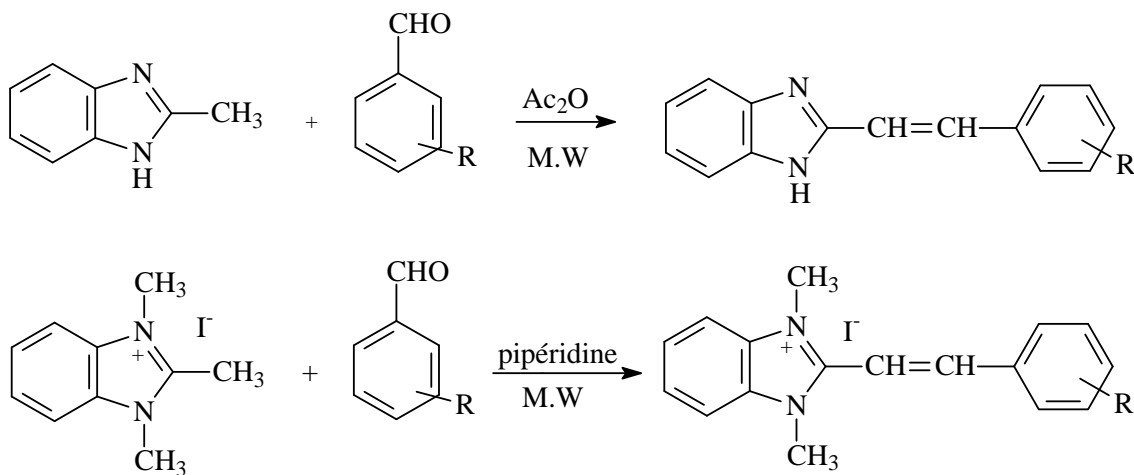
R = CH<sub>3</sub>, Cl, OCH<sub>3</sub>

Schéma -6-

La condensation des différents produits hétérocycliques substitués par le méthyle, avec le 3,4 diméthoxybenzaldehyde utilisant le tertiobutylate de potassium (*t*-ButOK) dans le DMF, conduit à la synthèse des dérivés monostyryles<sup>49</sup> (schéma 7).



L'accélération de 2-méthylbenzimidazole et le 1,2,3-triméthylbenzimidazolium iodure sous irradiation de micro-ondes,<sup>50</sup> avec des aldéhydes aromatiques à la présence de l'acétate d'anhydride  $\text{Ac}_2\text{O}$  ou de la pipéridine comme catalyseurs, donne leurs styryles correspondants. Ce chemin est attirant pour les chimistes grâce à son excellent rendement (schéma 8).

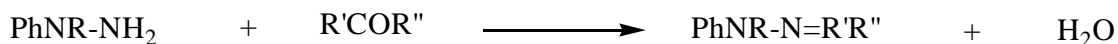


**R:** *p*-NMe<sub>2</sub>, *p*-OMe, *p*-OH, *p*-H, *p*-Cl, *p*-Me, *m*-NO<sub>2</sub>

Schéma -8-

**II-2-b) - Méthodes de synthèse des hydrazones:**

La méthode la plus courante pour la préparation des hydrazones est la réaction de condensation entre l'hydrazine et les aldéhydes ou les cétones.



Savani et ces collaborateurs.<sup>51</sup> ont réussi à synthétiser les quinolyldiazones, en faisant réagir la 4-quinolyldiazine avec des différents carboxaldéhydes en présence d'éthanol (schéma 9)

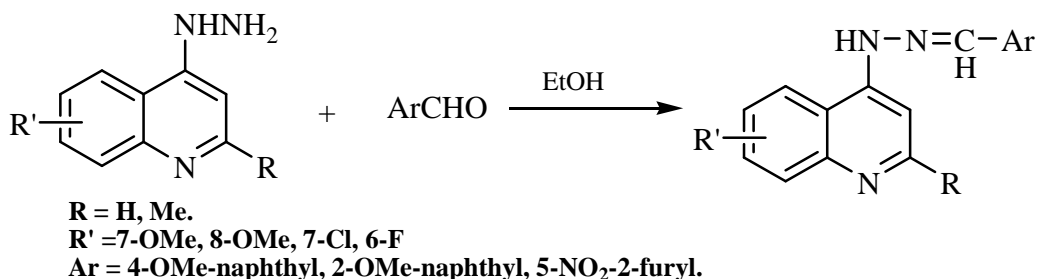


Schéma-9-

Les hydrazines fluoroalkylés réagissent avec les phosphoallènes à reflux pendant 6 heures pour donner des hydrazones N-fluoroalkylés β-phosphonates avec de bons rendements (schéma 10).<sup>52</sup>

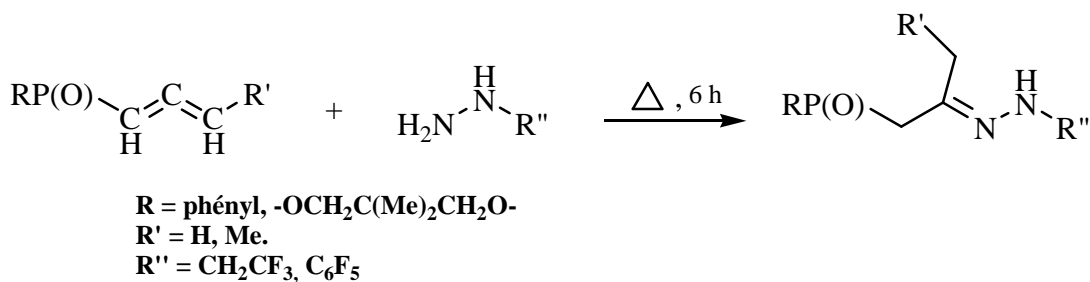


Schéma-10-

La réaction des oléfines aliphatiques avec les hydrazines, en utilisant les gaz de synthèse ( $\text{CO}/\text{H}_2$ ) et en présence du catalyseur Naphos (2,2' bi(diphénylphosphinométhyl)-1,1'-binaphthyle), mènent directement aux hydrazones correspondants avec de bons rendements et une haute régiosélectivité. (schéma 11).<sup>53</sup>

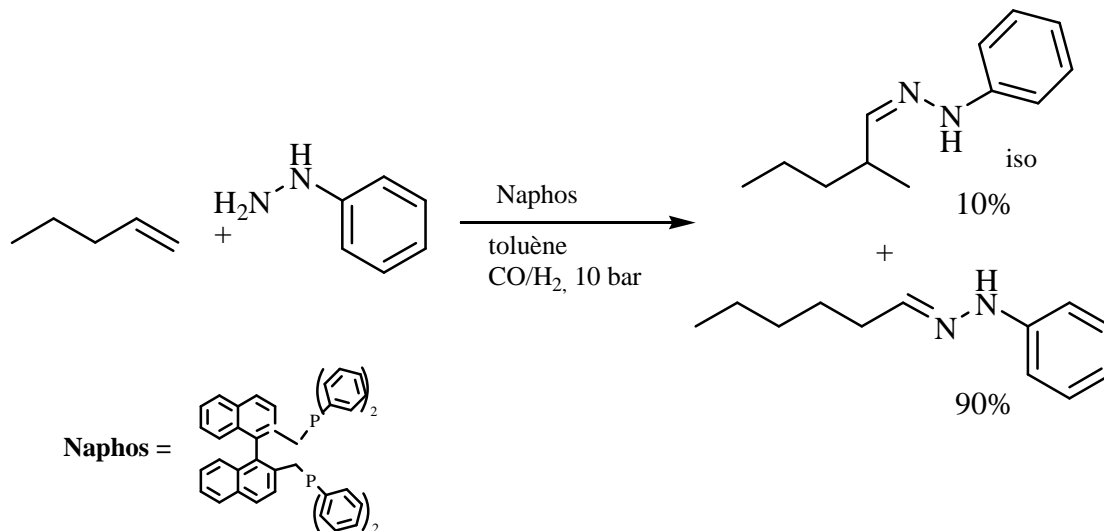


Schéma-11-

Les hydrazones dérivés de (R)-N-benzylephenyleglycinole ont été préparées aisément par condensation entre l'hémiacétale d'éthyle trifluoroacétaldéhyde et l'hydrazine dans le toluène à reflux (schéma 12).<sup>54</sup>

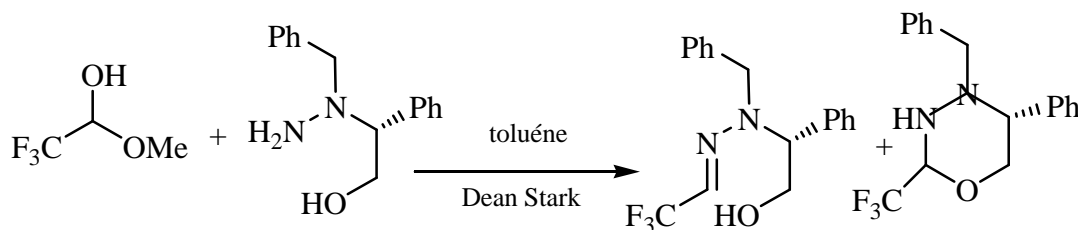


Schéma-12-

Des hydrazones éthoxycarboxyles ont été préparées par Bahittin Kahveci.<sup>55</sup> par une condensation de l'hydrochlorure de l'imidocarboxylate d'éthyle et d'éthyle hydrazinecarboxylate dans l'éthanol absolu avec refroidissement dans un bain glacé pendant 6 heures (schéma 13).

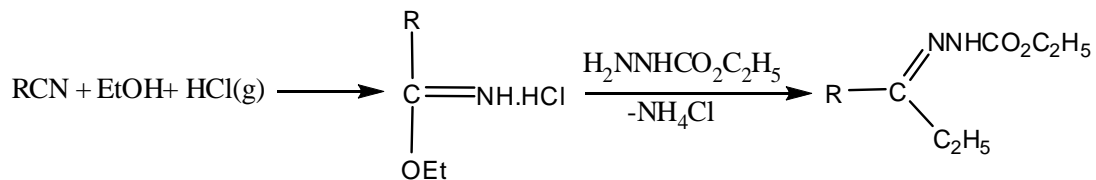


Schéma-13-

Sham et ces Coll.<sup>56</sup> ont préparé des hydrazones, par l'irradiation d'un mélange des carbonyles et des dérivés de *p*-tolylsulfonylhydrazides, sous micro-onde pendant 4 minutes (schéma 14).

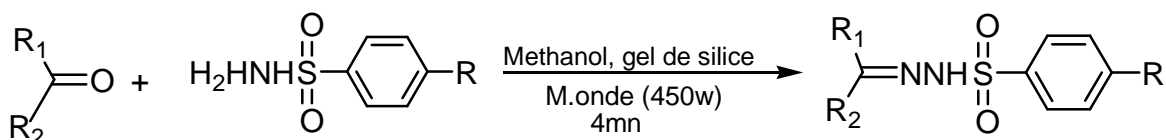


Schéma-14-



**II-2-c) - Méthodes de synthèse des dérivés de 1,2,4-triazines :**

Selon la littérature plusieurs méthodes de synthèse sont utilisées pour préparer cette classe des produits hétérocycliques que nous essayons dans ce rappel bibliographique de citer quelque unes:

Catarzi et Coll.<sup>57</sup> Ont montré que la réaction de condensation d'atome [6+0] de l'éthyl *N*<sup>1</sup>-(2-Nitrophenyl)-*N*<sup>3</sup>-ethoxyloxamidrazonate en présence de triéthylamine dans le DMF, donne l'éthyl 1,4,5,6-tetrahydro-1-(2-nitrophenyl)-5,6-dioxo-1,2,4-triazine-3-carboxylate avec des rendements quantitatifs (schéma 15).

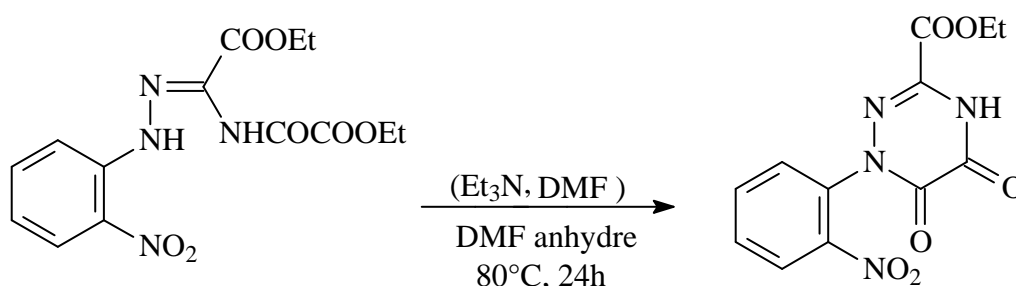


Schéma-15-

En 1988. Taylor et Coll.<sup>58</sup> Ont rapporté la combinaison [4+2] en une seule étape de l'hydroiodide S-(3-butylnyl)thiosemicarbazide avec le cétomalonate diéthyle en présence de bicarbonate de sodium (schéma 16).

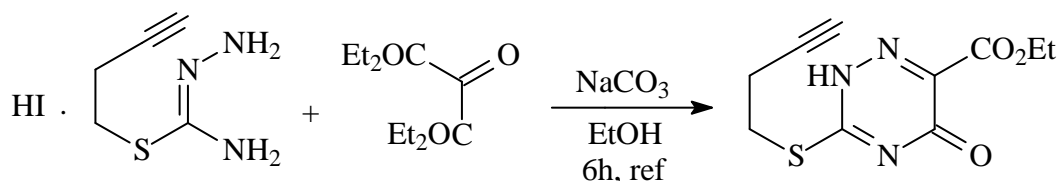


Schéma-16-

La réaction entre les dérivés du nitrilamines et les dérivés  $\alpha$ - aminoesters qui a été réalisée selon la combinaison [3+3]<sup>59</sup>, a permis de préparer des "4,5- dihydro-1,2,4-triazin-6(1H)- ones", qui peuvent être oxydés par le  $\text{KMnO}_4$ , pour donner les 1,2,4-triazin-6(1H)-ones" correspondons<sup>60</sup> (schéma 17).

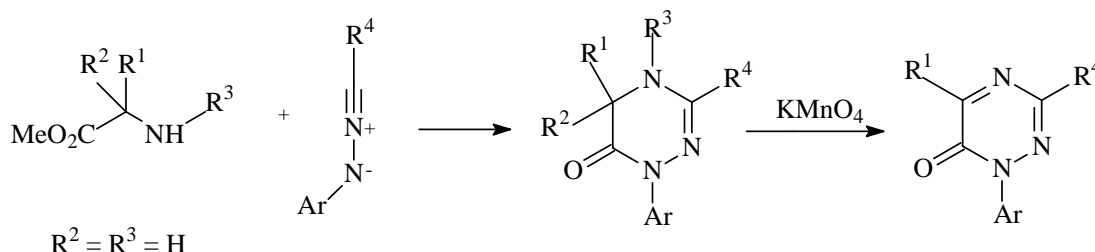


Schéma-17-

L'application de la combinaison d'atome [5+1], sur des  $\alpha$ - hydrazono-amidates et le *p*-chlorobenzoylisothiocyanate offre des dérivés de N-(1,2- dibenzylhydrazinocarbonyl)glycine, qui donne a son tour des 1,2,4-triazinethiones<sup>61</sup> correspondants par une cyclisation intramoléculeire en présence d'acide *p*-toluène (schéma 18).

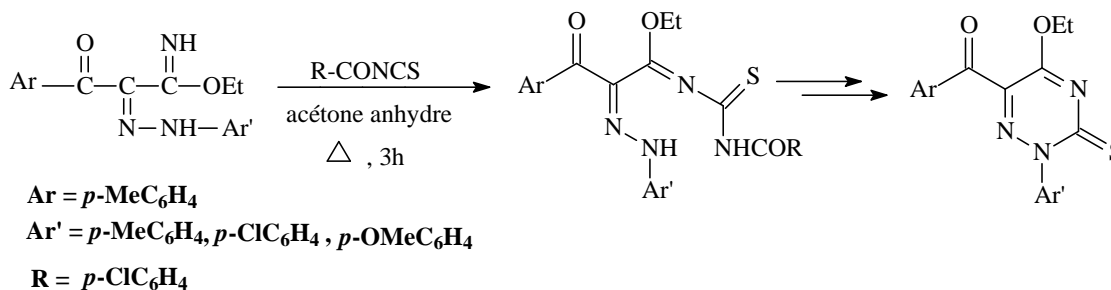


Schéma-18-

**II-3)- Résultats et discussion:**

Dans le but d'étudier la condensation des dérivés 3-méthyl-2-substituéquinoxaline avec des carbonyles, pour préparer des nouveaux styryles de quinoxaline, nous avons utilisé la méthode de synthèse décrite par M. Ali.<sup>62</sup>

Pour réaliser ce but (préparation des styryles de quinoxaline), dans un premier temps, nous avons étudié la condensation du composé 1 avec des aldéhydes aromatiques, pour obtenir son styryle correspondant dans la pipéridine.

Cette condensation n'a pas marché (schéma 19).

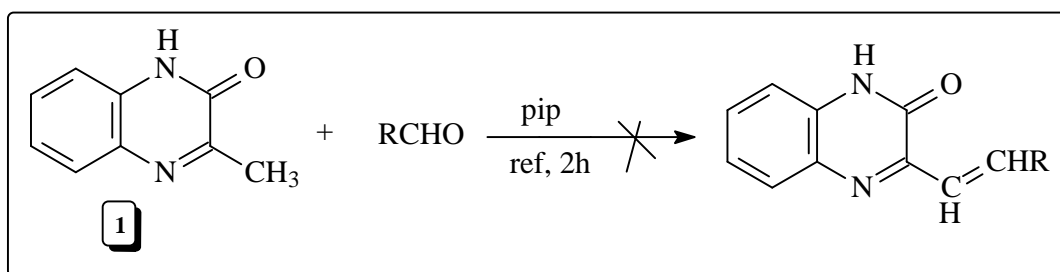


Schéma-19-

Toujours dans le même but précédent, nous avons premièrement préparé quatre dérivés d'hydrazonoquinoxalines,<sup>63</sup> par condensation de "2-hydrazino-3-méthylquinoxaline" avec quatre aldéhydes aromatiques choisis, dans l'éthanol pendant 4 heures à reflux (schéma 20).

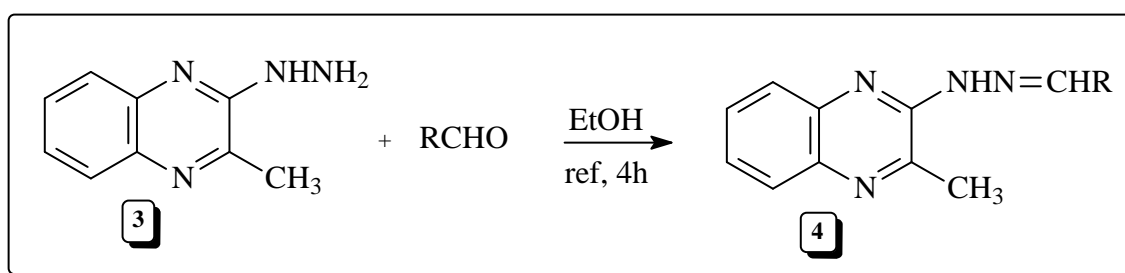


Schéma-20-

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

**Tableau A** : les propriétés physiques et rendements des hydrazones de quinoxaline.

Comp	T.fus. (°C)	Rf	Rdt. (%)
4. a	216	0.77	30
4. b	-	0.80	63
4. c	244	0.61	50
4. d	246	0.9	58

L'identification de ces composés a été effectuée par les méthodes spectroscopiques classiques. -spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  : le tableau B regroupe les caractéristiques en RMN  $^1\text{H}$  relatives aux hydrazones préparées.

L'analyse spectrale des composés obtenus montre l'apparition de deux signaux caractéristiques des hydrazones (les protons  $\text{NH}$  et  $=\text{CH}$ ), où les protons  $\text{NH}$  sortent sous forme d'un singlet large entre 9.81 ppm et 8.06 ppm, et le proton  $\text{sp}^2$  ( $=\text{CH}$ ) apparaît sous forme d'un singlet entre 9.26 ppm et 8.50 ppm. Les protons aromatiques du noyau quinoxaline résonnent dans l'intervalle [7.80-7.05] ppm, où la multiplicité varie d'un composé à un autre. Le groupement méthyle résonne dans l'intervalle [2.80-2.45] ppm sous forme d'un singlet d'intégration 3H.

- **Les composés 4.a et 4.b :**

Pour ces deux composés on observe la présence de deux signaux supplémentaire d'intégration 2H dans la zone des champs faibles, sous forme des doublets correspondants aux protons du noyau aromatique lié au groupement hydrazone : un doublet à 7.79 ppm avec la constante de couplage  $J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = J_{\text{H}_6'-\text{H}_5'} = 8.8$  Hz, correspondant aux protons  $\text{H}_2'$ ,  $\text{H}_6'$ , un autre doublet à 6.74 ppm avec la constante de couplage  $J_{\text{H}_3'-\text{H}_2'} = J_{\text{H}_5'-\text{H}_6'} = 8.9$  Hz, correspondant aux protons  $\text{H}_3'$ ,  $\text{H}_5'$  cela pour le composé 4.a. Le premier doublet du composé 4.b résonne à 7.73 ppm avec la constante de couplage  $J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = J_{\text{H}_6'-\text{H}_5'} = 8.0$  Hz, correspondant aux protons  $\text{H}_2'$ ,  $\text{H}_6'$ , le deuxième doublet de ce composé sorte à 7.26 ppm avec la constante de couplage  $J_{\text{H}_3'-\text{H}_2'} = J_{\text{H}_5'-\text{H}_6'} = 7.9$  Hz, correspondant aux protons  $\text{H}_3'$ ,  $\text{H}_5'$ .

Les trois protons relatifs au groupement de méthyle apparaissent à 2.80 ppm.

- **Le composé 4.c :**

Le proton du groupement  $\underline{\text{NH}}$  de cet hydrazone sort à 9.81 ppm sous forme d'un large singulet, et son proton  $\text{sp}^2$  ( $=\underline{\text{CH}}$ ) apparaît à 9.26 ppm sous forme d'un singulet. Comme il est caractéristique des deux protons  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$  de la quinoléine lié au groupement hydrazone, qui résonne sous forme de doublet à 9.00 ppm et à 7.92 ppm respectivement avec leurs constantes de couplage  $J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = J_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 4.5$  Hz.

Les autres protons de la quinoléine apparaissent aussi au champ faible comme suite : Deux doublets avec les constantes de couplages  $J_{\text{H}_8\text{-H}_7} = 8.5$  Hz, et  $J_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 8.5$  Hz correspond respectivement aux protons  $\text{H}_8$  et  $\text{H}_5$ , sortent à 8.51 ppm, et 8.19 ppm. Les deux autres protons de cette partie  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$  résonne sous forme d'un multiplet d'intégration 2H à 7.40 ppm.

On trouve les protons de la partie de quinoxaline comme suit : Dans l'intervalle [7.80-7.50] apparaissent les trois protons  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$  sous forme d'un multiplet d'intégration 3H. Le proton  $\text{H}_5$  sort sous forme d'un doublet à 7.43 ppm avec la constante de couplage  $J_{\text{H}_8\text{-H}_7} = 7.3$  Hz, et Les trois protons relatifs au groupement de méthyle apparaissent à 2.80 ppm.

- **Le composé 4.d :**

L'analyse spectrale de cet hydrazone montre que les deux protons caractéristiques ( $\underline{\text{NH}}$ ,  $=\underline{\text{CH}}$ ) sortent respectivement sous forme d'un large singulet à 9.40 ppm et sous forme d'un singulet à 8.84 ppm.

Un large singulet d'intégration 1H sorte à 8.55 ppm, appartient au proton du groupement  $\underline{\text{NH}}$  de l'indole, suivi par son proton  $\text{H}_2$  à 8.37 ppm sous forme d'un multiplet d'intégration 1H, les autres protons de l'indole ( $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ) sortent sous forme de deux multiplets : Le premier d'intégration 1H dans l'intervalle [7.51-7.47] ppm, et le deuxième d'intégration 3H, dans l'intervalle [7.39-7.33] ppm.

On observe aussi dans cette zone les protons aromatiques de noyaux quinoxaline comme suite : les protons  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_7$  résonnent à 7.65 ppm, sous forme de multiplet d'intégration 2H, et à 7.17 ppm apparaît le proton  $\text{H}_6$  sous forme d'un triplet avec la constante de couplage  $J_{\text{H}_6\text{-H}_5} = J_{\text{H}_6\text{-H}_7} = 7.3$  Hz, suivi par un doublet appartient au proton  $\text{H}_5$  à 7.11 ppm, avec la constante de couplage  $J_{\text{H}_8\text{-H}_7} = 8.0$  Hz.

Les protons relatifs au groupement méthyle apparaissent sous forme d'un singulet à 2.61 ppm.

### Spectroscopie IR :

Présente deux absorptions caractéristiques du groupement hydrazine: la première entre 3421 et 3446  $\text{cm}^{-1}$  correspondante à la fonction amine (N-H), et la deuxième entre 1598 et 1610  $\text{cm}^{-1}$  correspondante à la fonction imine (N=CH).

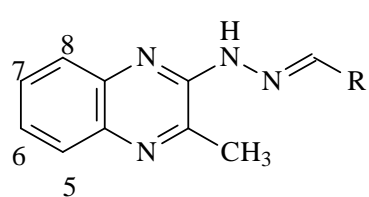
### RMN $^{13}\text{C}$ :

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ), on enregistre la présence du pic caractéristique des hydrazones ( $=\text{CH}$ ) au champ faible entre 157.8 et 140.9 ppm, suivi par les carbones hybridé  $\text{sp}$  et  $\text{sp}^2$  de la partie aromatique qui apparaissent entre 169.7 et 105.4 ppm, aussi le carbone du groupement méthyle lié au noyau de quinoxaline se montre dans l'intervalle [29.3-21.1]. Le signal observé à 40.1 ppm pour le composé 4.a est attribué aux deux groupements méthyle lié au groupement hydrazone, et le méthyle du composé 4.b son carbone résonne à 21.5 ppm.

**Tableau C** : RMN  $^{13}\text{C}$  des hydrazones

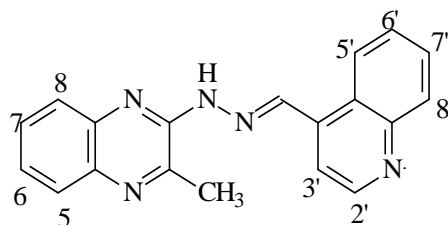
Comp.	$=\text{CH}$	$\text{C}_{\text{aroma}}$	$\text{N}-(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_3$	$(\text{CH}_3)_\text{Q}$
<b>4. a</b>	145.7	151.9-111.6	40.1	-	21.1
<b>4. b</b>	140.9	152.8-115.8	-	21.5	21.2
<b>4. c</b>	148.7	149.8-118.9	-	-	21.3
<b>4. d</b>	157.8	157.8-105.4	-	-	29.3

**Tableau B :** RMN  $^1\text{H}$  des dérivés des hydrazones de quinoxaline ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz)

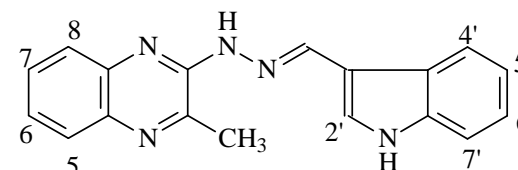


**4 -a** -R = 4'-N(Me)<sub>2</sub>Ph

**4 -b** -R = 4'-MePh



**4.c**



**4.d**

Comp.	NH	NH	=CH	H <sub>8</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>5</sub>	Me <sub>Q</sub>	R				H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>7</sub> , H <sub>6</sub>	H <sub>4</sub>
									H <sub>2</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>5</sub>						
<b>4. a</b>	9.41 large s 1H	-	8.50 s 1H	7.62, dd 1H <sup>3</sup> J=7.9 <sup>4</sup> J=1.0	7.32, td 1H <sup>3</sup> J=8.0 <sup>4</sup> J=2.1	7.13, td 1H <sup>3</sup> J=7.4 <sup>4</sup> J=1.1	7.05 d, 1H <sup>3</sup> J=7.9	2.57 s, 3H	7.79, d, 2H <sup>3</sup> J=8.8	6.74, d, 2H <sup>3</sup> J=8.9	2.75 s 6H	-	-	-	-	-	-	-
<b>4. b</b>	8.06 large s 1H	-	8.55 s 1H	7.67, d 1H <sup>3</sup> J=7.8	7.59 t, 1H <sup>3</sup> J=7.9	7.36 t, 1H <sup>3</sup> J=7.0	7.18, td 1H <sup>3</sup> J=7.5 <sup>4</sup> J=2.7	2.45 s 3H	7.73, d, 2H <sup>3</sup> J=8.0	7.26 d, 2H <sup>3</sup> J=7.9	-	2.60 s 3H	-	-	-	-	-	-
<b>4. c</b>	9.81 large s 1H	-	9.26 s 1H	[7.80-7.50], m, 3H			7.43 d 1H <sup>3</sup> J=7.3	2.80 s 3H	-				9.00 d 1H <sup>3</sup> J=4.5	7.92 d 1H <sup>3</sup> J=4.5	8.51 d, 1H <sup>3</sup> J=8.5	8.19 d, 1H <sup>3</sup> J=8.5	7.40, m 2H	-
<b>4. d</b>	9.40 large s 1H	8.55 large s 1H	8.84 s 1H	7.65, m, 2H		7.17, t 1H <sup>3</sup> J=7.3	7.11, d 1H <sup>3</sup> J=8.0	2.61 s 3H	-				8.37 m 1H	-	-	[7.51-7.74], m, 1H [7.39-7.33], m, 3H		-

La condensation des aldéhydes aromatiques avec les différents hydrazonequinoxalines préparés en utilisant le mode opératoire identique à celui employé précédemment, n'a pas donné de résultat (schéma 21).

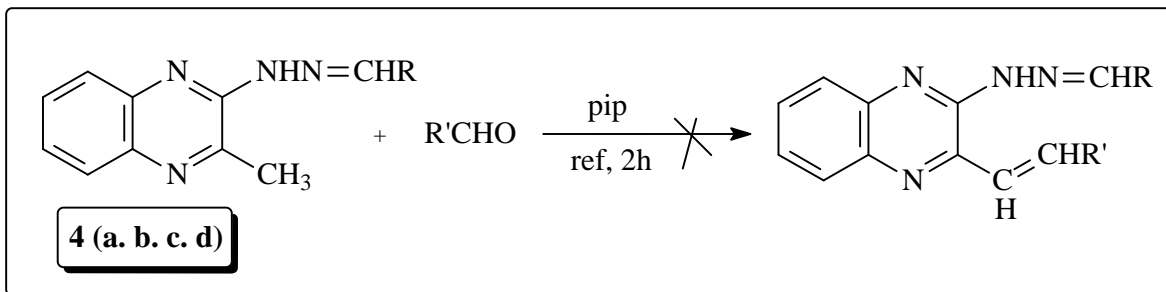


Schéma-21-

En effet, la même réaction de condensation précédente sur le dérivé chloré (composé 2), ne donne pas le styryle attendu, mais un produit de substitution : le "3-méthyl-2-pipéridinoquinoxaline" (63%), sa structure est justifié par l'analyse spectroscopique de ses spectres (schéma 22).

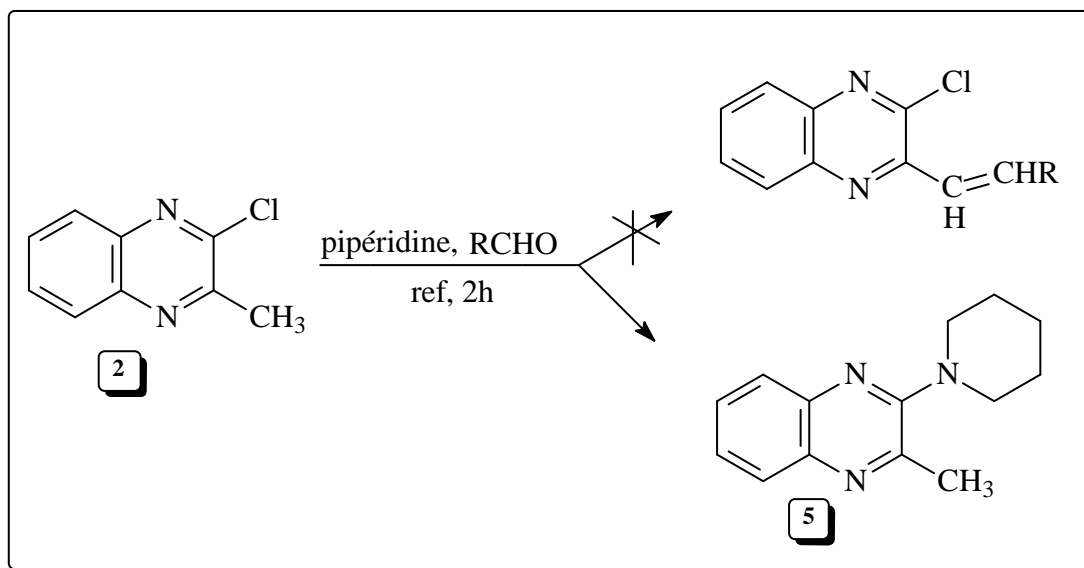


Schéma-22-



Le tableau D rassemble les caractéristiques physiques et les rendements du composé 5 :

**Tableau D** : les propriétés physiques du composé 5

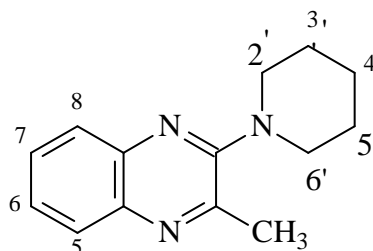
Comp.	Rf	T.fus. (°C)	Rdt. (%)
5	0,6	44	63

Le produit obtenu a été identifié par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C).

Les tableaux E et F résument tous les résultats de l'RMN <sup>1</sup>H, et l' RMN <sup>13</sup>C de 3-methyl-2-pipéridinoquinoxaline.

**Tableau E**: RMN <sup>1</sup>H de 3-methyl-2-pipéridinoquinoxaline

Comp.	H <sub>8</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>5</sub>	Me <sub>Q</sub>	2CH <sub>2</sub>	3CH <sub>2</sub>
5	7.89, dd 1H <sup>3</sup> J=8.0 <sup>4</sup> J= 1.6	7.60, td 1H <sup>3</sup> J= 7.4 <sup>4</sup> J=1.7	7.51, td 1H <sup>3</sup> J= 7.6 <sup>4</sup> J=1.6	7.83, dd 1H <sup>3</sup> J=7.9 <sup>4</sup> J=1.6	2.72 s 3H	3.30 t 4H J=4.7	1.72, m 6H



**Tableau F** : RMN <sup>13</sup>C de 3-methyl-2-pipéridinoquinoxaline

Comp.	C <sub>2</sub>	C <sub>aroma.</sub>	C <sub>2', C6'</sub>	C <sub>3', C5'</sub>	C <sub>4'</sub>	Me
5	156.9	156.9-126.3	50.4	25.9	22.8	24.4

**RMN  $^1\text{H}$  :**

Dans la zone des champs faibles on enregistre les 4 protons caractéristiques de la quinoxaline comme suit:

- les deux protons  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_5$  apparaissent respectivement sous forme de doublet dédoublé (dd) à 7.89 ppm et 7.83 ppm, avec les constantes de couplage ( $J_{\text{H}_8\text{-H}_7} = 8.0 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H}_8\text{-H}_5} = 1.6 \text{ Hz}$ ) pour le proton  $\text{H}_8$ , et ( $J_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H}_5\text{-H}_8} = 1.6 \text{ Hz}$ ) pour le proton  $\text{H}_5$ .

-Les protons  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$  résonnent sous forme de triplet dédoublé à 7.60 ppm, et 7.51 ppm respectivement avec les constantes de couplage ( $J_{\text{H}_7\text{-H}_8} = J_{\text{H}_7\text{-H}_6} = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H}_7\text{-H}_5} = 1.7 \text{ Hz}$ ), ( $J_{\text{H}_6\text{-H}_5} = J_{\text{H}_6\text{-H}_7} = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H}_6\text{-H}_8} = 1.6 \text{ Hz}$ ).

-Les protons du groupement pipéridinyle résonnent comme suit: les quatre protons de deux groupements méthylène de la fonction amine sortent sous forme de triplet à 3.30 ppm, les six protons qui appartiennent aux trois autres groupements méthylène ( $\text{CH}_2$ ) résonnent à 1.72 ppm sous forme d'un multiplet. Le groupement méthyle de la quinoxaline résonne sous forme d'un singulet à 2.72 ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$** 

Le spectre\_RMN  $^{13}\text{C}$  confirme la structure du composé 5, où dans la zone des champs faibles entre 156.9 et 126.3 ppm résonnent les carbones quaternaires et tertiaires du noyau aromatique. En suite vers la zone du champ moyen sortent les pics des carbones des groupements méthylène ( $\text{NCH}_2$ ) de la pipéridinyle à 50.4 ppm, correspondant aux  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_6$ .

Au champ fort sort un pic à 25.9 ppm correspondant au deux carbone  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ , et à 22.8 ppm résonne le pic correspondant au carbone  $\text{C}_4$ .

Le carbone relatif au groupement méthyle sort à 24.4 ppm.

Dans le cas du composé 5, la méthode de M. Ali.<sup>62</sup> n'a pas permis d'obtenir le styryle correspondant, qui aurait pu résulter d'une condensation des aldéhydes aromatiques sur son méthyle en position 3, et cela peut résulter soit à l'encombrement sphérique que possède le groupement pipéridinyle, soit à la faiblesse de la base utilisée (schéma 23).

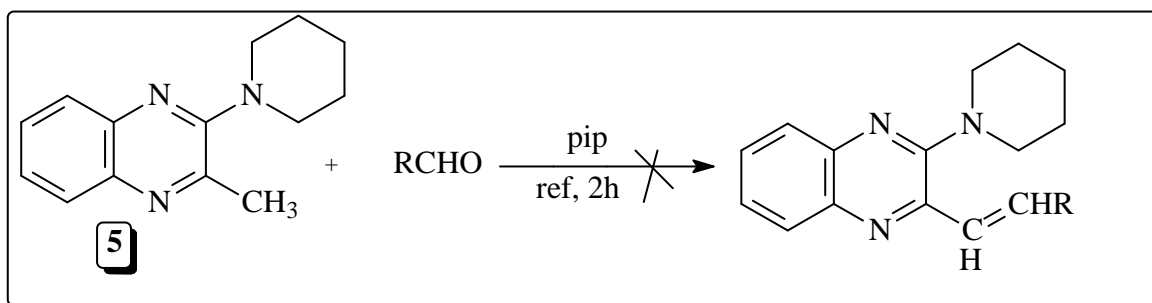


Schéma-23-

Tous nos essais de la condensation pour obtenir des styryles de quinoxaline, ont malheureusement échoué, qu'elle que soient les composés utilisés (composé 1, composé 2, hydrazones, composé 5), on récupéré essentiellement les produits de départ, sauf pour le composé 2 qu'il nous a conduit au composé 5.

### Synthèse de 3-méthyl[1,2,4]triazino[1,2-a]quinoxalin-3'-one :

Ce composé est préparé selon la méthode de M. Ali<sup>62</sup> par l'action de l'hydrazine hydratée sur le composé 6 pendant 10 heures à reflux (schéma 24).

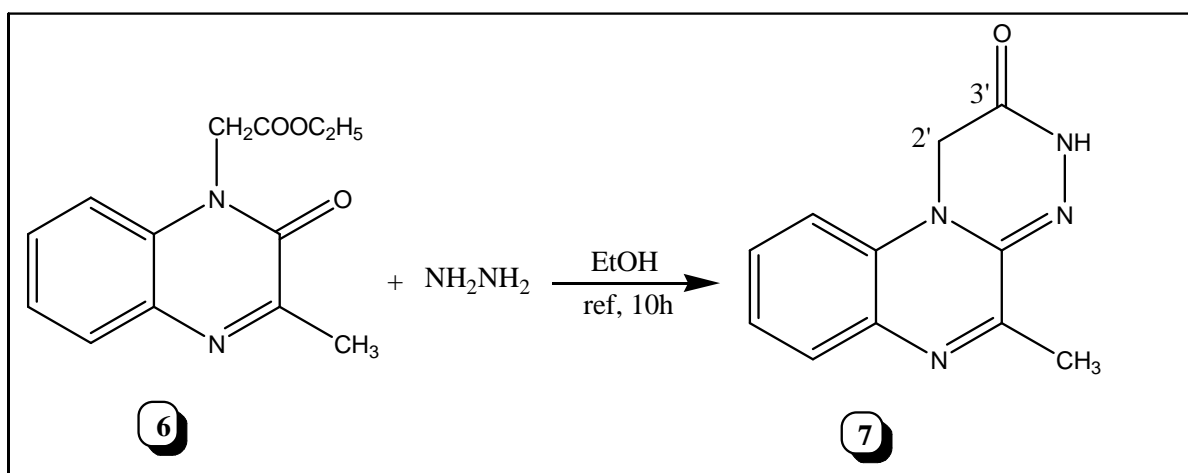


Schéma-24-

Le tableau G regroupe les caractéristiques en physiques relatives au composé 7.

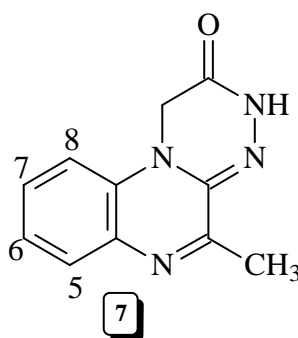
**Tableau G:** les propriétés physiques du composé 7

Comp.	Rf	T.fus. (°C)	Rdt %
7	0.44	202	40

L'identification de la structure de ce composé a été réalisée par les techniques d'analyse suivantes :

**Spectroscopie IR :** confirme la disparition des bandes de l'ester dans le composé 6 par l'apparition de la bande caractéristique de la fonction amine (N-H) à  $3330\text{ cm}^{-1}$ , et la bande caractéristique de la fonction carbonyle (C=O) à  $1687\text{ cm}^{-1}$ .

**Spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  :** le tableau H regroupe les caractéristiques en RMN  $^1\text{H}$  relatives au composé 7.



**Tableau H :** RMN  $^1\text{H}$  du composé 7

Comp.	<u>NH</u>	<u>H<sub>8</sub></u>	<u>H<sub>7</sub></u>	<u>H<sub>6</sub></u>	<u>H<sub>5</sub></u>	<u>Me (Q)</u>	<u>N-CH<sub>2</sub></u>
7	10.54, s large 1H	7.70, dd 1H $^3J=7.3$ $^4J=1.2$	7.46, t 1H $^3J=7.0$	7.28, t 1H $^3J=7.3$	7.14, d 1H $^3J=8.3$	2.47 s 3H	5.38 s 2H

**Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$**  : Le tableau I regroupe les caractéristiques en RMN  $^{13}\text{C}$  relatives au composé 7.

**Tableau I :** RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 7

Comp.	$\underline{\text{C}}=\underline{\text{O}}$	$\text{C}_{\text{aroma.}}$	$\text{N}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$	$\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3(\text{Q})$
7	167.6	133.1-114.3	68.1	21.5

### RMN $^1\text{H}$ :

L'étude du spectre de résonance magnétique nucléaire du proton de ce produit montre la disparition des signaux relatifs aux protons du groupement méthylène de la fonction ester ( $\text{O}-\text{CH}_2$ ) et les protons du groupement méthyle adjacent, dans la zone du champ fort du spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé 6, et l'apparition du proton de la fonction amine ( $\text{N}-\underline{\text{H}}$ ) à 10.54 ppm, sous forme d'un singulet large.

Le signal relatif aux protons du groupement méthylène de la fonction amine ( $\text{N}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ ) est toujours dans le champ moyen à 5.38 ppm sous forme d'un singulet d'intégration 2H.

Dans le champ faible, entre 7.70 ppm et 7.14 ppm résonnent les quatre protons aromatiques de la quinoxaline.

Les protons relatifs au groupement méthyle apparaissent sous forme d'un singulet à 2.47 ppm.

### RMN $^{13}\text{C}$

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  confirme la structure du composé, où dans la zone des champs faibles entre 133.1 et 114.3 ppm résonnent les carbones quaternaires et tertiaires du noyau aromatique.

Au champ fort, résonne le carbone du groupement carbonyle de la fonction ester à 167.6 ppm, vers la zone du champ moyen sortent le pic de carbone de groupements méthylène ( $\text{N}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ ) de la fonction amine à 68.1 ppm.

Le carbone relatif au groupement méthyle sorte à 21.5 ppm

### **II-4)-Conclusion**

*Dans ce chapitre nous avons présenté un rappel bibliographique résumant les différentes applications sur le plan biologique et thérapeutique de quelques styryles, hydrazones et 1,2,4-triazines, ainsi que leurs méthodes de synthèse les plus connues.*

*On a préparé dans ce chapitre quatre dérivés des hydrazones de quinoxaline selon une condensation entre le 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline et des aldéhydes choisis, nous avons obtenus aussi les composés 5 et 7.*

*Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques (IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ ).*

# *Partie expérimentale*

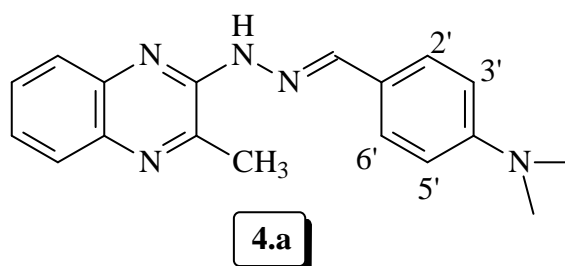
## Partie expérimentale

### Synthèse des hydrazonequinoxalines :

#### Mode opératoire générale: <sup>63</sup>

Dans un bicol de 100 ml on place 0,01 mol de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline (composé 3), on ajoute 0,01 mol des dérivés d'aldéhydes aromatiques, et cela dans 30 ml de l'éthanol. On chauffe à reflux sous agitation magnétique pendant 4 heures. Le solide obtenu est filtré, et recristallisé dans l'éthanol.

### Synthèse de 1-(4'-N-diméthylbenzylidène)-2-(3-méthylquinoxalin-2-yl)hydrazone :



A partir de 58 mg ( $40 \cdot 10^{-5}$  mol) de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline et 59 mg de 4-(diméthylamino)benzaldehyde, on obtient après la recristallisation dans l'éthanol 30 mg ( $9 \cdot 10^{-5}$  mol) de cristaux jaunes de composé **4.a**.

**T.f** (°C) : 216.

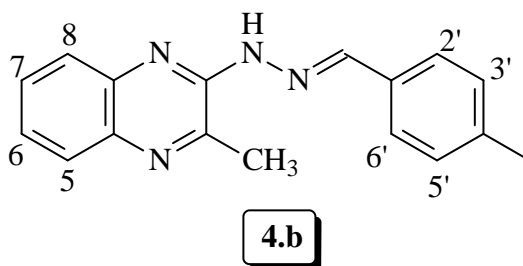
**Rdt** = 30 %

**R.f** = 0.77 (éluant : hexane / acétate d'éthyle : 7/3).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz): 8.55 (=CH, s, 1H); 8.06 (NH, s, large, 1H); 7.79 (H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, d, J= 8.8, 2H); 7.62 (H<sub>8</sub>, dd, J=7.9, J=1.0, 1H); 7.32 (H<sub>7</sub>, td, J= 8.0, J=2.1, 1H); 7.13(H<sub>6</sub>, td, J=7.4, J= 1.1, 1H); 7.05 (H<sub>5</sub>, d, J= 7.9, 1H); 6.74 (H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>, d, J = 8.9, 2H); 2.75 (N-CH<sub>3</sub>, s, 6H); 2.57 (CH<sub>3</sub>, s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 151.9-111.6 (C<sub>arom</sub>); 145.7 (C=H); 40.1 (2CH<sub>3</sub>); 21.1 (CH<sub>3</sub>).



**Synthèse de 1-(4'-methylbenzylidène)-2-(3-methylquinoxalin-2-yl)hydrazone :**

A partir de 44 mg ( $2.5 \cdot 10^{-4}$  mol) de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline et 30 mg de méthylbenzaldehyde, on obtient après la recristallisation dans l'éthanol 22 mg ( $7.5 \cdot 10^{-5}$  mol) de produit **4.b** sous forme de cristaux marron.

**Rdt** = 63 %.

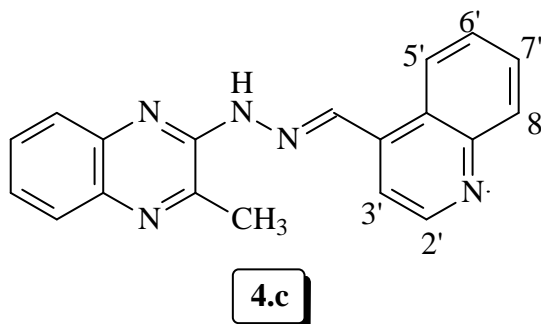
**R.f** = 0.80 (éluant : hexane / acétate d'éthyle : 7/3).

**IR (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ )** : 3444 (N-H) ; 1602 (N=CH).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz)**: 8.55 (=CH, s, 1H); 8.06 (NH, s, large, 1H); 7.73 ( $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_{5'}$ , d,  $J = 8.0$ , 2H); 7.67 ( $\text{H}_8$ , d,  $J = 7.8$ , 1H); 7.59 ( $\text{H}_7$ , t,  $J = 7.9$ , 1H); 7.36 ( $\text{H}_6$ , t,  $J = 7.0$ , 1H); 7.26 ( $\text{H}_{2'}$ ,  $\text{H}_{6'}$ , d,  $J = 7.9$ , 2H); 7.18 ( $\text{H}_5$ , td,  $J = 7.5$ ,  $J = 2.7$ , 1H); 2.60 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H); 2.45 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)**: 152.8-115.8 ( $\text{C}_{\text{aroma}}$ ); 21.5 ( $\text{CH}_3$ ); 140.9 ( $\text{C}=\text{H}$ ); 21.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**Synthèse de 1-((quinolin-4'-yl)méthylène)-2-(3-méthylquinoxalin-2-yl)hydrazine :**



A partir de 50 mg ( $20 \cdot 10^{-5}$  mol) de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline et de 31 mg de quinoline-4-carbaldehyd, on obtient 23 mg ( $9 \cdot 10^{-5}$  mol) de cristaux jaune de produit **4.c** après recristallisation dans l'éthanol.

**T.f** (°C) : 244.

**Rdt** = 50 %.

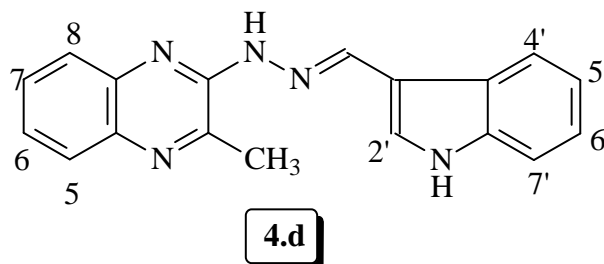
**R.f** = 0.61 (éluant : acétate d'éthyle / heptane : 8/2)

**IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 3421 (N-H) ; 1610 (N=CH).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 9.81(NH, s, large, 1H); 9.26(=CH, s, 1H); 9.00 ( $\text{H}_2$ , d,  $J=4.5$ , 1H); 8.51 ( $\text{H}_8$ , d,  $J=8.5$ , 1H); 8.19 ( $\text{H}_5$ , d,  $J=8.5$ , 1H); 7.92 ( $\text{H}_3$ , d,  $J=4.5$ , 2H); 7.80-7.50 ( $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ , m, 3H); 7.43 ( $\text{H}_5$ , d,  $J=7.3$ , 1H); 7.40 ( $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_6$ , m, 2H); 2.80 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 149.8-118.9 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 147.2 ( $\text{C}=\text{H}$ ); 21.3 ( $\text{CH}_3$ ).

**Synthèse de 1-((indol-3'-yl)méthylène)-2-(3-méthylquinoxalin-2-yl)hydrazone :**



Selon le mode opératoire général et à partir d'un mélange de 50 mg ( $20 \cdot 10^{-5}$  mol) de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline, et de 29 mg de 1H-indole-3-carbaldehyde, on obtient 23 mg ( $9 \cdot 10^{-5}$  mol) de produit **4.d** qu'il se présente sous forme des cristaux oranges, après recristallisation dans l'éthanol.

**T.f** (°C) : 246.

**Rdt** = 58 %.

**R.f** = 0.9 (éluant : acétate d'éthyle / heptane : 8/2).

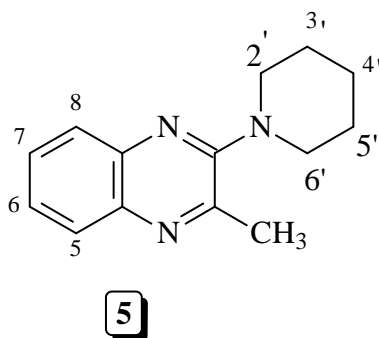
**IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 3446 (N-H) ; 1598 (N=CH).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 9.40 (NH, s, large, 1H); 8.84 (=CH, s, 1H); 8.55 (NH, s, large, 1H); 8.37 ( $\text{H}_{2'}$ , m, 1H); 7.65 ( $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_7$ , m, 2H); 7.51-7.33 ( $\text{H}_{4'}$ ,  $\text{H}_{5'}$ ,  $\text{H}_{6'}$ ,  $\text{H}_{7'}$  2m, 4H); 7.16 ( $\text{H}_6$ , t,  $J = 7.3$ , 1H); 7.11 ( $\text{H}_5$ , d,  $J = 8.0$ , 1H); 2.61 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 169.7-105.4 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 157.8 ( $\text{C}=\text{H}$ ); 29.3 ( $\text{CH}_3$ ).

### Synthèse de 3-méthyl-2-pipéridinoquinoxaline<sup>62</sup> :

Dans un ballon de 100 ml on met 25 mg ( $25 \cdot 10^{-4}$  mol) de 2-chloro-3-méthylquinoxaline dans la pipéridine. On chauffe le mélange à reflux pendant 4 heures, après refroidissement on extrait le produit brut par le dichloro méthane. On obtient après évaporation du solvant et purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle : 9/1), 27 mg ( $25 \cdot 10^{-4}$  mol) de composé 5 sous forme de cristaux jaunes.



**T.f** (°C) : 44.

**Rdt** = 63%.

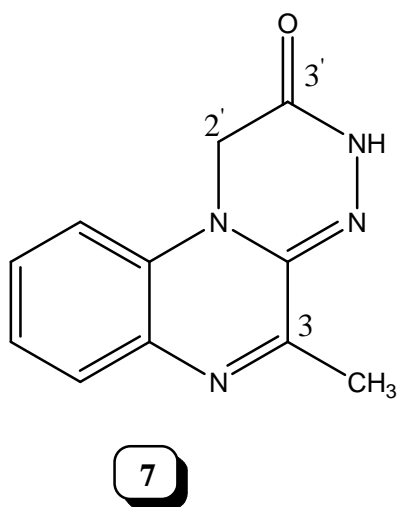
**R.f** = 0,6 (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 9/1).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, J Hz): 7.89 (H<sub>8</sub>, dd, J=8.0, J= 1.6, 1H); 7.83 (H<sub>5</sub>, dd, J=7.9, J= 1.6, 1H); 7.60 (H<sub>7</sub>, td, J=7.4, J=1.6, 1H); 7.51 (H<sub>6</sub>, td, J=7.6, J=1.6, 1H); 3.30 (2CH<sub>2</sub>, t, 4H); 2.27 (CH<sub>3</sub>, s, 3H); 1.72 (3CH<sub>2</sub>, m, 6H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 156.9-126.3 (C<sub>arom</sub>); 50.4 (C<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>); 25.9 (C<sub>3</sub>, C<sub>5'</sub>); 24.4 (C<sub>4'</sub>); 22.8 (CH<sub>3</sub>).

**Synthèse de 3-méthyl[1,2,4]triazino[1,2-a]quinoxalin-3'-one<sup>62</sup> :**

On mélange dans un bicol de 100 ml équipé d'un réfrigérant 62 mg (0.25mmol) du composé 6, avec 0.016 ml (0.03 mmol) de l'hydrazine hydratée dans l'éthanol, puis on remonte ce mélange à reflux pendant 10 heures. On obtient après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice du produit brut (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1) 23 mg (0.11mmol) du composé 7 sous forme d'un solide blanc.



**T.f** (°C) : 202.

**Rdt** = 40 %.

**R.f** = 0.44 (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 1/1).

**IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 3330 (N-H) ; 1687 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ , DMSO,  $\delta$  ppm,  $J$  Hz): 10.54 (NH, s, large, 1H); 7.70 ( $\text{H}_8$ , dd,  $J=7.3$ ,  $J=1.2$ , 1H); 7.46 ( $\text{H}_7$ , t,  $J=7.0$ , 1H); 7.28 ( $\text{H}_6$ , t,  $J=7.3$ , 1H); 7.14 ( $\text{H}_5$ , d,  $J=8.3$ , 1H); 5.38 ( $\text{CH}_2$ , s, 2H); 2.47 ( $\text{CH}_3$ , s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 167.6 ( $\underline{\text{CO}}$ ); 133.1-114.3 ( $\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$ ); 68.1 ( $\underline{\text{CH}}_2$ ); 21.5 ( $\underline{\text{CH}}_3$ ).

*Référence bibliographique*

**"Références bibliographique"**

- 1). J. March, "*Reactions Méchanisms and structures*", fourth edition, John Willey & Sons New York, **1992**, 953.
- 2). J. Johnson, "*Organic Reaction*", R. Adams, Ed. Willey N. York, **1942**, I, 210.
- 3). Preston P N, Commercial Applications of Benzimidazoles. In Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds, Part 2; John Wiley: New York, **1980**, 10, 531.
- 4). Q. Li, G. Lin, B. Peng, Z. Li, *Synthesis, Characterization and photographic properties of some new styryl cyanine dyes. Dyes and Pigments*, **1998**, 38, 211.
- 5). M. Haidekker, T. Ling, M. Anglo. H. Stevens, J. Frangos, E. Theodorakis, *New fluorescent probes for the measurement of cell membrane viscosity, Chemistry and Biology*, **2001**, 8, 123.
- 6). K. Park, C. Lee, D. Song, J. Kim, Y. Huh, K. Mm, *Optical recording properties of styryl derivatives for digital versatile disc-recordable (DVD-R), Molecular Crystals and Liquid Crystals*, **2001**, 370, 165.
- 7). C. Kasada, Y. Koyama, T. Kawata, S. Yasui, *European Patent EP 1170339*, **2002**.
- 8). P. Gustavsson, T. Naskrecki, R. Baldacchino, G. Mialocq, Femto-second absorption and emission spectroscopy of the DCM laser dye, *Journal of Molecular Liquids*, **1995**, 64,101.
- 9). D. Barton, S. Ollis. *Comprehensive Organic Chemistry*, First edition, IV, **1979**, 160.
- 10). V. Jatav, P. Mishra, S. Kashaw , J. Stables, *European Journal of Medicinal Chemistry xx*, **2007**, 1e7.
- 11). M. Wainwright, J. Kristiansen, *International Journal of Antimicrobial Agents*, **2003**, 22, 479.
- 12). J. Guillon, I. Forfar, M. Mamani-Matsuda, V. Desplat, M. Saliege, D. Thiolat, S. Massip, A. Tabourier, J. Leger,a B. Dufaure, G. Haumont, C. Jarrya , D. Mossalayib, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**, 15, 194.
- 13). W. Chen, C. Wu, Y. Lan, F. Chang, C. Teng, Y. Wu, *European Journal of Pharmacology*, **2005**, 52, 220.

- 14). N. Vlok, S. Malan, N. Castagnoli, J. Bergh, J. Petzer, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3512.
- 15). D. Berg, K. Zoellner, M. Ogunrombi, S. Malan, G. Blanche, N. Castagnoli, J. Jacobus, J. Bergha, J. Petzer, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**.
- 16). (a). J. Dai, Y. Hallockm, J. H. Cardellina, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 352.  
(b). T. Akao, Y. Tanaka, T. Iinuma, M. Nozawa, Y. *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, *25*, 147.
- 17). M. Jang, L. Cai, G. Udeani, K. Slowing, C. Thomas, C. Beecher, H. Fong, N. Farnsworth, A. Kinghorn, R. Mehta, R. Moon, Pezzuto, *J. M. Science*, **1997**, *275*, 218.
- 18). M. Pinto, J. Garcia-Barrado, P. Macias, *Agric. Food. Chem.* **1999**, *47*, 4842.
- 19). L. Fremont, *Life Sci.* **2000**, *66*, 663.
- 20). Y. Kitaev, B. Buzykin, T. Troepolskaya, *Russian Chem. Reviews*, **1970**, 441.
- 21). N. Du-Hoi, N. Xuong, N. Ham, F. Binon, R. Roger, *J. Chem. Soc.* **1953**.
- 22). I. Pozdnyakova, P. Stafshede, *Biochemistry*, **2001**, *40*, 13728.
- 23). N. Terzioglu, A. Gursoy, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 781.
- 24). D. Sriram, P. Yogeewari, K. Madhu, *Bio. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4502.
- 25). S. Haribabu, K. Suvadhan; K. Kumar, K. Reddy, D. Rekha, P.Chiranjeevi, *J. Hazard. Ma*, **2005**, *120*, 213.
- 26). M. sham, M. Dinodia, A. Kumai, *Bioorganic & Medicinal chemistry*, **2006**, *14*. 4657.
- 27). H. Neunhoeffler, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **1978**.
- 28). Neunhoeffler, H. *Comprehensive Heterocycl. Chem.*, Pergamon Press, Oxford **1984**, A. J. Bolton and A. McKillop (Vol. eds.), *3, Part 2B*, p 385
- 29). J. Erickson, *Chem. Heterocycl. Comp*, **1956**, *10*, 44.
- 30). H. Neunhoeffler, P. Wiley, *Chem. Heterocycl. Comp*, **1978**, *33*, 189.
- 31). H. Neunhoeffler In: A.R. Katrizky and C.W. Rees, Editors, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, *3*, Pergamon Press, Oxford, **1984**, 385.
- 32). E. El Ashry, M. Rashed, E. Taha, E. Ramadan, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1994**, *59*, 39.



- 33). A. Rahman, R. Morsy, J. El-Edfawy, S. *Pharmazie*, **1999**, *54*, 667.
- 34). A. Rahman, R. Seada, M. Fawzy, M. *Pharmazie*, **1994**, *49*, 811.
- 35). A. Rahman, R. Morsy, J. Hanafy, F. *Pharmazie*, **1999**, *54*, 347.
- 36). A. Rahman, R. *Pharmazie*, **2001**, *56*, 18.
- 37). C. Tomlin, *The Pesticide Manual*, 12th ed, British Crop Protection Council, Farnham, **2000**.
- 38). K. Sztanke, K. Pasternak, B. Rajtar, M. Sztanke, M. Majek, M. Polz-Dacewicz. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**, *15*, 5480.
- 39). K. Sztanke, J. Rzymowska, M. Niemczyk, I. Dybała, A. Koziół, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2006**, *41*, 539.
- 40). A. Vzorov, D. Bhattacharyya, L. Marzilli, R. Compans, *Antiviral Research*, **2005**, *65*, 57.
- 41). K. Uehara, F. Kitamura, M. Tanaka. *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1976**, *49*, 496.
- 42). N. Verhé, de Kimpe, D. Courtheyn, de L. Buyck, N. Schamp, *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 3649.
- 43). A. Battace, T. Zair, H. Doucet, M. Santelli, *Synthesis*, **2006**, 3495.
- 44). C. Videlot, J. Ackermann, E. El Kassmi, P. Raynal. *Films Solides Minces*, **2002**, *403-404*, 380.
- 45). L. Woods, *J. Am. Chem. Soc*, **1958**, *80*, 1440.
- 46). S. Oatai, Y. Israeli, *J. Chem. Soc*, **1960**, 2020.
- 47). I. Fuks-Janczarek, E. Gondek, I. Kityk, K. Danel, L. Krzemińska, J. Sanetra, B. Kwiecień, *Spectrochimica Acta Part A*, **2006**, *63*, 320.
- 48). V. Barberis, J. Mikroyannidis, *Synthetic Metals*, **2006**, *156*, 865.
- 49). O. Fedorova, E. Andryukhina, M. Mashura, S. Gromov, *ARKIVOC*, **2005**, 12.
- 50). L. Wang, X. Zhang, Y. Jia, Z. Zhang, *Chinese Chemical Letters*, **2003**, *14*, 1116.
- 51). L. Savani, L. Chiasserini, A. Gaeta, C. Pellerano, *Bio. Med. Chem*, **2002**, *10*, 2193.

- 52). Z. Hassen; A. Ben Akacha, B. Hajjem, *J. Fluorine. Chem*, **2003**, 121, 177.
- 53). A. Moballigh, R. Jackstell, A. Seayad, H. Klein, M. Beller, *Tetra. Lett*, **2004**, 45, 869.
- 54). S. Fries, J. Pytkowicz, T. Brigaud, *Tetra. Lett*, **2005**, 46, 4761.
- 55). B. Kahveci, *Molecules*, **2005**, 10, 376.
- 56). S. Sondhi, M. Dinodia, A. Kumar, *Bioorganic & Meddical Chemistry*, **2006**, 14, 4657.
- 57). D. Catarzi, L. Cecchi, V. Collota, G. Filacchioni and F. Melani, *J. Heterocycl. Chem*, **1992**, 29, 1161.
- 58). E. Taylor, J. Pont and J. Warner, *J. Heterocyclic Chem*, **1988**, 25, 1733.
- 59). H. Neunhoefffer, *Comp.Heterocycl Chem*.1 st edn, **1984**, 3, 369.
- 60). M. El-Abadelah, A. Hussein, B. Thaher, *Heterocycles*, **1991**, 32, 1879.
- 61). A. Elghandour, M. Ibrahim, S. Elshikh, F. Ali, *Tetrahydron*, **1992**, 48, 9295.
- 62). M. Ali, M. Ismail, M. El-Gaby, M. Zahran, Y. Ammar, *Molecules*, **2000**, 5, 864.
- 63). L. Mcquaid, E. Smith, K. South, C. Mitch, D. Schoepp, R.True, D. Calligaro, P. O'Malley, D. Lodge, P. Ornstein, *J. Med. Chem*, **1992**, 35, 3319.

# *Conclusion Générale*

## Conclusion Générale

Motivés par l'activité biologique avérée depuis longtemps des quinoxalines, nous avons consacré le présent travail à la synthèse de quelques dérivés de la quinoxaline selon une stratégie simple et efficace.

En effet, notre travail est constitué de deux parties distinctes:

Dans la première partie, après avoir présenté un rappel bibliographique sur l'intérêt biologique et thérapeutique de quelques dérivés de quinoxaline, ainsi que les différentes méthodes de synthèse d'une classe de ces dérivés "les quinoxalinones", nous avons décrit la préparation de nos deux produits de départ : le 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline et l'éthyl 2-(3-méthyl-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)acétate.

Dans la deuxième partie, nous avons préparé quatre hydrazones quinoxaliniques, à partir de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline.

Puis nous avons essayé de préparer des styryles de quinoxaline à partir du 3-méthyl-2(1H)-quinoxalinone, 2-chloro-3-méthylquinoxaline, et les hydrazones, dans le cadre d'étudier la condensation des dérivés de 3-méthyl-2-substituéquinoxaline avec des carbonyles, sur leurs méthyles en position 3, selon la méthode de M. Ali. Après nous avons obtenu un des dérivés de 1,2,4-triazines quinoxaliniques à partir de l'éthyl 2-(3-méthyl-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)acétate.

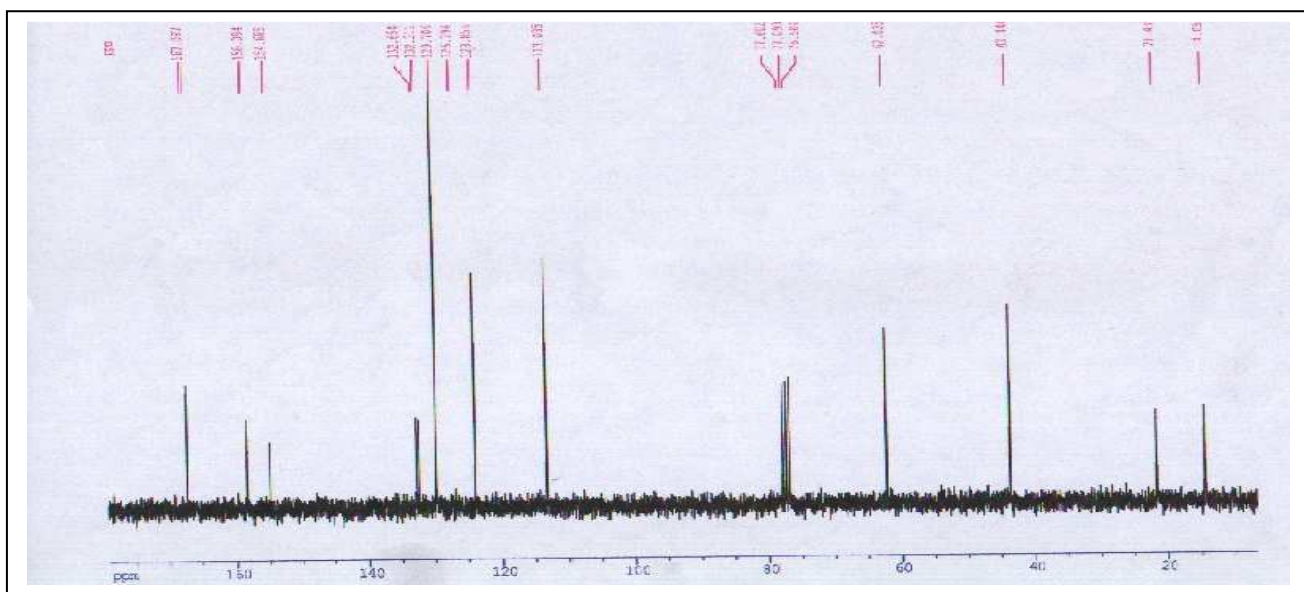
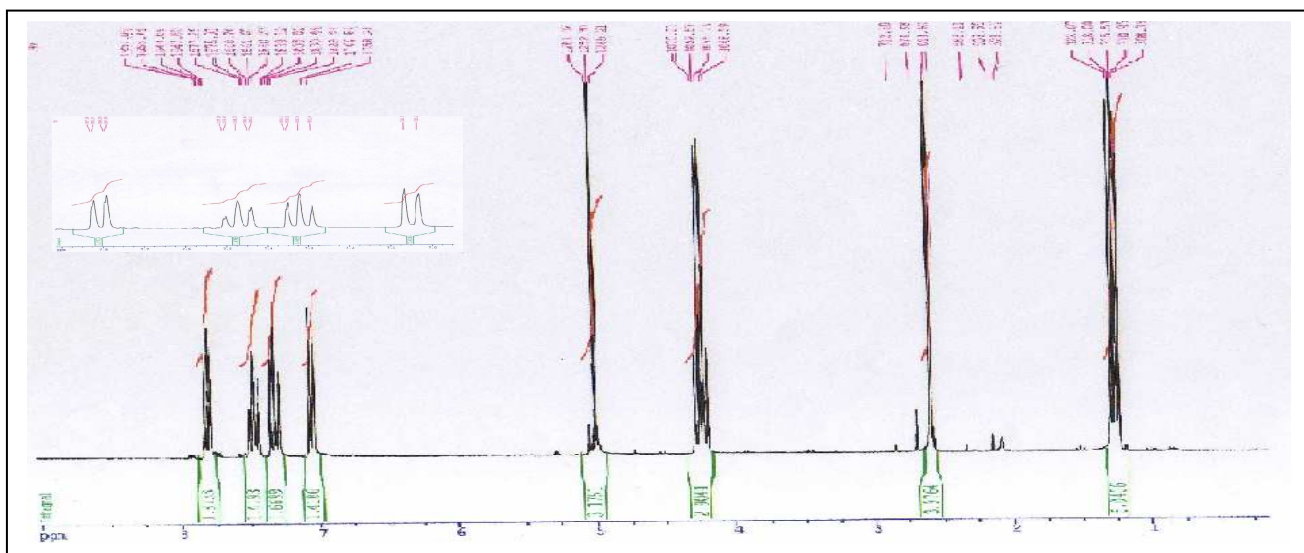
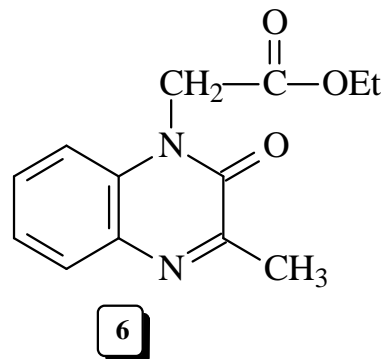
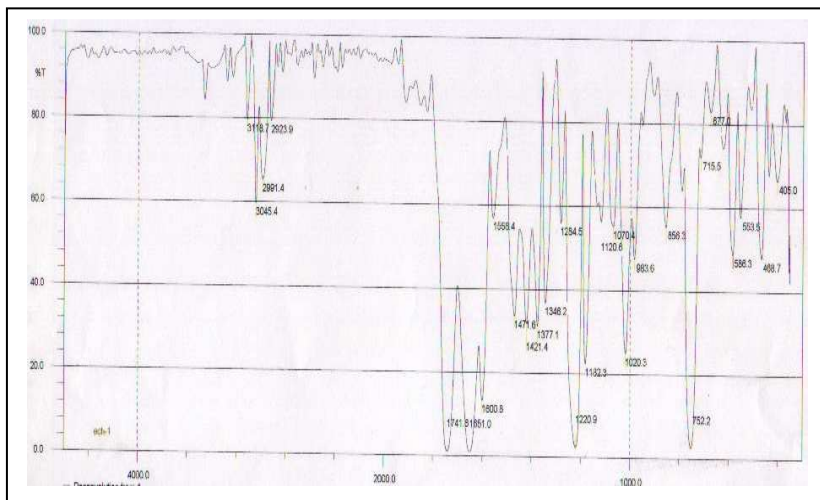
Le travail présenté dans ce manuscrite a permis dans un premier temps de synthétiser quatre hydrazones (deux nouveaux), et un triazine de quinoxaline.

Ces composés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN  $^1\text{H}$  RMN  $^{13}\text{C}$

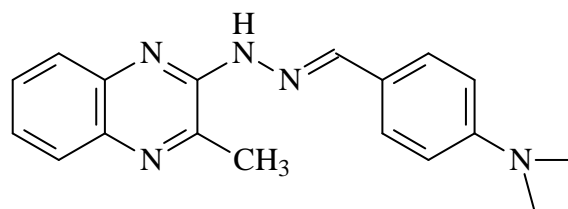
*Anneves*



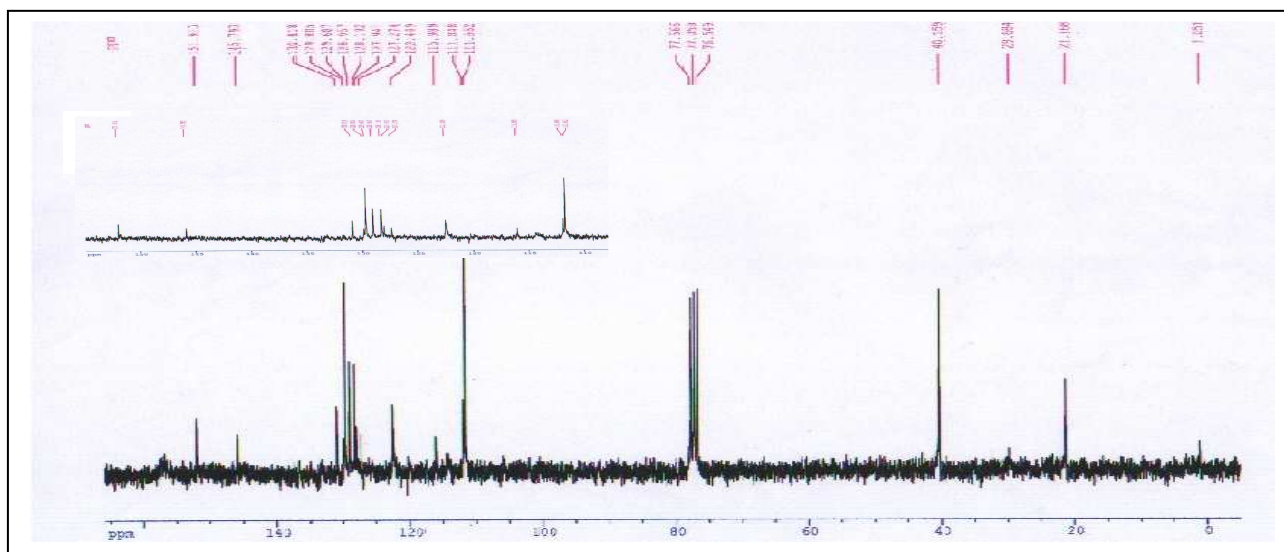
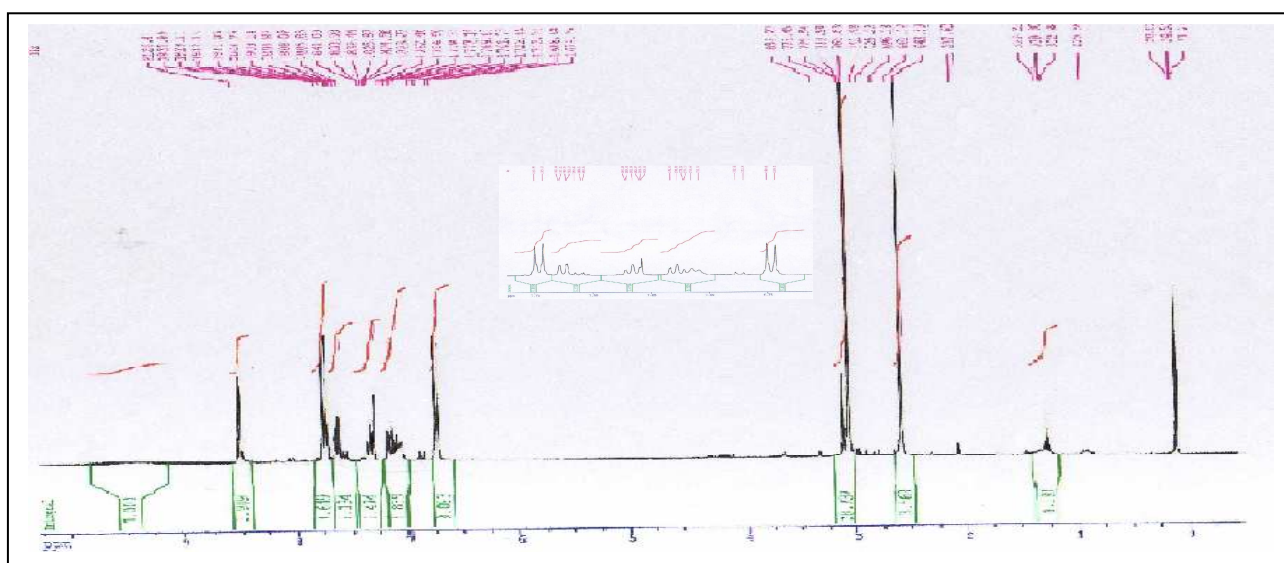
# Spectres IR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C du composé 6



Spectres RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 4. a

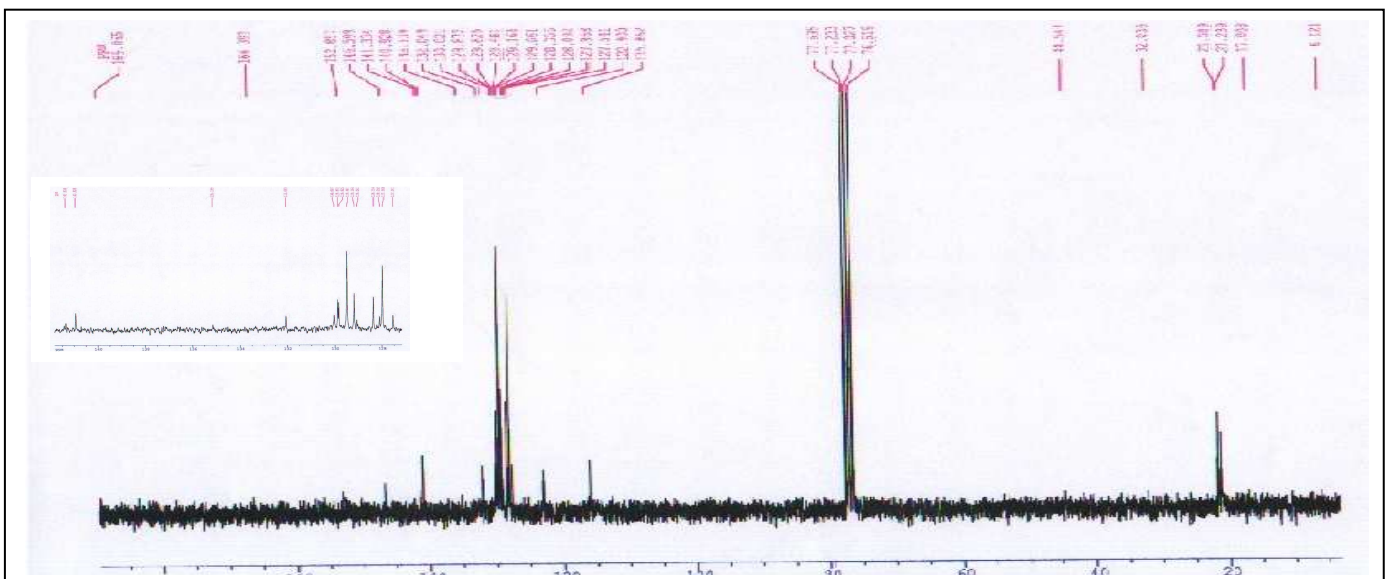
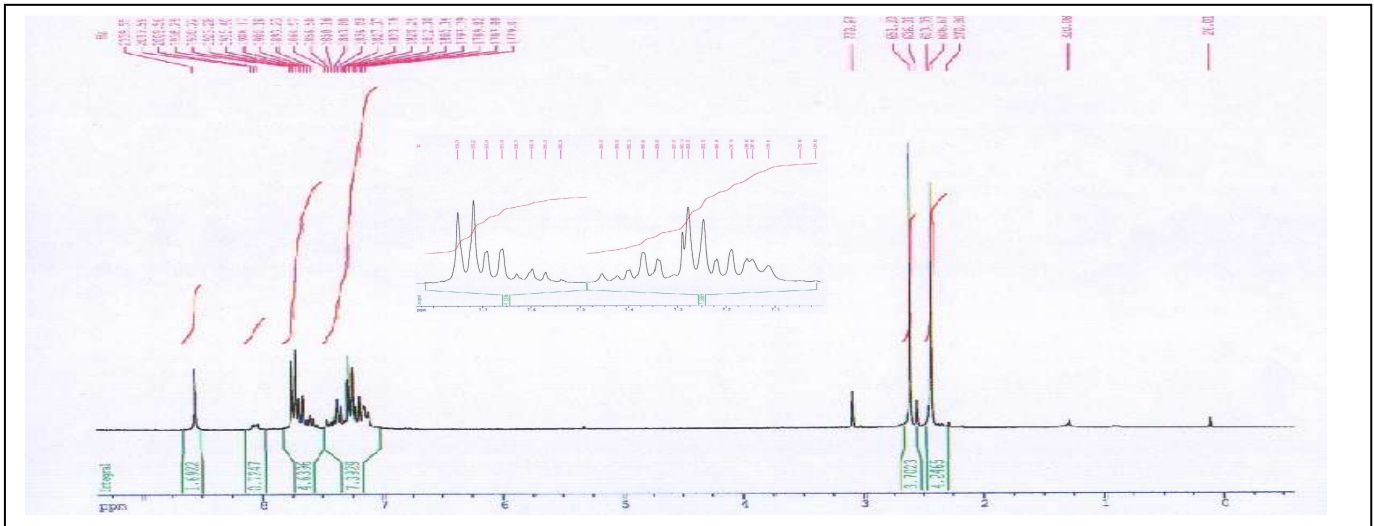
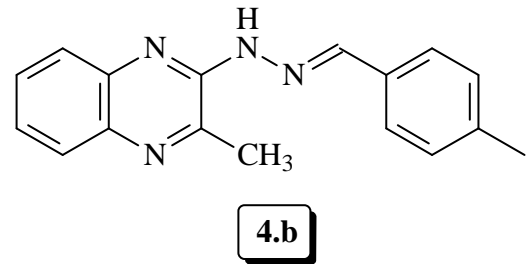
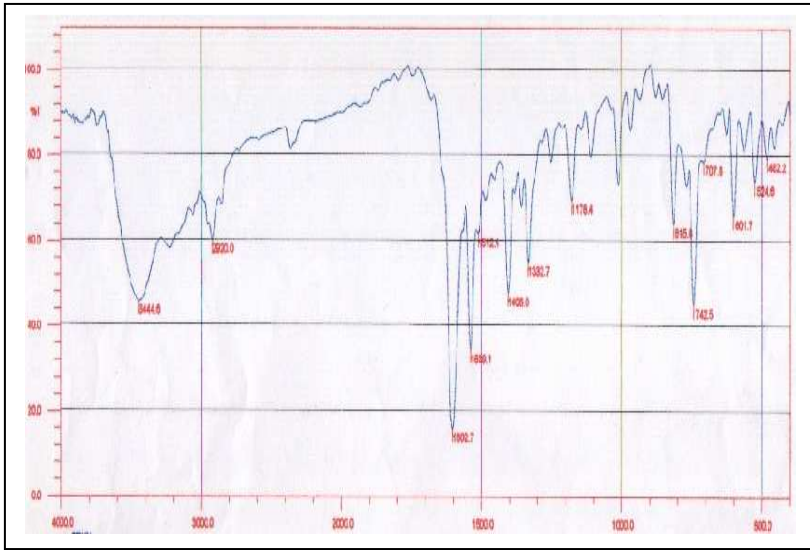


4.a

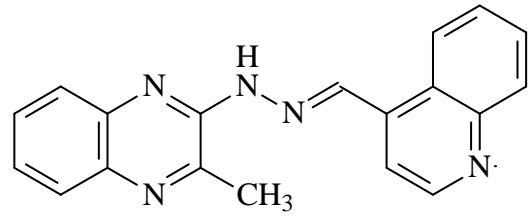
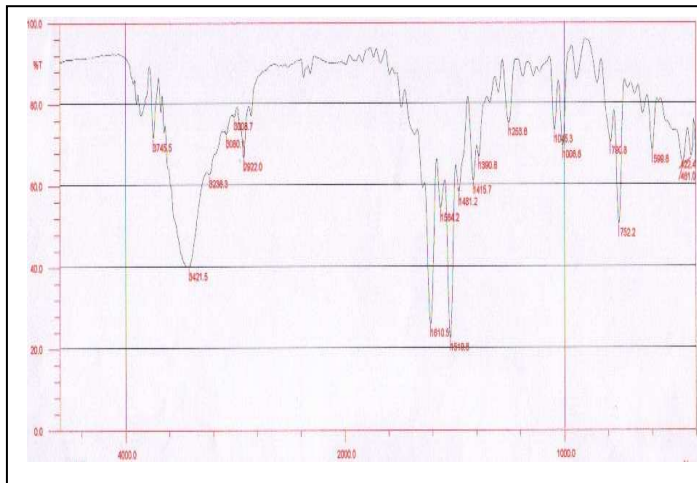




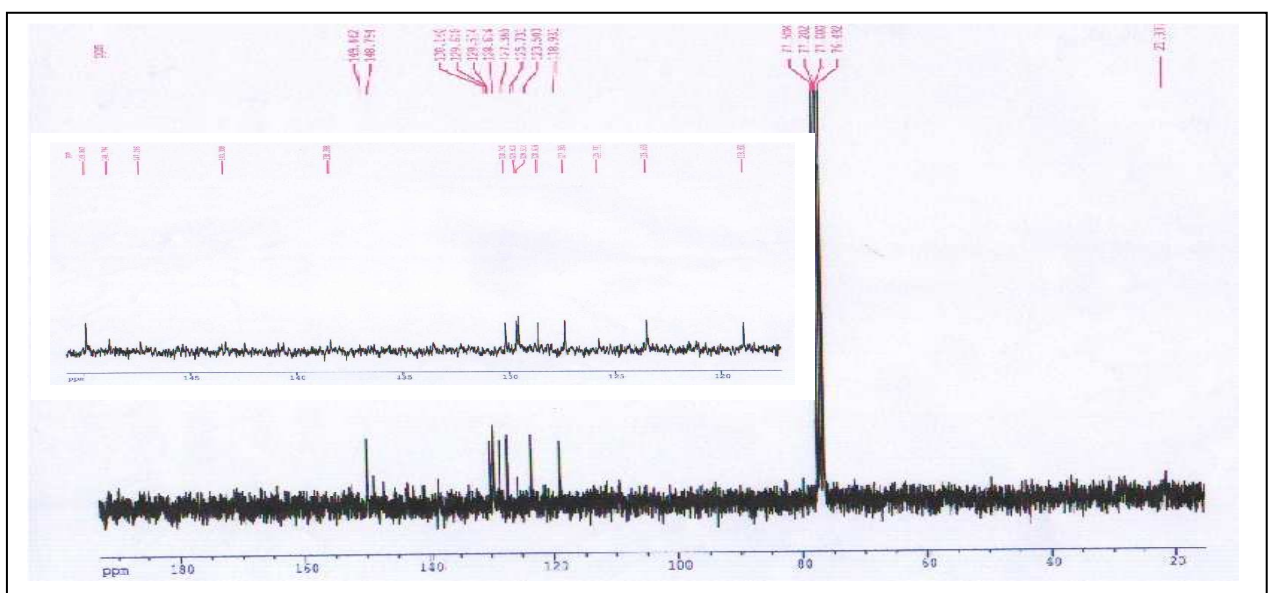
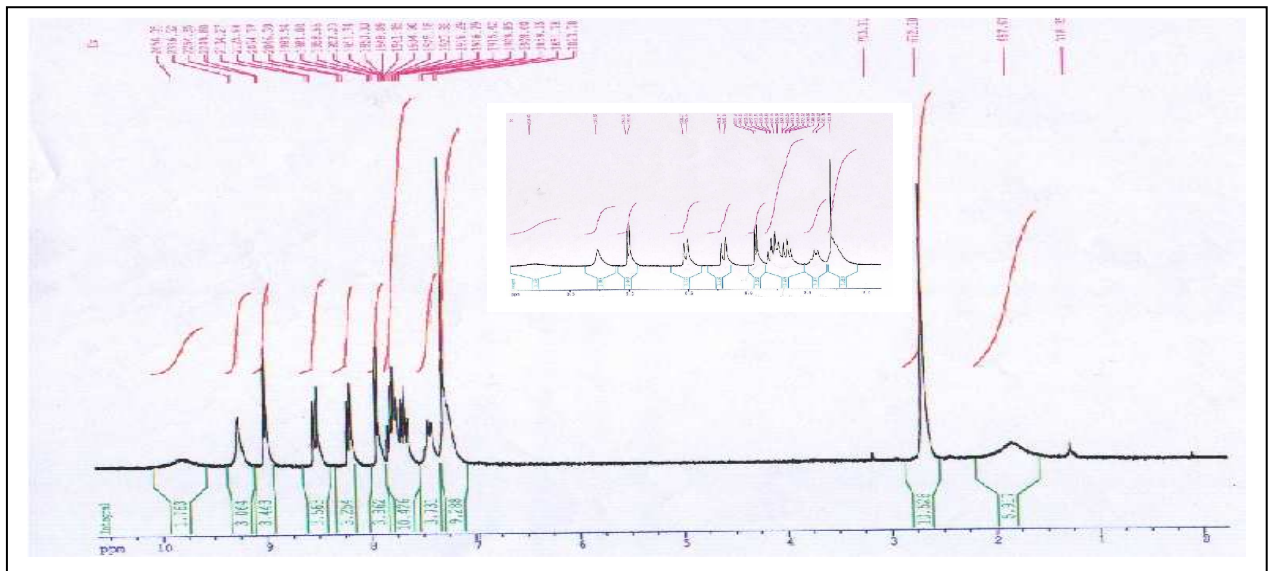
Spectres IR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C du composé 4.b



Spectres IR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C du composé 4.c

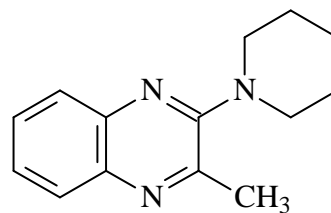
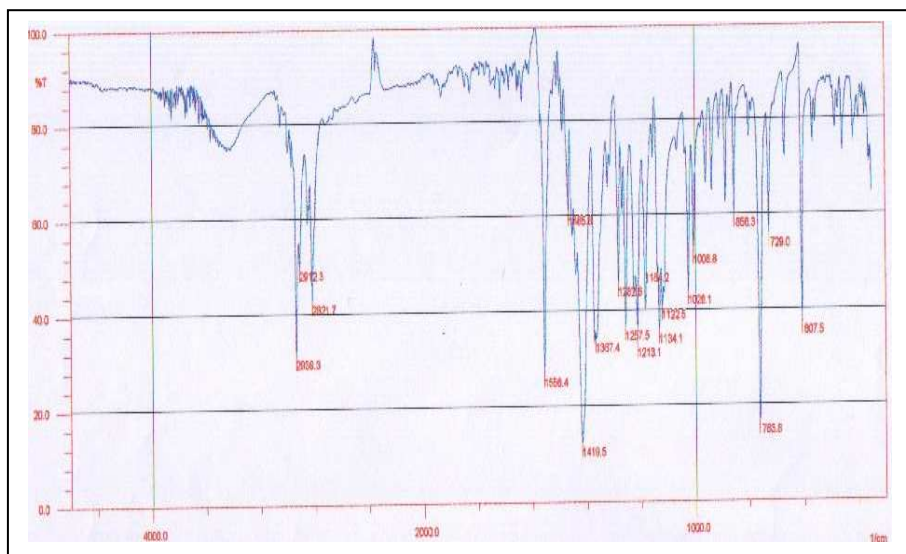


4.c

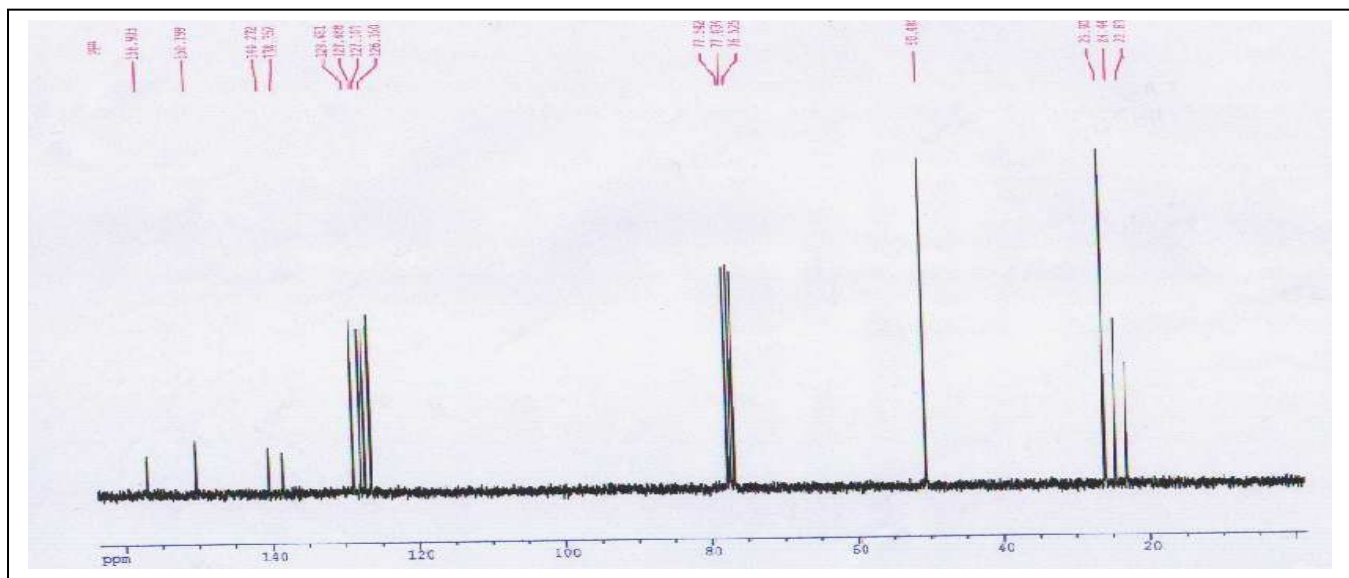
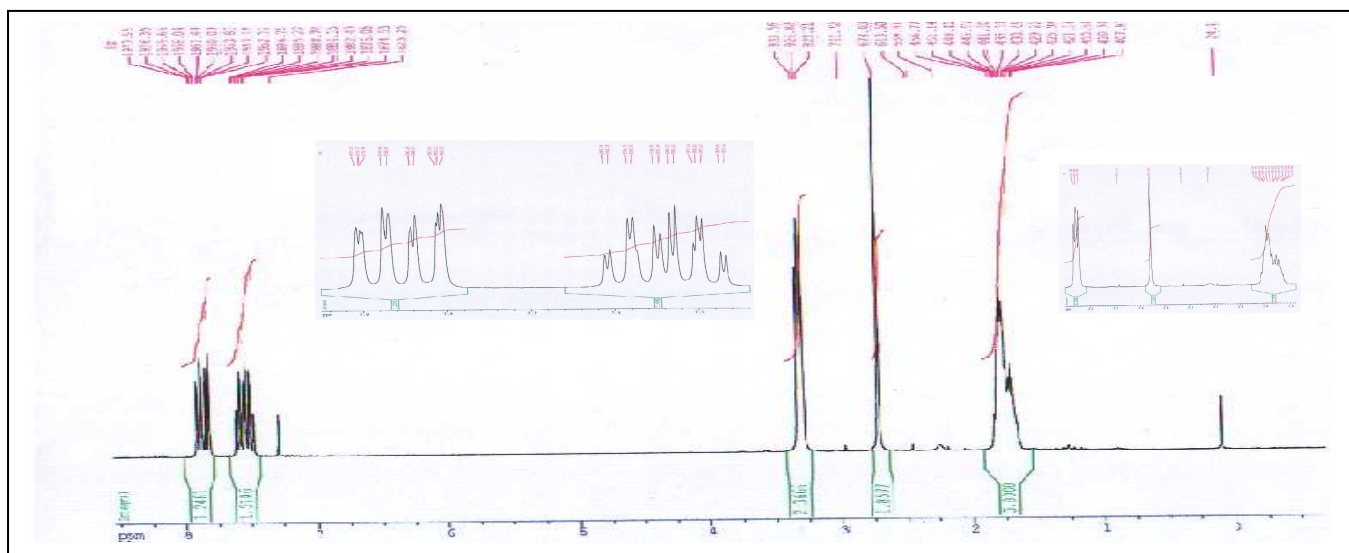




Spectres IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 5



**5**





## *Résumé*

Le but de ce travail est la synthèse des nouvelles molécules à noyau quinoxaline, qui ont une activité chimique, et susceptibles de présenter un intérêt biologique.

Le premier chapitre porte sur la synthèse de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline, et l'éthyl-2-(3-méthyl-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)acétate, à partir de 3-méthyl-2(1*H*)-quinoxalinone, selon une simple condensation.

Dans le deuxième chapitre nous avons préparé quatre dérivés des hydrazones quinoxaliniques, par condensation de 2-hydrazino-3-méthylquinoxaline avec des dérivés des aldéhydes aromatiques.

Nous avons aussi préparé un des dérivés de 1,2,4-triazines quinoxaliniques, à partir de l'éthyl-2-(3-méthyl-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)acétate, et nous avons obtenu le 3-méthyl-2-pipéridinoquinoxaline à partir de 2-chloro-3-méthylquinoxaline.

### **Mots clés :**

- Quinoxaline.
- Quinoxalinone.
- Hydrazones.
- 1,2,4-triazine.

## ***Abstract***

The main objective of this work is the synthesis of the new quinoxaline derivatives that has a chemical reactivity, and susceptible present a biologic interest.

The first chapter is about the synthesis of 2-hydrazino-3-methylequinoxaline, and the ethyl-2-(3-methyl-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)acetate, from 3-methylquinoxalin-2(1*H*)one, according to a simple condensation.

In the second chapter we prepared four derivatives of the hydrazones quinoxaliniques, by condensation of 2-hydrazino-3-methylequinoxaline, with derivatives of the aromatic aldehydes.

We also prepared one of the 1,2,4-triazines quinoxaliniques derivatives, from the ethyl-2-(3-methyl-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)acetate, and we got the 3-methyl-2-pipéridinoquinoxaline from 2-chloro-3-methylquinoxaline.

### **Key words:**

- Quinoxaline.
- Quinoxalinone.
- Hydrazones.
- 1,2,4-triazone.

## المخلص

الغاية من هذا العمل هو اصطناع مركبات جديدة تحتوي على حلقة الكينوكساليين فعالة كيميائيا ولها قابلية إظهار فعالية بيولوجية.

يتضمن الفصل الأول تحضير كل من 2-هيدرازينو-3-ميثيل كينوكساليين و2-(3-ميثيل-2-اوكسوكينوكساليين-1-(2H)-ايل)استات. انطلاقا من 3-ميثيل-2-(1H)-كينوكساليينون عن طريق تكاثف بسيط.

في الفصل الثاني قمنا بتحضير أربع مشتقات الهيدرازون الكينوكساليينية بتكاثف 2-هيدرازينو-3-ميثيل كينوكساليين مع الالدهيدات العطرية. كما حضرنا احد مشتقات 1□2□4-تريازين الكينوكساليينية انطلاقا من 2-(3-ميثيل-2-اوكسوكينوكساليين-1-(2H)-ايل)استات □ كما تحصلنا على 3-ميثيل-2-بيريدينو كينوكساليين انطلاقا من 2-كلورو-3-ميثيل كينوكساليين.

### مفاتيح اللفظ :

- كينوكساليين.
- كينوكساليينون.
- هيدرازون.
- 1□2□4-تريازين.