

**Centre d'Études Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur**

N° d'ordre : 45/2019

**THESE DE DOCTORAT**

Présentée par

**Mr : EL JANATI Ali**

Discipline : Chimie

Spécialité : Chimie des molécules bioactives

**Sujet de la thèse** : Synthèse de nouveaux hétérocycles dérivant de la 6-chloro et la 6-nitroquinoxaline-2,3-diones : Caractérisation et activités antimicrobienne et anticorrosive.

**Formation Doctorale** : Sciences et Génie de la matière, de la Terre et de la Vie.

**Thèse présentée et soutenue le 18 juillet 2019 devant le jury composé de :**

Nom Prénom	Titre	Établissement	
El Mestafa EL HADRAMI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Président
Mostafa KHOULI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal	Rapporteur
Abdelfettah ZERZOUF	PES	Ecole normale supérieure Takaddoum Rabat	Rapporteur
Mohammed EL ASRI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Rapporteur
Khalid MISBAHI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Examinateur
Faouzi ERRACHIDI	PH	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Examinateur
Youssef KANDRI RODI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Directeurs
Fouad OUAZZANI CHAHDI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	de thèse

**Laboratoire d'accueil** : Laboratoire de Chimie Organique Appliquée.

**Établissement** : Faculté des Sciences et Techniques de Fès.

## SOMMAIRE

SOMMAIRE .....	i
PRODUCTION SCIENTIFIQUE .....	v
LISTE DES FIGURES .....	vii
LISTE DES SCHEMAS.....	x
LISTE DES TABLEAUX.....	xv
LISTE DES ABREVIATIONS .....	xvi
INTRODUCTION GENERALE.....	1
Références : .....	5
<b>Chapitre 1 : Rappel bibliographique sur l'activité biologique, la synthèse, et la réactivité des quinoxalines.....</b>	<b>7</b>
Rappel bibliographique sur l'activité biologique, .....	7
la synthèse, et la réactivité des quinoxalines .....	7
I. Introduction.....	8
II. Intérêt biologique des dérivés de la quinoxaline : .....	9
III. Rappel bibliographique sur la synthèse de la quinoxaline et ses dérivés.....	14
III. 1. Condensation de l' <i>o</i> -phénylènediamines.....	14
III. 2. Condensation de diimines et diimides d' <i>o</i> -benzoquinone avec divers fournisseurs d'unité à deux carbones.....	29
III. 3. Condensation de <i>N,N</i> -diméthyl (dibenzyl) éthylènediamine avec les 1,2- et 1,4-dihydroxybenzènes.....	31
III. 4. À partir d'aniline et de ses dérivés .....	32
III. 5. À partir des systèmes hétérocycliques .....	37
III. 6. Synthèse de quinoxalines à base du système carbocyclique .....	46
IV. Réactivité des dérivés de la quinoxaline : .....	47
IV. 1. Réactions de Nitration.....	47
IV. 2. Réactions de réduction .....	48
IV. 3. Réactions de sulfuration.....	49
IV. 4. Réactions d'halogénéation .....	50
IV. 5. Réactions d'amination.....	51
IV. 6. Réactions d'oxydation.....	52
IV. 7. Réactions d'azidation.....	53
IV. 8. Réactions d'hydrolyse.....	54
IV. 9. Réactions d'alkylation.....	54

Références :	58
<b>Chapitre 2 : Synthèse et réactivité des dérivés de la 6-chloro- et 6-nitro-quinoxaline-2,3dione</b>	70
I. Introduction	71
II. Synthèse de la 6-chloro- et 6-Nitro-quinoxaline-2,3dione	71
III. Alkylations de la 6-chloro- et 6-Nitro-quinoxaline-2,3-dione	77
III. 1. Action d'iodométhane	78
III. 2. Action d'iodoéthane	79
III. 3. Action du bromure d'allyle	81
III. 4. Action du bromure de propargyle	83
III. 5. Action du 1-Bromobutane	85
III. 6. Action du chlorure de 2-picolyle	86
III. 7. Action du chlorure de benzyle	88
III. 8. Action du 1-bromooctane	90
III. 9. Action du 1-bromononane	91
III. 10. Action du Bromoacétate d'éthyle	93
IV. Réaction de l'hydrazine et de l'éthylènediamine avec la 6-nitro-quinoxalines-2,3-dione 13b	95
V. Conclusion	97
VI. Partie Expérimentale	97
VI. 1. Matériels et méthodes	97
VI. 2. Protocoles expérimentaux et élaboration de structures	97
Références :	110
<b>Chapitre 3 : Synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques dérivées de la 6-chloro- et 6-nitroquinoxaline-2,3- dione par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire</b>	112
I. INTRODUCTION	113
II. Cycloaddition 1,3-dipolaire avec les azotures	113
II. 1. Intérêts biologiques des triazoles	113
II. 2. Formation du 1,2,3-triazole	114
II. 3. Chimie Click	115
II. 4. Cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le Cuivre (I)	116
II. 5. Des triazoles couplés à la quinoxaline	117
II. 6. Synthèse des 1,2,3-triazoles dérivés de la 6-chloro et 6-nitroquinoxaline-2,3-dione	118
III. Cycloaddition 1,3-dipolaire avec les nitriles oxydes	127
III. 1. Intérêts biologiques des isoxazoles et des isoxazolines	127

III. 2. Synthèse des isoxazoles et isoxazolines par cycloaddition 1,3-dipolaire .....	128
III. 3. Isoxazoles et isoxazolines couplés à la quinoxaline.....	130
III. 4. Synthèse des isoxazoles et des isoxazolines dérivés de la 6-chloro- et 6-nitroquinoxaline-2,3-dione .....	131
IV. Conclusion .....	136
V. Partie expérimentale .....	137
V. 1. Synthèse des 1,2,3-triazoles renfermant le motif quinoxalinique .....	137
V. 2. Synthèse des isoxazoles et isoxazolines dérivant des quinoxaline-2,3-dione .....	142
Références : .....	146
<b>Chapitre 4 : Étude de l'effet inhibiteur de corrosion de quelques dérivés de la quinoxaline-2,3-dione .....</b>	<b>149</b>
I. Introduction.....	150
II. Classification de la corrosion .....	150
II. 1. Corrosion bactérienne.....	151
II. 2. Corrosion électrochimique .....	151
II. 3. Corrosion chimique .....	151
III. Aspect morphologique de la corrosion.....	152
III. 1. Corrosion généralisée .....	152
III. 2. Corrosion localisée .....	152
IV. Classification des inhibiteurs .....	155
IV. 1. Selon leurs formulations .....	155
IV. 2. Selon leurs modes d'action .....	156
IV. 3. Selon leurs domaines d'applications.....	157
IV. 4. Selon la nature électrochimique du processus .....	157
V. Techniques d'étude de l'effet inhibiteur de corrosion.....	158
V. 1. Techniques gravimétriques.....	158
V. 2. Techniques électrochimiques .....	159
VI. Étude de l'effet inhibiteur des composés dérivant de la 6-chloro- et 6-nitro- quinoxaline-2,3-dione.....	161
VI. 1. Matériau et solutions utilisés.....	161
VI. 2. Composés inhibiteurs .....	161
VI. 3. Étude gravimétrique .....	162
VI. 4. Étude électrochimique.....	163
VII. Conclusion .....	170
Références : .....	171

<b>Chapitre 5 : Évaluation de l'activité biologique de quelques dérivés de la quinoxaline-2,3-dione.....</b>	<b>173</b>
I. Introduction.....	174
II. Le phénomène d'antibiorésistance .....	174
III. Propriétés antimicrobiennes des quinoxalines .....	175
IV. Tests antimicrobiens 'in vitro' .....	176
IV. 1. Méthode de diffusion sur disques .....	176
IV. 2. Méthode de micro-atmosphère.....	176
IV. 3. Méthode de diffusion en puits.....	176
V. Matériel et méthodes .....	177
V. 1. Souches utilisées.....	177
V. 2. Composés à tester .....	179
V. 3. Techniques d'évaluation.....	181
V. 4. Résultats et discussions .....	183
VI. Conclusion .....	187
Références : .....	188
CONCLUSION GENERALE .....	189

## PRODUCTION SCIENTIFIQUE

### Publications :

1. **A. El Janati**, Y. Kandri Rodi, H. Elmsellem, F. Ouazzani Chahdi, A. Aouniti, B. El Mahi, Y. Ouzidan, N. K. Sebbar, E. M. Essassi. Corrosion protection of mild steel by 6-chloroquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione as a new inhibitor in hydrochloric acid solution. *J. Mater. Environ. Sci.*, 7(11), 4311-4323. (2016).
2. **A. El Janati**, Y. Kandri Rodi, J. P. Jasinski, M. Kaur, Y. Ouzidan, E. M. Essassi. 6-Chloro-1,4-diethylquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione. *IUCrData*, 2, x171052. (2017).
3. **A. El Janati**, Y. Kandri Rodi, J. P. Jasinski, M. Kaur, Y. Ouzidan, E. M. Essassi. 1,4-Dibenzyl-6-chloroquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione. *IUCrData*, 2, x170901. (2017).
4. A. Zouitini, Y. Kandri Rodi, H. Elmsellem, F. Ouazzani Chahdi, K. Misbahi, **A. E. Janati**, Y. Ouzidan, M. Akhazzane, E. M. Essassi; A novel route to 1,4-dihydroquinoxaline for biological and electrochemical properties *Mor. J. Chem.* 5 (3), 461-466. (2017).
5. A. Zouitini, Y. Kandri Rodi, H. Elmsellem, H. Steli, F. Ouazzani Chahdi, M. Ali Shariati, **A. E. Janati**, Y. Ouzidan, N. K. Sebbar, E. M. Essassi. Experimental and theoretical studies on inhibition of Quinoxaline derivatives against corrosion of mild steel in acidic medium. *J. Mater. Environ. Sci.* 8 (11), 4105-4116. (2017).
6. **A. El Janati**, Y. Kandri Rodi, K. Misbahi, F. Ouazzani Chahdi, A. Zouitini, M. Akhazzane, E. M. Essassi. Synthesis of new heterocyclic systems containing quinoxaline moiety. *J. Mar. Chim. Heterocycl.* 17 (1), 173-178. (2018).

### Communications:

**1. Communication orale:** **Ali El Janati**, H. Elmsellem, Youssef Kandri Rodi, Fouad Ouazzani Chahdi, M. Oudani B. Hammouti Y. Ouzidan Study of the corrosion-inhibiting properties of quinoxaline derivatives on mild steel in a solution of hydrochloric acid.

La 3<sup>ème</sup> Edition des Journées Scientifiques Nationales (3'EJSN). Du 1 au 3 Mars 2017. Faculté des sciences Agadir.

**2. Communication par affiche :** **Ali El Janati**, H. Elmsellem, Youssef Kandri Rodi, Fouad Ouazzani Chahdi, M. Oudani B. Hammouti Y. Ouzidan Enhanced corrosion resistance of mild steel in hydrochloric acid 1M by 6-chloroquinoxaline-2,3(1h,4h) Dione derivative.

La 3<sup>ème</sup> Edition des Journées Scientifiques Nationales (3'EJSN). Du 1 au 3 Mars 2017. Faculté des sciences Agadir.

**3. Communication par affiche:** **Ali El Janati**, H. Elmsellem, Youssef Kandri Rodi, Fouad Ouazzani Chahdi, M. Oudani, B. Hammouti Y. Ouzidan Corrosion protection of mild steel by 6-chloroquinoxaline-2,3(1h,4h)-dione as a new inhibitor in hydrochloric acid solution.

Rencontre Nationale sur le thème : Molécules Bioactives et Matériaux Organiques MBAMO le 27 mars 2017. FST Fès.

**4. Communication par affiche :** Ali El Janati, Youssef Kandri Rodi , Fouad Ouazzani Chahdi  
Synthesis of new heterocyclic derived from 6-chloro- quinoxaline-2,3 (1H, 4H) –dione.

Rencontre Nationale sur le thème : Molécules Bioactives et Matériaux Organiques MBAMO le 27 mars 2017. FST Fès.

**5. Communication orale:** Ali El Janati, H. Elmsellem, Youssef Kandri Rodi , Fouad Ouazzani Chahdi, M. Oudani, B. Hammouti Y. Ouzidan Corrosion protection of mild steel by 6-chloroquinoxaline-2,3(1h,4h)-dione as a new inhibitor in hydrochloric acid solution.

The 1st International Conference on Civil Engineering and Materials ICCEM' le 11-12 mai 2017. ENSA Houceima.

**6. Communication par affiche :** Ali El Janati, Youssef Kandri Rodi, Fouad Ouazzani Chahdi, Y. Ouzidan, E. M. Essassi, A novel route to 1,4-dihydroquinoxaline for biological properties

TRANSMEDITERRANEAN COLLOQUIUM ON HETEROCYCLIC CHEMISTRY (TRAMECH IX 2017) 22-25 November 2017, Fez, Morocco

**7. Communication par affiche :** Ali El Janati, Youssef Kandri Rodi, Fouad Ouazzani Chahdi, Y. Ouzidan, E. M. Essassi, Synthesis of 6-chloro-quinoxaline-2,3 (1H, 4H) –dione and its derivatives.

TRANSMEDITERRANEAN COLLOQUIUM ON HETEROCYCLIC CHEMISTRY (TRAMECH IX 2017) 22-25 November 2017, Fez, Morocco

**8. Communication orale:** Ali El Janati, Youssef Kandri Rodi, Khalid MISBAHI, Fouad Ouazzani Chahdi Synthesis, characterization of new nitrogen heterocycles derived from 6-chloro-quinoxaline-2,3-dione.

2ND INTERNATIONAL MEETING ONBIOACTIVE MOLECULES AND ORGANIC MATERIALS (RIMBMO2) 25-26 Avril 2018, FST Fès.

**9. Communication par affiche:** Ali El Janati, Youssef Kandri Rodi, Khalid MISBAHI, Fouad Ouazzani Chahdi synthesis of novel derivatives of 6- chloro-quinoxaline-2,3-dithione

2ND INTERNATIONAL MEETING ONBIOACTIVE MOLECULES AND ORGANIC MATERIALS (RIMBMO2) 25-26 Avril 2018, FST Fès.

**10. Communication par affiche:** Ali El Janati, Youssef Kandri Rodi, Fouad Ouazzani Chahdi, B. HAMMOUTI Experimental and theoretical studies on inhibition of Quinoxaline derivatives against corrosion of mild steel in acidic medium

2ND INTERNATIONAL MEETING ONBIOACTIVE MOLECULES AND ORGANIC MATERIALS (RIMBMO2) 25-26 Avril 2018, FST Fès.

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Structure de la quinoxaline. ....	2
<b>Figure 2</b> : Exemples des dérivés des quinoxalines. ....	3
<b>Figure 3</b> : Quinoxalines ayant un effet antimicrobien. ....	9
<b>Figure 4</b> : Dérivés quinoxaliniques ayant un effet d'inhibition d' <i>entamoeba histolytica</i> . ....	9
<b>Figure 5</b> : Quinoxalines possédant une activité antiproliférative. ....	10
<b>Figure 6</b> : Quinoxalines ayant des activités antivirales. ....	10
<b>Figure 7</b> : Structures des quinoxalines ayant un effet anticancéreux. ....	10
<b>Figure 8</b> : Agents anti-VIH à base des quinoxalinone. ....	11
<b>Figure 9</b> : Quinoxalines ayant une activité anti-inflammatoire. ....	11
<b>Figure 10</b> : Structure des quinoxalines possédant un effet anticonvulsif. ....	11
<b>Figure 11</b> : Quinoxalines ayant une activité antipaludique. ....	12
<b>Figure 12</b> : Quinoxaline possédant une Activité antileishmanienne. ....	12
<b>Figure 13</b> : Structures des dérivés de pyrrolo[1,2-a] quinoxaline substitués. ....	12
<b>Figure 14</b> : Activité trypanocide des dérivés de quinoxaline. ....	13
<b>Figure 15</b> : Inhibiteurs de croissance de <i>T. cruzi</i> à base des quinoxalines. ....	13
<b>Figure 16</b> : Quinoxalines ayant un effet antagoniste. ....	13
<b>Figure 17</b> : Quinoxalinone ayant un pouvoir antithrombotique. ....	13
<b>Figure 18</b> : Activité analgésique des dérivés de quinoxaline. ....	14
<b>Figure 19</b> : Pouvoir antioxydant de certains quinoxalines. ....	14
<b>Figure 20</b> : Formes tautomères bis-céto-ène-amine et hydroxy-ène-imine/céto-ène-amine. ..	21
<b>Figure 21</b> : Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>3a</b> (DMSO-d <sub>6</sub> ). ....	75
<b>Figure 22</b> : Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <b>3a</b> (DMSO-d <sub>6</sub> ). ....	75
<b>Figure 23</b> : Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>3b</b> (DMSO-d <sub>6</sub> ). ....	76
<b>Figure 24</b> : Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <b>3b</b> (DMSO-d <sub>6</sub> ). ....	77
<b>Figure 25</b> : Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>4a</b> (DMSO-d <sub>6</sub> ). ....	78
<b>Figure 26</b> : Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <b>4a</b> (DMSO-d <sub>6</sub> ). ....	79
<b>Figure 27</b> : ORTEP du composé <b>5a</b> . ....	79
<b>Figure 28</b> : Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>5a</b> (CDCl <sub>3</sub> ). ....	80
<b>Figure 29</b> : Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <b>5a</b> (CDCl <sub>3</sub> ). ....	81
<b>Figure 30</b> : Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>6b</b> (CDCl <sub>3</sub> ). ....	82
<b>Figure 31</b> : Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <b>6b</b> (CDCl <sub>3</sub> ). ....	82
<b>Figure 32</b> : ORTEP du composé <b>6a</b> . ....	83
<b>Figure 33</b> : Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>7b</b> (DMSO-d <sub>6</sub> ). ....	84
<b>Figure 34</b> : Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <b>7b</b> (DMSO-d <sub>6</sub> ). ....	85
<b>Figure 35</b> : Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>8a</b> (CDCl <sub>3</sub> ). ....	85
<b>Figure 36</b> : Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <b>8a</b> (CDCl <sub>3</sub> ). ....	86
<b>Figure 37</b> : Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>9b</b> (CDCl <sub>3</sub> ). ....	87
<b>Figure 38</b> : Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <b>9b</b> (CDCl <sub>3</sub> ). ....	87
<b>Figure 39</b> : Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>10a</b> (CDCl <sub>3</sub> ). ....	88
<b>Figure 40</b> : Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <b>10a</b> (CDCl <sub>3</sub> ). ....	89
<b>Figure 41</b> : ORTEP du composé <b>10a</b> . ....	89
<b>Figure 42</b> : Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <b>11b</b> (CDCl <sub>3</sub> ). ....	90
<b>Figure 43</b> : Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé <b>11b</b> (CDCl <sub>3</sub> ). ....	91

<b>Figure 44</b> : ORTEP du composé <b>12b</b> .	91
<b>Figure 45</b> : Spectre RMN $^1\text{H}$ du composé <b>12a</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).	92
<b>Figure 46</b> : Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du composé <b>12a</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).	93
<b>Figure 47</b> : Spectre RMN $^1\text{H}$ du composé <b>13b</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).	94
<b>Figure 48</b> : Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du composé <b>13b</b> ( $\text{CDCl}_3$ ).	94
<b>Figure 49</b> : Spectre RMN $^1\text{H}$ du composé <b>14b</b> ( $\text{DMSO-d}_6$ ).	96
<b>Figure 50</b> : Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du composé <b>14b</b> ( $\text{DMSO-d}_6$ ).	96
<b>Figure 51</b> : Structure de tazobactam et céfatrizine.	113
<b>Figure 52</b> : Structures des agents antiviraux à base des triazoles.	114
<b>Figure 53</b> : Triazole inhibiteur de la polymérisation de la tubuline.	114
<b>Figure 54</b> : Triazole inhibiteur des caspases-3.	114
<b>Figure 55</b> : Avantages de la chimie click.	115
<b>Figure 56</b> : Mécanisme réactionnel de la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I).	116
<b>Figure 57</b> : Quinoxalines couplés aux triazoles ayant une activité antibactérienne.	117
<b>Figure 58</b> : Quinoxaline-2,3-diones couplés avec des triazoles inhibiteurs de l'hyperlocomotion.	117
<b>Figure 59</b> : Quinoxaline liée à un triazole exposant une activité d'inhibiteur du facteur de croissance de $\beta 1$ .	117
<b>Figure 60</b> : Synthèse des quinoxalines triazoliques par réaction catalytique.	118
<b>Figure 61</b> : Spectre RMN $^1\text{H}$ du composé <b>16a</b> ( $\text{DMSO}$ ).	122
<b>Figure 62</b> : Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du composé <b>16a</b> ( $\text{DMSO}$ ).	122
<b>Figure 63</b> : Spectre RMN $^1\text{H}$ du composé <b>17a</b> ( $\text{DMSO}$ ).	123
<b>Figure 64</b> : Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du composé <b>17a</b> ( $\text{DMSO}$ ).	124
<b>Figure 65</b> : Spectre RMN $^1\text{H}$ du composé <b>19b</b> ( $\text{DMSO}$ ).	124
<b>Figure 66</b> : Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du composé <b>19b</b> ( $\text{DMSO}$ ).	125
<b>Figure 67</b> : Spectre RMN $^1\text{H}$ du composé <b>21a</b> ( $\text{DMSO}$ ).	126
<b>Figure 68</b> : Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du composé <b>21a</b> ( $\text{DMSO}$ ).	126
<b>Figure 69</b> : Structure du valdécoxib.	127
<b>Figure 70</b> : Structure des antiviraux à base d'isoxazoles.	127
<b>Figure 71</b> : Antidépresseurs à base d'isoxazolines.	127
<b>Figure 72</b> : Isoxazolines ayant une activité par rapport à l'enzyme PTPase.	128
<b>Figure 73</b> : Quinoxalines couplées à des isoxazoles ayant des activités antimicrobiennes.	130
<b>Figure 74</b> : Spectre RMN $^1\text{H}$ du composé <b>22a</b> ( $\text{DMSO}$ ).	132
<b>Figure 75</b> : Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du composé <b>22a</b> ( $\text{DMSO}$ ).	133
<b>Figure 76</b> : Spectre RMN $^1\text{H}$ du composé <b>24a</b> ( $\text{DMSO}$ ).	133
<b>Figure 77</b> : Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du composé <b>24a</b> ( $\text{DMSO}$ ).	134
<b>Figure 78</b> : Spectre RMN $^1\text{H}$ du composé <b>25a</b> ( $\text{DMSO}$ ).	135
<b>Figure 79</b> : Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du composé <b>25a</b> ( $\text{DMSO}$ ).	135
<b>Figure 80</b> : Corrosion bactérienne.	151
<b>Figure 81</b> : Corrosion électrochimique.	151
<b>Figure 82</b> : Corrosion chimique.	152
<b>Figure 83</b> : Corrosion généralisée.	152
<b>Figure 84</b> : Corrosion galvanique.	153
<b>Figure 85</b> : Corrosion caverneuse.	153
<b>Figure 86</b> : Corrosion par piqûres.	153
<b>Figure 87</b> : Corrosion intergranulaire.	154

<b>Figure 88</b> : Corrosion sélective. ....	154
<b>Figure 89</b> : Corrosion-érosion. ....	155
<b>Figure 90</b> : Structures des inhibiteurs testés. ....	161
<b>Figure 91</b> : Courbe de polarisation du composé <b>3b</b> . ....	163
<b>Figure 92</b> : Courbe de polarisation du composé <b>6a</b> . ....	163
<b>Figure 93</b> : Courbe de polarisation du composé <b>6b</b> . ....	164
<b>Figure 94</b> : Courbe de polarisation du composé <b>7a</b> . ....	164
<b>Figure 95</b> : Courbe de polarisation du composé <b>7b</b> . ....	164
<b>Figure 96</b> : Spectre d'impédance électrochimique du composé <b>3b</b> . ....	166
<b>Figure 97</b> : Spectre d'impédance électrochimique du composé <b>6a</b> . ....	166
<b>Figure 98</b> : Spectre d'impédance électrochimique du composé <b>6b</b> . ....	167
<b>Figure 99</b> : Spectre d'impédance électrochimique du composé <b>7a</b> . ....	167
<b>Figure 100</b> : Spectre d'impédance électrochimique du composé <b>7b</b> . ....	167
<b>Figure 101</b> : Isothermes de Langmuir des composés <b>3b</b> , <b>6a</b> , <b>6b</b> et <b>7b</b> . ....	169
<b>Figure 102</b> : Isotherme de Langmuir du composé <b>7a</b> . ....	169
<b>Figure 103</b> : Quinoxalines ayant une activité antimicrobienne. ....	175
<b>Figure 104</b> : Antibactérien à base Des pyridazino[3,4-b]quinoxalines. ....	175
<b>Figure 105</b> : Structure des quinoxalines ayant une bonne activité antibactérienne. ....	175
<b>Figure 106</b> : Structure de la quinacilline. ....	176
<b>Figure 107</b> : Observation microscopique d' <i>Escherichia coli</i> . ....	177
<b>Figure 108</b> : Observation microscopique de <i>Klebsiella pneumoniae</i> . ....	178
<b>Figure 109</b> : Observation microscopique de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . ....	178
<b>Figure 110</b> : Observation microscopique de <i>Staphylococcus aureus</i> . ....	179
<b>Figure 111</b> : Observation microscopique de <i>Candida albicans</i> . ....	179
<b>Figure 112</b> : Structures des composés de la série 1. ....	180
<b>Figure 113</b> : Structures des composés de la série 2. ....	181
<b>Figure 114</b> : Mesure du diamètre d'inhibition. ....	182

## LISTE DES SCHEMAS

<b>Schéma 1</b> : Différents procédés de la synthèse des quinoxalines.....	8
<b>Schéma 2</b> : Réaction des pyruvates avec l' <i>o</i> -phénylènediamine.....	15
<b>Schéma 3</b> : Formation des quinoxaline-2(1H)-one à partir des dérivés d'acide pyruvique. ..	15
<b>Schéma 4</b> : Formation des quinoxaline-2(1H)-one à partir du pyruvate d'éthyle dans le n-butanol.....	15
<b>Schéma 5</b> : Condensation de l'acide pyruvique et du N-méthyl- <i>o</i> -phénylènediamine.....	15
<b>Schéma 6</b> : Formation des quinoxalines en utilisant <i>S.Cerevisiae</i> comme biocatalyseur.....	16
<b>Schéma 7</b> : Synthèse de la 3-éthylquinoxalin-2(1H)-one à partir d' <i>o</i> -phénylènediamine et du 2-oxobutanoate d'éthyle.....	16
<b>Schéma 8</b> : Synthèse du quinoxaline-2(1H)-one substituée en position 3 dans l'eau.....	16
<b>Schéma 9</b> : Synthèse des quinoxalines à partir d' $\alpha$ -dicétones et l' <i>o</i> -phénylènediamine.....	16
<b>Schéma 10</b> : Synthèse des quinoxalines à partir des dérivés d' <i>o</i> -phénylènediamine et des dicétones dans l'acide acétique.....	17
<b>Schéma 11</b> : Synthèse des quinoxalines par le broyage de 1,2-dicétones et l' <i>o</i> -phénylènediamine.....	17
<b>Schéma 12</b> : Synthèse des quinoxalines en présence d'un catalyseur.....	17
<b>Schéma 13</b> : Condensation des 1,2-dicétones avec les <i>o</i> -phénylènediamines.....	18
<b>Schéma 14</b> : Synthèse des quinoxalines par l'irradiation aux micro-ondes.....	18
<b>Schéma 15</b> : Synthèse des quinoxalines à partir des <i>o</i> -phénylènediamines et des cétones.....	18
<b>Schéma 16</b> : Mécanisme réactionnel de la formation des quinoxalines à partir des <i>o</i> -phénylènediamines et des cétones.....	19
<b>Schéma 17</b> : Formation des quinoxalines et des benzodiazépines à partir des <i>o</i> -phénylènediamines et des cétones.....	19
<b>Schéma 18</b> : Mécanisme réactionnel de la formation des quinoxalines et des benzodiazépines à partir des <i>o</i> -phénylènediamines et des cétones.....	20
<b>Schéma 19</b> : Synthèse de la quinoxaline par l'utilisation des $\beta$ -céto-esters et les $\beta$ -dicétones.....	20
<b>Schéma 20</b> : Préparation des quinoxalines 2,3-bifonctionnalisées dans l'éthanol à reflux.....	21
<b>Schéma 21</b> : Condensation des halocétones et les <i>o</i> -phénylènediamines en présence d'oxydants.....	22
<b>Schéma 22</b> : Synthèse des quinoxalines à partir d' <i>o</i> -phénylènediamine et du bromure de phénacyle.....	22
<b>Schéma 23</b> : Mécanisme de synthèse des quinoxalines à partir d' <i>o</i> -phénylènediamine et du bromure de phénacyle.....	22
<b>Schéma 24</b> : Synthèse des quinoxalines à partir des $\alpha$ -bromocétones avec les <i>o</i> -phénylènediamines.....	23
<b>Schéma 25</b> : Formation des quinoxalines à partir des composés contenant à la fois des fragments d' $\alpha$ -halocétones et dicétones.....	23
<b>Schéma 26</b> : Formation des quinoxalin-2-(1H) à partir des réactions des esters 3-aryl- et 3-alkyl-3-chloropyruvate.....	24
<b>Schéma 27</b> : Formation des 1,4-dihydroquinoxalines à partir de la réaction des 3-chlorophénylpyruvamide avec l' <i>o</i> -phénylènediamine.....	24

<b>Schéma 28</b> : Synthèse des quinoxalines-2-substituées en utilisant un catalyseur. ....	24
<b>Schéma 29</b> : Synthèse des quinoxalines à partir des diols vicinaux. ....	25
<b>Schéma 30</b> : Synthèse des quinoxalines à partir des DEAD. ....	25
<b>Schéma 31</b> : Synthèse des quinoxalines à partir des DMAD et DEAD. ....	25
<b>Schéma 32</b> : Préparation des quinoxalines par les nitro-oléfines. ....	26
<b>Schéma 33</b> : Mécanisme réactionnel de la synthèse des quinoxalines à partir des nitro-oléfines. ....	26
<b>Schéma 34</b> : Développement des quinoxaline-2-carboxylates à partir des 1,2-Diaza-1,3-butadienes. ....	27
<b>Schéma 35</b> : Synthèse des quinoxalines en utilisant les 1,2-Diaza-1,3-butadienes. ....	27
<b>Schéma 36</b> : Synthèse des quinoxalines avec une réaction multi composantes. ....	27
<b>Schéma 37</b> : Mécanisme plausible la formation de la quinoxalin-2-amine. ....	28
<b>Schéma 38</b> : Préparation des quinoxalines par une réaction multi composantes. ....	28
<b>Schéma 39</b> : Synthèse de la 2-aminoquinoxaline à partir d'aldéhydes et du cyanure. ....	28
<b>Schéma 40</b> : Mécanisme plausible de synthèse des quinoxalines à partir des aldéhydes et cyanure. ....	29
<b>Schéma 41</b> : Développement des quinoxalines à partir des allyles. ....	29
<b>Schéma 42</b> : Synthèse des quinoxalines à partir des Chlorures d'acyle. ....	30
<b>Schéma 43</b> : Synthèse des quinoxalines à partir aldéhydes. ....	30
<b>Schéma 44</b> : Méthodologie de synthèse des quinoxalines par une transformation oxydative des <i>o</i> -phénylènediamines. ....	30
<b>Schéma 45</b> : Synthèse des quinoxalines avec un catalyseur respectueux de l'environnement. ....	31
<b>Schéma 46</b> : Synthèse des quinoxalines par des méthodes à la fois chimiques et électrochimiques. ....	31
<b>Schéma 47</b> : Méthodologie de synthèse des quinoxalines à partir d'aniline. ....	32
<b>Schéma 48</b> : Préparation des quinoxalines à partir des dérivés d'aniline en présence du $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ . ....	32
<b>Schéma 49</b> : Préparation des quinoxalines à partir des dérivés d'aniline en présence de $\text{POCl}_3$ . ....	32
<b>Schéma 50</b> : Construction des quinoxalines par une cyclisation en tandem nitrosation/oxydation. ....	33
<b>Schéma 51</b> : Synthèse des quinoxalines-2-ones à partir des 2-haloanilines. ....	33
<b>Schéma 52</b> : Synthèse des quinoxalinones par une réaction catalysée par le palladium. ....	33
<b>Schéma 53</b> : Synthèse des 3,4-dihydroquinoxaline-2 (1H)- ones en deux étapes. ....	34
<b>Schéma 54</b> : Stratégie de synthèse des quinoxalines basée sur une réaction à quatre composants. ....	34
<b>Schéma 55</b> : Synthèse des quinoxalinones en présence d'une quantité catalytiques de CuI et de L-Proline. ....	34
<b>Schéma 56</b> : Protocole de synthèse des tétrahydroquinoxalines en présence d'un catalyseur de Palladium. ....	35
<b>Schéma 57</b> : Méthodes de synthèse des quinoxalines à partir des nitroanilines. ....	35
<b>Schéma 58</b> : Synthèse des quinoxalines à partir des aminoanilines. ....	36
<b>Schéma 59</b> : Synthèse des quinoxalines à partir du 4-bromo-5-nitroptalonitrile. ....	36
<b>Schéma 60</b> : Préparation des quinoxaline-2-ones à partir des N-aryl-2-nitrosoanilines. ....	36
<b>Schéma 61</b> : Synthèse des quinoxalines en se basant sur les N-aryl-2-nitrosoanilines. ....	37
<b>Schéma 62</b> : Synthèse des quinoxalines à partir des benzofuroxane. ....	37
<b>Schéma 63</b> : Préparations des 1,4-dioxyde de quinoxalines à partir des benzofuroxane. ....	37

<b>Schéma 64</b> : Réaction de l'acétylphényl sulfure et de l'arylacétonitrile avec le benzofuroxane. ....	38
<b>Schéma 65</b> : Réaction du benzofuroxane avec les nitrobenzylcyanures. ....	38
<b>Schéma 66</b> : Synthèse des 1,4-dioxyde quinoxaline phosphonylés. ....	38
<b>Schéma 67</b> : Préparation des quinoxalines à partir des composés $\alpha$ -dicarbonylés. ....	39
<b>Schéma 68</b> : Synthèse des tétrahydroquinoxalines à partir des benzimidazole. ....	39
<b>Schéma 69</b> : Réaction des aziridines avec les $\alpha$ -aminoacides. ....	39
<b>Schéma 70</b> : Pyrolyse en phase gazeuse des dérivés benzodiazépines. ....	40
<b>Schéma 71</b> : Développement des quinoxalines à partir des benzodiazépines et les 1,3-dipolarophiles. ....	40
<b>Schéma 72</b> : Formation des quinoxalines à partir des époxydes et l' <i>o</i> -phénylènediamine. ....	40
<b>Schéma 73</b> : Formation des quinoxalines à partir des époxydes et le 2,3-diaminomalonitrile. ....	41
<b>Schéma 74</b> : Condensation des époxydes avec les <i>o</i> -phénylènediamines. ....	41
<b>Schéma 75</b> : Synthèse des quinoxalines optiquement actifs à partir des époxydes. ....	41
<b>Schéma 76</b> : Réaction des azirines avec l' <i>o</i> -phénylènediamine. ....	42
<b>Schéma 77</b> : Condensation de la pyrrolidine-3-one avec du 3-méthyl- <i>o</i> -phénylènediamine. ....	42
<b>Schéma 78</b> : Réaction de la pyrrolidine-3-one avec la pyridine-2,3-diamine. ....	42
<b>Schéma 79</b> : Réaction de la pipéridine-3-one avec la pyrrolidine-3-one. ....	43
<b>Schéma 80</b> : Condensation de $\gamma$ -butyrolactones $\alpha$ -céto- $\beta$ -substituées avec l' <i>o</i> -phénylènediamine. ....	43
<b>Schéma 81</b> : Réaction l' $\gamma$ -butyrolactone $\alpha$ -céto- $\beta$ , $\beta$ -diméthyl avec les <i>o</i> -phénylènediamines. ....	43
<b>Schéma 82</b> : Réaction des 1H-pyrrole-2,3-diones avec les <i>o</i> -phénylènediamines. ....	44
<b>Schéma 83</b> : Réaction de la pyran-2,3-dione avec l' <i>o</i> -phénylènediamine. ....	44
<b>Schéma 84</b> : Condensation de la phénylhydrazone avec l' <i>o</i> -phénylènediamine. ....	44
<b>Schéma 85</b> : Synthèse des quinoxalines à partir des Benzoxépine-4-carboxylate. ....	45
<b>Schéma 86</b> : Réaction du 4-hydroxythiazolidine avec l' <i>o</i> -phénylènediamine. ....	45
<b>Schéma 87</b> : Préparation des quinoxalines à partir de l'alloxan avec le 1,2-diméthylaminoaniline. ....	45
<b>Schéma 88</b> : Formation des quinoxalines à partir du 2-(indol-1-yl)aminobenzène. ....	46
<b>Schéma 89</b> : Synthèse des quinoxalines par la réaction de wittig. ....	46
<b>Schéma 90</b> : Synthèse des quinoxalines à partir de la tétrachlorocyclohexanedione. ....	46
<b>Schéma 91</b> : Synthèse des quinoxalines par la réaction cycloaddition 1,3-dipolaire multi composante. ....	47
<b>Schéma 92</b> : Développement des quinoxalines à partir du 1,2-difluorobenzène. ....	47
<b>Schéma 93</b> : Nitration de la 6-bromo-7-fluoro-3,4-dihydro-2(1H)-quinoxalinone. ....	48
<b>Schéma 94</b> : Nitration de la quinoxaline dans des conditions de forçage. ....	48
<b>Schéma 95</b> : Nitration de la 2-hydroxyquinoxaline. ....	48
<b>Schéma 96</b> : Réduction de la quinoxaline en hydroquinoxaline. ....	48
<b>Schéma 97</b> : Réduction de la quinoxaline avec le borohydrure de sodium. ....	49
<b>Schéma 98</b> : Sulfuration de la 2,3 dichloroquinoxaline par la thio-urée. ....	49
<b>Schéma 99</b> : Sulfuration de la 3-méthylquinoxaline par le pentasulfure de phosphore. ....	49
<b>Schéma 100</b> : Sulfuration de la 3-phénylquinoxaline. ....	50
<b>Schéma 101</b> : Chloration de la 3-méthylquinoxaline. ....	50
<b>Schéma 102</b> : Chloration de la 3-phénylquinoxaline-2-one. ....	50
<b>Schéma 103</b> : Chloration de la 2-hydroxyquinoxaline. ....	50

<b>Schéma 104</b> : Fluoration de la quinoxaline. ....	51
<b>Schéma 105</b> : Amination de la 2-chloroquinoxaline. ....	51
<b>Schéma 106</b> : Amination de la quinoxaline en présence d'amidure de potassium.....	51
<b>Schéma 107</b> : Nitration de la 6-méthoxy-7-nitroquinoxaline en présence d'hydroxylamine. ....	51
<b>Schéma 108</b> : Oxydation de la quinoxaline dans divers milieux.....	52
<b>Schéma 109</b> : Synthèse du 1-oxyde de quinoxaline par oxydation du quinoxaline. ....	52
<b>Schéma 110</b> : Oxydation du quinoxaline en présence du perfluoro-2-butyl-3-propyloxaziridine. .....	52
<b>Schéma 111</b> : Synthèse des tétrazoloquinoxalines par un intermédiaire d'azidation. ....	53
<b>Schéma 112</b> : Azidation de la 6,7-dichloro-5,8-quinoxalinequinone.....	53
<b>Schéma 113</b> : Azidation de la 2,2',3,3'-tétrachloro-6,6'-biquinoxaline dans le DMF.....	53
<b>Schéma 114</b> : Hydrolyse en milieu acide de La 6-bromométhyl-2,3-diméthoxy-7-méthylquinoxaline.....	54
<b>Schéma 115</b> : Hydrolyse de La 5-dibromo méthyl quinoxaline.....	54
<b>Schéma 116</b> : Hydrolyse du 1,4-dioxyde de 2,3-bis(acétoxyméthyl)quinoxaline.....	54
<b>Schéma 117</b> : O-acylation de la 5-hydroxy-6,7-diméthoxy-2,3-quinoxalinedione. ....	55
<b>Schéma 118</b> : O-alkylation de la 3-o-hydroxybenzyl-2-quinoxalinone. ....	55
<b>Schéma 119</b> : O-acylation de la 3-o-hydroxybenzyl-2-quinoxalinone.....	55
<b>Schéma 120</b> : N-alkylation de la quinoxaline.....	55
<b>Schéma 121</b> : N-alkylation de la 3-benzoyl-1-quinoxalin-2-one. ....	56
<b>Schéma 122</b> : N-alkylation de La 2,3-di(pyridine-2-yl) quinoxaline par divers agents alkylants. .....	56
<b>Schéma 123</b> : Synthèse des dérivés benzoylquinoxalines par une réaction d'C-alkylation.....	56
<b>Schéma 124</b> : Réaction de la quinoxaline avec la 2-lithiothiophène.....	57
<b>Schéma 125</b> : Synthèse de la 2-sec-butylquinoxaline par réaction d'C-alkylation.....	57
<b>Schéma 126</b> : S-alkylation de la 2-thioquinoxaline.....	57
<b>Schéma 127</b> : Préparation des quinoxaline-2,3-dione à partir des dérivés d'aniline.....	71
<b>Schéma 128</b> : Synthèse des quinoxaline-2,3-dione à partir de l' <i>o</i> -nitroaniline.....	71
<b>Schéma 129</b> : Synthèse des quinoxaline-2,3-dione à l'aide d'une réaction catalysée par le palladium.....	71
<b>Schéma 130</b> : Préparation des quinoxaline-2,3-dione à partir d'un dérivé de l' <i>o</i> -nitroaniline. .....	72
<b>Schéma 131</b> : Développement des quinoxaline-2,3-dione à partir d'acide oxalique. ....	72
<b>Schéma 132</b> : Préparation des quinoxaline-2,3-dione à partir d'oxalate de diéthyle. ....	72
<b>Schéma 133</b> : Formation des quinoxaline-2,3-dione à partir de formiate d'éthyle. ....	73
<b>Schéma 134</b> : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione à partir de l'oxalate de diéthyle. ....	73
<b>Schéma 135</b> : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione avec une méthode sans solvant.....	73
<b>Schéma 136</b> : Préparation de la quinoxaline-2,3-dione sous micro-ondes.....	73
<b>Schéma 137</b> : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione à partir d'un dérivé du nitroaniline. ....	74
<b>Schéma 138</b> : Préparation de la quinoxaline-2,3-dione dans un reflux d'acide. ....	74
<b>Schéma 139</b> : Synthèse des nouveaux dérivés des quinoxaline-2,3-diones. ....	74
<b>Schéma 140</b> : Synthèse des nouvelles structures dérivantes des quinoxaline-2,3-diones. ....	78
<b>Schéma 141</b> : Réactivité du composé <b>13b</b> vis-à-vis des nucléophiles. ....	95
<b>Schéma 142</b> : Synthèse des triazoles par voie thermique. ....	115
<b>Schéma 143</b> : Synthèse des triazoles par voie catalytique.....	115
<b>Schéma 144</b> : Application de la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I) au niveau du laboratoire.....	116

<b>Schéma 145</b> : Préparation d'azotures à partir des dérivés halogénés. ....	118
<b>Schéma 146</b> : Préparation d'azotures à base des glucides. ....	119
<b>Schéma 147</b> : N-(benzoyl) $\alpha$ -azidoglycinate de méthyle.....	120
<b>Schéma 148</b> : Synthèse des nouveaux triazoles couplés aux dérivés des quinoxaline-2,3-diones .....	120
<b>Schéma 149</b> : Préparation de l'oxyde de nitrile. ....	128
<b>Schéma 150</b> : Synthèse d'isoxazoles à partir d'oxydes de nitrile et les esters aromatiques..	128
<b>Schéma 151</b> : Synthèse d'isoxazoles et d'isoxazolines en présence du CrO <sub>2</sub> . ....	129
<b>Schéma 152</b> : Synthèse d'isoxazolines par une réaction d'oxydation. ....	129
<b>Schéma 153</b> : Synthèse de deux cycloadduits par une seule réaction. ....	129
<b>Schéma 154</b> : Isoxazoles et isoxazolines préparées pour leurs effets antitumoraux. ....	130
<b>Schéma 155</b> : Synthèse d'isoxazoline en adoptant la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. .....	130
<b>Schéma 156</b> : Préparation des oximes. ....	131
<b>Schéma 157</b> : Synthèse des isoxazoles par cycloaddition 1,3-dipolaire.....	131
<b>Schéma 158</b> : Synthèse des isoxazolines par cycloaddition 1,3-dipolaire. ....	134

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Propriétés physico-chimiques des dérivés des quinoxaline-2,3-diones. ....	74
<b>Tableau 2</b> : Données cristallographiques de du composée <b>5a</b> .....	80
<b>Tableau 3</b> : Données cristallographiques de du composée <b>6a</b> .....	83
<b>Tableau 4</b> : Données cristallographiques de du composée <b>10a</b> .....	90
<b>Tableau 5</b> : Données cristallographiques de du composée <b>12b</b> . ....	92
<b>Tableau 6</b> : Propriétés physico-chimiques des triazoles couplés aux quinoxaline-2,3-diones. .....	121
<b>Tableau 7</b> : Composition chimique de l'acier utilisé. ....	161
<b>Tableau 8</b> : Résultats d'efficacité des composés testés. ....	162
<b>Tableau 9</b> : Paramètres électrochimiques de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M avec et sans addition des inhibiteurs. ....	165
<b>Tableau 10</b> : Paramètres d'impédance de l'acier doux dans HCl 1M avec et sans addition des inhibiteurs.....	168
<b>Tableau 11</b> : Paramètres d'adsorption thermodynamique des inhibiteurs. ....	170
<b>Tableau 12</b> : Diamètres d'inhibition des produits de la série 1. ....	183
<b>Tableau 13</b> : Diamètres d'inhibition des produits de la série 2. ....	184
<b>Tableau 14</b> : Concentrations minimales d'inhibition des composés de la série 1.....	185
<b>Tableau 15</b> : Concentrations minimales d'inhibition des composés de la série 2.....	186

## LISTE DES ABREVIATIONS

$\Delta$	Chauffage	<b>EI</b>	Efficacité inhibitrice
$\Delta G^{\circ}_{ads}$	L'énergie libre d'adsorption	<b>EIS</b>	Spectroscopie d'impédance électrochimique
$\Delta H^{\circ}_{ads}$	L'enthalpie standard	<b>K</b>	Degré Kelvin
$\Delta S^{\circ}_{ads}$	L'entropie d'adsorption	<b>k</b>	Constante de vitesse
$\delta$	Déplacement chimique	<b>K</b>	Constante liée à $K_{ads}$
$\theta$	Couverture de surface	<b>m</b>	Multiplet
$\beta$	Pente de Tafel	<b>MH</b>	Muller Hinton
<b>AcOH</b>	Acide acétique		
<b>AMPA</b>	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate	<b>o</b>	<i>Ortho</i>
<b>Arom</b>	Aromatique	<b>p</b>	<i>Para</i>
<b>BQd</b>	benzoylquinidine	<b>ppm</b>	Partie par million
<b>BMH</b>	Bouillon de Muller Hinton	<b>Rdt</b>	Rendement
<b>BTBA</b>	Bromure de tétra-n-butylammonium	<b>RMN<sup>13</sup>C</b>	Résonance magnétique nucléaire du carbone 13.
<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince	<b>RMN<sup>1</sup>H</b>	Résonance magnétique nucléaire du proton.
$C_{dl}$	Capacité de double couche	<b>RX</b>	Rayon X
<b>CMI</b>	Concentration minimale inhibitrice	<b>s</b>	Singulet
$C_R$	Vitesse de corrosion	<b>t</b>	Triplet
<b>CRFR</b>	Cancer-Related Fatigue Syndrome	<b>t</b>	Temps
$C_{inh}$	Concentration de l'inhibiteur	<b>T°</b>	Température
<b>Cq</b>	Carbone quaternaire	<b>TA</b>	Température ambiante
<b>CTP</b>	Catalyse par transfert de phase	<b>Tf</b>	Point de fusion
<b>CuAAC</b>	Cycladdition azide-alcyne catalysée par le cuivre	<b>TTC</b>	Chlorure de triphényltétrazolium
<b>d</b>	Doublet	<b>VIH</b>	Virus d'immunodéficience humain
<b>DMAD</b>	Éthynedicarboxylate de diméthyle	<b>[O]</b>	Oxydation
<b>DEAD</b>	Éthynedicarboxylate de diéthyle		
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -diméthylformamide		
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde		
$E_{corr}$	Potentiel de corrosion		

# **INTRODUCTION GENERALE**

Durant toute sa période d'existence, l'Homme évolue selon ses besoins et ses exigences, provenant de sa nature, ainsi que celles de produits employés dans tous les champs de la vie.

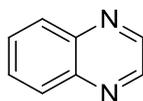
À l'origine, la nature représente la base de tous les produits utilisés par l'Homme. Mais la demande de plus en plus élevée au niveau de ces produits issus de la nature a guidé l'homme à chercher une autre source de façon à combler ses besoins, d'où l'orientation vers la synthèse et le développement de nouveaux produits synthétiques ou semi-synthétiques.

En effet, la synthèse organique constitue une voie pertinente et efficace pour le développement des nouveaux produits. Elle a été utilisée afin de produire des composés qui sont employés en biologie, chimie, industrie ou encore en pharmacologie et bien d'autres domaines. <sup>[1-3]</sup>

Les hétérocycles constituent une grande partie des composés chimiques, en raison de leurs larges spectres d'applications. En effet, ils sont employés dans le secteur pharmaceutique, agronomique et médicinal. <sup>[4-7]</sup>

Dans ce sens, et depuis pas mal d'années notre équipe s'est intéressée à la synthèse des nouveaux produits dérivant de plusieurs noyaux tels que les quinoxalines, les quinoléines, les benzodiazépines, les pyridopyrazines. Ceci en appliquant des réactions de cyclo-condensations, d'alkylations, d'estérifications, ainsi des réactions cycloaddition dipolaire-1,3 et bien d'autres types de réactions. Ainsi l'application de ces produits dans divers domaines à savoir l'activité anticorrosive, antibactérienne et l'activité inhibitrice de la P-Glycoprotéine (P-gp). <sup>[8-11]</sup>

Les quinoxalines (figure 1), ou encore les benzopyrazines sont des composés hétérocycliques, possédant deux cycles, une pyrazine associée à un cycle benzénique. Elles peuvent être préparées par plusieurs méthodes, à titre d'exemple la condensation de 1,2-diaminobenzènes et les dérivés fournissant des unités à deux carbones, ainsi qu'à partir d'autres systèmes hétérocycliques comme les benzofuroxanes, les benzimidazoles et les benzodiazépines. <sup>[12-16]</sup>

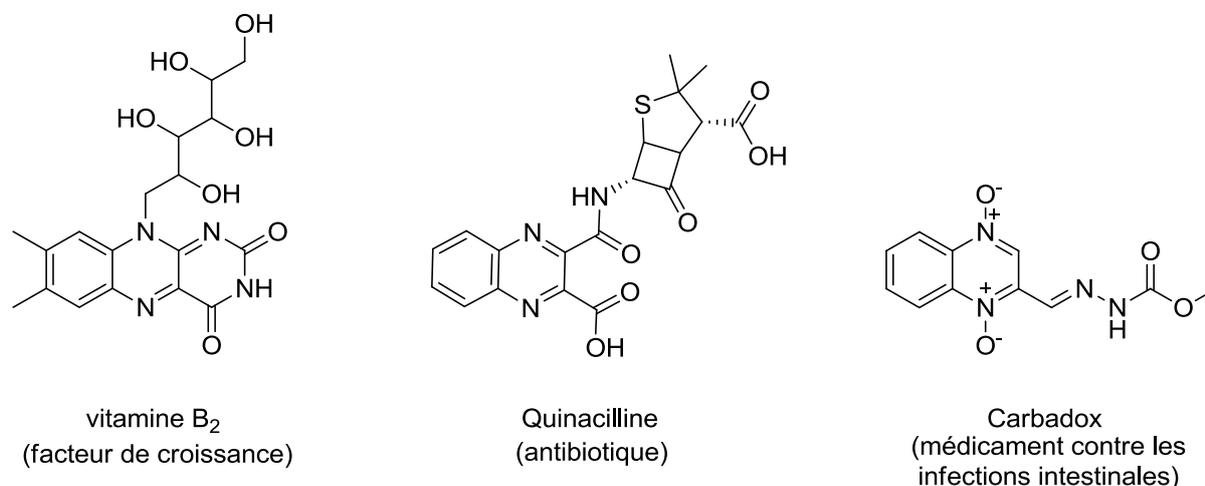


**Figure 1** : Structure de la quinoxaline.

Les motifs structuraux contenant le noyau quinoxalinique, présentent beaucoup d'activités biologiques. Ils sont utilisés sous formes d'agents antibactériens, <sup>[17,18]</sup> anti-amibienne, <sup>[19,20]</sup> antiviraux, <sup>[21]</sup> anticancéreux, <sup>[22,23]</sup> anti-VIH. <sup>[24-26]</sup>

Ainsi, ils sont utilisés dans d'autres domaines, tels que l'agrochimie, en tant qu'agents antioxydants <sup>[27]</sup> et pesticides. <sup>[28]</sup>

La vitamine B<sub>2</sub>, la quinacilline, et le carbadox sont quelques exemples des agents dérivant des quinoxalines, qui sont utilisés respectivement en tant que facteur de croissance, antibiotique et même dans les infections intestinales (figure 2). [29-33]



**Figure 2** : Exemples des dérivés des quinoxalines.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à une nouvelle classe des quinoxalines développées au sein du notre laboratoire, les quinoxaline-2,3-diones, dans le but de synthétiser de nouveaux analogues, en appliquant divers types de réactions, ainsi les produits obtenus feront l'objet de plusieurs applications.

Ce manuscrit se divise en cinq chapitres :

Le premier chapitre est consacré à un rappel bibliographique, sur les activités biologiques, les méthodes de préparation, ainsi que la réactivité des quinoxalines.

Le deuxième chapitre rapporte, un rappel bibliographique sur la synthèse des dérivés des quinoxaline-2,3-diones, ainsi que la préparation de nouvelles molécules renfermant ce motif, par l'intermédiaire des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, aussi par des réactions avec les nucléophiles.

Le troisième chapitre rassemble les résultats, des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 dans le but de développer de nouveaux isoxazoles et isoxazolines, ainsi que les résultats des réactions impliquant le principe de la chimie click pour le Développement des nouveaux 1,2,3-triazoles.

Le quatrième chapitre traite les résultats de l'inhibition de corrosion de l'acier doux en milieu acide (HCl 1M) par certains composés synthétisés. L'étude a été réalisée en faisant appel à des mesures gravimétriques et d'autres électrochimiques.

Le dernier chapitre dévoile les résultats issus de l'évaluation de l'activité antibactériennes de deux séries de produits synthétisés, à savoir la première série regroupant les produits issus des réactions d'alkylations, la deuxième série concernant les produits obtenus en appliquant la réaction de cycloaddition. Ceci en utilisant la méthode de diffusion sur gel ainsi que la méthode d'évaluation de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Et nous terminerons par une conclusion générale et des perspectives.

## Références :

- [1] Gothelf. K.V, Jørgensen. K.A. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.* **98**. 863–909. (1998).
- [2] Komeilizadeh H. Does Nature Prefer Heterocycles?. *Iranian J. of Pharm. Res.* **4**. 229-230. (2006).
- [3] Barros. A, Nunes. F, Gonçalves. B, Bennett. R, Silva. A. Effect of cooking on total vitamin C contents and antioxidant activity of sweet chestnuts (*Castanea sativa* Mill.). *Food Chemistry*. **128**. 165-172. (2011).
- [4] Chao. J, Yuan. M, Chen. P, Chien. S. Vitamin C and E supplements improve the impaired antioxidant status and decrease plasma lipid peroxides in hemodialysis patients. *Journal of Nutritional Biochemistry*. **13**. 653-663. (2002).
- [5] Cristalli. G, Vittori. S, Eleuteri. A, Volpini. R, Camaioni. E, Lupidi. G, Mohmoud. N, Bevilacqua. F, Palu. G. Purine and I-Deazapurine Ribonucleosides and Deoxyribonucleosides: Synthesis and Biological Activity. *J. Med. Chem.* **38**. 4019-4025. (1995).
- [6] Brandi A., Cicchi S., Cordero F. M and Goti A.. Heterocycles from Alkylidenecyclopropanes *Chem. Rev.* **103**. 1213-1269. (2003).
- [7] Banie. H, Sinha. A, Thomas. R, Sircar. J, Richards. M. 2-Phenylimidazopyridines, a New Series of Golgi Compounds with Potent Antiviral Activity *J. Med. Chem.* **50**. 5984-5993. (1997).
- [8] Hjouji. M.Y, Kandri Rodi. Y, Misbahi. K, Ouazzani Chahdi. F, Akhazzane. M, Essassi. E.M. synthèse et réactivité de nouveaux hétérocycles possédant un motif pyrido[2,3-b]pyrazine. *J.Mar.Chim.Heterocycl.* **13**.(1). (2014).
- [9] Zouitini. A, Kandri Rodi. Y, Elmselem. H, Ouazzani Chahdi. F, Steli. H, Ouzidan. Y, Essassi. E.M, Chetouani. A, Hammouti. B. Corrosion Inhibition Behavior of Quinoxaline Derivative as a Green Corrosion Inhibitor for Mild Steel in Hydrochloric Acid: Electrochemical, Weight Loss and DFT Simulations Studies. *Moroccan Journal of Chemistry*. **6**. (3): 391-403. (2018).
- [10] Filali Baba. Y, Kandri Rodi. Y, Misbahi. K, Ouazzani Chahdi. F, Kerbal. A, Essassi. E.M. synthèse et réactivité de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la quinoléine. *J.Mar.Chim.Heterocycl.* **13**.(1). (2014).
- [11] Bourichi. S, Kandri Rodi. Y, Misbahi. K, Ouazzani Chahdi. F, Essassi. E.M. syntheses, reactivites et activites biologiques des imidazo[4,5-b]pyridines. *J. Mar. Chim. Heterocycl.* **18**. (1) : 1-25. (2019).
- [12] Pirasa. S, Loriga. M, Carta. A, Paglietti. G, Costi. M, Ferrari. S. Novel 3-Benzoyl-2-piperazinylquinoxaline Derivatives as Potential Antitumor Agents. *J. Heterocyclic Chem.* **43**. 541-548. (2006).
- [13] Yuan. H, Li. X, Qu. X, Sun. L, Xu.W, Tang. W. Synthesis and primary evaluation of quinoxalinone derivatives as potent modulators of multidrug resistance. *Med Chem Res.* **18**. 671–682. (2009).
- [14] Despinoy. C, Lloyd. D, McNab. H, Reed. D. Flash Vacuum Pyrolysis of 1,5-Benzodiazepines. *Tetrahedron*. **54**. 9667-9676. (1998).
- [15] Laursen. J.B, Nielsen. J. Phenazine Natural Products: Biosynthesis, Synthetic Analogues, and Biological Activity. *Chem. Rev.* **104**. 1663–1685. (2004).
- [16] Reddy. G.M, Prasunamba. P.L, Reddy. P.S.N. benzimidazoles to quinoxalines- a novel thermal rearrangement. *Tetrahedron Letters*. **37**. (19): 3355-3358. (1996).
- [17] Paliwal. S, Sharma. S, Dwivedi. J, Mishra. A. Synthesis of Novel Substituted Phenyl-3-Hydrazinyl Quinoxaline-2-Amine Derivatives: Evaluation of Antimicrobial Activity and Its Molecular Docking Studies. *J. Heterocyclic Chem.* **00**. 00. (2017).
- [18] Virden. R, Bristow. A.F, Pain. H. Reversible inhibition of penicillinase by quinacillin: evaluation of mechanisms involving two conformational states of the enzyme. *Biochemical and biophysical research communications*. **82**. (3): 951-956. (1978).

- [19] M. Abid, A. Azam. Synthesis, characterization and antiamoebic activity of 1-(thiazolo[4,5-b]quinoxaline-2-yl)-3-phenyl-2-pyrazoline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **16**: 2812–2816. (2006).
- [20] A. Budakoti, A. R. Bhat, A. Azam. Synthesis of new 2-(5-substituted-3-phenyl-2-pyrazolinyl)-1,3-thiazolino[5,4-b]quinoxaline derivatives and evaluation of their antiamoebic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44**: 1317-1325. (2009).
- [21] J.P. Kleim, R. Bender, U.M. Billhardt, C. Meichsner, G. Riess, M. Rosner, I. Winkler, A. Paessens. Activity of a Novel Quinoxaline Derivative against Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase and Viral Replication. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **37**. (8): 1659-1664. (1993).
- [22] S. A. M. El-Hawash, N. S. Habib, M. A. Kassem. Synthesis of Some New Quinoxalines and 1,2,4-Triazolo[4,3-a]-quinoxalines for Evaluation of in vitro Antitumor and Antimicrobial Activities. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*. **339**: 564 – 571. (2006).
- [23] Weng. Q, Wang. D, Guo. P, Fang. L, Hu. Y, He. Q, Yang. B. Q39, a novel synthetic Quinoxaline 1,4-Di-N-oxide compound with anti-cancer activity in hypoxia. *European Journal of Pharmacology*. **581**. 262–269. (2008).
- [24] J. Balzarini, A. Karlsson, C. Meichsner, A. Paessens, G. Riess, E. De Clercq, J.P. Kleim. Resistance Pattern of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase to Quinoxaline S-2720. *Journal of Virology*. **68**. (12): 7986-7992. (1994).
- [25] J. Balzarini, H. Pelemans, G. Riess, M. Roesner, I. Winkler, E. De Clercq, and J.-P. Kleim. Zidovudine-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1 Strains Subcultured in the Presence of Both Lamivudine and Quinoxaline HBY 097 Retain Marked Sensitivity to HBY 097 but Not to Lamivudine. *JID*. **176** : 1392-1397. (1997).
- [26] J. Balzarini, E. De Clercq, A. Carbonez, V. Burt, J.P. Kleim. Long-Term Exposure of HIV Type 1 Infected Cell Cultures to Combinations of the Novel Quinoxaline GW420867X with Lamivudine, Abacavir, and a Variety of Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *Aids Research and Human Retroviruses*. **16**. (6): 517–528. (2000).
- [27] Burguete. A, Pontiki. E, Hadjipavlou-Litina. D, Villar. R, Vicente. E, Solano. B, Ancizu. S, Perez-Silanes. S, Aldana. I, Monge. A. Synthesis and anti-inflammatory/antioxidant activities of some new ring substituted 3-phenyl-1-(1,4-di-N-oxide quinoxalin-2-yl)-2-propen-1-one derivatives and of their 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **17**.6439–6443. (2007).
- [28] Knowles. C.O. Chemistry and Toxicology of Quinoxaline, Organotin, Organofluorine, and Formamidine Acaricides. *Environmental Health Perspectives*. **14**. 93-102. (1976).
- [29] Iqbal. A, David. H, Rapson. C. Multicomponent spectrophotometric assay of riboflavine and photoproducts. *J. Pharm. Biomed. Anal*. **8**. 217-223. (1990).
- [30] Fournié. P, Galiacy. S, Arné. J.L, Malecaze. F. Cross-linking du collagène cornéen induit par ultraviolet-A et riboflavine dans le traitement du kératocône évolutif *J. Fr. Ophthalmol*. **32**. 1-7. (2009).
- [31] Virden. R, Adrian. F, Roger. B, Pain. reversible inhibition of penicillinase by quinacillin: evaluation of mechanisms involving two conformational states of the enzyme. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. **82**. 951–956. (1978).
- [32] Abraham. E.P, Phil. D. The Chemistry of New Antibiotics. *Am. J. Med*. **39**. 692–707. (1965).
- [33] E. Degny. Réactivité des chalcones : Synthèses en série Quinoxaline et Pyrimidine.,Thèse de doctorat, Université d'Abidjan. (1981).

## **Chapitre 1 :**

# **Rappel bibliographique sur l'activité biologique, la synthèse, et la réactivité des quinoxalines**

## I. Introduction

Depuis toujours, les quinoxalines représentent une grande et importante famille au sein de la chimie hétérocyclique. Ceci est dû à leurs diverses applications. Elles sont connues comme agents : antibactériens, antiprolifératifs, antioxydants, anti-inflammatoires, antituberculeux, anticancéreux. De plus, certains dérivés de la quinoxaline peuvent être utilisés comme des ligands pour la surveillance et le diagnostic cérébral. <sup>[1-12]</sup>

Le large spectre d'utilisation et la multiplicité structurale des quinoxalines nous ont guidé à travailler en particulier sur les quinoxaline-2,3-diones, dans le but préparer de nouvelles structures susceptibles d'être employées comme matériau dans plusieurs domaines.

Dans ce contexte, ce chapitre donnera un rappel bibliographique sur l'activité biologique, les méthodes de synthèse ainsi que la réactivité des dérivés des quinoxalines.

Il existe différents procédés de synthèse des quinoxalines à titre d'exemples (schéma 1) :

- Condensation des *o*-phénylènediamines et dérivés avec divers fournisseurs des unités à deux carbones
- Condensation de diimines et diimides d'*o*-benzoquinone avec divers fournisseurs des unités à deux carbones
- Condensation de la *N,N*-diméthyl (dibenzyl) éthylènediamine avec les 1,2- et 1,4-dihydroxybenzènes
- Synthèse à partir de l'aniline et de ses dérivés

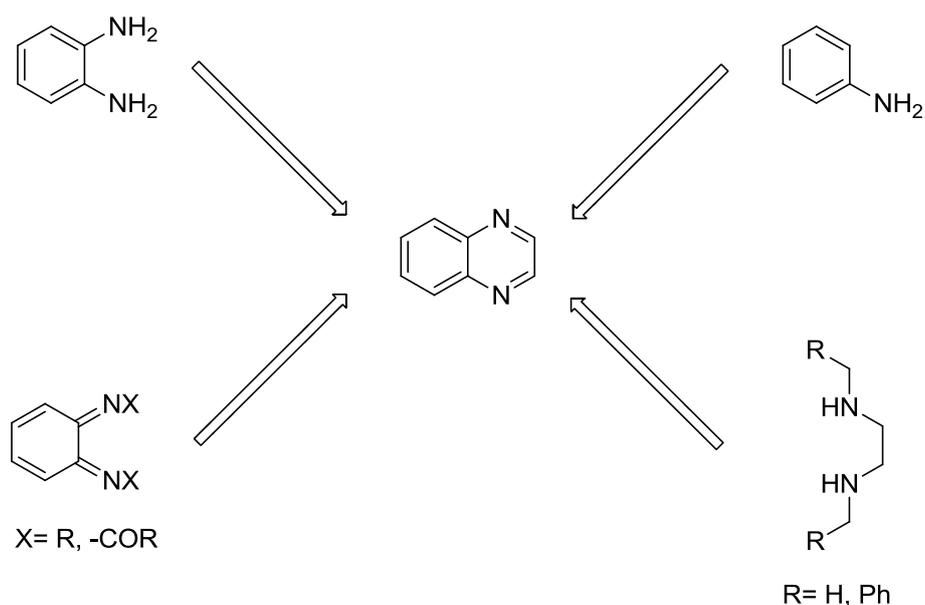
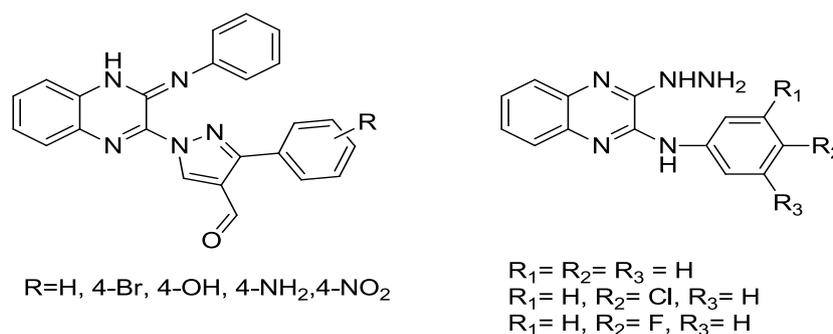


Schéma 1 : Différents procédés de la synthèse des quinoxalines.

## II. Intérêt biologique des dérivés de la quinoxaline :

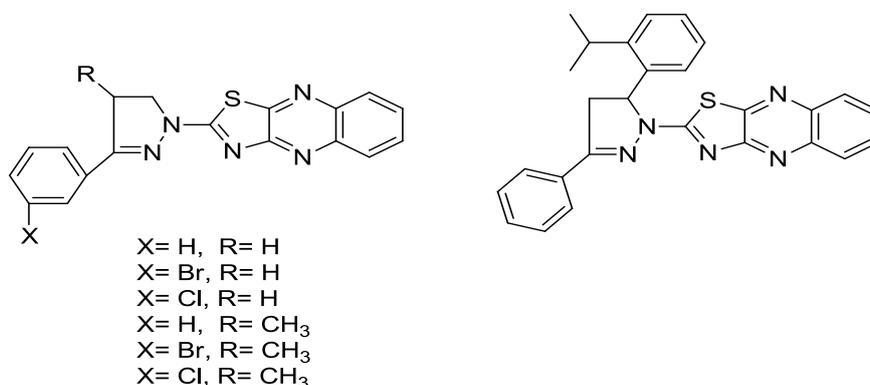
Depuis plusieurs années, plusieurs structures hétérocycliques possédant le noyau quinoxalinique ont présentées des propriétés médicinales et pharmacologiques captivantes et intéressantes, ce qui a mené à donner plus d'importance et un grand intérêt à la synthèse et au développement des nouveaux motifs structuraux renfermant ce dernier de la part des chercheurs, et cela dans le but d'améliorer les activités déjà mises en évidence ou bien de mettre le point sur de nouvelles activités biologiques. Nous donnerons dans ce qui suit un aperçu sur les pertinences et la fascination des quinoxalines.

Des quinoxalines ont été synthétisées et testées pour leurs activités antimicrobiennes in vitro contre deux bactéries à Gram négatif et deux bactéries à Gram positif et deux organismes fongiques. Les résultats ont révélé que les produits étaient actifs et présentaient de meilleures activités inhibitrices que l'amoxicilline standard (figure 3). [13,14]



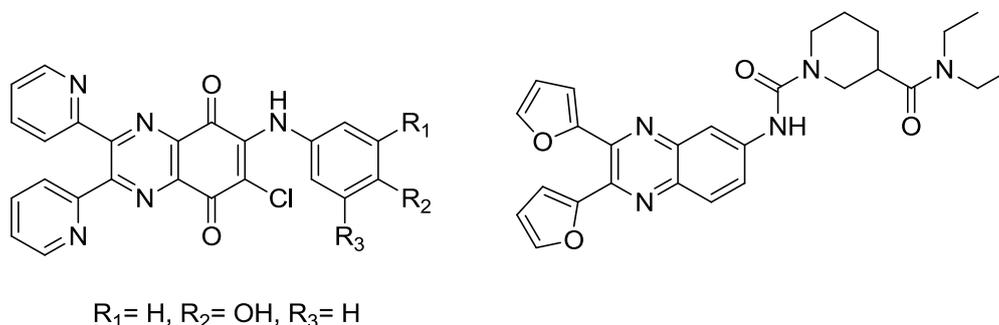
**Figure 3 :** Quinoxalines ayant un effet antimicrobien.

Azam et al, [15,16] ont élaboré des dérivés des quinoxalines testés pour le traitement des infections parasitaires du gros intestin. Ces composés ont montré une bonne activité antiamibienne et une toxicité moindre que le métronidazole l'antiparasitaire utilisé pour ces infections (figure 4).



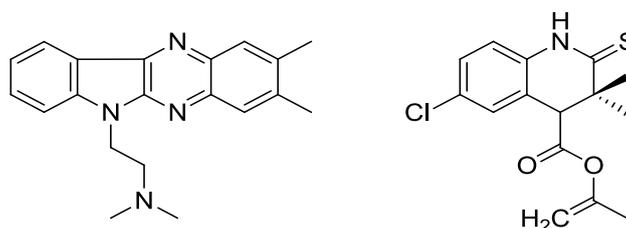
**Figure 4 :** Dérivés quinoxaliniques ayant un effet d'inhibition d'*entamoeba histolytica*.

Les quinoxaline-5,8-diones développées par Hwa-jin et al, <sup>[17]</sup> ainsi que la quinoxaline synthétisée par Jian li et al. <sup>[18]</sup> ont été testées in vivo, ont montré une inhibition de la prolifération des cellules spléniques de souris induite par la concanavaleine A (figure 5).



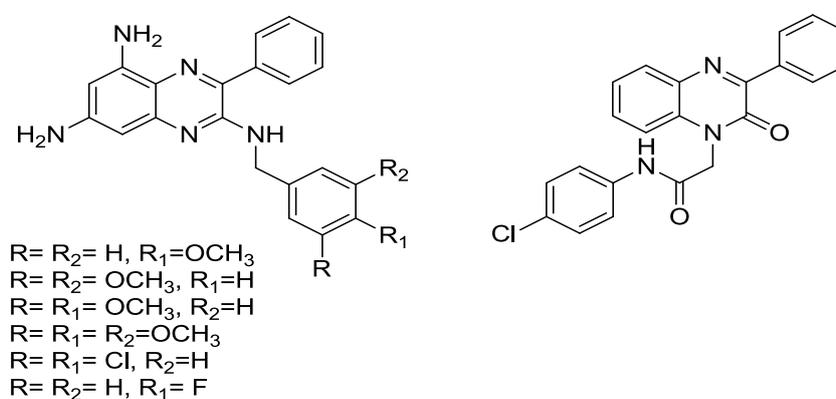
**Figure 5 :** Quinoxalines possédant une activité antiproliférative.

La 2,3-diméthyl-6-(diméthylaminoéthyl)-6H-indolo-[2,3-b] quinoxaline, a montré une activité forte contre le virus de l'herpès. <sup>[19]</sup> Ainsi que le dérivé de la quinoxaline synthétisé par Kleim et al, <sup>[20]</sup> a montré un effet contre la réplication virale du virus de l'immunodéficience humaine (SIDA) de type 1 (figure 6).



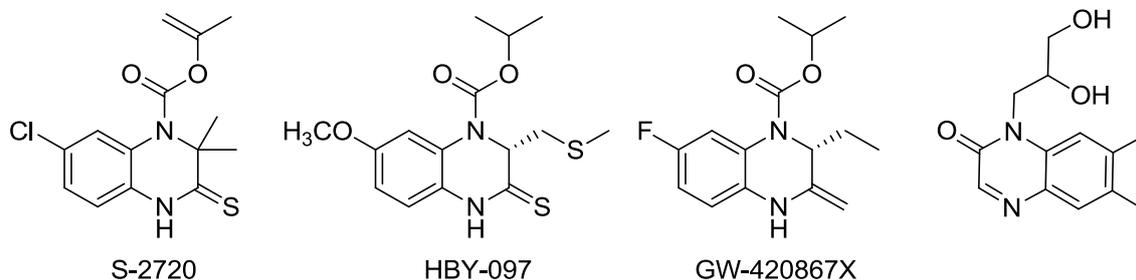
**Figure 6 :** Quinoxalines ayant des activités antivirales.

Les dérivés de la quinoxaline ont été mis au point, par Corona et al, <sup>[21]</sup> ainsi que le composé développé par El-Hawash et al, <sup>[22]</sup> présentaient des effets inhibiteurs de la croissance d'une large gamme de lignées de cellules cancéreuses (figure 7).



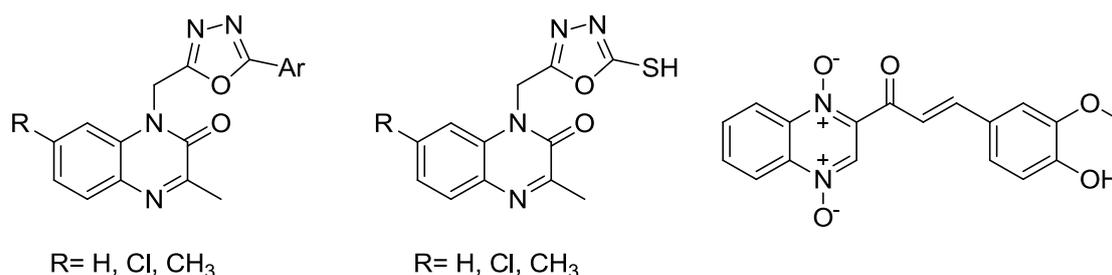
**Figure 7 :** Structures des quinoxalines ayant un effet anticancéreux.

Les quinoxalinones développées par l'équipe Balzarini, [23-25] et les dérivés de la quinoxaline synthétisés par Ali et al, [26,27] ont montré un effet inhibiteur du Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (figure 8).



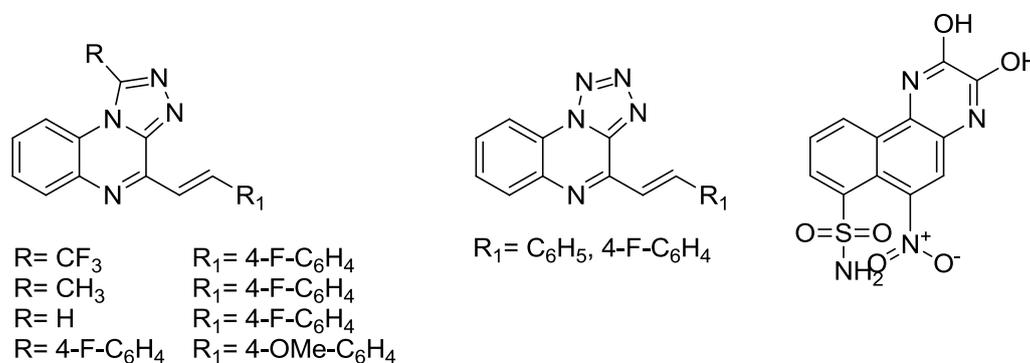
**Figure 8** : Agents anti-VIH à base des quinoxalinone.

Certains composés développés par Wagle et al, [28] et la quinoxaline préparée par Burguete et al, [29] présentaient une activité anti-inflammatoire prometteuse dans la méthode de l'œdème de la patte de rat (figure 9).



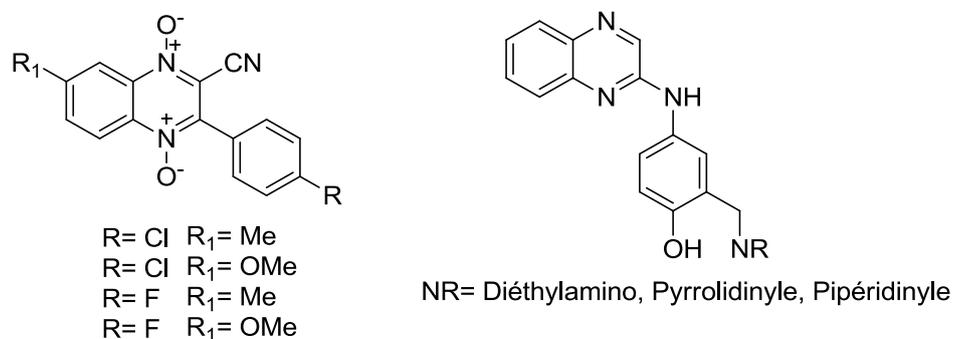
**Figure 9** : Quinoxalines ayant une activité anti-inflammatoire.

Des dérivés de la quinoxaline développés par Wagle et al, [30], aussi que la 2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo-(f)-quinoxaline, préparée par Turski et al, [31] ont révélé des activités anticonvulsives importantes (figure 10).



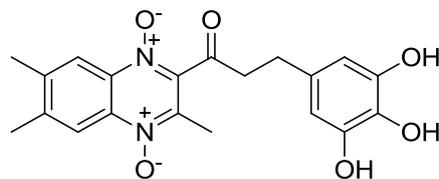
**Figure 10** : Structure des quinoxalines possédant un effet anticonvulsif.

Les dérivés de 1,4-di-N-Oxyde de 3-phénylquinoxaline synthétisés par Vicente et al, [32], comme, les 2-arylaminoquinoxalines préparées par Rangisetty et al, [33] ont été évaluées pour leurs activités antipaludiques in vitro contre *Plasmodium falciparum* et le parasite du paludisme causant le paludisme chez les rongeurs (figure 11).



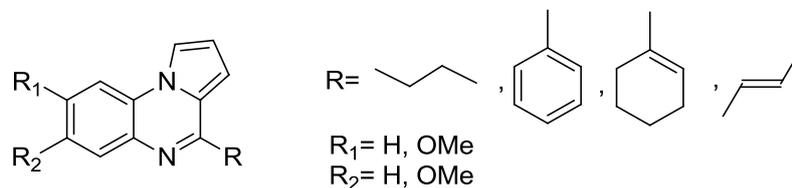
**Figure 11** : Quinoxalines ayant une activité antipaludique.

Burguete et al, [34] ont synthétisé un dérivé de 3-phényl-1-(1,4-di-N-Oxyde de quinoxaline-2-yl)-2-propène-1-one substitués sur le cycle et ont testé l'activité antileishmanienne in vitro contre les amastigotes de *Leishmania amazonensis* (figure 12).



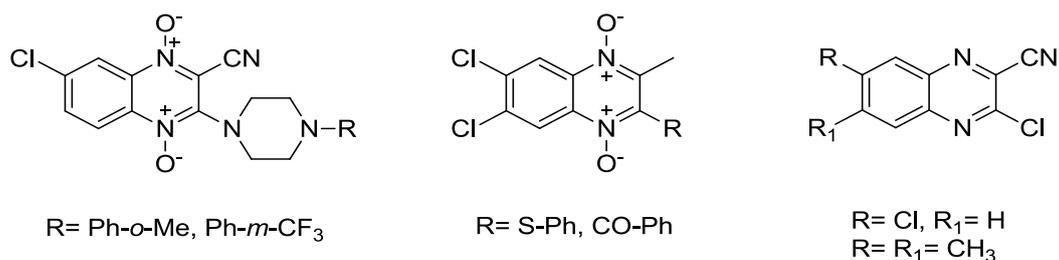
**Figure 12** : Quinoxaline possédant une Activité antileishmanienne.

Des analogues dérivés de pyrrolo[1,2-a] quinoxaline substitués, ont été testés pour l'activité antiparasitaire in vitro contre les souches de *Leishmania amazonensis* et *Leishmania infantum* (figure 13). [35]



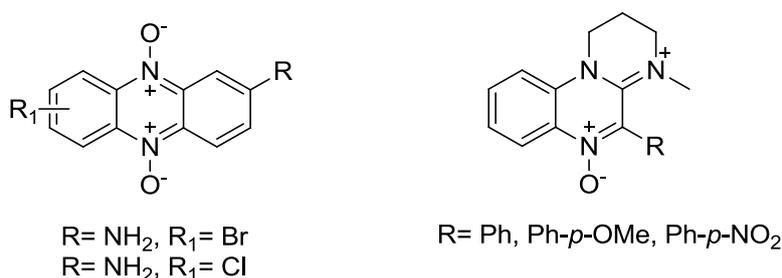
**Figure 13** : Structures des dérivés de pyrrolo[1,2-a] quinoxaline substitués.

Aguirre et al, [36] ont rapporté l'activité trypanocide de dérivés de quinoxaline, contre la forme épimastigote de deux souches de *Trypanosoma cruzi* (figure 14).



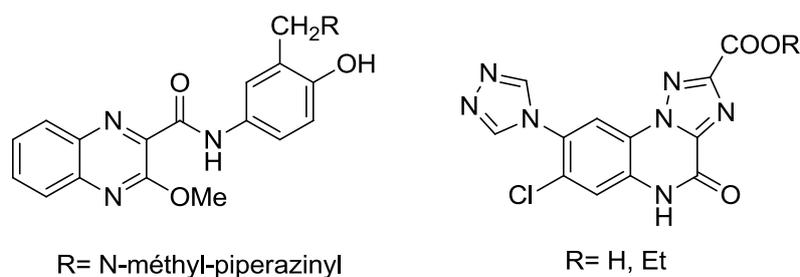
**Figure 14** : Activité trypanocide des dérivés de quinoxaline.

Deux familles différentes de quinoxaline ont été évaluées en tant qu'inhibiteurs de croissance *in vitro* de *Trypanosoma cruzi*, avec un anti-*T. cruzi* de bon à excellent (figure 15).<sup>[37]</sup>



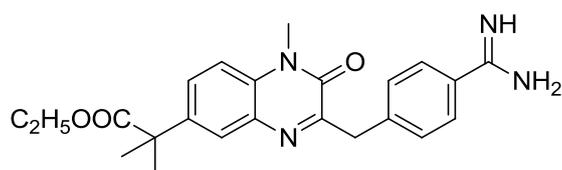
**Figure 15** : Inhibiteurs de croissance de *T. cruzi* à base des quinoxalines.

Une nouvelle série de quinoxaline-2-carboxamides 3-substitués a été synthétisée conformément aux exigences pharmacologiques relatives aux antagonistes du récepteur 5-HT<sub>3</sub>.<sup>[38]</sup> d'autre part, Catarzi et al,<sup>[39]</sup> ont développé et testé des quinoxalines pour déterminer l'influence dans la reconnaissance du récepteur AMPA (figure 16).



**Figure 16** : Quinoxalines ayant un effet antagoniste.

Un dérivé de quinoxalinone a été synthétisé par Ries et al,<sup>[40]</sup> avec une activité antithrombotique significative (figure 17).



**Figure 17** : Quinoxalinone ayant un pouvoir antithrombotique.

Les dérivés de quinoxaline, synthétisé par Ismail et al, [41] ainsi que d'autres dérivés quinoxaliniques [30] ont été testé pour leurs activités antianalgésiques et ils ont montré de bonnes activités (figure 18).

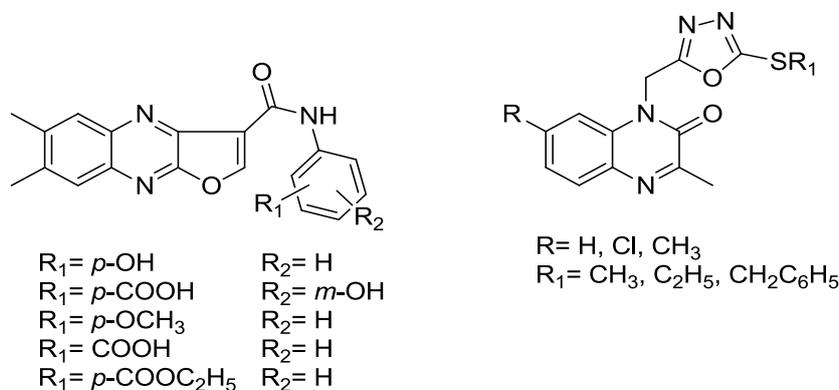


Figure 18 : Activité analgésique des dérivés de quinoxaline.

La quinoxaline développée par Burguete et al, [31] ainsi que les quinoxalines synthétisées par Hossain et al, [42] ont été testées pour leurs pouvoirs antioxydants. Ceci a été réalisé par la méthode au 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle en ce qui concerne l'acide ascorbique (figure 19).

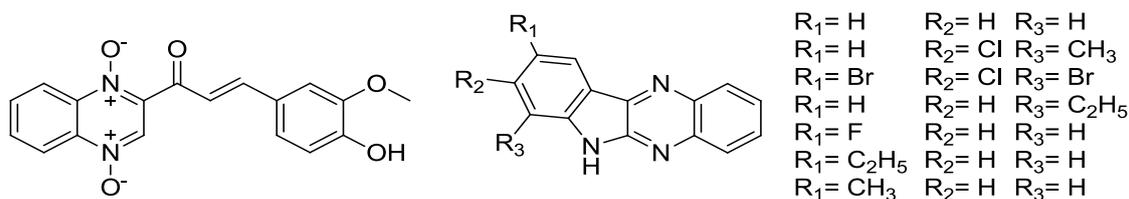


Figure 19 : Pouvoir antioxydant de certains quinoxalines.

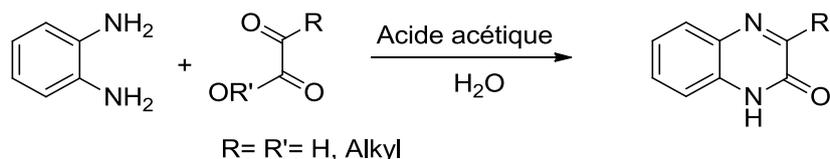
### III. Rappel bibliographique sur la synthèse de la quinoxaline et ses dérivés

Plusieurs méthodes sont décrites dans la littérature à titre d'exemples la condensation de l'*o*-phénylènediamine et dérivés avec divers fournisseurs des unités à deux carbones, la condensation de la *N,N*-diméthyl (dibenzyl) éthylènediamine avec les 1,2- et 1,4-dihydroxybenzènes ainsi que la synthèse à partir d'aniline et de ses dérivés.

#### III. 1. Condensation de l'*o*-phénylènediamines

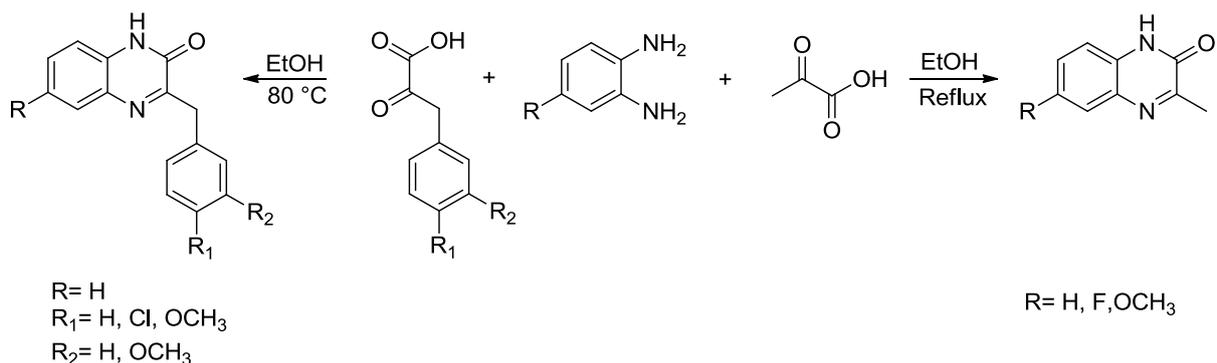
##### III. 1. 1. Avec les Pyruvates

La réaction des pyruvates avec l'*o*-phénylènediamine a été découverte par Hinsberg en 1887 conduisant à la formation des 1,2-dihydroquinoxaline-2-ones et leurs dérivés (schéma 2). [43]



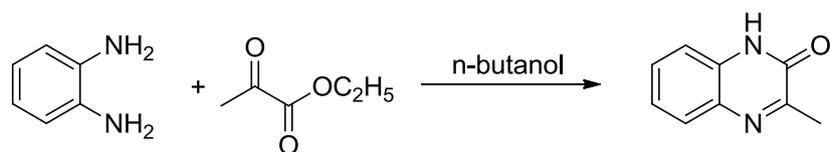
**Schéma 2** : Réaction des pyruvates avec l'*o*-phénylènediamine.

Des synthèses ont été réalisées dans l'éthanol mettant en jeu des dérivés d'acide pyruvique et des *o*-phénylènediamines conduisant à la formation des quinoxaline-2(1H)-one substitués avec des rendements allant jusqu'au 95% (schéma 3). [44-46].



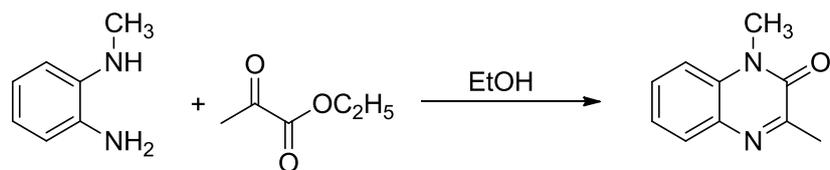
**Schéma 3** : Formation des quinoxaline-2(1H)-one à partir des dérivés d'acide pyruvique.

Singh et al., [47] ont synthétisé la quinoxaline-2(1H)-one en faisant réagir le pyruvate d'éthyle et l'*o*-phénylènediamine dans le n-butanol avec un rendement de 80% (schéma 4).



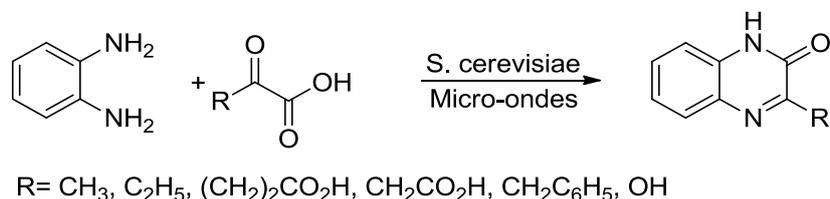
**Schéma 4** : Formation des quinoxaline-2(1H)-one à partir du pyruvate d'éthyle dans le n-butanol.

La réaction du N-méthyl-*o*-phénylènediamine avec l'acide pyruvique conduit à la formation de 1,3-diméthylquinoxaline-2(1H)-one comme seul produit (schéma 5). [48]



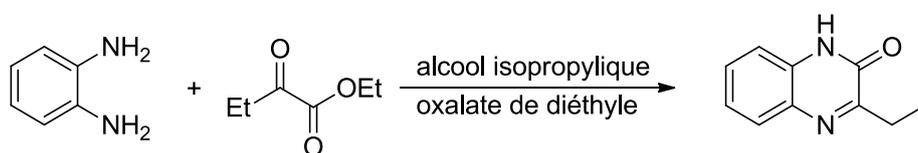
**Schéma 5** : Condensation de l'acide pyruvique et du N-méthyl-*o*-phénylènediamine.

Des quinoxalines ont été obtenus en utilisant la levure *Saccharomyces cerevisiae* comme biocatalyseur et également au moyen d'approches assistées par micro-ondes avec d'excellents rendements (86-91%) (schéma 6).<sup>[49]</sup>



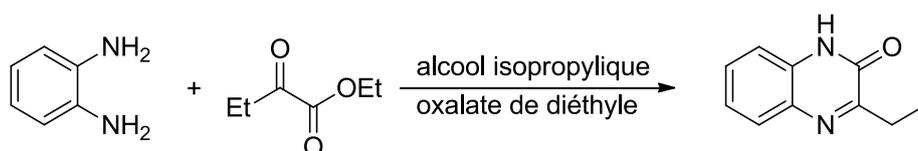
**Schéma 6** : Formation des quinoxalines en utilisant *S.Cerevisiae* comme biocatalyseur.

Une procédure efficace a été développée pour la synthèse de la 3-éthylquinoxalin-2(1H)-one à partir d'*o*-phénylènediamine et du 2-oxobutanoate d'éthyle (schéma 7).<sup>[50]</sup>



**Schéma 7** : Synthèse de la 3-éthylquinoxalin-2(1H)-one à partir d'*o*-phénylènediamine et du 2-oxobutanoate d'éthyle.

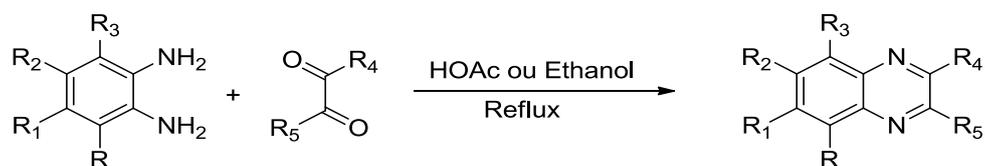
Murthy et al.,<sup>[51]</sup> ont développé une synthèse qui respecte l'environnement facile et rapide de quinoxaline-2(1H)-one substituée en position 3 dans l'eau, dans des conditions douces avec des rendements allant de 80% à 89% (schéma 8).



**Schéma 8** : Synthèse du quinoxaline-2(1H)-one substituée en position 3 dans l'eau.

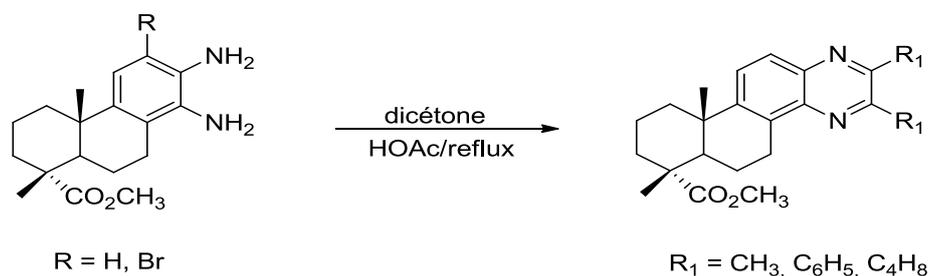
### III. 1. 2. Avec les α-dicétones

Il existe d'autres méthodes de synthèse des quinoxalines, impliquant les α-dicétones et les *o*-phénylènediamines, dans l'éthanol ou l'acide acétique à reflux avec des rendements allant de 71% à 96% (schéma 9).<sup>[52-56]</sup>



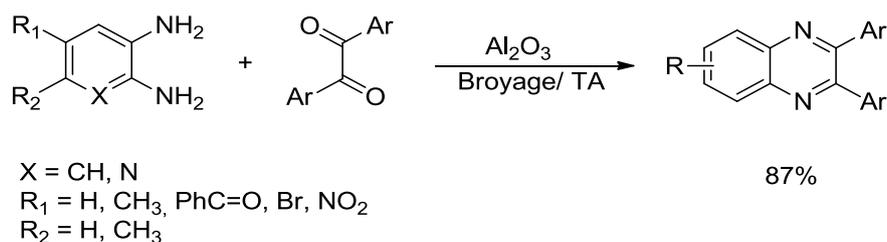
**Schéma 9** : Synthèse des quinoxalines à partir d'α-dicétones et l'*o*-phénylènediamine.

Fonseca et al, [5] ont préparé des quinoxalines à partir des dérivés d'*o*-phénylènediamine et des dicétones dans l'acide acétique à reflux avec des rendements allant de 42% à 70% (schéma 10).



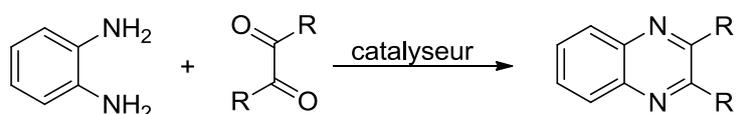
**Schéma 10** : Synthèse des quinoxalines à partir des dérivés d'*o*-phénylènediamine et des dicétones dans l'acide acétique.

Li et al, [57] ont mis en évidence un procédé vert, efficace et pratique pour la synthèse de quinoxaline avec des excellents rendements, cela se fait par le broyage des 1,2-dicétones et l'*o*-phénylènediamine, à température ambiante en absence du solvant en utilisant l'alumine comme support (schéma 11).



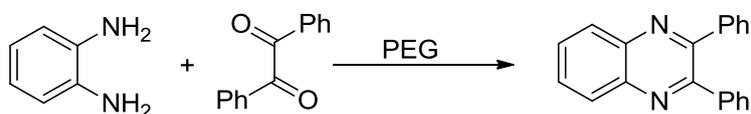
**Schéma 11** : Synthèse des quinoxalines par le broyage de 1,2-dicétones et l'*o*-phénylènediamine.

Divers catalyseurs ont été utilisés pour promouvoir la condensation des 1,2-dicétones et les 1,2-diamines tels que le graphite [58], le Bismuth (III) [59], les hydrogénosulfates métalliques [60], le Gallium (III) [61], l'iode moléculaire [62], le nitrate d'ammonium et le Cérium (IV) [63], le chlorure d'étain [64], le chlorure de manganèse (II) [65], le Zirconium [66], le chlorure de Zirconium (IV) [67], le chlorure de Niobium [68], le chlorure d'antimoine (III) [69], l'acide S-sulfonique lié à la silice [70], l'acide silicique sulfurique [71], l'acide sulfurique de cellulose [72], l'acide amidosulfonique [73], l'acide paratoluènesulfonique [74], K-10 montmorillonite [75], K-10 montmorillonite ( argile Zn<sub>2</sub> + K-10) [76], polyaniline-sulfate [77,78], hétéropolyacide de type Wells-Dawso [79], hétéropolyacide de type Keggin [80] (schéma 12).



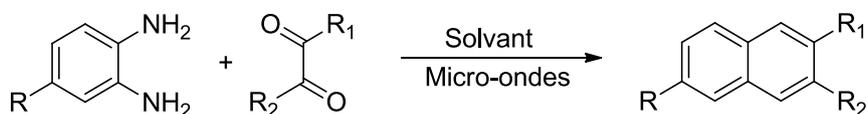
**Schéma 12** : Synthèse des quinoxalines en présence d'un catalyseur.

Huang et al, <sup>[81]</sup> ont développé un protocole facile et simple sans catalyseur pour la condensation des 1,2-dicétones avec les *o*-phénylènediamines dans le polyéthylène glycol (PEG), fournissant des dérivés de quinoxaline avec de bons rendements (schéma 13).



**Schéma 13** : Condensation des 1,2-dicétones avec les *o*-phénylènediamines.

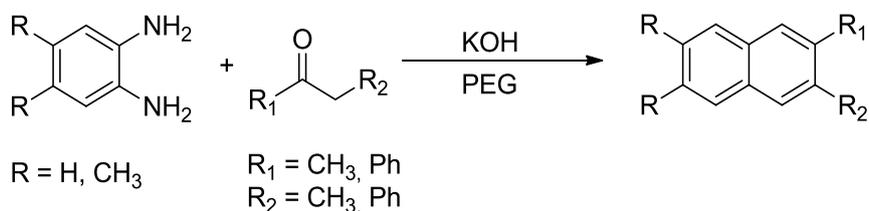
Afin de réduire le temps de réaction et d'augmenter les rendements, des méthodes d'irradiation aux micro-ondes ont récemment été largement utilisées avec des rendements de l'ordre 99% et des temps de réaction variant de 30 secondes à 35 minutes (schéma 14). <sup>[82-84]</sup>



**Schéma 14** : Synthèse des quinoxalines par l'irradiation aux micro-ondes.

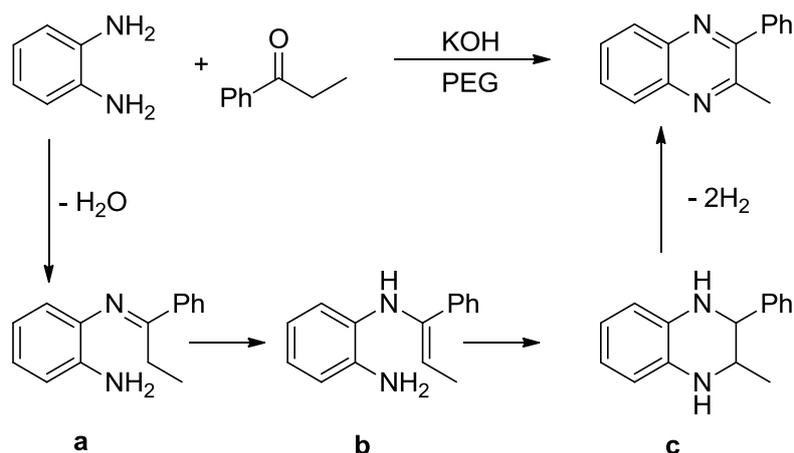
### III. 1. 3. Avec les Cétones

Cho et al, <sup>[85]</sup> ont décrit une nouvelle approche synthétique pour les quinoxalines à partir des *o*-phénylènediamines et des cétones en tant que synthons à deux carbones en présence de la potasse dans le PEG (schéma 15).



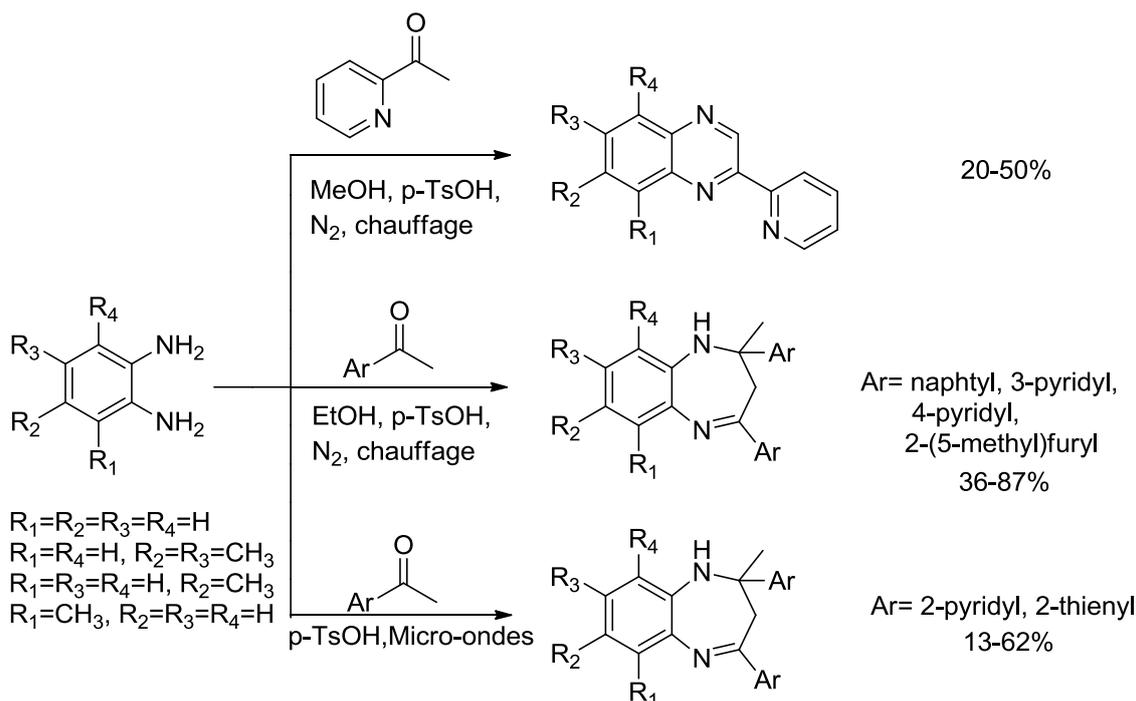
**Schéma 15** : Synthèse des quinoxalines à partir des *o*-phénylènediamines et des cétones.

Le produit formé pourrait être obtenu par formation initiale de la cétimine **a** tautomère avec l'énamine **b**. La potasse semble jouer un rôle dans la facilitation d'une telle tautomérisation. Les étapes subséquentes semblent être suivies par une hydroamination intramoléculaire pour former le produit **c**, ensuite une déshydrogénation pour donner le produit final (schéma 16).



**Schéma 16** : Mécanisme réactionnel de la formation des quinoxalines à partir des *o*-phénylènediamines et des cétones.

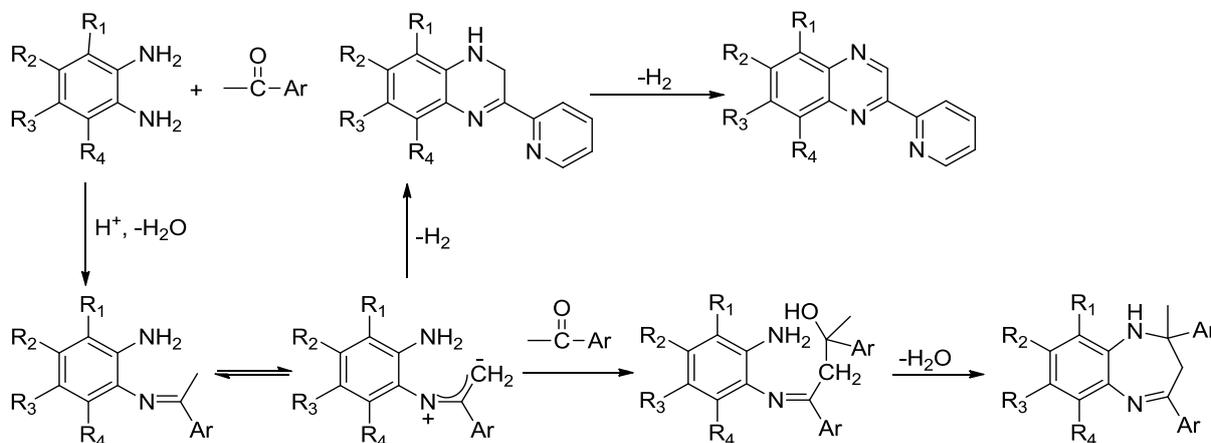
Un travail a été réalisé par Yong et al, <sup>[86]</sup> mettant en jeu des *o*-phénylènediamines et des cétones, dans différents milieux réactionnels conduisant à la formation des dérivés de quinoxalines et des dérivés des benzodiazépines (schéma 17).



**Schéma 17** : Formation des quinoxalines et des benzodiazépines à partir des *o*-phénylènediamines et des cétones.

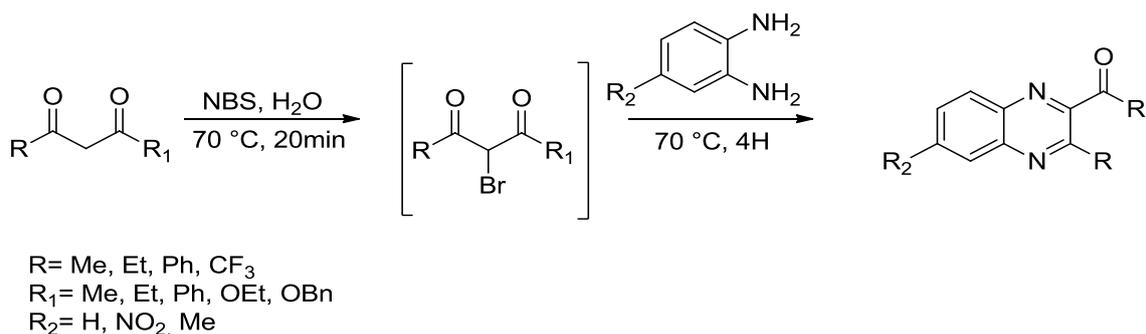
La formation alternative des quinoxalines et des benzodiazépines peut être expliquée à l'aide du mécanisme de la réaction proposé. Les *o*-phénylènediamines réagissent avec la cétone pour former un imino-intermédiaire qui, par la protonation d'azote et la C-déprotonation peut former un zwitterion. Dans le cas de la pyridine substituée en Ortho dans une solution du méthanol,

l'intermédiaire cation-anion procède à une cyclisation suivie d'un réarrangement pour former les dérivés de quinoxaline. Lorsque l'intermédiaire zwitterionique réagit avec un autre équivalent de la cétone, un nouvel intermédiaire pourrait être formé, lequel pourrait subir une cyclisation supplémentaire pour donner les dérivés de benzodiazépine (schéma 18).



**Schéma 18** : Mécanisme réactionnel de la formation des quinoxalines et des benzodiazépines à partir des *o*-phénylènediamines et des cétones.

Les  $\beta$ -céto-esters et les  $\beta$ -dicétones peuvent également être utilisés pour la synthèse des quinoxalines au lieu des cétones simples. La stratégie clé consiste à la préparation in situ des  $\alpha$ -halo- $\beta$ -céto-esters et des  $\alpha$ -halo- $\beta$ -dicétones par réaction du N-bromosuccinimide, puis la condensation avec les *o*-phénylènediamines. Cette approche offre une synthèse simple, efficace et douce de quinoxalines hautement substituées avec de bons rendements allant de 70% à 85% (schéma 19).<sup>[87]</sup>

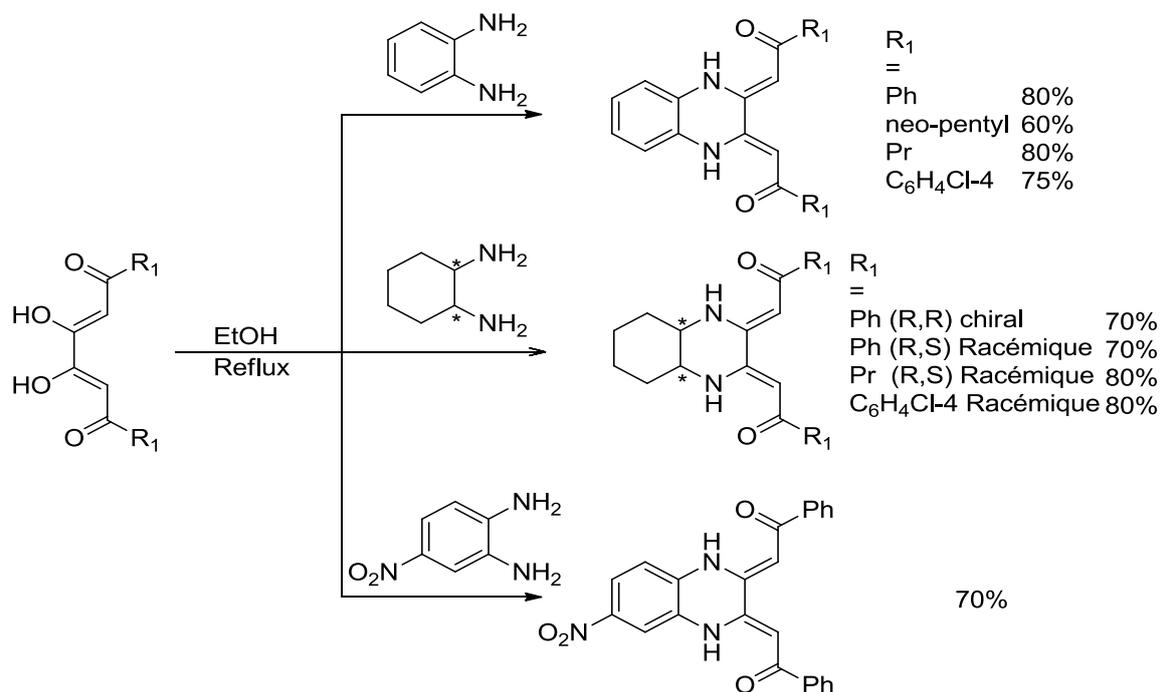


**Schéma 19** : Synthèse de la quinoxaline par l'utilisation des  $\beta$ -céto-esters et les  $\beta$ -dicétones.

### III. 1. 4. Avec les Hexane-1,3,4,6-tétraones

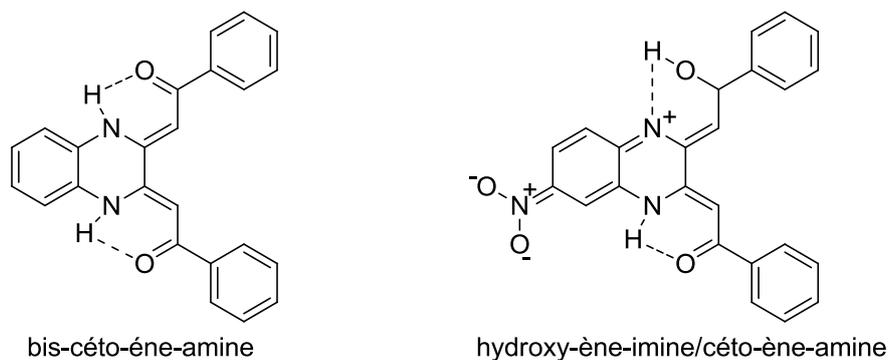
Une variété de quinoxalines 2,3-bifonctionnalisées a été préparée dans l'éthanol à reflux par condensation des *o*-phénylènediamines avec les Hexane-1,3,4,6-tétraones, ces derniers

facilement disponibles à partir de la double condensation de Claisen des méthylcétones et de l'oxalate de diéthyle (schéma 20).<sup>[88]</sup>



**Schéma 20** : Préparation des quinoxalines 2,3-bifonctionnalisées dans l'éthanol à reflux.

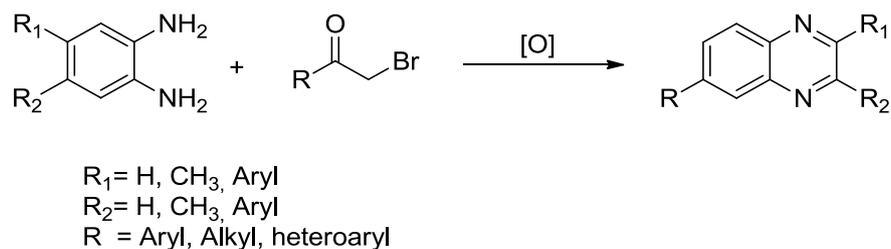
Les structures de ces composés ont également été confirmées par analyse aux rayons X sous les formes tautomères bis-céto-ène-amine et hydroxy-ène-imine/céto-ène-amine (figure 20).



**Figure 20** : Formes tautomères bis-céto-ène-amine et hydroxy-ène-imine/céto-ène-amine.

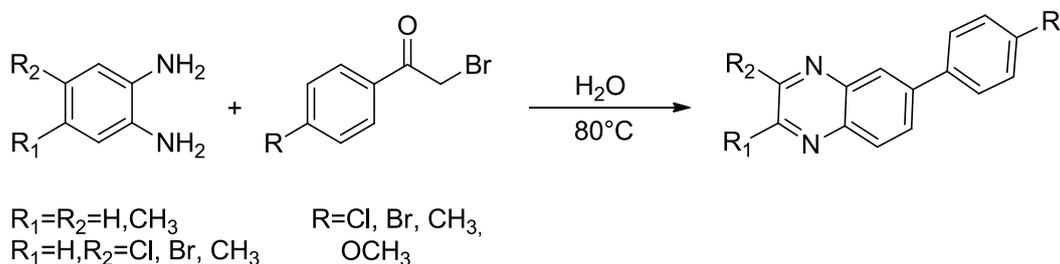
### III. 1. 5. Avec les halocétones

La réaction des halocétones avec les *o*-phénylènediamines se réalise en présence d'oxydants ou dans les conditions favorisant l'oxydation (schéma 21).<sup>[89-92]</sup>



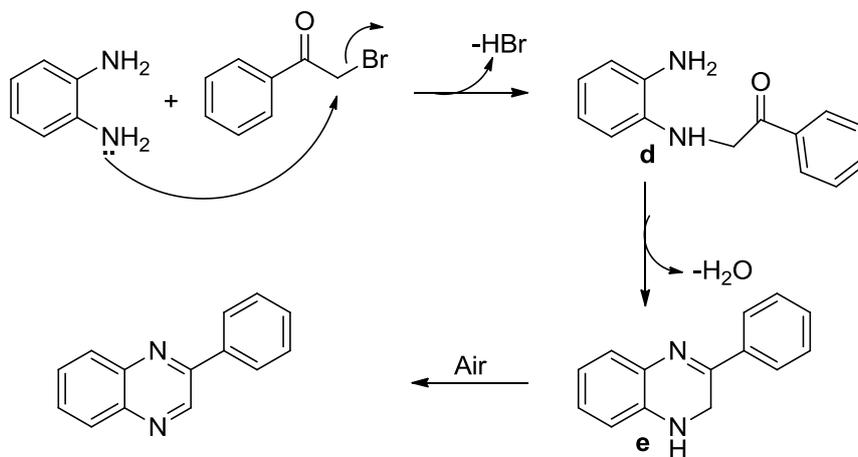
**Schéma 21** : Condensation des halocétone et les *o*-phénylènediamines en présence d'oxydants.

Une approche sans catalyseur et plus verte pour la synthèse des quinoxalines à partir d'*o*-phénylènediamines et le bromure de phénacyle substitué via une réaction de cyclisation oxydative en un seul récipient contenant l'eau a été mise en évidence par Kumar et al, <sup>[93]</sup> avec des rendements de 85% (schéma 22).



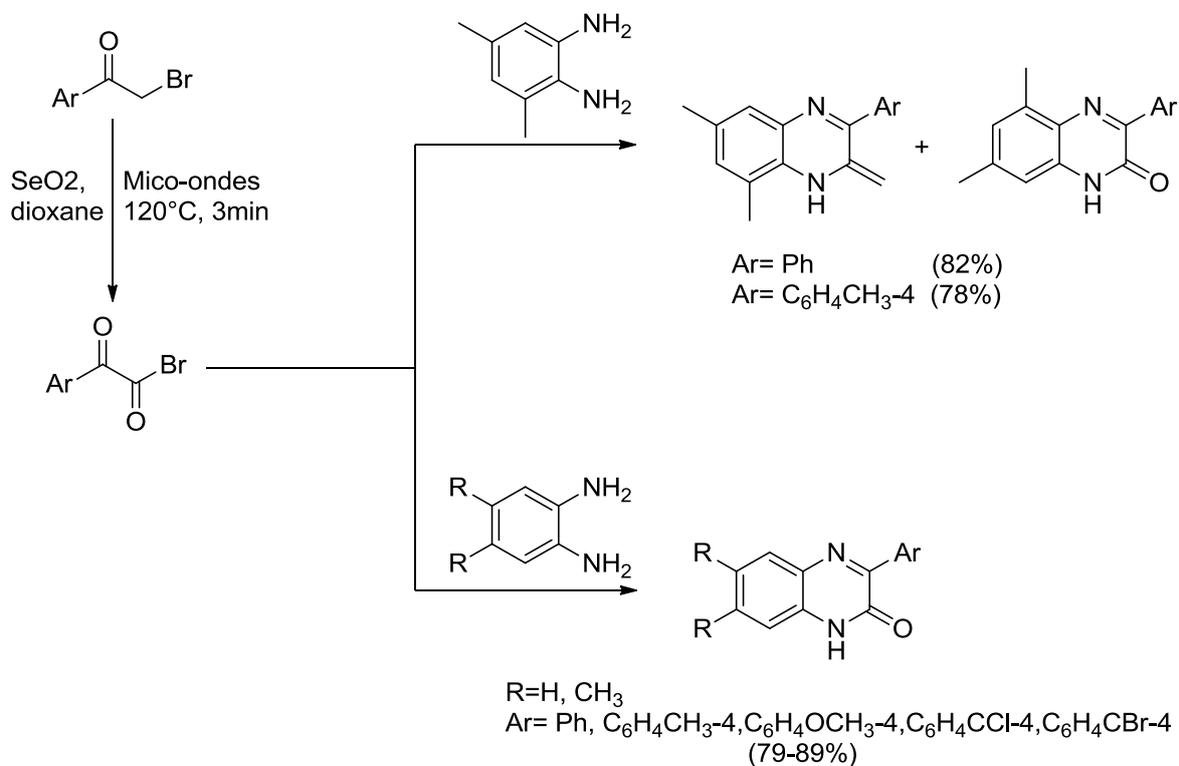
**Schéma 22** : Synthèse des quinoxalines à partir d'*o*-phénylènediamine et du bromure de phénacyle.

Un mécanisme de réaction plausible pour la formation de dérivés de quinoxaline à partir d'*o*-phénylènediamine et du bromure de phénacyle a été envisagé. Initialement une substitution nucléophile se produit sur le bromure de phénacyle pour donner l'intermédiaire **d**. ce dernier se cyclise spontanément pour former la 3-phényl-1,2-dihydroquinoxaline **e** qui subit une aromatisation sous oxydation à l'air pour donner le produit final (schéma 23).



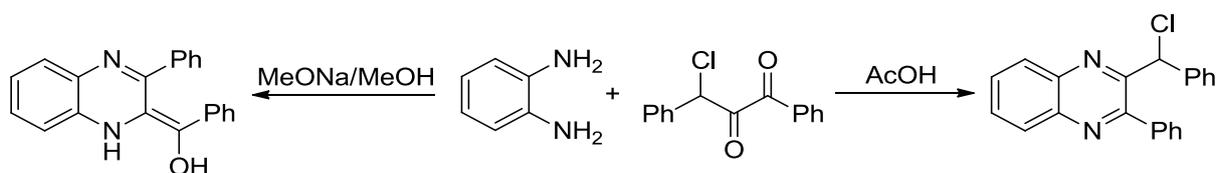
**Schéma 23** : Mécanisme de synthèse des quinoxalines à partir d'*o*-phénylènediamine et du bromure de phénacyle.

Les  $\alpha$ -bromocétone subissent une oxydation au dioxyde de sélénium pour donner des bromures 2-oxo-2-arylacétyle, qui sont piégés par les *o*-phénylènediamines pour donner des quinoxalines avec un bon rendement (schéma 24).<sup>[94]</sup>



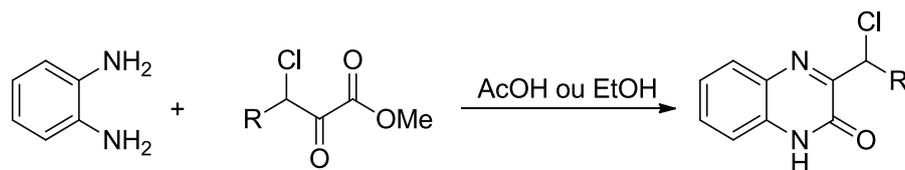
**Schéma 24** : Synthèse des quinoxalines à partir des  $\alpha$ -bromocétone avec les *o*-phénylènediamines.

Mamedov et al,<sup>[95]</sup> ont montré que la formation des quinoxalines à partir des composés contenant à la fois des fragments d' $\alpha$ -halocétone et dicétone dépendent du solvant utilisé (schéma 25).



**Schéma 25** : Formation des quinoxalines à partir des composés contenant à la fois des fragments d' $\alpha$ -halocétone et dicétone.

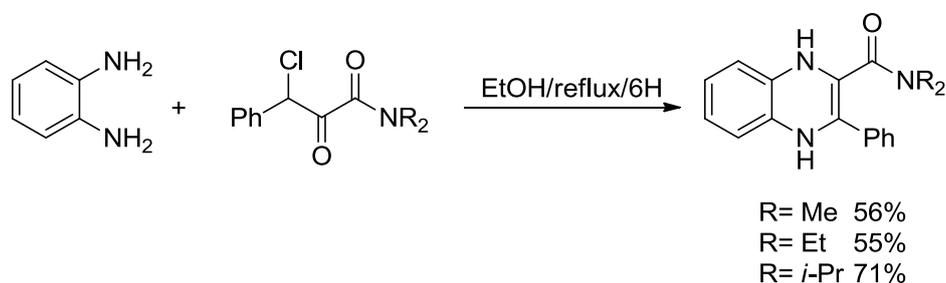
Les réactions des esters 3-aryl- et 3-alkyl-3-chloropyruvate avec les *o*-phénylènediamines donnent des quinoxalin-2-(1H). La formation du cycle quinoxaline implique le groupe  $\alpha$ -cétone de l'ester plutôt que le fragment  $\alpha$ -chloro-cétone (schéma 26).<sup>[96,97]</sup>



R= Me, Et, n-Pr, Ph, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>F-4, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Cl-4, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Br-4, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>I-4, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>-4

**Schéma 26** : Formation des quinoxalin-2-(1H) à partir des réactions des esters 3-aryle- et 3-alkyle-3-chloropyruvate.

Dans le cas des 3-chloro-phénylpyruvamide, la réaction avec l'*o*-phénylènediamine met en jeu le fragment d' $\alpha$ -chloro-cétone, donnant naissance aux 1,4-dihydroquinoxalines. Elles sont dues à l'alkylation relativement facile du groupe amine (schéma 27).<sup>[96]</sup>

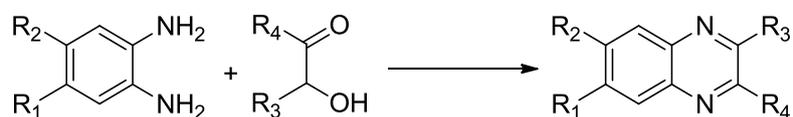


**Schéma 27** : Formation des 1,4-dihydroquinoxalines à partir de la réaction des 3-chloro-phénylpyruvamide avec l'*o*-phénylènediamine.

### III. 1. 6. Avec les $\alpha$ -hydroxycétones

Une voie générale et pratique pour la synthèse des quinoxalines-2-substituées utilisant l'iodure de mercure comme catalyseur, la réaction de l'hydroxycétone et d'*o*-phénylènediamine a été effectuée dans un seul récipient à 60°C.<sup>[98]</sup>

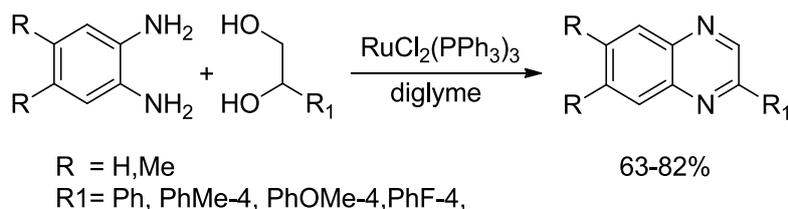
Elles peuvent également être préparées par un procédé d'oxydation en une seule étape à partir d'hydroxycétones avec des rendements allant de 31% à 96%, en présence du MnO<sub>2</sub>,<sup>[99]</sup> FeCl<sub>3</sub>/morpholine,<sup>[100]</sup> un gel de silice,<sup>[101]</sup> (schéma 28).



**Schéma 28** : Synthèse des quinoxalines-2-substituées en utilisant un catalyseur.

### III. 1. 7. Avec les diols vicinaux

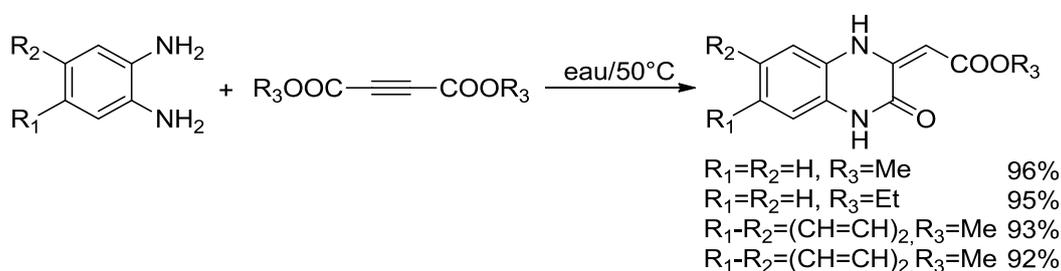
En présence d'une quantité catalytique d'un catalyseur au ruthénium, les *o*-phénylènediamines réagissent avec un ensemble de diols vicinaux dans le diglyme avec la potasse pour donner des quinoxalines avec de bons rendements (schéma 29).<sup>[102]</sup>



**Schéma 29** : Synthèse des quinoxalines à partir des diols vicinaux.

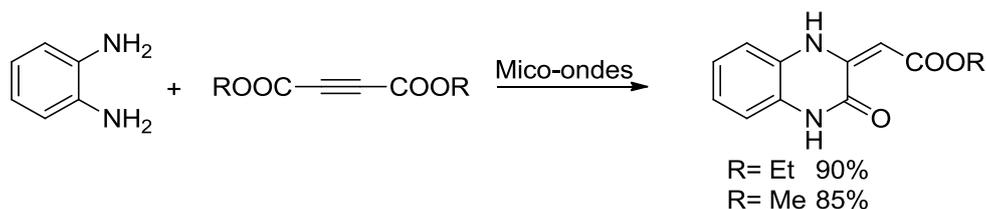
### III. 1. 8. Avec des acétylènedicarboxylates de diméthyle (DMAD) et de diéthyle (DEAD)

Une méthode de la chimie verte rapide et efficace associée à l'utilisation d'acétylènedicarboxylate de dialkyle et l'*o*-phénylènediamine, dans des conditions douces, produisant d'excellents rendements de 92 à 96%, a été établie par zhang et al, <sup>[103]</sup> pour la synthèse de quinoxalin-2(1H)-one dans l'eau sans catalyseur (schéma 30).



**Schéma 30** : Synthèse des quinoxalines à partir des DEAD.

Un travail pareil a été réalisé par Heravi et al, <sup>[104]</sup> dans les mêmes conditions de la chimie verte et sous irradiation par micro-ondes, l'addition rapide de DMAD et DEAD à l'*o*-phénylènediamine dans un système sans solvant a également permis d'obtenir des quinoxalin-2(1H)-ones, avec des rendements de 85 à 90% (schéma 31).



**Schéma 31** : Synthèse des quinoxalines à partir des DMAD et DEAD.

### III. 1. 9. Avec les nitro-oléfines

Une réaction facile et efficace catalysée par le cuivre pour la synthèse de quinoxalines à partir d'*o*-phénylènediamine et les nitro-oléfines a été développée par chen et al, <sup>[105]</sup>. Cette réaction pourrait se dérouler en une seule étape avec des bons rendements (schéma 32).

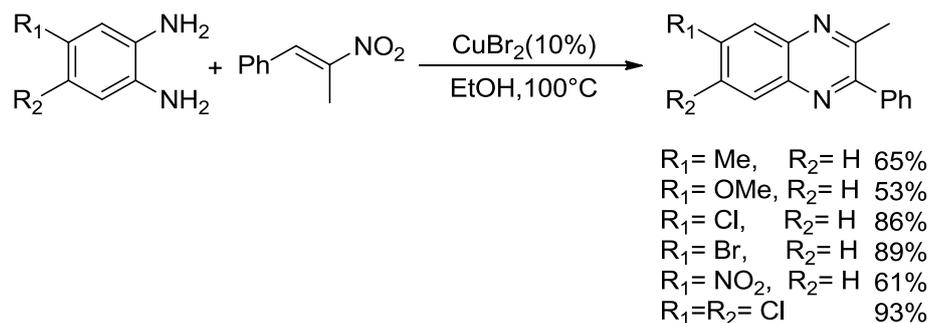


Schéma 32 : Préparation des quinoxalines par les nitro-oléfines.

Un mécanisme de réaction provisoire a été illustré. L'*o*-phénylènediamine réagit initialement avec le nitro-oléfine pour produire l'intermédiaire d'addition de Michael **f**, qui peut être oxydé par un électron du cuivre (II) pour former le cation radical **g**. A côté, **h** est généré à partir de **g** par extraction d'hydrogène avec oxydation, puis **i** est formé par élimination de protons. Enfin, le transfert de proton et la cyclisation intramoléculaire suivis de l'élimination de H<sub>2</sub>O et HNO de l'intermédiaire **j** donnent le produit désiré (schéma 33).

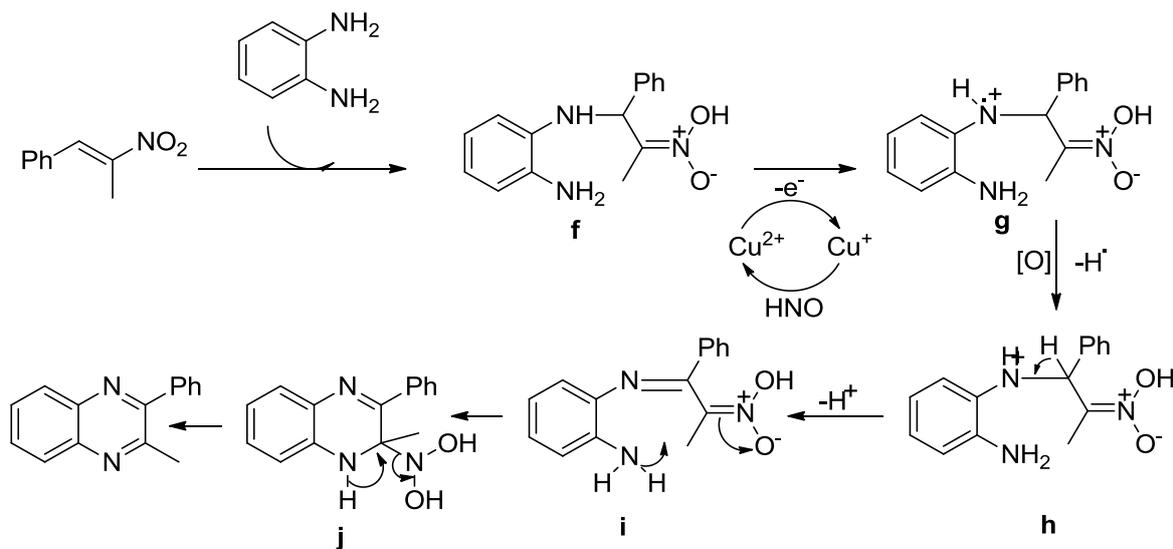
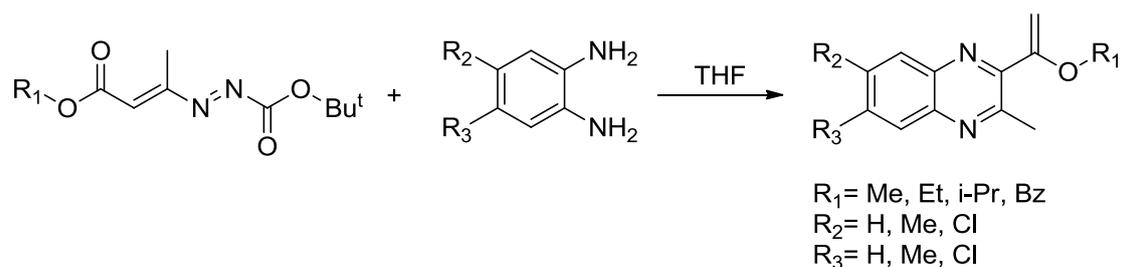


Schéma 33 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des quinoxalines à partir des nitro-oléfines.

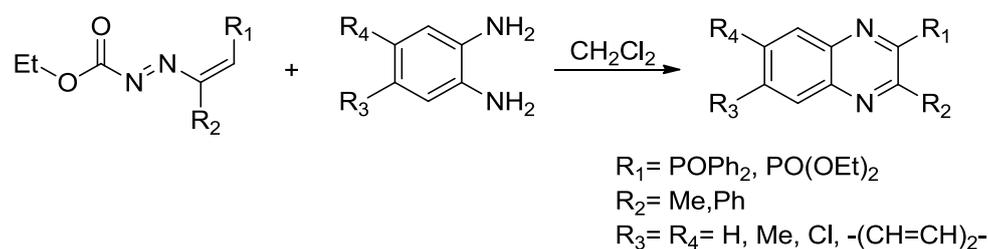
### III. 1. 10. Avec les 1,2-Diaza-1,3-butadiènes

Les 1,2-diaza-1,3-butadiènes contenant un groupe carboxylate au niveau du carbone terminal ont été utilisés comme produit de départ pour la préparation du quinoxaline-2-carboxylates (schéma 34).<sup>[106]</sup>



**Schéma 34** : Développement des quinoxaline-2-carboxylates à partir des 1,2-Diaza-1,3-butadienes.

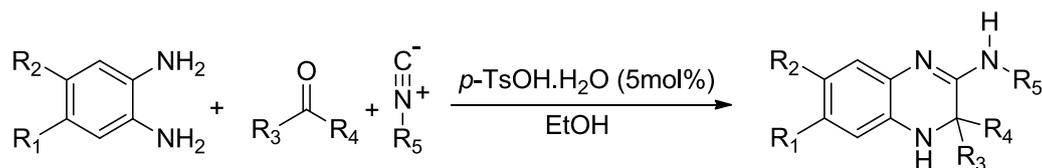
Une étude similaire a été réalisée par Aparicio et al, <sup>[107]</sup> conduit à la formation d'oxyde de quinoxaline-2-phosphine avec un rendement 77 à 98% (schéma 35).



**Schéma 35** : Synthèse des quinoxalines en utilisant les 1,2-Diaza-1,3-butadienes.

### III. 1. 11. Avec les cétones (aldéhydes) et les isocyanures

En 2008, Shaabani et al, <sup>[108]</sup> ont signalé une réaction élégante qui permet d'obtenir des 3,4-dihydroquinoxalin-2-amines via la condensation à trois composants l'*o*-phénylènediamine, des cétones ou des aldéhydes et l'isocyanure en présence d'une quantité catalytique de *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O dans l'éthanol avec des rendements bons à excellents (schéma 36).

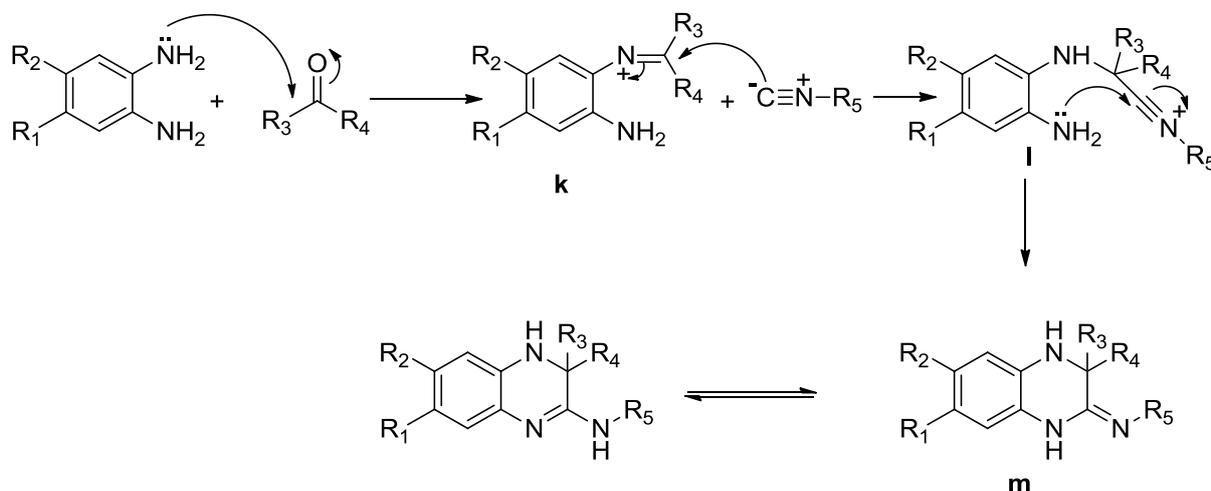


**Schéma 36** : Synthèse des quinoxalines avec une réaction multi composantes.

Après le dernier travail cité, des méthodes très simples, efficaces et pratiques pour la synthèse de dérivés de quinoxalin-2-amine hautement substitués avec de bons rendements ont été rapportées. Tels que l'utilisation de HCl, <sup>[109,110]</sup> le perchlorate ferrique, <sup>[111]</sup> le nitrate d'ammonium de cérium IV, <sup>[112]</sup> l'EDTA, <sup>[113]</sup> comme catalyseurs efficaces.

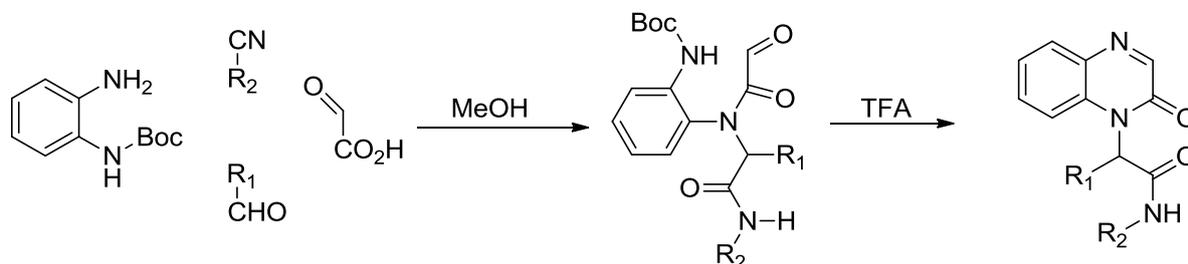
Les auteurs ont proposé un mécanisme possible pour la formation des dérivés de la quinoxalin-2-amine, il est convenable que l'évènement initial soit la formation de l'iminium **k** à partir de la diamine et d'un aldéhyde ou de la cétone ensuite une attaque nucléophile de l'isocyanure en iminium activé pour former l'intermédiaire **I**, puis une attaque nucléophile intramoléculaire du

groupe NH<sub>2</sub> sur le fragment nitrile activé pour donner le produit **k**, qui serait ensuite isomérisé en produit final (schéma 37).



**Schéma 37** : Mécanisme plausible de la formation de la quinoxalin-2-amine.

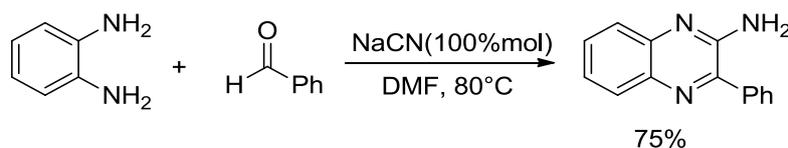
En mélangeant simplement l'*o*-phénylènediamine mono-protégé par N-Boc, d'acide glyoxylique, de l'isonitrile et des aldéhydes dans le méthanol donne un intermédiaire, qui par élimination du Boc suivie d'une cyclisation favorisée par le TFA, conduit à la formation d'un dérivé de quinoxaline (schéma 38).<sup>[114]</sup>



**Schéma 38** : Préparation des quinoxalines par une réaction multi-composantes.

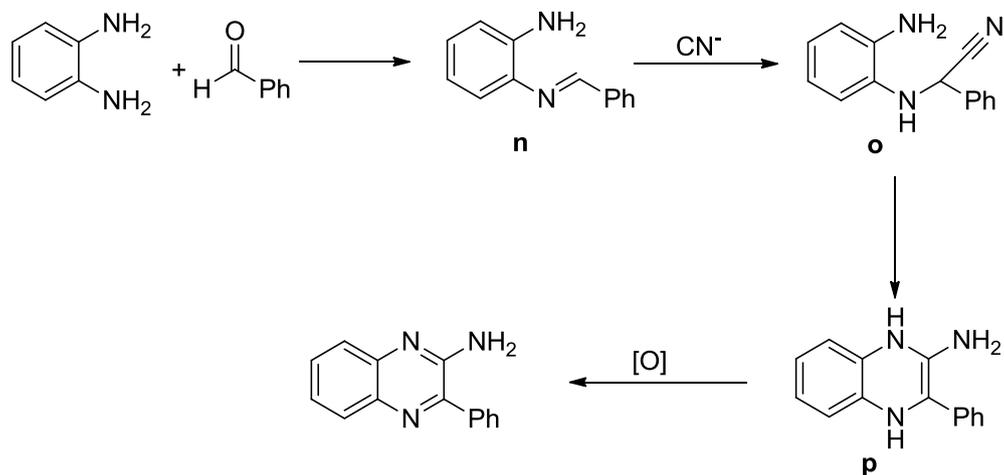
### III. 1. 12. Avec les aldéhydes et NaCN

Cho et al,<sup>[115]</sup> ont mis au point une méthode très efficace pour la synthèse de 2-aminoquinoxaline à partir d'*o*-phénylènediamine et d'aldéhyde en présence d'une quantité stoechiométrique de cyanure (schéma 39).



**Schéma 39** : Synthèse de la 2-aminoquinoxaline à partir d'aldéhydes et du cyanure.

Le mécanisme proposé de la réaction implique les processus suivants. Premièrement la formation d'imine **n** à partir d'aldéhyde et d'*o*-phénylènediamine. Ensuite le cyanure subit une addition nucléophile à l'imine pour donner l'intermédiaire **o**, puis l'atome d'azote attaque le carbone hybridé sp du nitrile via une cyclisation pour fournir la 2-amino dihydroquinoxaline **p**, qui a son rôle suit une oxydation pour donner le produit final (schéma 40).

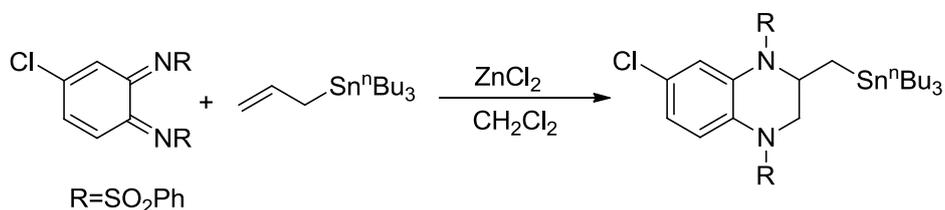


**Schéma 40** : Mécanisme plausible de synthèse des quinoxalines à partir des aldéhydes et cyanure.

### III. 2. Condensation de diimines et diimides d'*o*-benzoquinone avec divers fournisseurs d'unité à deux carbones

#### III. 2. 1. Avec les allyles

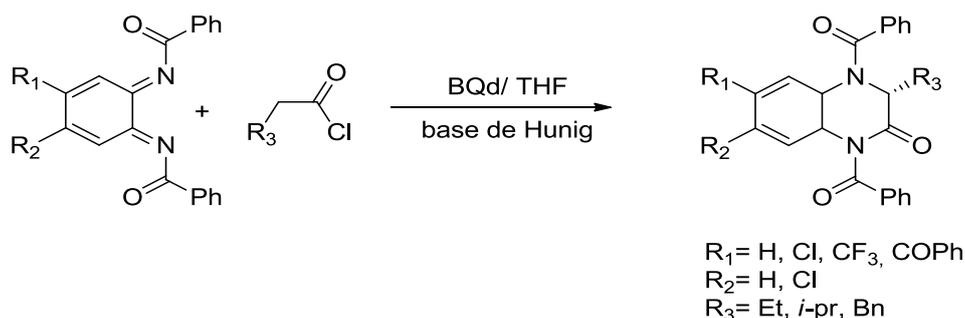
En 2004, Nair et al, <sup>[116]</sup> ont signalé qu'une réaction facile s'était produite en exposant une solution d'un dérivé de diimines d'*o*-benzoquinone à un allyle en présence de ZnCl<sub>2</sub>. Le mélange réactionnel lors du traitement a donné un dérivé de tétrahydroquinoxaline avec un rendement de 98% (schéma 41).



**Schéma 41** : Développement des quinoxalines à partir des allyles.

#### III. 2. 2. Avec les Chlorures d'acyle

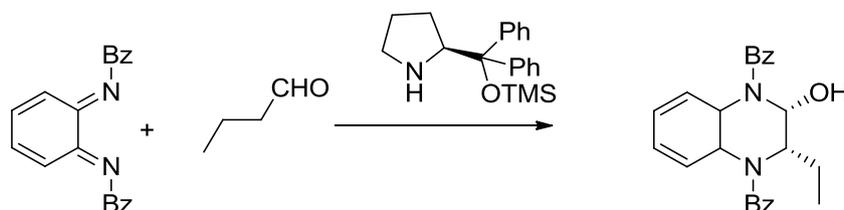
Abraham et al, <sup>[117]</sup> ont mis en évidence un système bifonctionnel hautement énantiosélectif pour la cycloaddition de quinoxalines à partir de l'*o*-benzoquinone diimides et de chlorures d'acyle (schéma 42).



**Schéma 42** : Synthèse des quinoxalines à partir des Chlorures d'acyle.

### III. 2. 3. Avec les aldéhydes

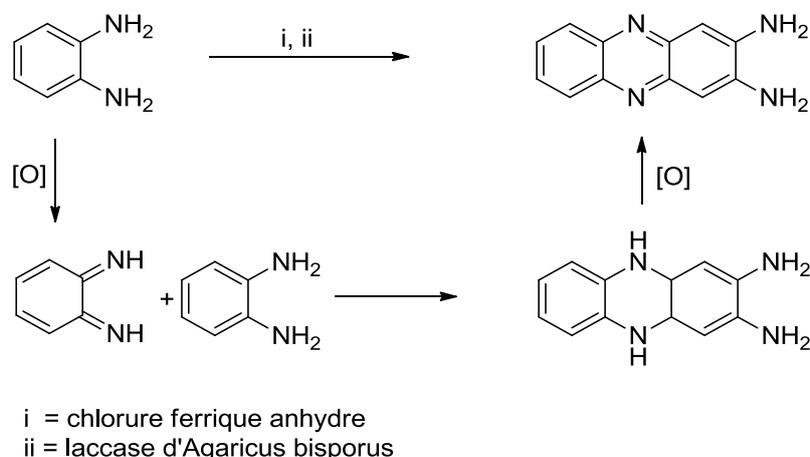
En 2009, Chen et al, <sup>[118]</sup> ont signalé une réaction hautement énantiosélective à base d'hétéro-Diels-alder demande d'électrons inverse de l'*o*-benzoquinone diimine et d'aldéhydes aliphatiques catalysés par une amine secondaire chirale (schéma 43).



**Schéma 43** : Synthèse des quinoxalines à partir aldéhydes.

### III. 2. 4. Avec les *o*-phénylènediamines

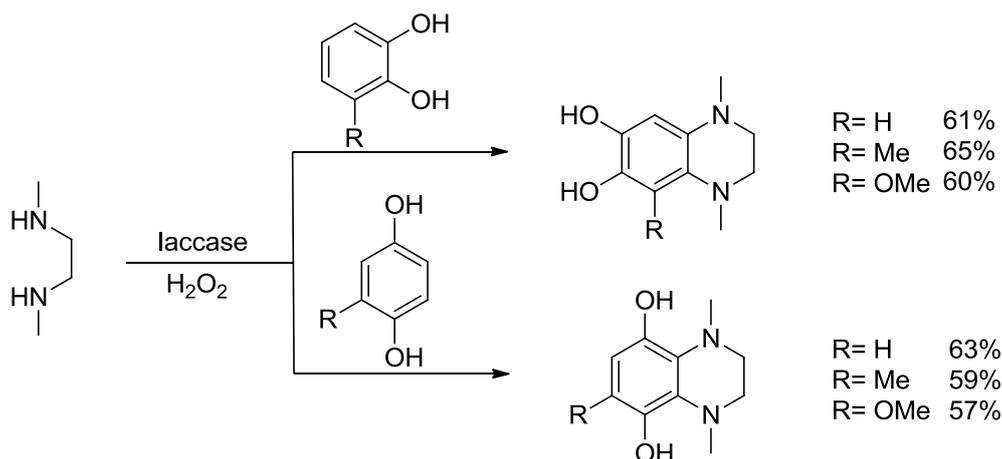
Les chercheurs ont mis en évidence une méthodologie pour la synthèse des dérivés de quinoxaline, mettant en jeu l'*o*-phénylènediamine qui suit une transformation oxydative en diimine, celle-ci réagit avec une autre molécule d'*o*-phénylènediamine afin d'avoir le produit attendu (schéma 44). <sup>[119,120]</sup>



**Schéma 44** : Méthodologie de synthèse des quinoxalines par une transformation oxydative des *o*-phénylènediamines.

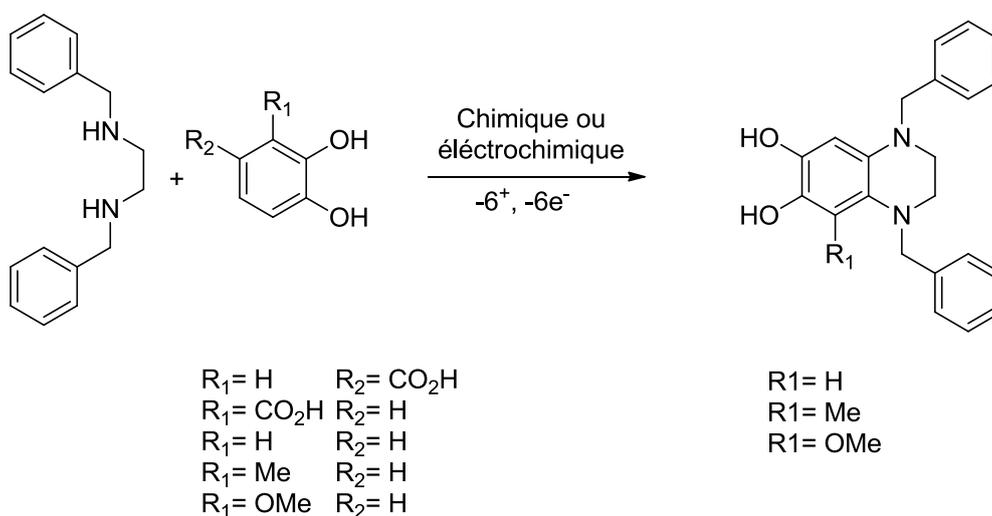
### III. 3. Condensation de *N,N*-diméthyl (dibenzyl) éthylènediamine avec les 1,2- et 1,4-dihydroxybenzènes

Kidwai et al, <sup>[121]</sup> ont mis en clarté une nouvelle série de quinoxalines efficacement synthétisées avec un catalyseur respectueux de l'environnement, à savoir l'enzyme « laccase ». Cette méthodologie consiste à faire réagir les 1,2- et 1,4-dihydroxybenzènes avec la *N,N*-diméthyléthylènediamine (schéma 45).



**Schéma 45** : Synthèse des quinoxalines avec un catalyseur respectueux de l'environnement.

Habibi et al, <sup>[122]</sup> ont développé quelques quinoxalines, issus de la réaction de divers 1,2-dihydroxybenzènes avec la *N,N*-dibenzyléthylènediamine en tant que nucléophile, à la fois par des méthodes chimiques et électrochimiques (schéma 46).



**Schéma 46** : Synthèse des quinoxalines par des méthodes à la fois chimiques et électrochimiques.

### III. 4. À partir d'aniline et de ses dérivés

#### III. 4. 1. À partir d'aniline

Meyer et al, <sup>[123]</sup> ont réalisé la synthèse des 4-oxydes de 1-chloroquinoxaline-2 (1H)-one, avec des bons rendements allant jusqu'à 79%, en faisant réagir l'anilines et ses dérivés à cycle substitué avec le 1,1,2-trichloro-2-nitroéthène (schéma 47).

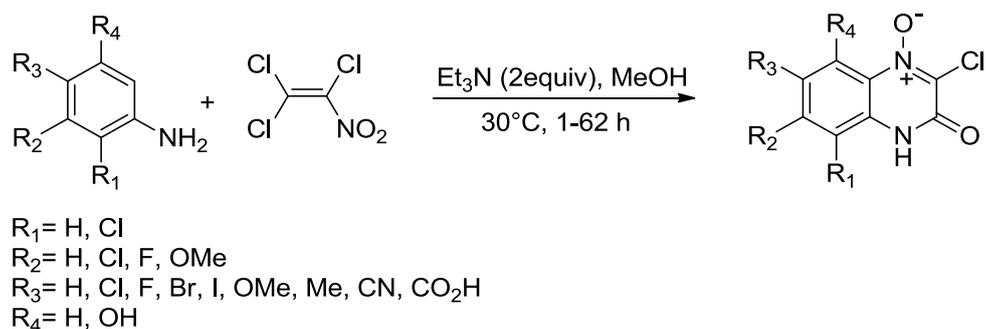


Schéma 47 : Méthodologie de synthèse des quinoxalines à partir d'aniline.

#### III. 4. 2. À partir du benzil- $\alpha$ -arylimino oximes et d' $\alpha$ -nitro-cétène *N,S*-anilinoacétals

Le benzil- $\alpha$ -arylimino oximes et l' $\alpha$ -nitro-cétène *N,S*-anilinoacétals, contenant un fragment C-C-N lié à l'atome d'azote de l'aniline lorsqu'ils sont respectivement exposés au  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  et  $\text{POCl}_3$ , subissent une cyclisation avec formation des dérivés 2,3 diphénylquinoxaline-1-oxyde et 3-chloro-2(méthylthio) quinoxaline respectivement (schéma 48 et 49).<sup>[124,125]</sup>

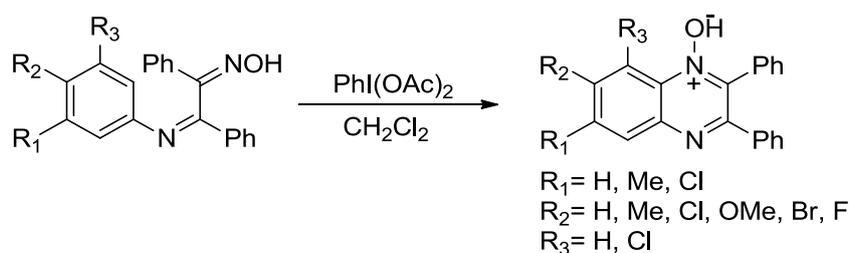


Schéma 48 : Préparation des quinoxalines à partir des dérivés d'aniline en présence du  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ .

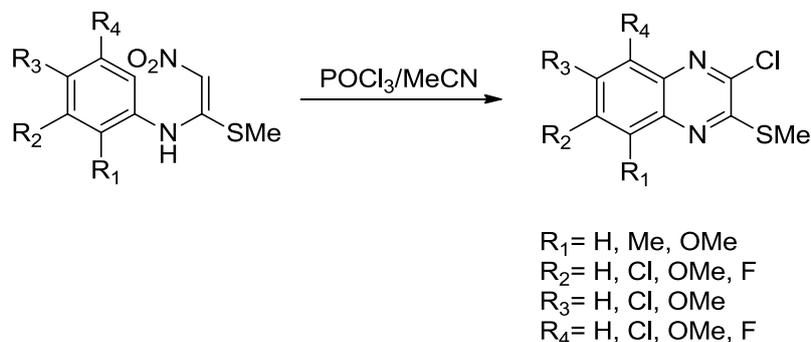
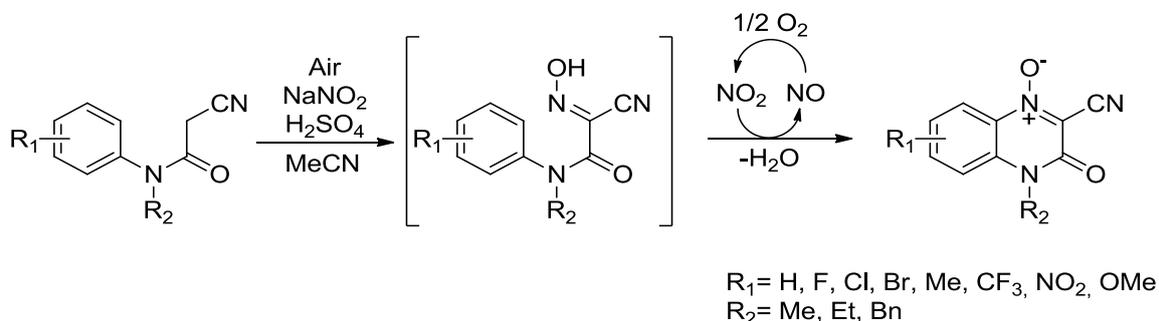


Schéma 49 : Préparation des quinoxalines à partir des dérivés d'aniline en présence de  $\text{POCl}_3$ .

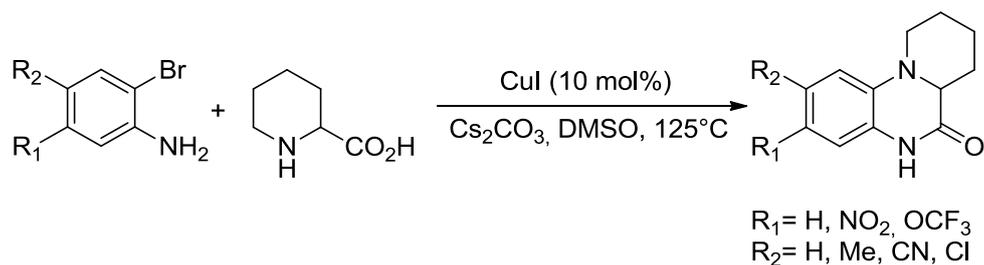
En 2011, Kobayashi et al, <sup>[126]</sup> ont rapporté une méthode très efficace pour la construction du 4-oxde quinoxaline-2(1H)-one par la cyclisation nitrosation/ oxydation aérobie de cyanoacétanilides avec des réactifs peu coûteux (schéma 50).



**Schéma 50** : Construction des quinoxalines par une cyclisation en tandem nitrosation/oxydation.

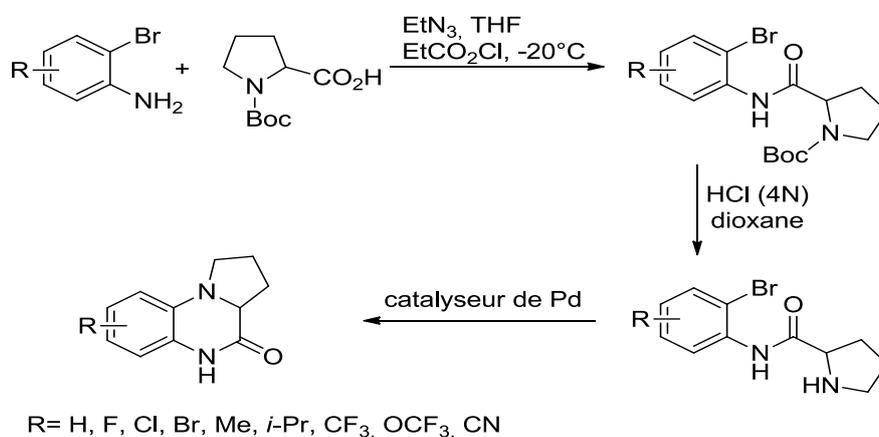
### III. 4. 3. À partir des 2-haloanilines

Tanimori et al, <sup>[127]</sup> ont cité une nouvelle méthode efficace pour synthétiser les quinoxaline-2-ones avec des bons rendements, basée sur les réactions des 2-haloanilines avec une variété d'acides  $\alpha$ -aminés en présence d'iodure de cuivre (I) (schéma 51).



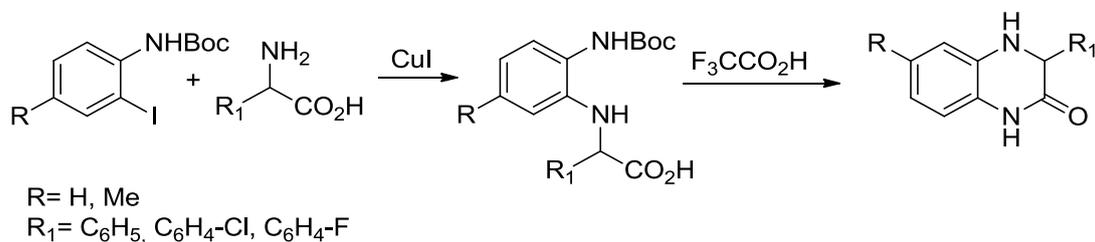
**Schéma 51** : Synthèse des quinoxalines-2-ones à partir des 2-haloanilines.

En 2010, Luo et al, <sup>[128]</sup> ont indiqué une voie pratique et très efficace pour la synthèse des quinoxalinones, impliquant une réaction catalysée par le palladium (schéma 52).



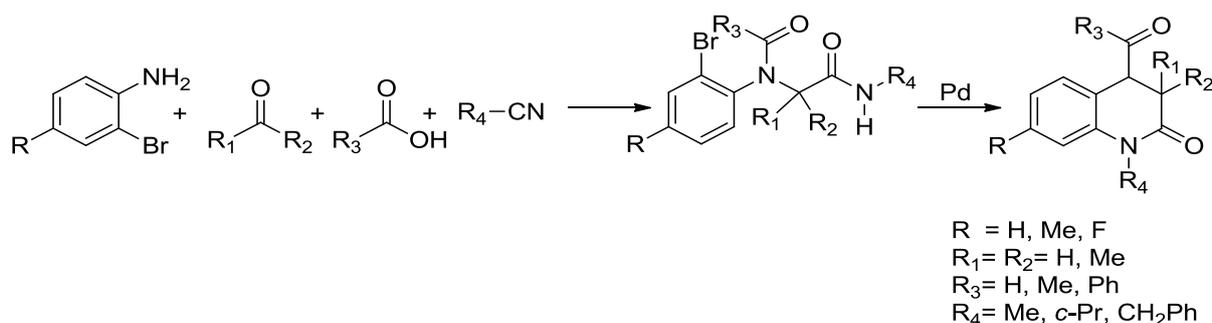
**Schéma 52** : Synthèse des quinoxalinones par une réaction catalysée par le palladium.

Une voie de synthèse des 3,4-dihydroquinoxaline-2 (1H)- ones a été élaborée en deux étapes, la 1<sup>ère</sup> consiste à un couplage catalysé par le cuivre sans ligand des acides  $\alpha$ -aminés avec NBoc-2-iodoanilines, la 2<sup>ème</sup> est une déprotection du Boc / cyclodéshydratation in situ à médiation par l'acide trifluoroacétique (schéma 53).<sup>[129]</sup>



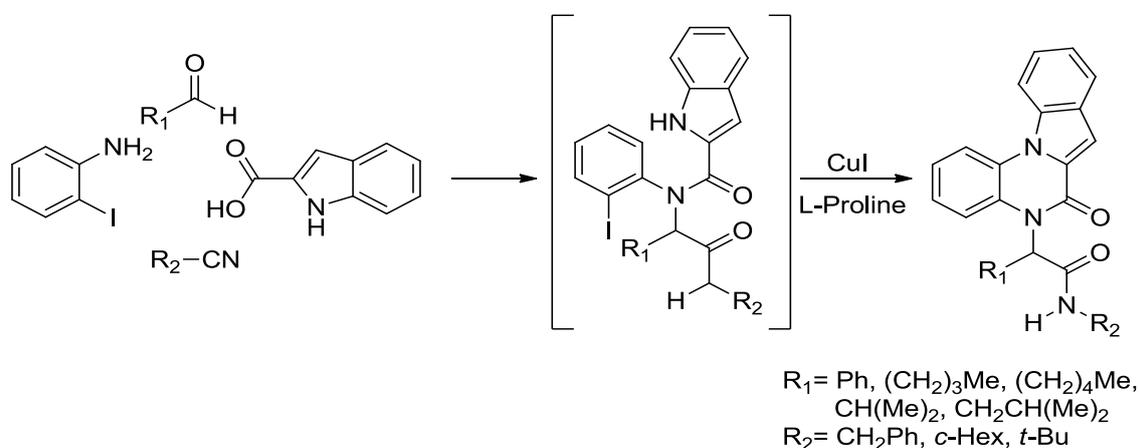
**Schéma 53** : Synthèse des 3,4-dihydroquinoxaline-2 (1H)- ones en deux étapes.

Kalinski et al,<sup>[130]</sup> ont fait état d'une stratégie en utilisant une réaction à quatre composants et une réaction d'amidation intramoléculaire par N-aryle assistée par Pd (schéma 54).



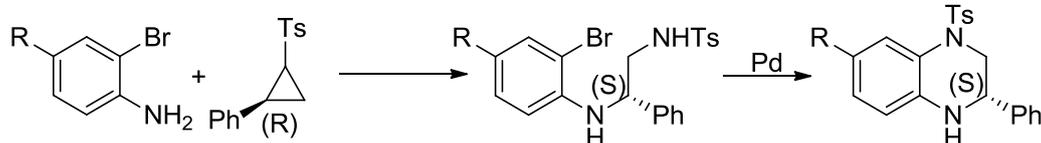
**Schéma 54** : Stratégie de synthèse des quinoxalines basée sur une réaction à quatre composants.

De même, la réaction à quatre composants et la N-arylation intramoléculaire en présence de quantités catalytiques de CuI et de L-Proline dans le méthanol au reflux, est une méthode pour la synthèse des dérivés de quinoxalinones (schéma 55).<sup>[131]</sup>



**Schéma 55** : Synthèse des quinoxalinones en présence d'une quantité catalytiques de CuI et de L-Proline.

Un protocole simple et pratique pour la synthèse des tétrahydroquinoxalines, à travers une ouverture du cycle  $SN_2$  d'aziridines activées avec des 2-bromoanilines suivie de la formation de la liaison C-N intramoléculaire catalysée par Palladium (schéma 56).<sup>[132]</sup>

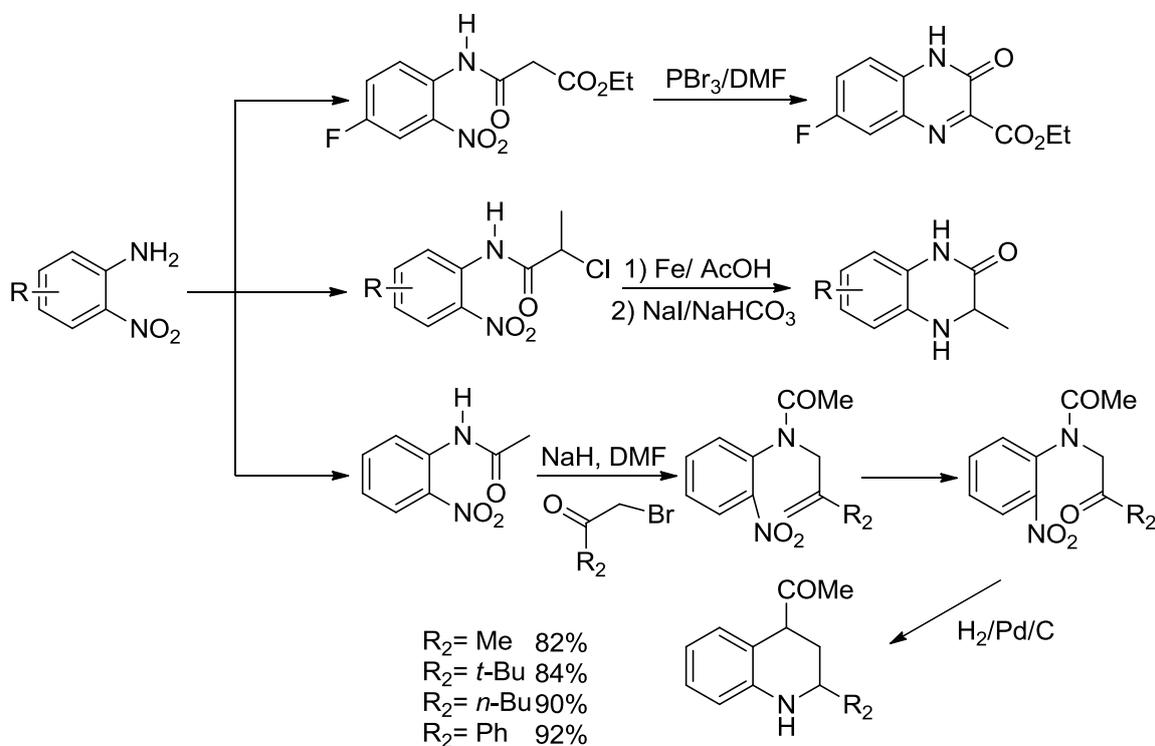


**Schéma 56** : Protocole de synthèse des tétrahydroquinoxalines en présence d'un catalyseur de Palladium.

### III. 4. 4. À partir des nitroanilines

La stratégie de synthèse des quinoxalines à partir des nitroanilines implique deux étapes, la première étape consiste en l'introduction d'un fragment à deux carbones contenant des groupes fonctionnels capables de réagir avec le groupe amino avec fermeture du cycle pyrazine. La deuxième étape implique une réduction et une amination réductrice.

Le Chlorure d'éthyl manonyl, le chlorure d' $\alpha$ -chloropropionyle et les halogénures allyliques sont respectivement utilisés pour le fragment à deux carbones.  $PBr_3$ /DMF, Fe/ AcOH,  $H_2$ / Pd / C sont respectivement utilisés comme agents réducteurs (schéma 57).<sup>[133-135]</sup>



**Schéma 57** : Méthodes de synthèse des quinoxalines à partir des nitroanilines.

De même, Wallace et al, <sup>[136]</sup> ont synthétisé des quinoxalines à partir des aminoanilines et des aldéhydes aliphatiques comme fragment à deux carbones et le palladium en tant que réducteur (schéma 58).



Schéma 58 : Synthèse des quinoxalines à partir des aminoanilines.

### III. 4. 5. À partir du 4-bromo-5-nitroptalonitrile

Abramov et al, <sup>[137]</sup> ont synthétisé des quinoxalines à partir de la 4-bromo-5-nitroptalonitrile et le *N,N'*-dibenzyl-1,2-éthanediamine dans le DMF (schéma 59).

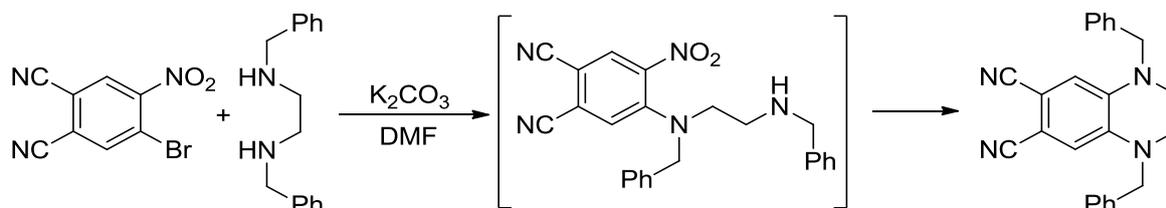


Schéma 59 : Synthèse des quinoxalines à partir du 4-bromo-5-nitroptalonitrile.

### III. 4. 6. À partir de *N*-aryl-2-nitrosoanilines et d'esters cyanoacétiques alkylés

En 2011, Worbel et al, <sup>[138]</sup> ont synthétisé des quinoxaline-2 (1H)-ones à partir des *N*-aryl-2-nitrosoanilines avec les acétates et les phosphonoacétates (schéma 60).

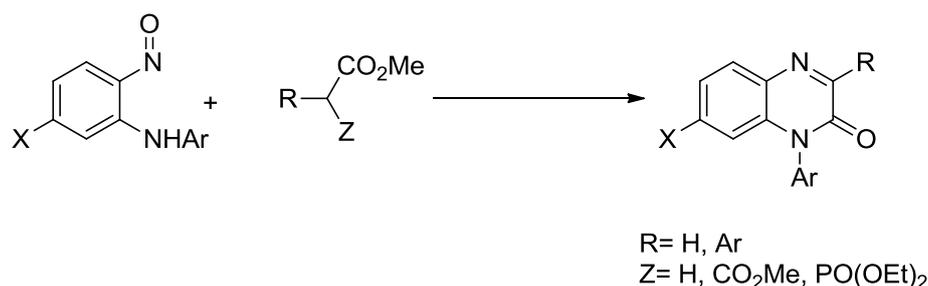
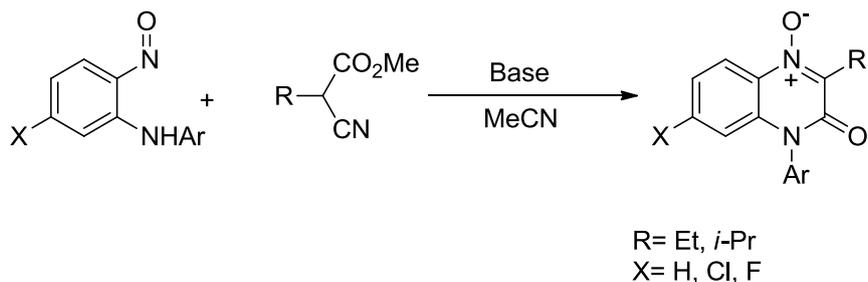


Schéma 60 : Préparation des quinoxaline-2-ones à partir des *N*-aryl-2-nitrosoanilines.

Des dérivés de *N*-aryl-2-nitrosoaniline réagissent doucement avec le *n*-butylcyanoacétate de diéthyle en présence d'une base dans l'acétonitrile à température ambiante en fournissant des quinoxalines avec un rendement qui va jusqu'au 94% (schéma 61). <sup>[139]</sup>



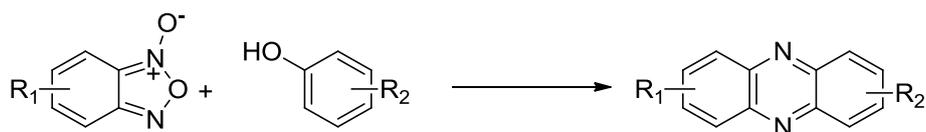
**Schéma 61** : Synthèse des quinoxalines en se basant sur les *N*-aryle-2-nitrosoanilines.

### III. 5. À partir des systèmes hétérocycliques

#### III. 5. 1. À partir de différents hétérocycles contenant de l'azote fusionné sans fragment pyrazine

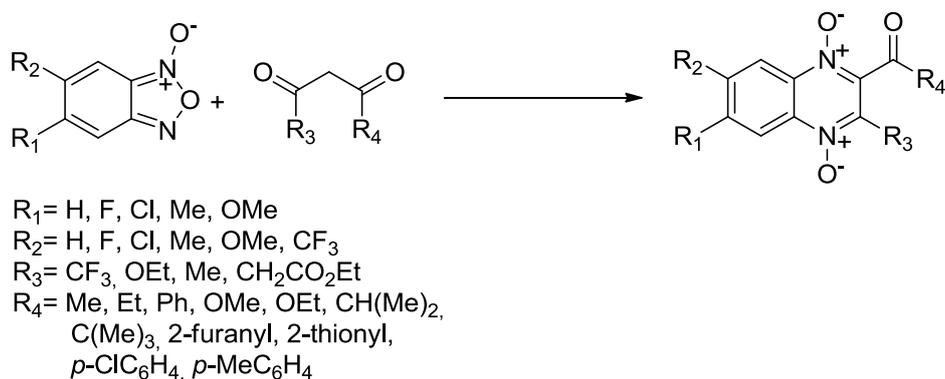
##### III. 5. 1. 1. À partir du benzofuroxane et divers fournisseurs du fragment à deux carbones

Dans cette catégorie, une place du premier plan appartient à la réaction de cycloaddition du benzofuroxane avec divers fournisseurs du fragment à deux carbones (réaction de Beirut) (schéma 62).<sup>[140]</sup>



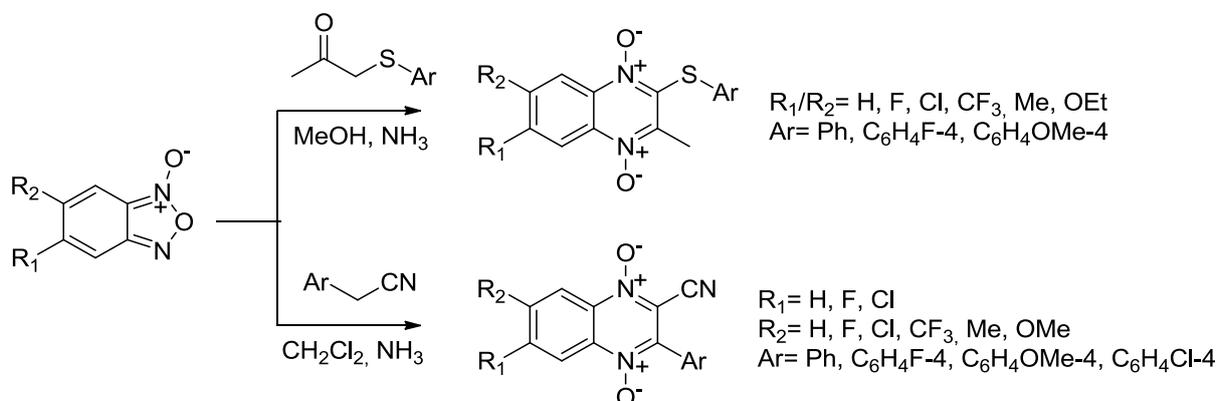
**Schéma 62** : Synthèse des quinoxalines à partir des benzofuroxane.

La réaction de Beirut permet l'introduction de n'importe quel substituant à n'importe quelle position d'un 1,4-dioxyde-quinoxaline, selon les structures du benzofuroxane et l'unité à deux carbones, dans différents milieux réactionnels (schéma 63).<sup>[141-146]</sup>



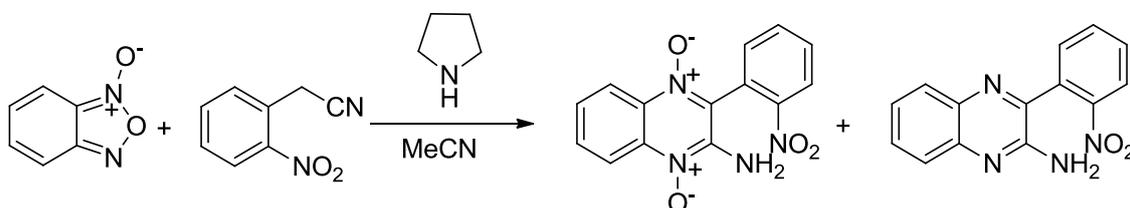
**Schéma 63** : Préparations des 1,4-dioxyde de quinoxalines à partir des benzofuroxane.

L'utilisation de l'acétylphényl sulfure et de l'arylacétonitrile au lieu des cétones habituelles, en tant que réactifs permet l'introduction de substituants appropriés en C<sub>2</sub> de quinoxaline 1,4-dioxydes (schéma 64). [147,148]



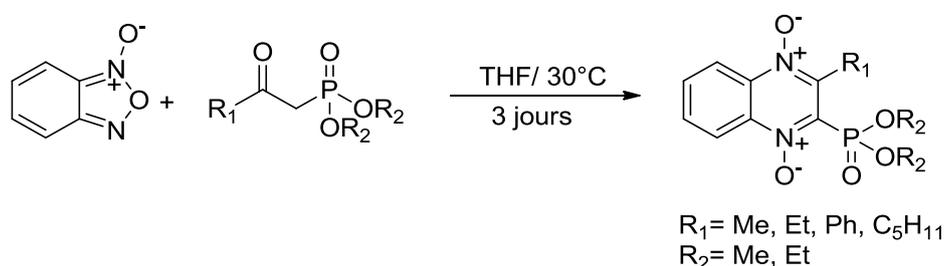
**Schéma 64** : Réaction de l'acétylphényl sulfure et de l'arylacétonitrile avec le benzofuroxane.

En 2011, Haddadin et al, [149] ont signalé que la réaction d'oxydes de benzofuroxane avec des nitrobenzylcyanures dans l'acétonitrile, avec de la pyrrolidine comme catalyseur, à température ambiante, a donné la 2-amino-3-(2-nitrophényl) quinoxaline et un second produit en quantité presque équivalente, était la 2-amino-3-(2nitrophényl) quinoxaline désoxygénée (schéma 65).



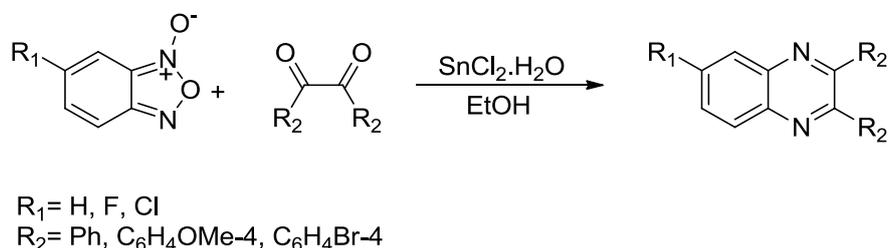
**Schéma 65** : Réaction du benzofuroxane avec les nitrobenzylcyanures.

Une extension de la réaction de Beirut pour la synthèse des 1,4-dioxyde quinoxaline phosphonylées a été décrite par Dahbi (schéma 66). [150]



**Schéma 66** : Synthèse des 1,4-dioxyde quinoxaline phosphonylées.

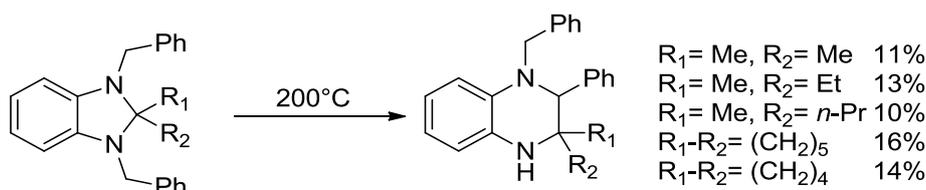
Lorsque des composés  $\alpha$ -dicarboxylés sont utilisés à la place des cétones énolisables et des composés  $\beta$ -carbonylés habituels, les benzofuroxanes dans les conditions de réduction en présence de chlorure d'étain se comportent comme les *o*-phénylènediamines (schéma 67). [64]



**Schéma 67** : Préparation des quinoxalines à partir des composés  $\alpha$ -dicarboxylés.

### III. 5. 1. 2. À partir des dérivés du benzimidazole

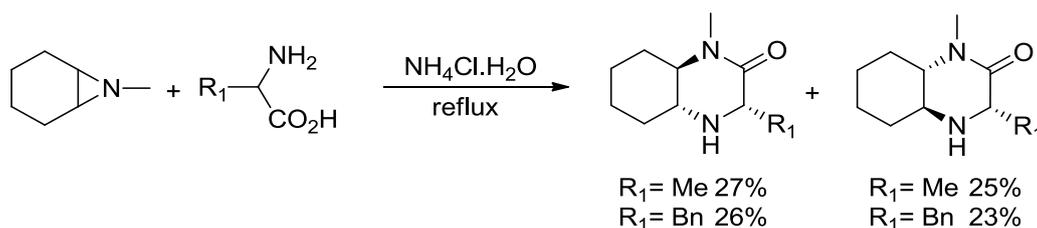
La thermolyse des 2,2-dialkyldihydrobenzimidazoles s'est accompagnée de leur réarrangement en tétrahydroquinoxalines avec de faibles rendements (schéma 68). [151]



**Schéma 68** : Synthèse des tétrahydroquinoxalines à partir des benzimidazole.

### III. 5. 1. 3. À partir des Azabicyclo[4.1.0]heptanes

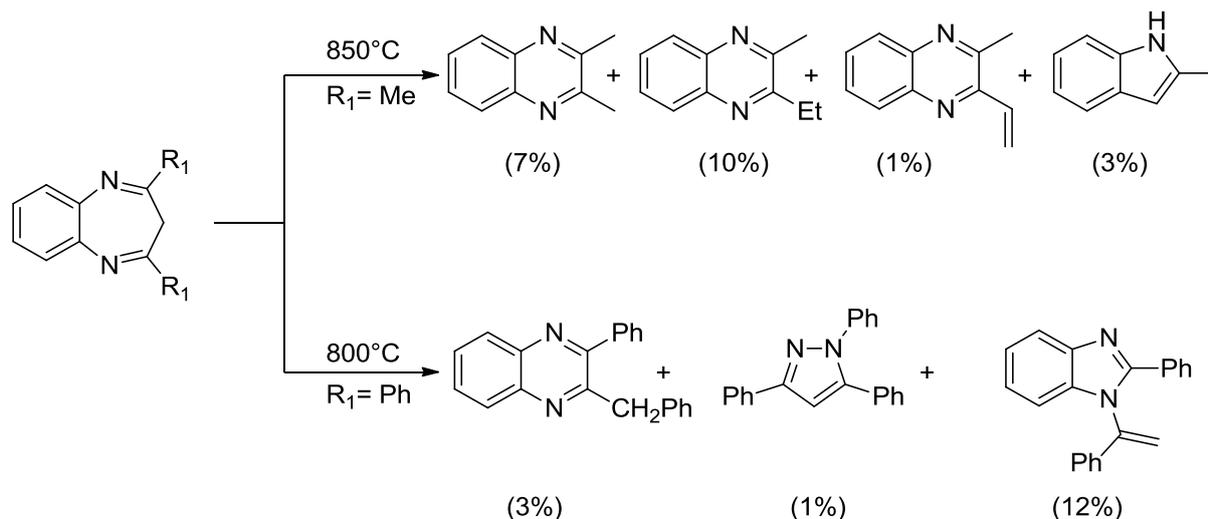
De nouvelles trans-perhydroquinoxaline-2 (1H)-ones ont été préparées par la réaction des aziridines avec les  $\alpha$ -aminoacides (schéma 69). [152]



**Schéma 69** : Réaction des aziridines avec les  $\alpha$ -aminoacides.

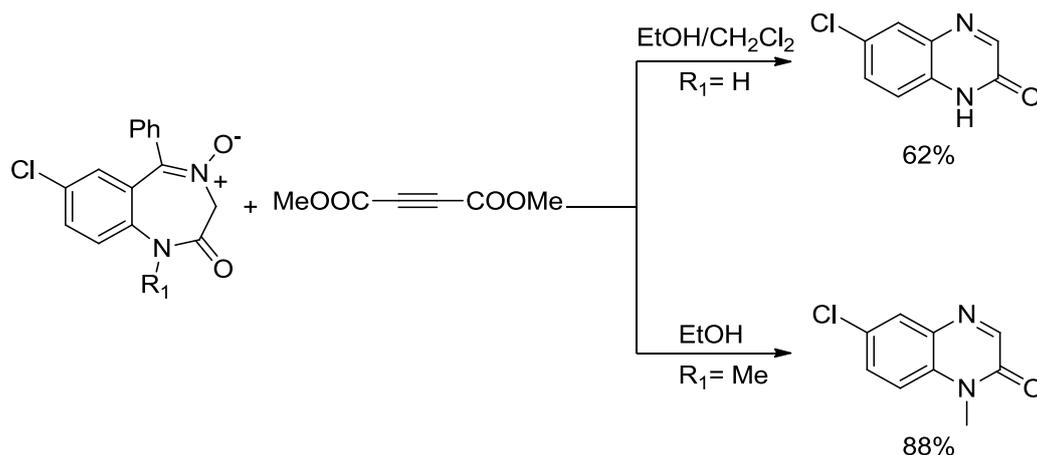
### III. 5. 1. 4. À partir des dérivés de benzodiazépine

La pyrolyse en phase gazeuse des 2,4-diméthyl- et 2,4-diphényl-1,5-benzodiazépines à 800-850°C procède avec la formation d'une gamme de produits hétérocycliques tels que les quinoxalines, indole, benzimidazole et pyrazole avec des rendements faibles (schéma 70). [153]



**Schéma 70** : Pyrolyse en phase gazeuse des dérivés benzodiazépines.

Les dérivés de la 1,4-benzodiazépine réagissent avec les 1,3-dipolarophiles, également avec le réarrangement, donnant lieu à des quinoxalines avec des rendements élevés (schéma 71).<sup>[154]</sup>

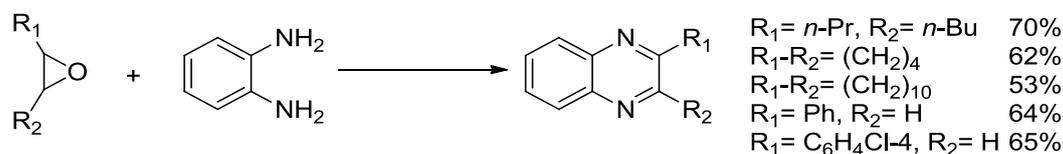


**Schéma 71** : Développement des quinoxalines à partir des benzodiazépines et les 1,3-dipolarophiles.

### III. 5. 2. À partir de divers systèmes hétérocycliques ne contenant ni un cycle pyrazine ni un cycle benzofragment

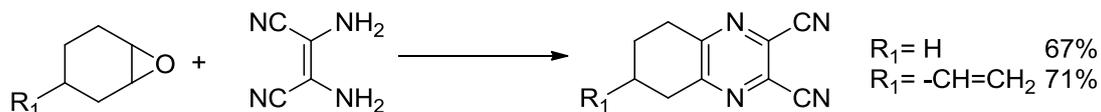
#### III. 5. 2. 1. À partir des époxydes

La synthèse des quinoxalines 2,3-disubstituées a été obtenue avec des rendements de 53 à 70% en utilisant les époxydes et l'*o*-phénylènediamine (schéma 72).<sup>[155]</sup>



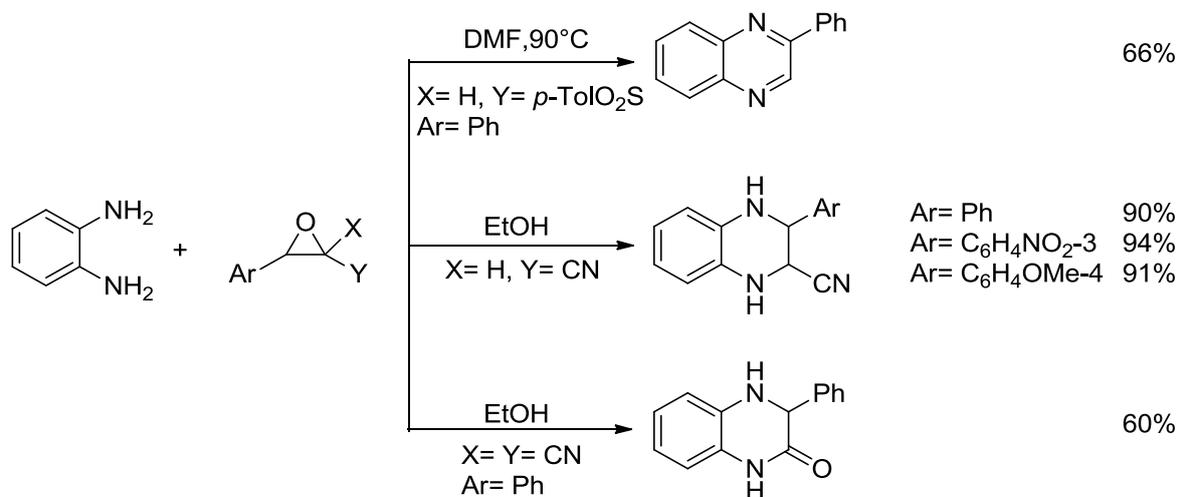
**Schéma 72** : Formation des quinoxalines à partir des époxydes et l'*o*-phénylènediamine.

Le remplacement d'*o*-phénylènediamine par le 2,3-diaminomalonitrile dans la réaction avec les époxydes a conduit aux dérivés de tétrahydroquinoxaline (schéma 73). [155]



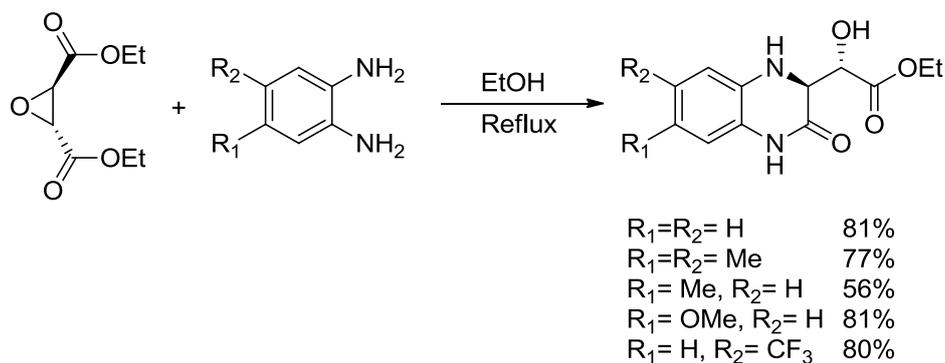
**Schéma 73** : Formation des quinoxalines à partir des époxydes et le 2,3-diaminomalonitrile.

La condensation de différents époxydes avec l'*o*-phénylènediamine, dans divers milieux réactionnels fournit des quinoxalines avec des rendements bons à excellents (schéma 74). [156]



**Schéma 74** : Condensation des époxydes avec les *o*-phénylènediamines.

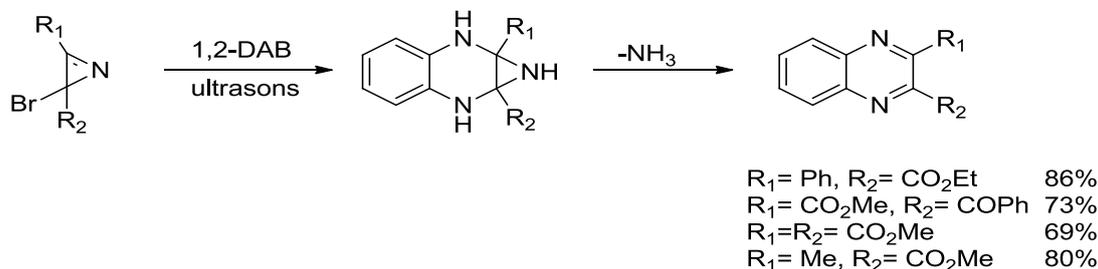
Le (R,R)-oxirane-2,3-dicarboxylate de diéthyle réagit avec l'*o*-phénylènediamine à température élevée sous argon pour donner des tétrahydroquinoxaline-2-ones optiquement actifs avec de bons rendements (schéma 75). [157]



**Schéma 75** : Synthèse des quinoxalines optiquement actifs à partir des époxydes.

### III. 5. 2. 2. À partir des Azirines

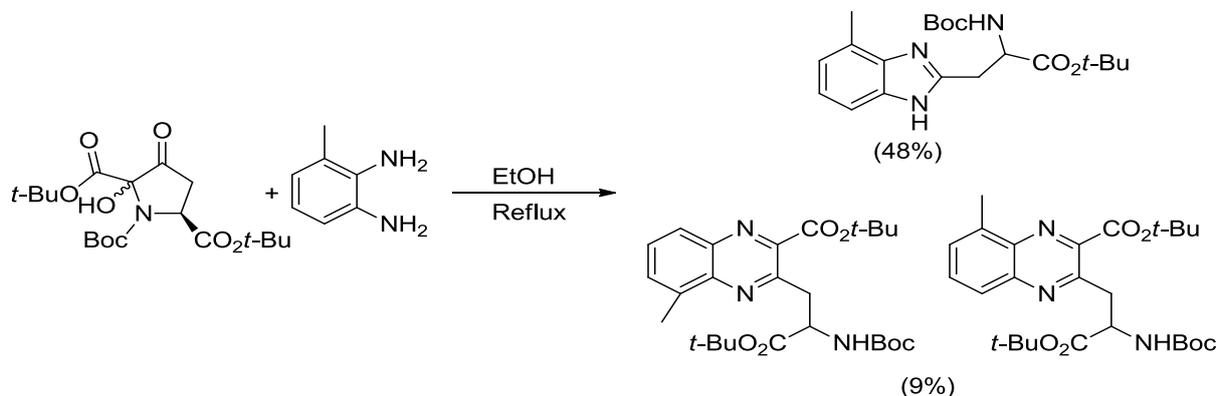
Les quinoxalines ont été obtenues avec des rendements élevés lorsque les réactions des azirines avec l'*o*-phénylènediamine ont été effectuées dans un bain à ultrasons (schéma 76).<sup>[158]</sup>



**Schéma 76** : Réaction des azirines avec l'*o*-phénylènediamine.

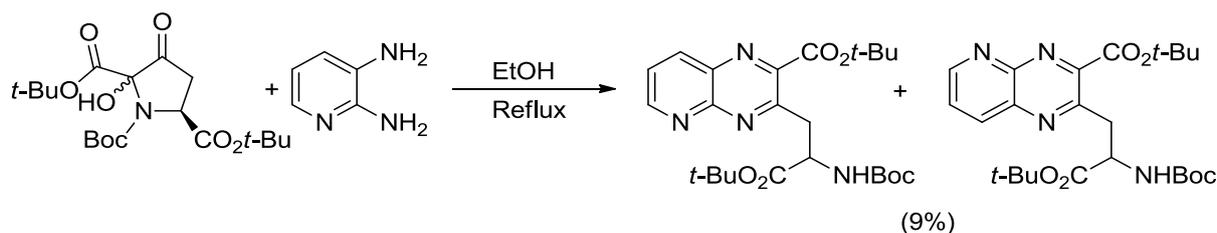
### III. 5. 2. 3. À partir de la pyrrolidine-3-one et de la pipéridine-3-one

En 2001, Adlington et al,<sup>[159]</sup> ont tenté une condensation de pyrrolidine-3-one avec du 3-méthyl-*o*-phénylènediamine dans l'éthanol, ils ont obtenu un mélange de produits à partir duquel le benzimidazole été isolé avec un rendement de 48%, et deux quinoxalines avec un rendement de 9% (schéma 77).



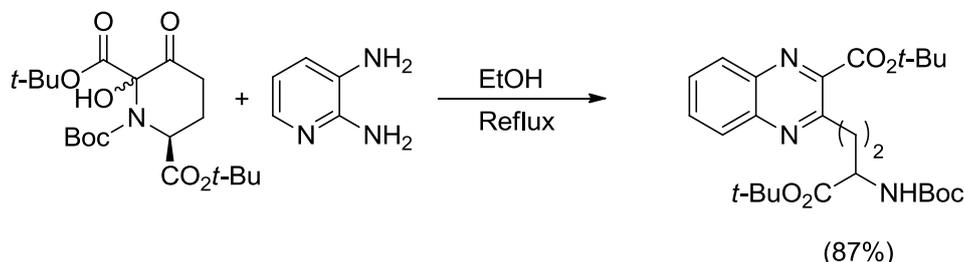
**Schéma 77** : Condensation de la pyrrolidine-3-one avec du 3-méthyl-*o*-phénylènediamine.

Cependant, la réaction de la pyrrolidine-3-one avec la pyridine-2,3-diamine qui modifie de manière significative la nature électronique et la nucléophilie semble beaucoup plus propre que celle-ci-dessus et permet la formation uniquement des quinoxalines (schéma 78).<sup>[159]</sup>



**Schéma 78** : Réaction de la pyrrolidine-3-one avec la pyridine-2,3-diamine.

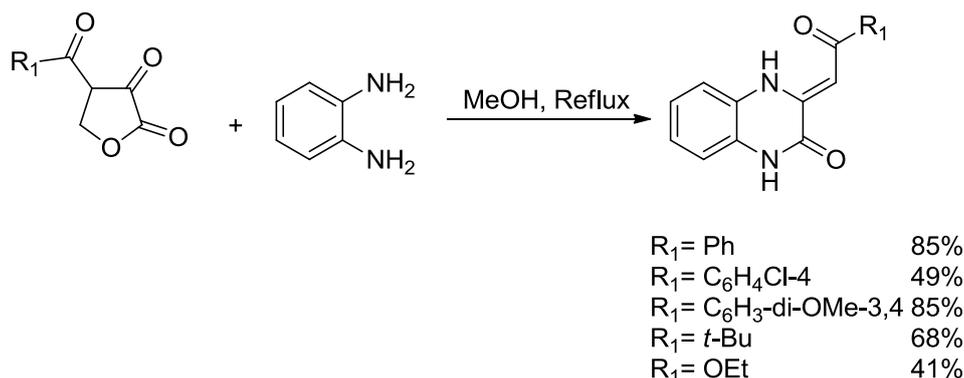
Afin de comparer la réactivité de la pipéridine-3-one avec la pyrrolidine-3-one, une réaction avec l'*o*-phénylènediamine a été tentée. Cela a abouti à la formation de la quinoxaline souhaitée avec un rendement très élevé de 87% (schéma 79).<sup>[159]</sup>



**Schéma 79** : Réaction de la pipéridine-3-one avec la pyrrolidine-3-one.

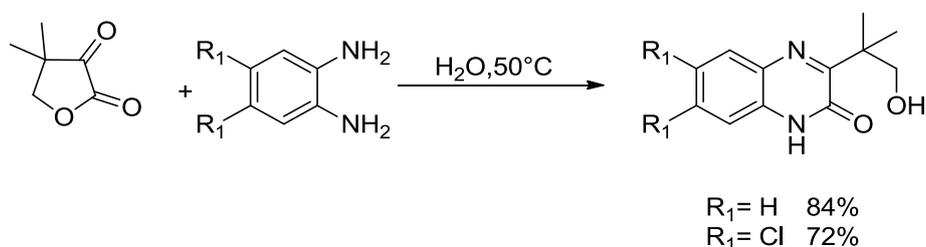
### III. 5. 2. 4. À partir de $\gamma$ -butyrolactone $\alpha$ -céto- $\beta$ -substitués (3-hydroxyfuran-2(5H)-ones)

La condensation de  $\gamma$ -butyrolactones  $\alpha$ -céto- $\beta$ -substituées avec l'*o*-phénylènediamine conduit à la formation du 3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-one substituée en position 3 (schéma 80).<sup>[160]</sup>



**Schéma 80** : Condensation de  $\gamma$ -butyrolactones  $\alpha$ -céto- $\beta$ -substituées avec l'*o*-phénylènediamine.

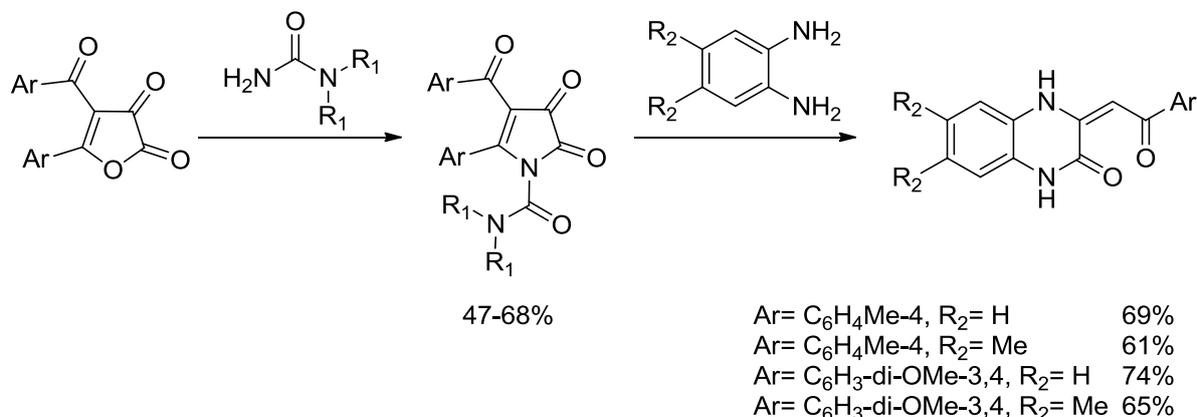
La réaction de l' $\gamma$ -butyrolactone  $\alpha$ -céto- $\beta,\beta$ -diméthyl avec les *o*-phénylènediamines, dans des conditions douces se poursuit par la formation de 3-(2-hydroxy-1,1-diméthyléthyl)quinoxaline-2(1H)-one (schéma 81).<sup>[50]</sup>



**Schéma 81** : Réaction l' $\gamma$ -butyrolactone  $\alpha$ -céto- $\beta,\beta$ -diméthyl avec les *o*-phénylènediamines.

Les 1H-pyrrole-2,3-diones sont facilement disponibles à partir des réactions de 4'(4-méthylbenzoyl)-5-(4-méthylphényl)-2,3-furandione et 4-(3,4-diméthoxybenzoyl)-5-(3,4-

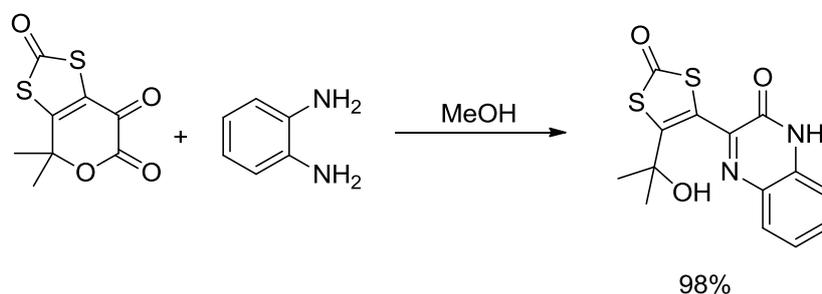
diméthoxyphényl)-2,3-furandione avec les dérivés d'urée *N,N*-disubstitués. Ils ont été également mélangés avec des *o*-phénylènediamines et ils ont conduit à des dérivés de la 2(1H)-quinoxalinone avec rendements de 61 à 74% (schéma 82).<sup>[161]</sup>



**Schéma 82** : Réaction des 1H-pyrrole-2,3-diones avec les *o*-phénylènediamines.

### III. 5. 2. 5. À partir du Pyran-2,3-dione

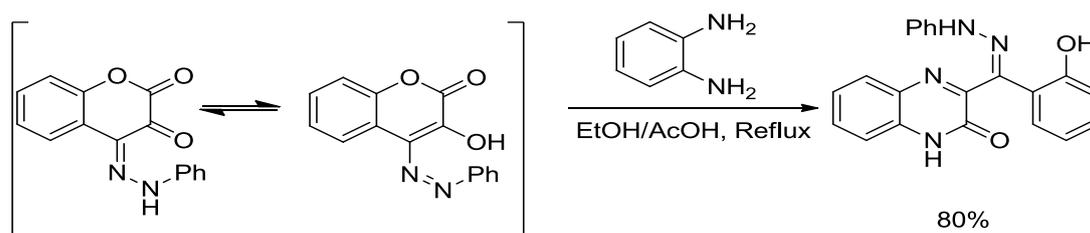
La réaction de la pyran-2,3-dione avec l'*o*-phénylènediamine dans le méthanol a donné la quinoxaline avec un excellent rendement de 98% (schéma 83).<sup>[162]</sup>



**Schéma 83** : Réaction de la pyran-2,3-dione avec l'*o*-phénylènediamine.

### III. 5. 2. 6. À partir de 2H-chromène

En tant qu' $\alpha$ -céto-lactone, la phénylhydrazone (dérivé de 2H-chromène) réagit avec l'*o*-phénylènediamine dans un mélange bouillant EtOH/ AcOH, le clivage du cycle donnant la quinoxaline-2(1H)-one (schéma 84).<sup>[163]</sup>



**Schéma 84** : Condensation de la phénylhydrazone avec l'*o*-phénylènediamine.

### III. 5. 2. 7. À partir du Benzoxépine-4-carboxylate

Un nouveau protocole one-pot a été développé pour la synthèse des dérivés du benzoquinoxaline-4-carboxylate par la réaction de benzoxépine-4-carboxylate avec l'éthane-1,2-diamine en présence de  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  dans des conditions douces avec de très bons rendements (schéma 85).<sup>[164]</sup>

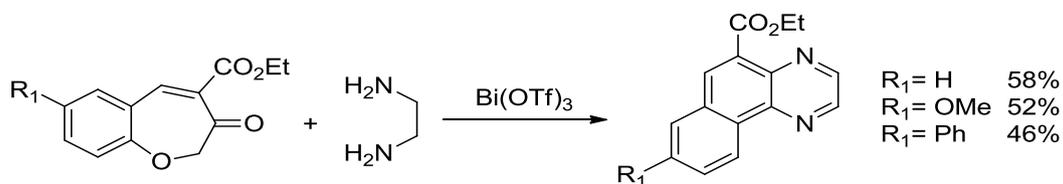


Schéma 85 : Synthèse des quinoxalines à partir des Benzoxépine-4-carboxylate.

### III. 5. 2. 8. À partir de 4-hydroxythiazolidines

Un dérivé du 4-hydroxythiazolidine utilisé pour fournir le fragment à deux carbones réagit avec l'*o*-phénylènediamine pour fournir un dérivé de quinoxaline (schéma 86).<sup>[165,166]</sup>

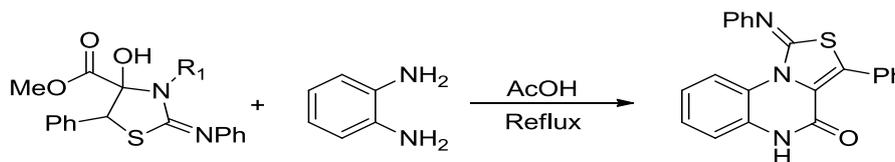


Schéma 86 : Réaction du 4-hydroxythiazolidine avec l'*o*-phénylènediamine.

### III. 5. 2. 9. À partir du Alloxan

La réaction de l'alloxan avec le 1,2-diméthylaminoaniline dans l'éthanol en présence d'acide chlorhydrique, conduit à la spiro-quinoxaline à faible rendement (schéma 87).<sup>[167]</sup>

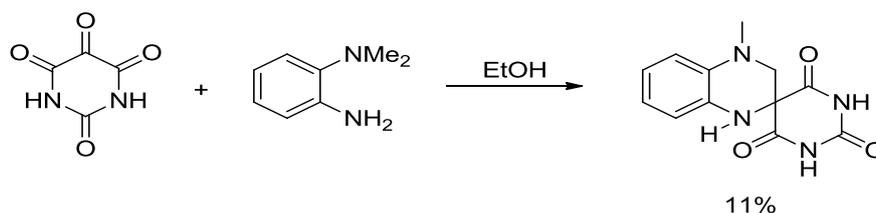
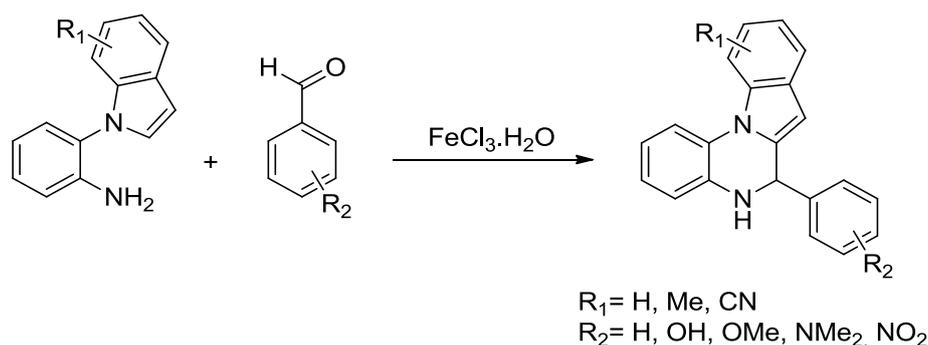


Schéma 87 : Préparation des quinoxalines à partir de l'alloxan avec le 1,2-diméthylaminoaniline.

### III. 5. 2. 10. À partir du 2-(indol-1-yl) aminobenzène

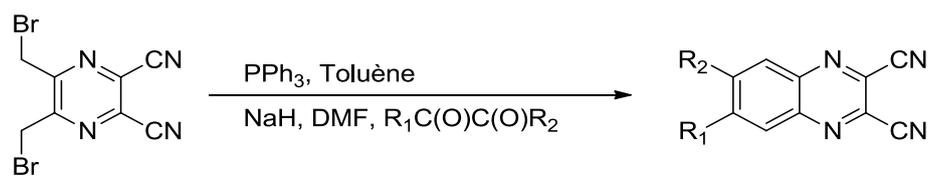
Une série de nouveaux dérivés de 5,6-dihydro-indolo[1,2-a]quinoxaline ont été préparés avec des rendements modérés à excellents à partir de 2-(indol-1-yl)aminobenzène avec des aldéhydes aromatiques par une réaction efficace et économique de Pictet-Spenger catalysée par le fer (schéma 88).<sup>[168]</sup>



**Schéma 88** : Formation des quinoxalines à partir du 2-(indol-1-yl)aminobenzène.

### III. 5. 3. À partir des systèmes hétérocycliques avec un anneau de pyrazine

Dans la synthèse de la quinoxaline, les  $\alpha$ -dicétones peuvent participer à la formation d'un cycle benzénique plutôt que pyrazinique. Ainsi, les 2,3-dicyanoquinoxalines ont été préparées par la réaction de Wittig de 2,3-bis(bromométhyl)-5,6-dicyanopyrazine avec des composés  $\alpha$ -dicarbonylés (schéma 89). [169]

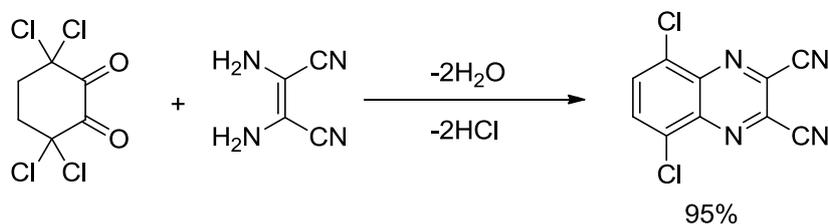


**Schéma 89** : Synthèse des quinoxalines par la réaction de Wittig.

### III. 6. Synthèse de quinoxalines à base du système carbocyclique

#### III. 6. 1. À partir de la 3,3,6,6-tétrachloro-1,2-cyclohexanedione

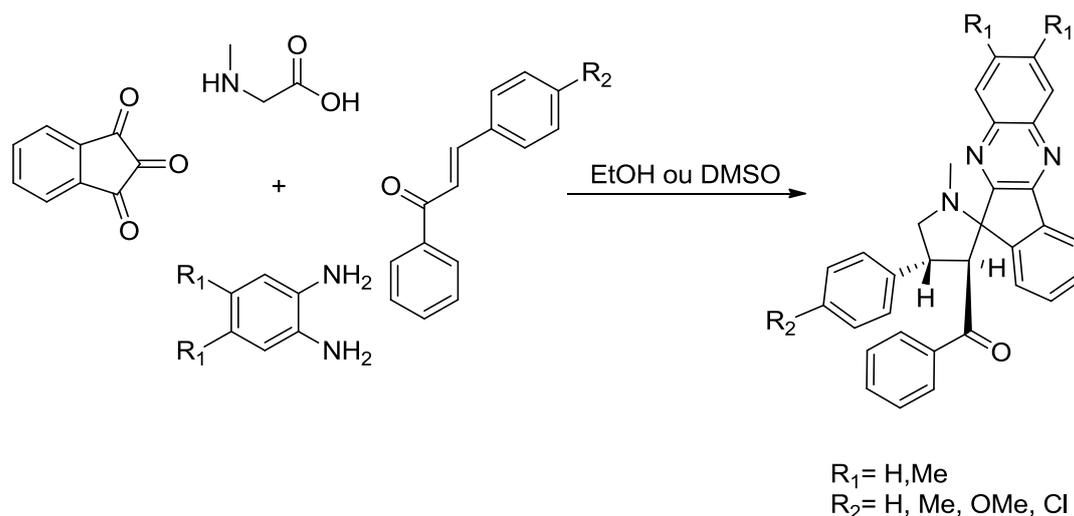
La tétrachlorocyclohexanedione a été mise à réagir avec du diaminomaleonitrile pour donner la 5,8-dichloro-2,3-dicyanoquinoxaline en rendement quantitatif (schéma 90). [170]



**Schéma 90** : Synthèse des quinoxalines à partir de la tétrachlorocyclohexanedione.

#### III. 6. 2. À partir de la Ninhydrine

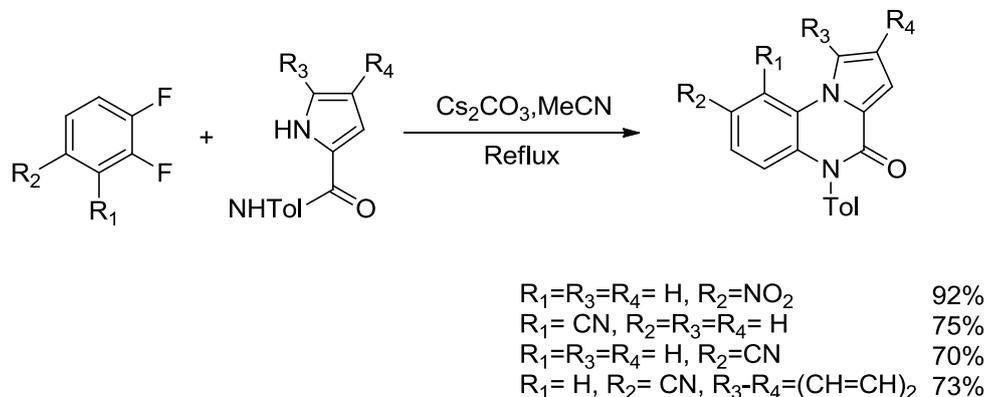
De nouveaux dérivés de quinoxalines ont été préparés de manière stéréosélective avec des rendements élevés à partir de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire multicomposée entre la ninhydrine, les *o*-phénylènediamines, sarcosine et les chalcones (schéma 91). [171]



**Schéma 91** : Synthèse des quinoxalines par la réaction cycloaddition 1,3-dipolaire multi-composante.

### III. 6. 3. À partir du 1,2-difluorobenzène

Les quinoxalines pyrrolo[1,2-a] et indolo[1,2-] ont été synthétisées avec des rendements allant de 70% à 92% lorsque le pyrrole-2-carboxamide et l'indole-2-carboxamide étaient utilisés en présence de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  dans des réactions avec les 1,2-difluorobenzènes au reflux dans le MeCN (schéma 92).<sup>[172]</sup>



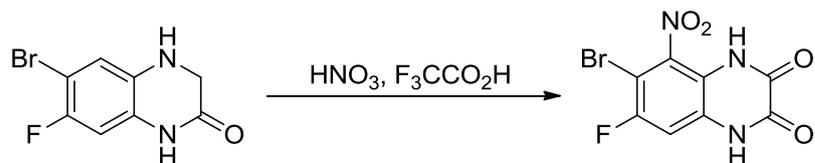
**Schéma 92** : Développement des quinoxalines à partir du 1,2-difluorobenzène.

## IV. Réactivité des dérivés de la quinoxaline :

Les quinoxalines et ses dérivés peuvent subir de nombreux types de réactions tels que :

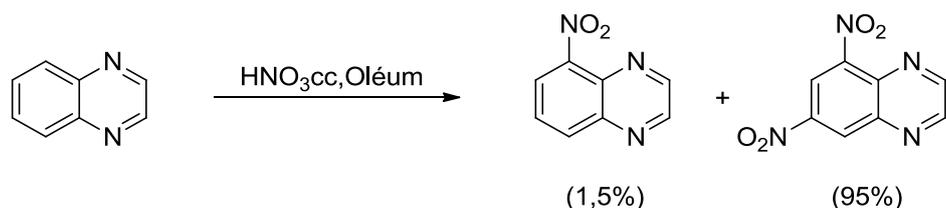
### IV. 1. Réactions de Nitration

La 6-bromo-7-fluoro-5-nitro-2,3-quinoxalinedione, résulte de la nitration et l'introduction oxydative supplémentaire d'un second groupe carbonyle de La 6-bromo-7-fluoro-3,4-dihydro-2(1H)-quinoxalinone, en présence d'acide nitrique et l'acide trifluoro acétique (schéma 93).<sup>[173]</sup>



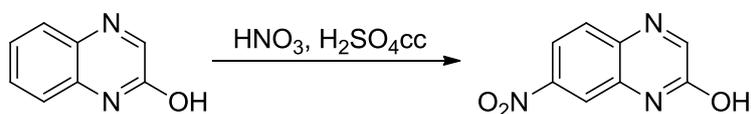
**Schéma 93** : Nitration de la 6-bromo-7-fluoro-3,4-dihydro-2(1H)-quinoxalinone.

La nitration de quinoxaline ne se produit que dans des conditions de forçage pour donner la 5-nitroquinoxaline avec un rendement de 1.5% et la 5,7-dinitroquinoxaline avec un rendement de 95% (schéma 94).<sup>[174]</sup>



**Schéma 94** : Nitration de la quinoxaline dans des conditions de forçage.

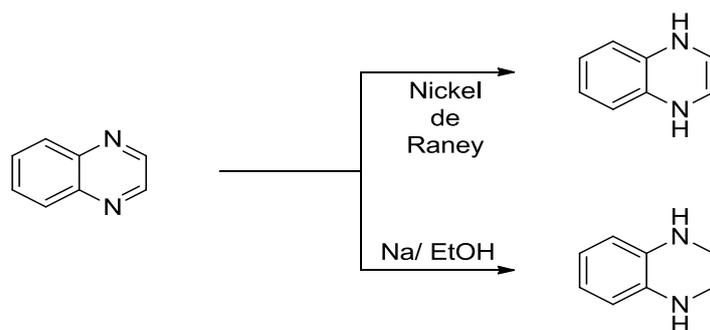
Makhloufi et al,<sup>[175]</sup> ont obtenu la 7-nitro 2-hydroxyquinoxaline à partir de la 2-hydroxyquinoxaline avec un rendement de 74%, en présence d'acide nitrique et l'acide sulfurique concentré (schéma 95).



**Schéma 95** : Nitration de la 2-hydroxyquinoxaline.

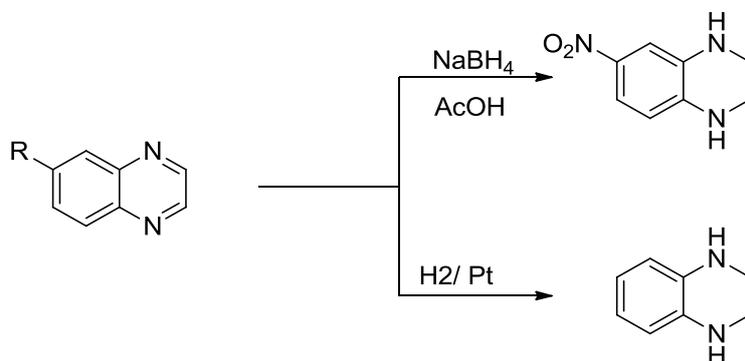
#### IV. 2. Réactions de réduction

La réduction de la quinoxaline en hydroquinoxaline a été obtenue par l'utilisation d'un catalyseur au nickel de Raney ou par l'action du sodium dans l'éthanol bouillant conduisant à la formation de 1,4-di-N-hydroquinoxaline et le 1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline respectivement (schéma 96).<sup>[176]</sup>



**Schéma 96** : Réduction de la quinoxaline en hydroquinoxaline.

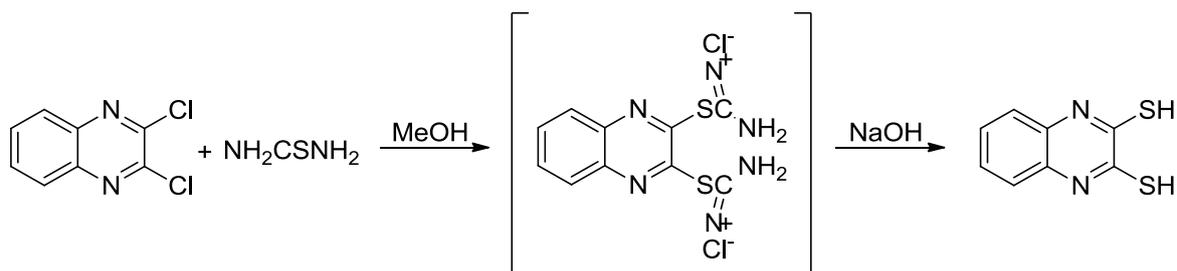
De même, La réduction de la quinoxaline peut se faire avec le borohydrure de sodium dans l'acide acétique, <sup>[177]</sup> et l'hydrogène en présence de platine (schéma 97). <sup>[178]</sup>



**Schéma 97** : Réduction de la quinoxaline avec le borohydrure de sodium.

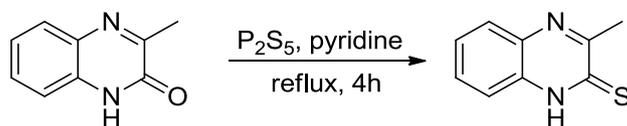
#### IV. 3. Réactions de sulfuration

Plusieurs travaux ont été rapportés par la littérature, citons l'exemple de la sulfuration de la 2,3 dichloroquinoxaline par la thio-urée dans le méthanol, et l'hydrolyse du sel d'isothiuronium par l'hydroxyde de sodium (schéma 98). <sup>[179]</sup>



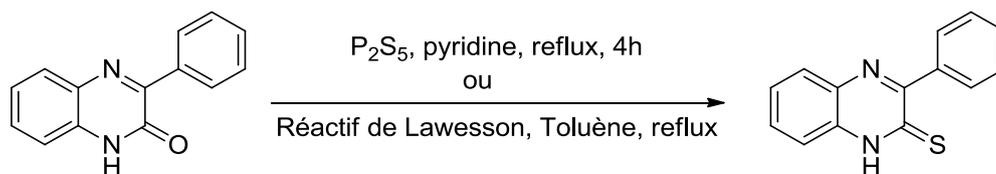
**Schéma 98** : Sulfuration de la 2,3 dichloroquinoxaline par la thio-urée.

Badr et al, <sup>[180]</sup> ont procédé à la sulfuration de la 3-méthylquinoxaline, par le pentasulfure de phosphore au reflux de la pyridine pendant 4 heures, afin de produire la 3-méthylquinoxaline-2-thione (schéma 99).



**Schéma 99** : Sulfuration de la 3-méthylquinoxaline par le pentasulfure de phosphore.

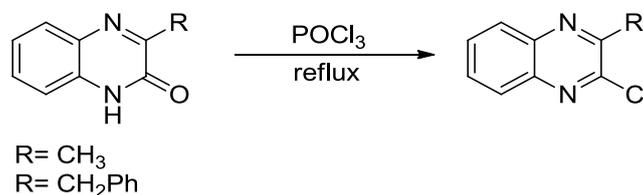
De même, BENZEID et al, <sup>[181]</sup> ont procédé à la sulfuration de la 3-phénylquinoxaline par la méthode citée précédemment, et par une autre méthode en présence du réactif de Lawesson au reflux du toluène, conduisant à la formation de la 3-phénylquinoxaline-2-thione avec de bons rendements, respectivement 95% et 80% (schéma 100).



**Schéma 100** : Sulfuration de la 3-phénylquinoxaline.

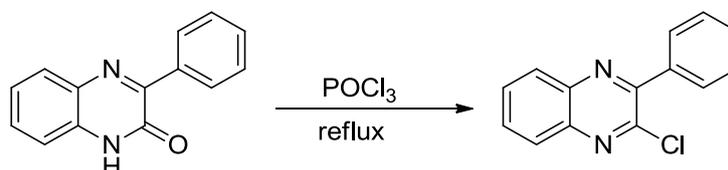
#### IV. 4. Réactions d'halogénéation

La chloration de la 3-méthylquinoxaline a été réalisée par Blache et al, <sup>[182]</sup> par reflux de l'oxychlorure de phosphore pendant 1 heure. Ce même réactif a servi précédemment à chlorer la 3-benzylquinoxaline par Kappa et al, <sup>[183]</sup> nécessitant seulement un chauffage de 15 minutes (schéma 101).



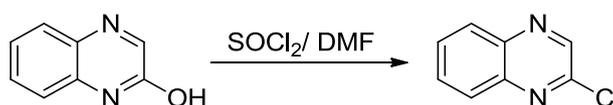
**Schéma 101** : Chloration de la 3-méthylquinoxaline.

De la même façon, BENZEID et al, <sup>[181]</sup> ont chloré la 3-phénylquinoxaline-2-one pour produire la 2-chloro-3-phénylquinoxaline avec un rendement de 90% (schéma 102).



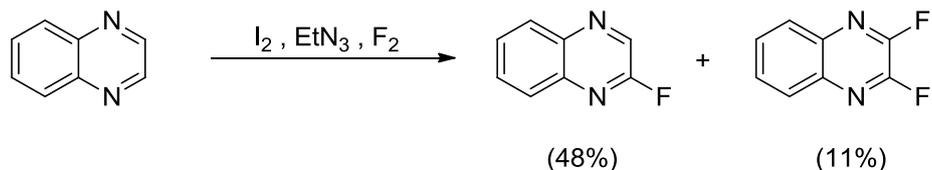
**Schéma 102** : Chloration de la 3-phénylquinoxaline-2-one.

Makhloufi et al, <sup>[175]</sup> ont chloré la 2-hydroxyquinoxaline, par le chlorure de thionyle en présence d'une quantité catalytique du *N,N*-diméthylformamide avec un rendement maximum de 65% en fonction de la quantité du DMF utilisée (schéma 103).



**Schéma 103** : Chloration de la 2-hydroxyquinoxaline.

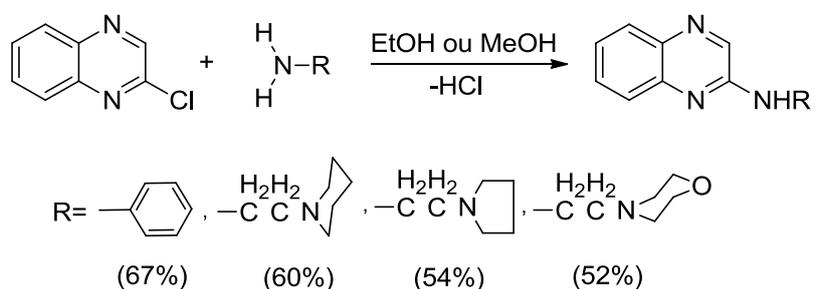
La fluoration de la quinoxaline a donné un mélange séparable de 2-fluoro- et 2,3-difluoroquinoxaline avec des rendements de 48% et 11% respectivement (schéma 104). <sup>[184]</sup>



**Schéma 104** : Fluoration de la quinoxaline.

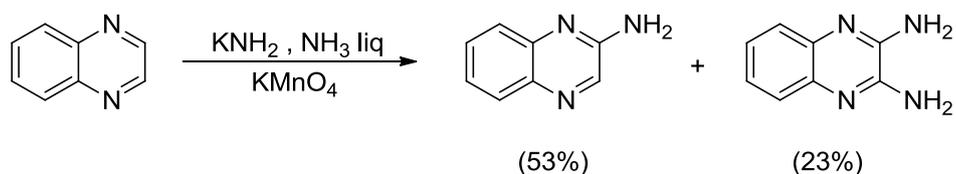
#### IV. 5. Réactions d'amination

Makhloufi et al, <sup>[175]</sup> ont synthétisé des quinoxalines aminées, en faisant réagir la 2-chloroquinoxaline avec des amines primaires dans le méthanol ou l'éthanol absolu comme solvants de réaction (schéma 105).



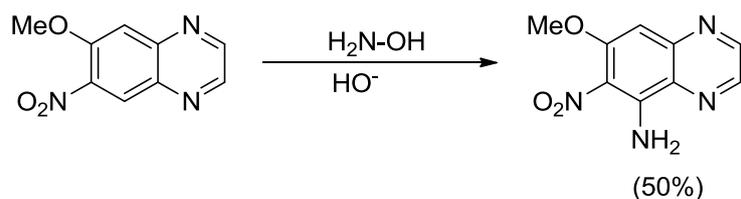
**Schéma 105** : Amination de la 2-chloroquinoxaline.

La quinoxaline, en présence d'amidure de potassium et l'ammoniac liquide et le permanganate de potassium, produit un mélange séparable de 2-aminoquinoxalinamine et de 2,3-quinoxalinediamine, avec des rendements de 53% et 23% respectivement (schéma 106). <sup>[185]</sup>



**Schéma 106** : Amination de la quinoxaline en présence d'amidure de potassium.

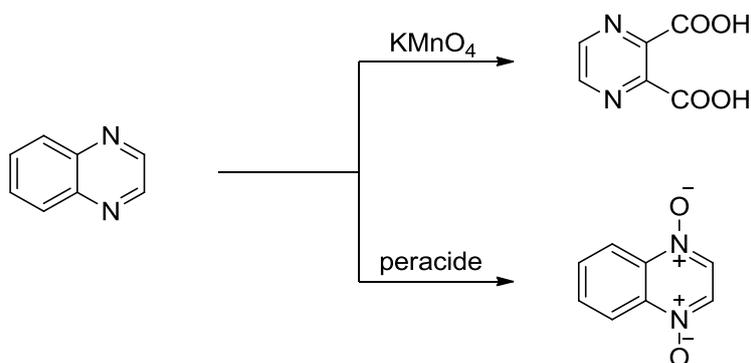
La 7-méthoxy-6-nitro-5-quinoxalinamine a été synthétisée par Raymonde et al. <sup>[186]</sup>, dans un milieu basique, contenant l'hydroxylamine et la 6-méthoxy-7-nitroquinoxaline, avec un rendement de 50% (schéma 107).



**Schéma 107** : Nitration de la 6-méthoxy-7-nitroquinoxaline en présence d'hydroxylamine.

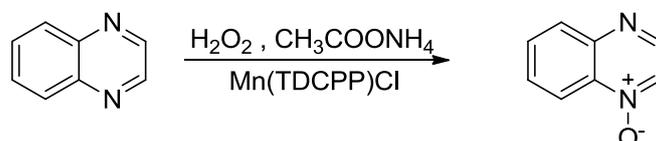
#### IV. 6. Réactions d'oxydation

L'oxydation de la quinoxaline entraîne la formation du produit en fonction de la nature de l'agent oxydant utilisé. Avec le permanganate de potassium alcalin, il se forme de l'acide pyrazine-2,3-dicarboxylique, tandis qu'avec le peracide, il se forme le di-N-oxyde de quinoxaline (schéma 108).<sup>[174]</sup>



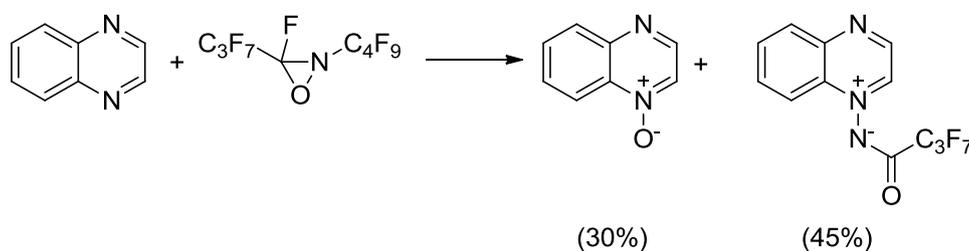
**Schéma 108** : Oxydation de la quinoxaline dans divers milieux.

Thellend et al,<sup>[187]</sup> ont synthétisés le 1-oxyde de quinoxaline, en faisant réagir la quinoxaline et le peroxyde d'hydrogène en présence d'acétate d'ammonium et d'une quantité de catalyseur à base de manganèse (schéma 109).



**Schéma 109** : Synthèse du 1-oxyde de quinoxaline par oxydation de la quinoxaline.

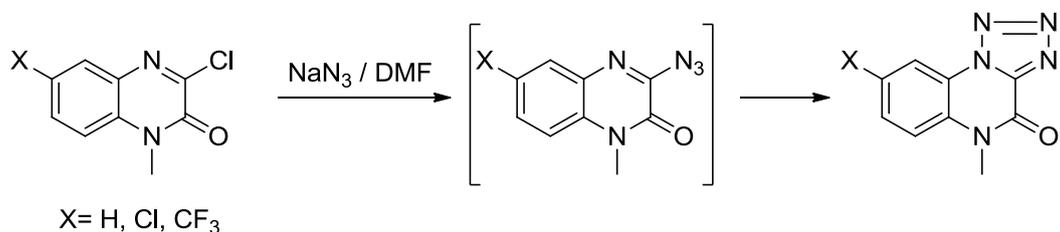
La quinoxaline et la perfluoro-2-butyl-3-propyloxaziridine, donnent un mélange de 1-oxyde de quinoxaline et de 1-aminure de *N*-(perfluorobutylryl) quinoxalinium avec des rendements de 30% et 45% respectivement (schéma 110).<sup>[188]</sup>



**Schéma 110** : Oxydation de la quinoxaline en présence du perfluoro-2-butyl-3-propyloxaziridine.

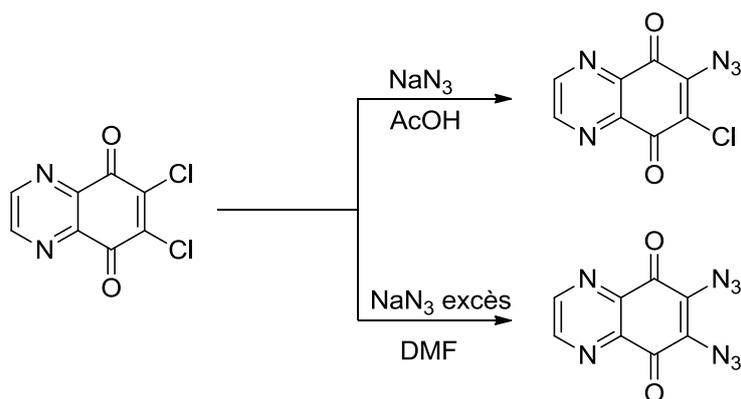
#### IV. 7. Réactions d'azidation

Makino et al, <sup>[189]</sup> ont synthétisés des tétrazoloquinoxalines, par des réactions d'azidation des dérivés de la 3-chloro-1-méthylquinoxalin-2-one, en présence d'azoture de sodium dans un reflux de DMF, ensuite une cyclisation intramoléculaire (schéma 111).



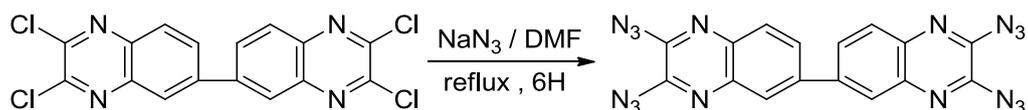
**Schéma 111** : Synthèse des tétrazoloquinoxalines par un intermédiaire d'azidation.

La 6,7-dichloro-5,8-quinoxalinequinone a donné le 6-azido-7chloro-5,8-quinoxalinequinone en présence d'azoture de sodium et l'acide acétique avec un rendement de 90%, ou bien la 6,7-diazido-5,8-quinoxalinequinone en présence d'un excès d'azoture de sodium dans le DMF, avec un rendement de 93% (schéma 112). <sup>[190]</sup>



**Schéma 112** : Azidation de la 6,7-dichloro-5,8-quinoxalinequinone.

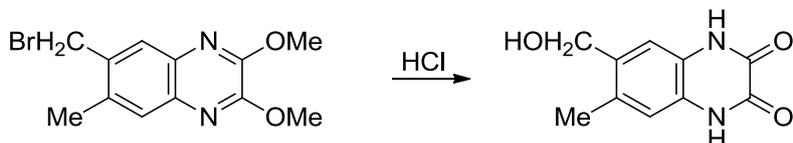
2,2',3,3'-tétrachloro-6,6'-biquinoxaline dans un reflux de DMF pendant 6 heures en présence d'azoture de sodium, donne la 2,2',3,3'-tétraazido-6,6'-biquinoxaline avec un rendement de 94% (schéma 113). <sup>[191]</sup>



**Schéma 113** : Azidation de la 2,2',3,3'-tétrachloro-6,6'-biquinoxaline dans le DMF.

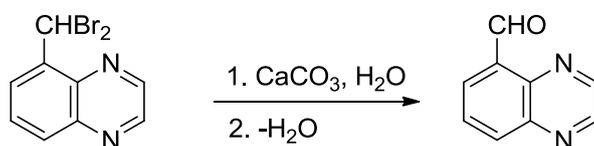
## IV. 8. Réactions d'hydrolyse

L'hydrolyse en milieu acide de La 6-bromométhyl-2,3-diméthoxy-7-méthylquinoxaline a donné la 6-hydroxyméthyl-7-méthyl-2,3-quinoxalonedione (schéma 114). <sup>[192]</sup>



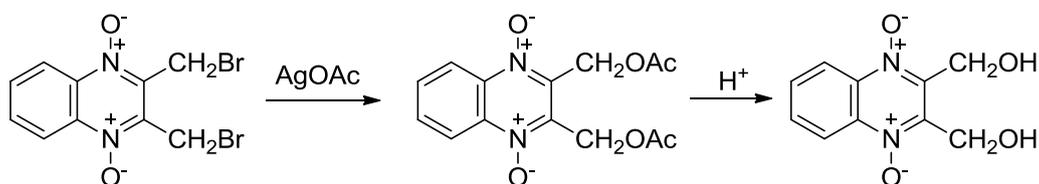
**Schéma 114** : Hydrolyse en milieu acide de La 6-bromométhyl-2,3-diméthoxy-7-méthylquinoxaline.

L'hydrolyse de La 5-dibromo méthyl quinoxaline brute a donné le 5-quinoxalinecarbaldéhyde, en présence de carbonate de calcium, avec un rendement de 71% (schéma 115). <sup>[193]</sup>



**Schéma 115** : Hydrolyse de La 5-dibromo méthyl quinoxaline.

Le 1,4-dioxyde de 2,3-bis(bromométhyl)quinoxaline en présence d'acétate d'argent et l'acide acétique a donné le 1,4-dioxyde de 2,3-bis(acétoxyméthyl)quinoxaline, l'hydrolyse de ce dernier en milieu acide à 90°C a donné le 1,4-dioxyde de 2,3-bis(hydroxyméthyl) quinoxaline (schéma 116). <sup>[194]</sup>

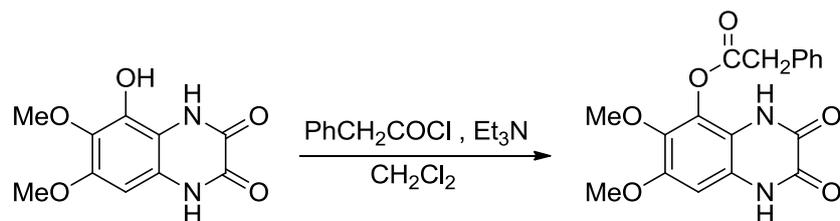


**Schéma 116** : Hydrolyse du 1,4-dioxyde de 2,3-bis(acétoxyméthyl)quinoxaline.

## IV. 9. Réactions d'alkylation

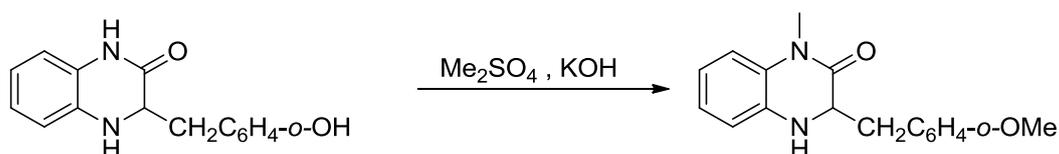
### IV. 9. 1. Réactions d'O-alkylation

L'o-acylation de la 5-hydroxy-6,7-diméthoxy-2,3-quinoxalinedione, en présence de chlorure de phénacyle, triéthylamine dans le dichlorométhane, a donné la 6,7-diméthoxy-5-phénylacétoxy-2,3-quinoxalinedione avec un rendement de 77% (schéma 117). <sup>[195]</sup>



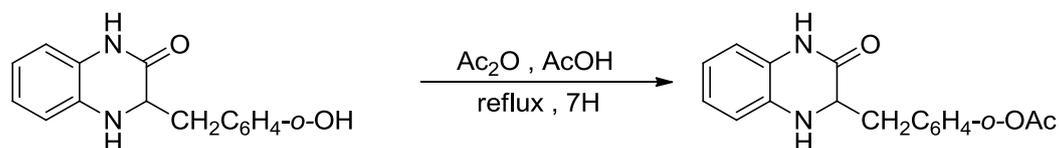
**Schéma 117** : O-acylation de la 5-hydroxy-6,7-diméthoxy-2,3-quinoxalinedione.

L'o-alkylation de la 3-o-hydroxybenzyl-2-quinoxalinone a donné la 3-o-méthoxybenzyl-1-méthyl-2-quinoxalinone, dans un milieu réactionnel contenant le sulfate de diméthyle et l'hydroxyde de potassium (schéma 118).<sup>[196]</sup>



**Schéma 118** : O-alkylation de la 3-o-hydroxybenzyl-2-quinoxalinone.

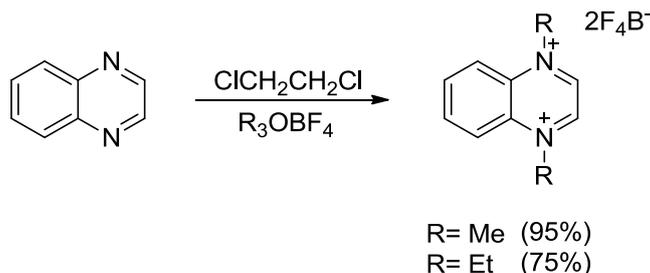
L'o-acylation du produit précédent a donné la 3-o-acétoxybenzyl-2-quinoxalinone, dans un reflux d'acide acétique en présence d'anhydride acétique, avec un rendement de 51% (schéma 119).<sup>[196]</sup>



**Schéma 119** : O-acylation de la 3-o-hydroxybenzyl-2-quinoxalinone.

#### IV. 9. 2. Réactions d'N-alkylation

La quinoxaline a donné le bistétrafluoroborate de 1,4-diméthylquinoxalinediium et le bistétrafluoroborate de 1,4-diéthylquinoxalinediium, dans un reflux de 1,2-dichloroéthane en présence de triméthylxonium tétrafluoroborate et le triéthylxonium tétrafluoroborate, avec de bons rendements de 95% et 75% respectivement (schéma 120).<sup>[197]</sup>



**Schéma 120** : N-alkylation de la quinoxaline.

Le 1,3-bis(3-benzoyl-2-oxoquinoxalin-1-ylméthyl)-benzène a été obtenu par N-alkylation de la 3-benzoyl-1-quinoxalin-2-one avec le 1,3-bis(dibromométhyl) benzène en ébullition de dioxane en présence de la potasse (schéma 121). [198]

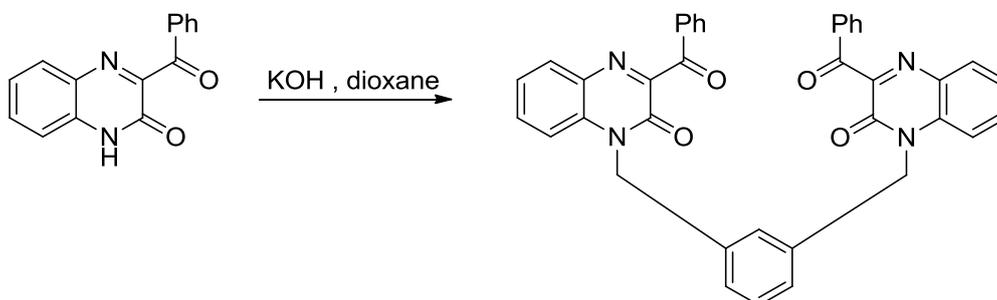


Schéma 121 : N-alkylation de la 3-benzoyl-1-quinoxalin-2-one.

La 2,3-di(pyridine-2-yl) quinoxaline en présence des agents d'alkylation et de KOH dans l'éthanol, a donné un produit alkylé au niveau d'azote du cycle pyridine (schéma 122). [199]

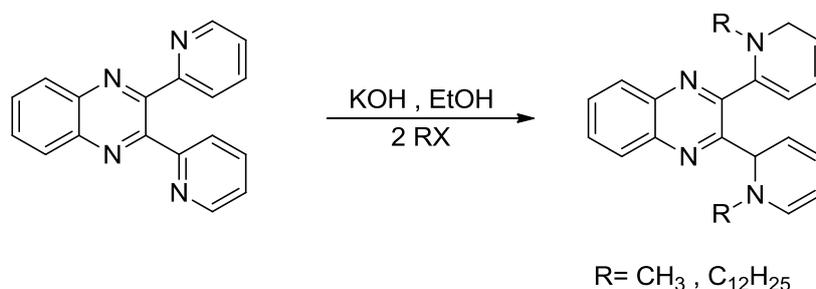


Schéma 122 : N-alkylation de la 2,3-di(pyridine-2-yl) quinoxaline par divers agents alkylants.

#### IV. 9. 3. Réactions d'C-alkylation

La 2-benzoylquinoxaline et plusieurs dérivés benzoylquinoxalines substitués ont été fabriqués, par une réaction d'C-acylation, en faisant réagir la quinoxaline avec le benzaldéhyde et plusieurs dérivés de ce dernier (schéma 123). [200]

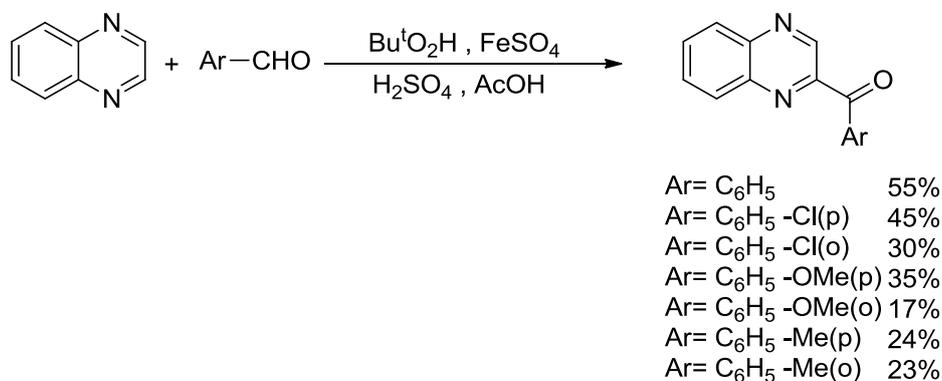
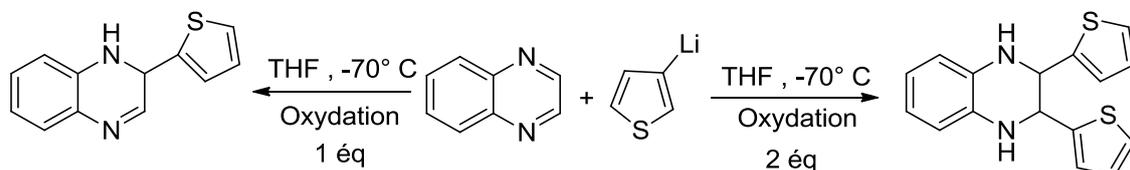


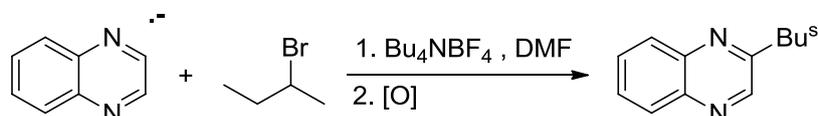
Schéma 123 : Synthèse des dérivés benzoylquinoxalines par une réaction d'C-alkylation.

La quinoxaline en présence de la 2-lithiothiophène a donné la 2-(thién-2-yl)quinoxaline ou la 2,3-di(thién-2-yl)quinoxaline, selon le nombre d'équivalent dans des conditions d'oxydation avec de bons rendements de 88% et 62% respectivement (schéma 124).<sup>[201]</sup>



**Schéma 124** : Réaction de la quinoxaline avec la 2-lithiothiophène.

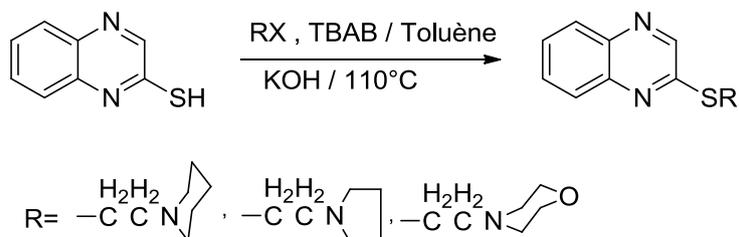
La génération électrolytique de l'anion radical quinoxaline en présence de 2-bromobutane a donné la 2-sec-butylquinoxaline avec un rendement de 65% (schéma 125).<sup>[202]</sup>



**Schéma 125** : Synthèse de la 2-sec-butylquinoxaline par réaction d'C-alkylation.

#### IV. 9. 4. Réactions d'S-alkylation

Makhloufi et al, ont alkylés la 2-thioquinoxaline, en travaillant dans les conditions de catalyse par transfert de phase, dans le toluène à 110°C, la réaction conduit aux 2-alkylthioquinoxalines (schéma 126).<sup>[77]</sup>



**Schéma 126** : S-alkylation de la 2-thioquinoxaline.

## Références :

- [1] R. Virden, A.F. Bristow, R.H. Pain. Reversible inhibition of penicillinase by quinacillin: evaluation of mechanisms involving two conformational states of the enzyme. *Biochemical and biophysical research communications*. **82**. (3): 951-956. (1978).
- [2] V. K. Tandon, D. B. Yadav, H. K. Maurya, A. K. Chaturvedi, P. K. Shukla. Design, synthesis, and biological evaluation of 1,2,3-trisubstituted-1,4-dihydrobenzo[g]quinoxaline-5,10-diones and related compounds as antifungal and antibacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **14**: 6120–6126. (2006).
- [3] J. P. Dirlam, J. E. Presslitz, B. J. Williamst. Synthesis and Antibacterial Activity of Some 3-[(Alkylthio)methyl]quinoxaline 1-Oxide Derivatives. *J. Med. Chem.* **26**: 1122-1126. (1983).
- [4] T. R. Mielcke, A. Mascarello, E. Filippi-Chiela, R. F. Zanin, G. Lenz, P. C. Leal, L. D. Chirardia, R. A. Yunes, R. J. Nunes, A. M.O. Battastini, F. B. Morrone, M. M. Campos. Activity of novel quinoxaline-derived chalcones on in vitro glioma cell proliferation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **48**: 255-264. (2012).
- [5] T. Fonseca, B. Gigante, M.M. Marques, T.L. Gilchrist, C.E. De. Synthesis and antiviral evaluation of benzimidazoles, quinoxalines and indoles from dehydroabiatic acid. *Bioorg Med Chem*. **12**(1):103–112. (2004).
- [6] X. Zhao, C. Xia, X. Wang, H. Wang, M. Xin, L. Yu, Y. Liang. Cyclophilin J PPIase Inhibitors Derived from 2,3-Quinoxaline-6 Amine Exhibit Antitumor Activity. *Frontiers in Pharmacology*. **9**. (126). (2018).
- [7] B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana. A. Monge. Synthesis and anticancer activity evaluation of new 2-alkylcarbonyl and 2-benzoyl-3-trifluoromethyl-quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **12**: 3711–3721. (2004).
- [8] Q. Weng, D. Wang, P. Guo, L. Fang, Y. Hu, Q. He, Bo Yang. Q39, a novel synthetic Quinoxaline 1,4-Di N-oxide compound with anti-cancer activity in hypoxia. *European Journal of Pharmacology*. **581**: 262–269. (2008).
- [9] S. A. Khan, P. Mullick, S. Pandit, D. Kaushik. Synthesis of hydrazones derivatives of quinoxalinone - prospective antimicrobial and anti-inflammatory agents. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, **66**. (2): 169-172. (2009).
- [10] A. Kumar, A. Verma, G. Chawla, Vaishali. Synthesis, Antiinflammatory and Antimicrobial Activities of New Hydrazone and Quinoxaline derivatives. *International Journal of ChemTech Research*. **1**. (4): 1177-1181. (2009).
- [11] E. Moreno, S. Ancizu, S. Pérez-Silanes, E. Torres, I. Aldana, A. Monge. Synthesis and antimycobacterial activity of new quinoxaline-2-carboxamide 1,4-di-N-oxide derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **45**. 4418. (2010).
- [12] B. Ivanova, M. Spittler. Quinoxalines as potent selective CRFRs ligands for monitoring and brain diagnostic. *Bioorganic Chemistry*. **58**. 53-64. (2015).
- [13] V. Dhanapal, J. Ramalingam, A. N. Ramand. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of 1,2-dihydroquinoxaline-3-yl-3-Substitutedphenyl-1H-pyrazole-4- Carbaldehyde. *J. Heterocyclic Chem.* **00**. (00). (2016).
- [14] S. Paliwal, S. Sharma, J. Dwivedi, A. Mishra. Synthesis of Novel Substituted Phenyl-3-Hydrazinyl-Quinoxaline-2- Amine Derivatives: Evaluation of Antimicrobial Activity and Its Molecular Docking Studies. *J. Heterocyclic Chem.* **00**. (00). (2017).
- [15] M. Abid, A. Azam. Synthesis, characterization and antiamoebic activity of 1-(thiazolo[4,5-b]quinoxaline-2-yl)-3-phenyl-2-pyrazoline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **16**: 2812–2816. (2006).

- [16] A. Budakoti, A. R. Bhat, A. Azam. Synthesis of new 2-(5-substituted-3-phenyl-2-pyrazolinyl)-1,3-thiazolino[5,4-b]quinoxaline derivatives and evaluation of their antiameobic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44**: 1317-1325. (2009).
- [17] H.J. Chung, O.J. Jung, M. J. Chae, S.Y. Hong, K.H. Chung, S. K. Leea, C.K. Ryu. Synthesis and biological evaluation of quinoxaline-5,8-diones that inhibit vascular smooth muscle cell proliferation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **15**: 3380–3384. (2005).
- [18] J. Li, J. Chen, L. Zhang, F. Wang, C. Gui, L. Zhang, Y. Qin, Q. Xu, H. Liu, F. Nan, J. Shen, D. Bai, K. Chen, X. Shena, H. Jiang. One novel quinoxaline derivative as a potent human cyclophilin A inhibitor shows highly inhibitory activity against mouse spleen cell proliferation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **14**: 5527–5534. (2006).
- [19] N. PATEL, J. BERGMAN, A. GRASLUND. 1H-NMR studies of the interaction between a self-complementary deoxyoligonucleotide duplex and indolo[2,3-b]quinoxaline derivatives active against herpes virus. *Eur. J. Biochem*. **197**: 597-604. (1991).
- [20] J.P. Kleim, R. Bender, U.M. Billhardt, C. Meichsner, G. Riess, M. Rosner, I. Winkler, A. Paessens. Activity of a Novel Quinoxaline Derivative against Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase and Viral Replication. *Antimicrobial Agnts and Chemotherapy*. **37**. (8): 1659-1664. (1993).
- [21] P. Corona, A. Carta, M. Loriga, G. Vitale, G. Paglietti Synthesis and in vitro antitumor activity of new quinoxaline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44**: 1579–1591. (2009)
- [22] S. A. M. El-Hawash, N. S. Habib, M. A. Kassem. Synthesis of Some New Quinoxalines and 1,2,4-Triazolo[4,3-a]- quinoxalines for Evaluation of in vitro Antitumor and Antimicrobial Activities. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*. **339**: 564 – 571. (2006).
- [23] J. Balzarini, A. Karlsson, C. Meichsner, A. Paessens, G. Riess, E. De Clercq, J.P. Kleim. Resistance Pattern of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase to Quinoxaline S-2720. *Journal of Virology*. **68**. (12): 7986-7992. (1994).
- [24] J. Balzarini, H. Pelemans, G. Riess, M. Roesner, I. Winkler, E. De Clercq, and J.-P. Kleim. Zidovudine-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1 Strains Subcultured in the Presence of Both Lamivudine and Quinoxaline HBY 097 Retain Marked Sensitivity to HBY 097 but Not to Lamivudine. *JID*. **176** : 1392-1397. (1997).
- [25] J. Balzarini, E. De Clercq, A. Carbonez, V. Burt, J.P. Kleim. Long-Term Exposure of HIV Type 1 Infected Cell Cultures to Combinations of the Novel Quinoxaline GW420867X with Lamivudine, Abacavir, and a Variety of Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *Aids Research and Human Retroviruses*. **16**. (6): 517–528. (2000).
- [26] I. A. I. Ali, I. A. Al-Masoudi, H. Gh. Hassan, N. A. Al-Masoudi. Synthesis and anti-hiv activity of new homo acyclic nucleosides, 1-(pent-4-enyl)quinoxalin-2-ones and 2-(pent-4-enyloxy)quinoxalines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **43**. (8): 1052-1059. (2007).
- [27] I. A. I. Ali, I. A. Al-Masoudi, N. M. Aziz, N. A. Al-Masoudi. New Acyclic Quinoxaline Nucleosides. Synthesis and Anti-Hiv Activity. *Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids*. **27**:146–156. (2008).
- [28] S. Wagle, A. V. Adhikari, N.S. Kumari. Synthesis of some new 2-(3-methyl-7-substituted -2-oxoquinoxaliny)-5-(aryl)-1,3,4-oxadiazoles as potential non-steroidal anti-inflammatory and analgesic agents. *Indian Journal of Chemistry*. **47B**: 439-448. (2008).
- [29] A. Burguete, E. Pontiki, D.H.Litina, R. Villar, E. Vicente, B. Solano, S. Ancizu, S.P.Silanes, I. Aldana, A. Monge. Synthesis and anti-inflammatory/antioxidant activities of some new ring substituted 3-phenyl-1 (1,4-di-N-oxide quinoxalin-2-yl)-2-propen-1-one derivatives and of their 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **17**: 6439–6443. (2007).

- [30] S. Wagle, A. V. Adhikari, N.S. Kumari. Synthesis of some new 4-styryltetrazolo[1,5-a]quinoxaline and 1-substituted-4-styryl[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxaline derivatives as potent anticonvulsants. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44**: 1135-1143. (2009).
- [31] L. Turski, P. Jacobsen, T. Honoré, D.N. Stephens. Relief of Experimental Spasticity and Anxiolytic/Anticonvulsant Actions of the Alpha -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionate Antagonist 2,3-Dihydroxy-6-Nitro-7-Sulfamoyl-Benzo(F)Quinoxaline. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. **260**. (2): 742-747. (1992).
- [32] E. Vicente, L. M. Lima, E. Bongard, S. Charnaud, R. Villar, B. Solano, A. Burguete, S.P. Silanes, I. Aldana, L. Vivas, A. Monge. Synthesis and structure-activity relationship of 3-phenylquinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives as antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **43**: 1903-1910. (2008).
- [33] J. B. Rangisetty, C. N. V. H. B. Gupta, A. L. Prasad, P. Srinivas, N. Sridhar, P. Parimoo, A. Veeranjanyulu. Synthesis of new arylaminoquinoxalines and their antimalarial activity in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. **53**: 1409-1413. (2001).
- [34] A. Burguete, Y. Estevez, D. Castillo, G. González, R. Villar, B. Solano, E. Vicente, S. P. Silanes, I. Aldana, A. Monge, M. Sauvain, E. Deharo. Anti-leishmanial and structure-activity relationship of ring substituted 3-phenyl-1-(1,4-di-N-oxide quinoxalin-2-yl)-2-propen-1-one derivatives. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, **103**. (8): 778-780. (2008)
- [35] J. Guillon, I. Forfar, M.M. Matsuda, V. Desplat, M. Saliège, D. Thiolat, S. Massip, A. Tabourier, J.M. Léger, B. Dufaure, G. Haumont, C. Jarry, D. Mossalayi. Synthesis, analytical behaviour and biological evaluation of new 4-substituted pyrrolo[1,2-a]quinoxalines as antileishmanial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **15**: 194–210. (2007).
- [36] G. Aguirre, H. Cerecetto, R. D. Maio, M. Gonzalez, M. E. M. Alfaro, A. Jaso, B. Zarranz, M. A. Ortega, I. Aldana, A. M. Vega. Quinoxaline N,N'-dioxide derivatives and related compounds as growth inhibitors of *Trypanosoma cruzi*. Structure–activity relationships. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **14**: 3835–3839. (2004).
- [37] M. L. Lavaggi, G. Aguirre, L. Boiani, L. Orelli, B. Garcia, H. Cerecetto, M. Gonzalez. Pyrimido[1,2-a]quinoxaline 6-oxide and phenazine 5,10-dioxide derivatives and related compounds as growth inhibitors of *Trypanosoma cruzi*. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **43**: 1737-1741. (2008).
- [38] R. V. Perumal, R. Mahesh. Synthesis and biological evaluation of a novel structural type of serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **16**: 2769–2772. (2006).
- [39] D. Catarzi, V. Colotta, F. Varano, L. Cecchi, G. Filacchioni, A. Galli, C. Costagli, V. Carla. 7-Chloro-4,5-dihydro-8-(1,2,4-triazol-4-yl)-4-oxo-1,2,4-triazolo[1,5-a]quinoxaline-2-carboxylates as Novel Highly Selective AMPA Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **43**: 3824-3826. (2000).
- [40] U. J. Ries, H. W. M. Priepke, N. H. Huel, S. Handschuh, G. Mihm, J. M. Stassen, W. Wienen, H. Nar. Heterocyclic Thrombin Inhibitors. Part 2: Quinoxalinone Derivatives as Novel, Potent Antithrombotic Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **13**: 2297–2302. (2003).
- [41] M. M. F. Ismail, Y. A. Ammar, M. K. Ibrahim, H. S. A. El-Zahaby, S. S. Mahmoud. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel Quinoxalines as Potential Nonulcerogenic Antiinflammatory and Analgesic Agents. *Arzneim.-Forsch./Drug Res*. **55**. (12): 738–743. (2005).
- [42] M. Hossain, M. Hossain, M. Muhib, M. Mia, S. Kumar, S.A Wadud. In vitro antioxidant potential study of some synthetic quinoxalines. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. **38**: 47-50. (2012).
- [43] O. Hinsberg. Ueber chinoxalinbasen. *Liebigs Ann Chem*. **237**(3):327–372. (1887).
- [44] S. Piras, M. Loriga, A. Carta, G. Paglietti, M.P. Costib, S. Ferrari. Novel 3-benzoyl-2-piperazinylquinoxaline derivatives as potential antitumor agents. *J Heterocycl Chem*. **43**(3):541–548. (2006).

- [45] G.A Eller, B. Datterl, W. Holzer. Pyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-b]quinoxalin-4(1H)-one: synthesis and characterization of a novel tetracyclic ring system. *J Heterocyclic Chem.* **44** (5):1139–1143. (2007).
- [46] H. Yuan, X. Li, X. Qu, L. Sun, W. Xu, W. Tang. Synthesis and primary evaluation of quinoxalinone derivatives as potent modulators of multidrug resistance. *Med Chem Res.* **18** (9):671–682. (2009).
- [47] D.P.Singh, S.K Deivedi, S.R.Hashim, R.G. Singhal. Synthesis and antimicrobial activity of some new quinoxaline derivatives. *Pharmaceuticals.* **3**(8):2416–2425. (2010).
- [48] D.S. Lawrence, J.E. Copper, C.D. Smith. Structure-activity studies of substituted quinoxalinones as multiple-drug-resistance antagonists. *J Med Chem.* **44**(4):594–601. (2001).
- [49] J. Gris, R. Glisoni, L. Fabian, B. Fernandez, A.G. Moglioni. Synthesis of potential chemotherapeutic quinoxalinone derivatives by biocatalysis or microwave-assisted Hinsberg reaction. *Tetrahedron Lett.* **49**(6):1053–1056. (2008).
- [50] V.A.Mamedov, A.A. Kalinin, A.T. Gubaidullin, O.G. Isaikina, L.A. Litvinov. Synthesis and functionalization of 3-ethylquinoxalin-2(1H)-one. *Russ J Org Chem.* **41**(4):599–606. (2005).
- [51] S.N. Murthy, B. Madhav, Y.V.D. Nageswar. Revisiting the hinsberg reaction: facile and expeditious synthesis of 3-substituted quinoxalin-2(1H)-ones under catalyst-free conditions in water. *Helv Chim Acta.* **93**(6):1216–1220. (2010).
- [52] A. Carta, M. Loriga, S. Zanetti, L.A. Sechi. Quinoxalin-2-ones - Part 5. Synthesis and antimicrobial evaluation of 3 alkyl-, 3-halomethyl- and 3-carboxyethylquinoxaline-2-ones variously substituted on the benzo-moiety. *Farmaco.* **58**(12):1251–1255. (2003).
- [53] X. Hui, J. Desrivot, C. Bories, P.M. Loiseau, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadere. Synthesis and antiprotozoal activity of some new synthetic substituted quinoxalines. *Bioorg Med Chem Lett.* **16**(4):815–820. (2006).
- [54] F. Wang, J. Chen, X. Liu, X. Shen, X. He, H. Jiang, D. Bai. Synthesis and peptidyl-prolyl isomerase inhibitory activity of quinoxalines as ligands of cyclophilin A. *Chem Pharm Bull.* **54** (3):372–376. (2006).
- [55] L. You, E.J. Cho, J. Leavitt, L.C. Ma, G.T. Montelione, E.V. Anslyn, R.M. Krug, A. Ellington, J.D. Robertus. Synthesis and evaluation of quinoxaline derivatives as potential influenza NS1A protein inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* **21**(10):3007–3011. (2011).
- [56] Y.X. Xu, T.G. Zhan, X. Zhao, Fang Q, X.K. Jiang, Z.T. Li. Oligo(quinoxalineethynylene)s: synthesis, properties, and Ag<sup>+</sup>-mediated complanation. *Chem Commun.* **47**(5):1524–1526. (2011).
- [57] J. Li, D.N. Jiang, J.X. Chen, M.C. Liu, J.C. Ding, H.Y. Wu. Eco-friendly synthesis of quinoxaline derivatives by grinding under solvent-free conditions. *J Heterocyclic Chem.* **48** (2):403–406. (2011).
- [58] H.K. Kadam, S. Khan, R.A. Kunkalkar, S.G. Tilve. Graphite catalyzed green synthesis of quinoxalines. *Tetraheron Lett.* **54**:1003–1007. (2013).
- [59] J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, K. Premalatha, K.S. Shankar. Bismuth(III)-catalyzed rapid synthesis of 2,3-disubstituted quinoxalines in water. *Synthesis.* **23**:3787–3792. (2008).
- [60] K. Niknam, M.A. Zolfigol, Z. Tavakoli, Z. Heydari. Metal hydrogen sulfates M(HSO<sub>4</sub>)<sub>n</sub>: as efficient catalysts for the synthesis of quinoxalines in EtOH at room temperature. *J Chin Chem Soc.* **55**(6):1373–1378. (2008).
- [61] J.J. Cai, J.P. Zou, X.Q. Pan, W. Zhang. Gallium(III) triflate-catalyzed synthesis of quinoxaline derivatives. *Tetrahedron Lett.* **49**(52):7386–7390. (2008).
- [62] R.S. Bhosale, S.R. Sarda, S.S. Ardhapure, W.N. Jadhav, S.R. Bhusare, R.P. Pawar . An efficient protocol for the synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature using molecular iodine as the catalyst. *Tetrahedron Lett.* **46**(42):7183–7186. (2005).

- [63] S.V. More, M.N.V. Sastry, C.F. Yao. 2006. Cerium (IV) ammonium nitrate (CAN) as a catalyst in tap water: a simple, proficient and green approach for the synthesis of quinoxalines. *Green Chem.* **8** (1):91–95. (2006).
- [64] D.Q. Shi, G.L. Dou, S.N. Ni, J.W. Shi, X.Y. Li. An efficient synthesis of quinoxaline derivatives mediated by stannous chloride. *J Heterocyclic Chem.* **45**(6):1797–1801. (2008).
- [65] M. Heravi, K. Bakhtiari, H.A. Oskooie, S. Taheri. MnCl<sub>2</sub>-Promoted synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature. *Heteroatom Chem.* **19**(2):218–220. (2008).
- [66] A. Hasaninejad, A. Zare, M. Zolfigol, M. Shekouhy. Zirconium tetrakis(dodecyl sulfate) [Zr (DS)<sub>4</sub>] as an efficient Lewis acid-surfactant combined catalyst for the synthesis of quinoxaline derivatives in aqueous media. *Synth Commun.* **39**(4):569–579. (2009).
- [67] K. Aghapoor, H. Darabi, F. Mohsenzadeh, Y. Balavar, H. Daneshyar. Zirconium(IV) chloride as versatile catalyst for the expeditious synthesis of quinoxalines and pyrido[2,3-b]pyrazines under ambient conditions. *Transition Met Chem.* **35**(1):49–53. (2010).
- [68] J.T. Hou, Y.H. Liu, Z.H. Zhang. NbCl<sub>5</sub> as an efficient catalyst for rapid synthesis of quinoxaline derivatives. *J Heterocyclic Chem.* **47**(3):703–706. (2010).
- [69] H. Darabi, K. Aghapoor, F. Mohsenzadeh, F. Taala, N. Asadollahnejad, A. Badii. Silica-supported antimony(III) chloride as highly affective and reusable heterogeneous catalyst for the synthesis of quinoxalines. *Catal Lett.* **133**(1):84–89. (2009).
- [70] K. Niknam, D. Saberi, M. Mohagheghnejad. Silica bonded S-sulfonic acid: a recyclable catalyst for the synthesis of quinoxalines at room temperature. *Molecules.* **14**(5):1915–1926. (2009).
- [71] A. Shaabani, A. Maleki. An efficient solid acid promoted synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature. *Chin J Chem.* **25**(6):818–821. (2007).
- [72] A. Shaabani, A. Rezayan, M. Behnam, M. Heidary. Green chemistry approaches for the synthesis of quinoxaline derivatives: comparison of ethanol and water in the presence of the reusable catalyst cellulose sulfuric acid. *C R Chimie.* **12**(12):1249–1252. (2009).
- [73] Z. Li, W. Li, Y. Sun, H. Huang, P. Ouyang. Room temperature facile synthesis of quinoxalines catalyzed by amidosulfonic acid. *J Heterocyclic Chem.* **45**(1):285–288. (2008).
- [74] D.Q. Shi, G.L. Dou. Efficient synthesis of quinoxaline derivatives catalyzed by p-toluenesulfonic acid under solvent-free conditions. *Synth Commun.* **38**(19):3329–3337. (2008).
- [75] K. Huang, R. Wang, L. Shi, X. Lu. 2008. Montmorillonite K-10: an efficient and reusable catalyst for the synthesis of quinoxaline derivatives in water. *Catal Commun.* **9**(6):1143–1147. (2008).
- [76] A. Dhakshinamoorthy, K. Kanagaraj, K. Pitchumani. Zn<sup>2+</sup>-K10-clay (clayzic) as an efficient water-tolerant, solid acid catalyst for the synthesis of benzimidazoles and quinoxalines at room temperature. *Tetrahedron Lett.* **52**(1):69–73. (2011).
- [77] C. Srinivas, C. Kumar, V. Rao, S. Palaniappan. Efficient, convenient and reusable polyaniline-sulfate salt catalyst for the synthesis of quinoxaline derivatives. *J Mol Catal A: Chem.* **265**(1–2):227–230. (2007).
- [78] C. Srinivas, C. Kumar, V. Rao, S. Palaniappan. Green approach for the synthesis of quinoxaline derivatives in water medium using reusable polyaniline-sulfate salt catalyst and sodium laurylsulfate. *Catal Lett.* **121**(3):291–296. (2008).
- [79] M. Heravi, K. Bakhtiari, F. Bamoharram, M. Tehrani. Wells-Dawson type heteropolyacid catalyzed synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature. *Monatsh Chem.* **138**:465–467. (2007).
- [80] T. Huang, L. Shi, R. Wang, X. Guo, X. Lu. Keggin type heteropolyacids-catalyzed synthesis of quinoxaline derivatives in water. *Chinese Chem Lett.* **20**(2):161–164. (2009).
- [81] T. Huang, W. Qu, J. Ding, M. Liu, H. Wu, J. Chena. Catalyst-free protocol for the synthesis of quinoxalines and pyrazines in PEG. *J Heterocyclic Chem.* **50**:293–297. (2013).

- [82] Z. Zhao, D. Wisnoski, S. Wolkenberg, W. Leister, Y. Wang, C. Lindsley. General microwave-assisted protocols for the expedient synthesis of quinoxalines and heterocyclic pyrazines. *Tetrahedron Lett.* **45**(25):4873–4876. (2004).
- [83] D. Bandyopadhyay, S. Mukherjee, R. Rodriguez, B. Banik. An effective microwave-induced iodine-catalyzed method for the synthesis of quinoxalines via condensation of 1,2-diamines with 1,2-dicarbonyl compounds. *Molecules.* **15**(6):4207–4212. (2010).
- [84] A. Zare, A. Hasaninejad, A. Parhami, A. Moosavi-Zare, F. Khedri, Z. Parsaee, M. Abdolalipoor-Saretoli, M. Khedri, M. Roshankar, H. Deisi. Ionic liquid 1-butyl-3-methylimidazolium bromide ([bmim]Br): a green and neutral reaction media for the efficient, catalyst-free synthesis of quinoxaline derivatives. *J Serb Chem Soc.* **75**(10):1315–1324. (2010).
- [85] C. Cho, W.X. Ren, S. Shim. Ketones as a new synthon for quinoxaline synthesis. *Tetrahedron Lett.* **48**(27):4665–4667. (2007).
- [86] C. Yong, X.B. Tang, C. Shao, R. An, X. Feng, X. Wu, Y. Zhu, X. Lu. Syntheses of benzimidazoles, quinoxalines and 3,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepines starting from ophenylenediamine. *Chin J Chem.* **23**(3):589–595. (2005).
- [87] B. Kumar, B. Madhav, K. Reddy, Y. Nageswar. Quinoxaline synthesis in novel tandem one pot protocol. *Tetrahedron Lett.* **42**(22):2862–2865. (2001).
- [88] M. Waring, T. Ben-Hadda, A. Kotchevar, A. Ramdani, R. Touzani, S. Elkadiri, A. Hakkou, M. Bouakka, T. Ellis. 2,3 Bifunctionalized quinoxalines: synthesis, DNA interactions and evaluation of anticancer, anti-tuberculosis and antifungal activity. *Molecules.* **7**(8):641–656. (2002).
- [89] B. Das, K. Venkateswarlu, K. Suneel, A. Majhi. An efficient and convenient protocol for the synthesis of quinoxalines and dihydropyrazines via cyclization-oxidation processes using HClO<sub>4</sub>·SiO<sub>2</sub> as a heterogeneous recyclable catalyst. *Tetrahedron Lett.* **48**(31):5371–5374. (2007).
- [90] Z. Wu, N. Ede. Solid-phase synthesis of quinoxalines on SynPhase™ Lanterns. *Tetrahedron Lett.* **42**(45):8115–8118. (2001).
- [91] S. Singh, V. Saibaba, V. Ravikumar, S. Rudrawar, P. Daga, C. Rao, V. Akhila, P. Hegde, Y. Rao. Synthesis and biological evaluation of 2,3-diarylpyrazines and quinoxalines as selective COX-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem.* **12**:1881–1893. (2004).
- [92] B. Madhav, S. Murthy, V. Reddy, K. Rao, Y. Nageswar. Biomimetic synthesis of quinoxalines in water. *Tetrahedron Lett.* **50**(44):6025–6028. (2009).
- [93] K. Kumar, S. Mudshinge, S. Goyal, M. Gangar, V. Nair.. A catalyst free, one pot approach for the synthesis of quinoxaline derivatives via oxidative cyclisation of 1,2-diamines and phenacyl bromides. *Tetrahedron Lett.* **56**:1266–1271. (2015).
- [94] M. Nagaraj, S. Sathiyamoorthy, M. Boominathan, S. Muthusubramanian, N. Bhuvanesh. An efficient synthetic protocol for quinoxalinones, benzoxazinones, and benzothiazinones from 2-oxo-2-aryl-acetyl bromide precursors. *J Heterocyclic Chem.* **50**:1146–1151. (2013).
- [95] V. Mamedov, V. Polushina, F. Mertsalova, I. Nuretdinov, A. Plyamovaty. Medium effect on the direction of the reaction of 3-chloro-1,3-diphenyl-1,2-propanedione with orthophenylenediamine. *Bull Rus Acad Sci Div Chem Sci.* **40**(7):1472–1474. (1991).
- [96] V. Mamedov, I. Nuretdinov, F. Sibgatullina. Reaction of 3-phenyl-3-chloro-2-oxopropionic acid derivatives with ortho-phenylenediamine. *Bull Rus Acad Sci Div Chem Sci.* **38**(6):1292–1294. (1989).
- [97] D. Saifina, V. Ganieva, V. Mamedov. Darzens reaction in the synthesis of 3-( $\alpha$ -chloroalkyl) quinoxalin-2(1H) ones. *Russ J Org Chem.* **45**(8):1244–1247. (2009).
- [98] S. Kotharkar, D. Shinde. Mercuric iodide (HgI<sub>2</sub>) as an oxidizing agent for the synthesis of quinoxaline. *Bull Korean Chem Soc.* **27**(9):1466–1468. (2006).

- [99] S. Raw, C. Wilfered, R. Taylor. Tandem oxidation processes for the preparation of nitrogen-containing heteroaromatic and heterocyclic compounds. *Org Biomol Chem.* **2**:788–796. (2004).
- [100] W. Song, P. Liu, M. Lei, H. You, X. Chen, H. Chen, L. Ma, L. Hu. FeCl<sub>3</sub> and morpholine as efficient cocatalysts for the one-step synthesis of quinoxalines from  $\alpha$ -hydroxyketones and 1,2-diamines. *Synth Commun.* **42**:236–245. (2012).
- [101] V. Jeena, R. Robinson. An environmentally friendly, cost effective synthesis of quinoxalines: the influence of microwave reaction conditions. *Tetrahedron Lett.* **55**:642–645. (2014).
- [102] C. Cho, S. Oh. A new ruthenium-catalyzed approach for quinoxalines from ophenylenediamines and vicinal-diols. *Tetrahedron Lett.* **47**(32):5633–5636. (2006).
- [103] Q. Zhang, B. Liu, W. Chen, Q. Wu, X. Lin. A green protocol for synthesis of benzo-fused N, S N, O- and N. N-heterocycles in water. *Green Chem.* **10**(9):972–977. (2008).
- [104] M. Heravi, N. Nami, H. Oskooie, R. Hekmatshoar. Microwave-assisted synthesis of quinoxalines, benzoxazines, and benzothiazines under solvent-free conditions. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem.* **180**(8):1873–1878. (2005).
- [105] Y. Chen, K. Li, M. Zhao, Y. Li, B. Chen. Cu(II)-catalyzed synthesis of quinoxalines from ophenylenediamines and nitroolefins. *Tetrahedron Lett.* **54**:1627–1630. (2013).
- [106] O. Attanasi, L. De Crescentini, P. Filippone, F. Mantellini, S. Santeusano. A new convenient liquid- and solid-phase synthesis of quinoxalines from (E)-3-diazenylbut-2-enes. *Helv Chim Acta.* **84**(8):2379–2386. (2001).
- [107] D. Aparicio, O. Attanasi, P. Filippone, R. Ignacio, S. Lillini, F. Mantellini, F. Palacios, J. de Santos. Straightforward access to pyrazines, piperazinones, and quinoxalines by reactions of 1,2-diaza-1,3-butadienes with 1,2-diamines under solution, solvent-free, or solid-phase conditions. *J Org Chem.* **71**(16):5897–5905. (2006).
- [108] A. Shaabani, A. Maleki, H. Mofakham, H. Khavasi. Novel isocyanide-based three-component synthesis of 3,4-dihydroquinoxalin-2-amine derivatives. *J Comb Chem.* **10** (2):323–326. (2008).
- [109] M. Krasavin, V. Parchinsky. Expedient entry into 1,4-dihydroquinoxalines and quinoxalines via a novel variant of isocyanide-based MCR. *Synlett.* **5**:645–649. (2008).
- [110] M. Krasavin, S. Shkavrov, V. Parchinsky, K. Bukhryakov. Imidazo[1,2-a]quinoxalines accessed via two sequential isocyanide-based multicomponent reactions. *J Org Chem.* **74** (6):2627–2629. (2009).
- [111] M. Heravi, B. Baghernejad, H. Oskooie. A novel three-component reaction for the synthesis of N-cyclohexyl-3-aryl-quinoxaline-2-amines. *Tetrahedron Lett.* **50**(7):767–769. (2009).
- [112] J. Li, Y. Liu, C. Li, X. Jia. CAN-catalyzed syntheses of 3,4-dihydroquinoxalin-2-amine derivatives based on isocyanides. *Tetrahedron Lett.* **50**(47):6502–6505. (2009).
- [113] S. Kolla, Y. Lee. EDTA-catalyzed synthesis of 3,4-dihydroquinoxalin-2-amine derivatives by a three-component coupling of one-pot condensation reactions in an aqueous medium. *Tetrahedron.* **66**(46):8938-8944. (2010).
- [114] T. Nixey, P. Tempest, C. Hulme. Two-step solution-phase synthesis of novel quinoxalinonesutilizing a UDC (Ugi/de-Boc/cyclize) strategy. *Tetrahedron Lett.* **43**(9):1637–1639. (2002).
- [115] Y. Cho, K. Kim, C. Cheon. Synthesis of 2-aminoquinoxalines via one-pot cyanide-based sequential reaction under aerobic oxidation conditions. *J Org Chem.* **79**:901–907. (2014).
- [116] V. Nair, R. Dhanya, C. Rajesh, M. Bhadbhade, K. Manoj. Lewis acid-promoted annulation of o quinonediimines by allylstannane: a facile synthesis of quinoxaline derivatives. *Org Lett.* **6** (25):4743–4745. (2004).

- [117] C. Abraham, D. Paull, M. Scerba, J. Grebinsk, T. Lectka. Catalytic, enantioselective bifunctional inverse electron demand hetero-Diels-Alder reactions of ketene enolates and obenzoquinone diimides. *J Am Chem Soc.* **128**(41):13370–13371. (2006).
- [118] J. Li, B. Han, K. Jiang, W. Du, C. Chen. Organocatalytic enantioselective hetero-Diels-Alder reaction of aldehydes and o-benzoquinone diimide: synthesis of optically active hydroquinoxalines. *Bioorg Med Chem Lett.* **19**(14):3952–3954. (2009).
- [119] H. Leutbecher, M. Constantin, S. Mika, J. Conrad, U. Beifuss. A new laccase-catalyzed domino process and its application to the efficient synthesis of 2-aryl-1H-benzimidazoles. *Tetrahedron Lett.* **52**(5):604–607. (2011).
- [120] S. Chauhan, T. Bisht, B. Garg. Anion sensing by phenazine-based urea/thiourea receptors. *Tetrahedron Lett.* **49**(17):6646–6649. (2008).
- [121] M. Kidwai, A. Jain, A. Sharma, R. Kuhad. First time reported enzymatic synthesis of new series of quinoxalines—a green approach. *J Mol Cat B: Enzym.* **74**(3–4):114–121. (2012).
- [122] D. Habibi, D. Nematollahi, S. Meshkinghalam, F. Varmaghani. An unexpected oxidative decarboxylation reaction of 2,3-dihydroxybenzoic acid in the synthesis of new dibenzyltetrahydroquinoxalinediones. *Tetrahedron.* **70**:4361–4366. (2014).
- [123] C. Meyer, V. Zapol'skii, A. Adam, D. Kaufmann. Chemistry of halonitroethenes, 1: first synthesis of functionalized 3-chloroquinoxalin-2(1H)-one 4-oxides. *Synthesis.* **16**:2575–2581. (2008).
- [124] R. Aggarwal, G. Sumran, A. Saini, S. Singh. Hypervalent iodine oxidation of benzil- $\alpha$ -arylimino oximes: an efficient synthesis of 2,3-diphenylquinoxaline-1-oxides. *Tetrahedron Lett.* **47**(28):4969–4971. (2006).
- [125] C. Venkatesh, B. Singh, P. Mahata, H. Ila, H. Junjappa. Heteroannulation of nitroketene N, S-arylaminoacetals with POCl<sub>3</sub>: a novel highly regioselective synthesis of unsymmetrical 2,3-substituted quinoxalines. *Org Lett.* **7**(11):2169–2172. (2005).
- [126] Y. Kobayashi, M. Kuroda, N. Toba, M. Okada, R. Tanaka, T. Kimachi. Highly efficient synthesis of quinoxalinone-N-oxide via tandem nitrosation/aerobic oxidative C-N bond formation. *Org Lett.* **13**(23):6280–6283. (2011).
- [127] S. Tanimori, T. Nishimura, M. Kirihata. Synthesis of novel quinoxaline derivatives and its cytotoxic activities. *Bioorg Med Chem Lett.* **19**(15):4119–4121. (2009).
- [128] X. Luo, E. Chenard, P. Martens, Y. Cheng, M. Tomaszewski. Practical synthesis of quinoxalinones via palladium-catalyzed intramolecular N-arylations. *Org Lett.* **12**(16):3574–3577. (2010).
- [129] S. Luo, J. De Brabander. Ligand-free copper-catalyzed coupling of  $\alpha$ -amino acids with N-Boc-2-iodoanilines for the synthesis of enantiopure 3-substituted dihydroquinoxalinones. *Tetrahedron Lett.* **56**:3179–3182. (2015).
- [130] C. Kalinski, M. Umkehrer, G. Ross, J. Kolb, C. Burdack, W. Hiller. Highly substituted indol-2-ones, quinoxalin-2-ones and benzodiazepin-2,5-diones via a new Ugi(4CR)-Pd assisted N-aryl amidation strategy. *Tetrahedron Lett.* **47**(20):3423–3426. (2006).
- [131] S. Balalaie, M. Bararjanian, S. Hosseinzadeh, F. Rominger, E. Bijanzadeh Wolf. Designing a sequential Ugi/Ullmann type reaction for the synthesis of indolo[1,2-a]quinoxalinones catalyzed by Cu/I-proline. *Tetrahedron.* **67**(38):7294–7300. (2011).
- [132] M. Ghorai, A. Sahoo, S. Kumar. Synthetic route to chiral tetrahydroquinoxalines via ring-opening of activated aziridines. *Org Lett.* **13**(22):5972–5975. (2011).
- [133] Y. Takano, F. Shiga, J. Asano, N. Ando, H. Uchiki, T. Anraku. Synthesis and AMPA receptor antagonistic activity of a novel class of quinoxalinecarboxylic acid with a substituted phenyl group at the C-7 position. *Bioorg Med Chem Lett.* **13**(20):3521–3525. (2003).

- [134] X. Li, D. Wang, J. Wu, W. Xu. Novel approach to 3-methyl-1H-quinoxalin-2-ones. *Synth Commun.* **35**(19):2553–2560. (2005).
- [135] R. Bunce, D. Herron, L. Hale. Dihydrobenzoxazines and tetrahydroquinoxalines by a tandem reduction-reductive amination reaction. *J Heterocyclic Chem.* **40**(6):1031–1039. (2003).
- [136] J. Wallace, B. Söderberg, J. Tamariz, N. Akhmedov, M. Hurley. Palladium-catalyzed synthesis of quinoxaline derivatives. *Tetrahedron.* **64**(41):9675–9684. (2008).
- [137] I. Abramov, A. Smirnov, M. Abramova, S. Ivanovskii, M. Belysheva. Synthesis of N, N'-alkylated tetrahydroquinoxalines by the reaction of 4-bromo-5-nitrophthalonitrile with secondary diamines. *Chem Heterocyclic Compd.* **38**(5):576–580. (2002).
- [138] Z. Wrobel, K. Stachowska, A. Kwast, A. Goscik, M. Krolikiewicz, R. Pawlowski, I. Turska. Efficient synthesis of 1-arylquinoxalin-2(1H)-ones via cyclocondensation of N-aryl-substituted 2-nitrosoanilines with functionalized alkyl acetates. *Helv Chim Acta.* **96**(5):956–968. (2013).
- [139] M. Krolikiewicz, Z. Wrobel. Simple synthesis of quinoxalin-2(1H)-one N-oxides from N-aryl-2-nitrosoanilines and alkylated cyanoacetic esters. *J Heterocyclic Chem.* **51**:123–126. (2014).
- [140] J. Laursen, J. Nielsen. Phenazine natural products: biosynthesis, synthetic analogues, and biological activity. *Chem Rev.* **104**(3):1663–1686. (2004).
- [141] B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, A. Monge. Synthesis and anticancer activity evaluation of new 2-alkylcarbonyl and 2-benzoyl-3-trifluoromethyl-quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives. *Bioorg Med Chem.* **12**(13):3711–3721. (2004).
- [142] A. Marin, L. Lima, B. Solano, E. Vicente, S. Pérez Silanes, S. Maurel, M. Sauvain, I. Aldana, A. Monge, E. Deharo. Antiplasmodial structure-activity relationship of 3-trifluoromethyl-2-arylcarbonylquinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives. *Exp Parasitol.* **118** (1):25–31. (2008).
- [143] E. Vicente, L. Lima, E. Bongard, S. Charnaud, R. Villar, B. Solano, A. Burguete, S. Perez-Silanes, I. Aldana, L. Vivas, A. Monge. Synthesis and structure-activity relationship of 3-phenylquinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives as antimalarial agents. *Eur J Med Chem.* **43** (9):1903–1910. (2008).
- [144] N. Romeiro, G. Aguirre, P. Hernandez, M. Gonzalez, H. Cerecetto, I. Aldana, S. Perez-Silanes, A. Monge, E. Barreiro, L. Lima. Synthesis, trypanocidal activity and docking studies of novel quinoxaline-N-acylhydrazones, designed as cruzain inhibitors candidates. *Bioorg Med Chem.* **17**(2):641–652. (2009).
- [145] A. Jaso, B. Zarranz, I. Aldana, A. Monge. Synthesis of new quinoxaline-2-carboxylate 1,4-dioxide derivatives as anti-Myco bacterium tuberculosis agents. *J Med Chem.* **48**(6):2019–2025. (2005).
- [146] K. Amin, M. Ismail, E. Noaman, D. Soliman, Y. Ammar. New quinoxaline 1,4-di-N-oxides. Part 1: Hypoxia-selective cytotoxins and anticancer agents derived from quinoxaline 1,4-di-N-oxides. *Bioorg Med Chem.* **14**:6917–6923. (2006).
- [147] A. Carta, G. Paglietti, M. Rahbar Nikookar, P. Sanna, L. Sechi, S. Zanetti. Novel substituted quinoxaline 1,4-dioxides with in vitro antimycobacterial and anticandida activity. *Eur J Med Chem.* **37**(5):355–366. (2002).
- [148] A. Carta, M. Loriga, G. Paglietti, A. Mattana, P. Fiori, P. Mollicotti, L. Sechi, S. Zanetti. Synthesis, anti-mycobacterial, anti-trichomonas and anti-candida in vitro activities of 2-substituted-6,7-difluoro-3-methylquinoxaline 1,4-dioxides. *Eur J Med Chem.* **39**(2):195–203. (2004).
- [149] M. Haddadin, M. El-Khatib, T. Shoker, C. Beavers, M. Olmstead, J. Fettigner, K. Farber, M. Kurth. Quinoxalino[2,3-c]cinnolines and their 5-N-oxide: alkoxylation of methyl-substituted quinoxalino[2,3-c]cinnolines to acetals and orthoesters. *J Org Chem.* **76** (20):8421–8427. (2011).
- [150] S. Dahbi, E. Methnani, P. Bisseret. First synthesis of 2-phosphonylated quinoxaline 1,4-dioxides: an extension to the Beirut reaction. *Tetrahedron Lett.* **51**(42):5516–5520. (2010).

- [151] G. Reddy, P. Prasunamba, P. Reddy. Benzimidazoles to quinoxalines-a novel thermal rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **37**(19):3355–3358. (1996).
- [152] C. Rees. Synthesis of perhydro-2(1H)-quinoxalinones and perhydropyrrolo[1,2-a] quinoxalin-4(5H)-one derivatives. *J Heterocycl Chem.* **24**(5):1297–1300. (1987).
- [153] A. Despinoy, D. Lloyd, H. McNab, D. Reed. Flash vacuum pyrolysis of 1,5-benzodiazepines. *Tetrahedron.* **54**(33):9667–9676. (1998).
- [154] T. Miyadera, Y. Kavano, T. Hata, C. Tamura, R. Tachikawa. Reactions of chlordiazepoxide and diazepam N-oxide with dimethyl acetylenedicarboxylate with rearrangement to quinoxaline derivatives and X Ray analysis of a resultant tetracyclic compound. *Chem Pharm Bull.* **25**(12):3247–3254. (1977).
- [155] S. Antoniotti, E. Duñach. Direct and catalytic synthesis of quinoxaline derivatives from epoxides and ene-1,2-diamines. *Tetrahedron Lett.* **43**(22):3971–3973. (2002).
- [156] E. Taylor, C. Maryanoff, J. Skotnicki. Heterocyclization with cyano and sulfonyl epoxides. Preparation of quinoxalines and tetrahydroquinoxalines. *J Org Chem.* **45**(12):2512–2515. (1980).
- [157] K. Woydowski, B. Ziemer, J. Liebscher. Optically active  $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ - (tetrahydroquinoxalin-3-on-2-yl)esters by ring transformation of (R,R)-diethyl oxirane-2,3-dicarboxylate. *Tetrahedron: Asymm.* **9**(7):1231–1237. (1998).
- [158] M. Pinho, C. Lopes, A. Rocha Consalves, A. Beja, J. Paixão, M. Silva, L. Alte da Veiga. Reactivity of 2-halo-2H-azirines. 1. Reactions with nucleophiles. *J Org Chem.* **67**(1):66–71. (2002).
- [159] R. Adlington, J. Baldwin, D. Catterick, G. Pritchard. The efficient, enantioselective synthesis of quinoxaline, pyrazine and 1,2,4-triazine substituted  $\alpha$ -amino acids from vicinal tricarbonyls. *J Chem Soc, Perkin Trans.* **1**(7):668–679. (2001).
- [160] A. Amer, M. Ventura, H. Zimmer. Substituted  $\gamma$ -lactones. XXX. Reactions of  $\alpha$ -keto- $\beta$ - substituted- $\gamma$ -butyrolactones with diamines. *J Heterocyclic Chem.* **20**(2):359–364. (1983).
- [161] I. Koca, I. Yildirim. Synthesis and spectroscopic characterization of pyrrole-2,3-diones and their following reactions with 1,2-aromatic diamines. *Org Commun.* **5**(3):135–142. (2012).
- [162] L. Marbella, B. Serli-Mitasev, P. Basu. Development of a fluorescent Pb<sup>2+</sup> sensor. *Angew Chem Int Ed.* **48**(22):3996–3998. (2009).
- [163] N. Vinot, C. Bellec, P. Maitte. Propriétés de la benzopyranno[1][2,3-b]quinoxalinone-12. *J Heterocycl Chem.* **20**(6):1645–1650. (1983).
- [164] B. Raju, K. Prasad, G. Saidachary, B. Sridhar. A novel approach for C–C, C–N, and C–O bond formation reactions: a facile synthesis of benzophenazine, quinoxaline, and phenoxazine derivatives via ring opening of benzoxepines. *Org Lett.* **16**(2):420–423. (2014).
- [165] V. Mamedov, I. Nurkhametova, S. Kotovskaya, A. Gubaidullin, Y. Levin, I. Litvinov, V. Charushin. Fused polycyclic nitrogen-containing heterocycles 11. 4-Hydroxy-3,5-diphenyl-2 phenyliminothiazolidines as new key compounds in the synthesis of thiazolo[3,4-a]quinoxaline derivatives. *Russ Chem Bull, Int Ed.* **53**(11):2568–2576. (2004).
- [166] V. Mamedov, I. Nurkhametova, A. Gubaidullin, I. Litvinov, S. Tsuboi. Condensation of 4-hydroxy-2-thiazolines with 1,2-phenylenediamine as a novel effective route to thiazolo [3,4-a]quinoxalines. *Heterocycles.* **63**(8):1783–1792. (2004).
- [167] F. King, J. Clark-Lewis. The constitution of products formed from o-phenylenediamines and alloxan in neutral solution. Part II. Rudy and Cramer's "bis-barbiturylidene ether". *J Chem Soc.* 172–177. (1953).
- [168] H. Xu, L. Fan. Synthesis and antifungal activities of novel 5,6-dihydro-indolo[1,2-a] quinoxaline derivatives. *Eur J Med Chem.* **46**(5):1919–1925. (2011).
- [169] J. Jaung, M. Matsuoka, K. Fukunishi. Syntheses and spectral properties of new dicyanopyrazine-related heterocycles from diaminomaleonitrile. *J Chem Res. S* **6**:284–285. (1998).

- [170] A. Guirado, A. Cerezo, M. Ramírez de Arellano. One-pot synthesis of 1,4-dichlorophenazines. *Tetrahedron*. **53**(17):6183–6194. (1997).
- [171] M. Moemeni, H. Arvinnezhad, S. Samadi, M. Tajbakhsh, K. Jadidi, H. Reza Khavasi. An efficient multicomponent and stereoselective synthesis of new spiro[indeno[1,2-b] quinoxaline-11,2'-pyrrolidine] derivatives. *J Heterocycl Chem*. **49**(1):190–194. (2012).
- [172] A. Huang, F. Liu, C. Zhan, Y. Liu, C. Ma. One-pot synthesis of pyrrolo[1,2-a]quinoxalines. *Org Biomol Chem*. **9**:7351–7357. (2011).
- [173] M. Sunil, S. Cai, E. Weber, J. Keana. Regiospecific Oxidative Nitration of 3,4-Dihydro-6,7-disubstituted Quinoxalin-2(1H)-one Gives 1,4-Dihydro-5-nitro-6,7-disubstituted Quinoxaline-2,3-diones, potent Antagonists at the NMDA Glycine Site. *J. Org. Chem*. **60**: 5838-5842. (1995).
- [174] S. Noorulla, N. Sreenivasulu, A. Khan, Sayeed. An Antibacterial Activity Of Novel Substituted Quinoxaline Heterocycles. *An International Journal of Advances In Pharmaceutical Sciences*. **2**. (2-3):229-238. (2011).
- [175] Makhloufi abdesselam. Synthèse et caractérisation de nouveaux dérivés de la 2-hydroxyquinoxaline et évaluation biologique. *Université de SETIF 1*. (2013).
- [176] J. Harmer, R. Holliday. On the Reduction of Quinoxaline, *J.Org.Chem*. **28**: 2488. (1963).
- [177] V. Koppaka, J. Dennis. Reaction of sodium borohydride with heteroaromatic nitro compounds. *J. Hillis Miller Health Center*. **10**: 213-215. (1973).
- [178] R. De Selms, R. Creaves, W. Schleigh. The preparations of some substituted quinoxalines and 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalines. *Notes*. **11**: 595-597. (1974).
- [179] D. C. Morrison, A. Furst. Quinoxaline-2-Thiols. *Notes A department for short papers of immediate interest*. **21**: 470-471. (1955).
- [180] M. Badr, G. El-Naggar, H. El-Sherief, A. El-Sayed, M. Aly. Reaction of quinoxaline derivatives with nucleophilic reagents. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **56**. 326-330. (1983).
- [181] Hanane BENZEID. Synthèse de nouvelles quinoxalines et évaluation de leurs propriétés antitumorales et fluorescentes. *UNIVERSITÉ MOHAMMED V- AGDAL*. (2010).
- [182] Y. Blache, A. Gueiffier, A. elhakmaoui, H. Viols, J. Chapat. Synthesis and Reactivity of pyrrolo[1,2-a]quinoxalines. *J.Heterocyclic Chem*. **32** : 1317-1324. (1995).
- [183] T. Kappe, Y. Linnau, W. Stadlbauer. Synthesen kondensierter „Hydroxy-aza- und -oxa-chinolizinone". *Monatshefte fur Chemie*. **108** : 103-111. (1977).
- [184] R.D. Chambers, M. Parsons, G. Sandford, C. J. Skinner, M.J. Atherton, J. S. Moilliet. Elemental fluorine. Part 10.1 Selective fluorination of pyridine, quinoline and quinoxaline derivatives with fluorine-iodine mixtures. *J. Chem. Soc., Perkin Trans*. **1**: 803–810. (1999).
- [185] H. Hara, H.C. van der Plas. on the amination of azaheterocycles. A new procedure for the introduction of an amino group (1). *J. Heterocyclic Chem*. **19**: 1285-1287. (1982).
- [186] R. Nasielski-Hinkens, M. Benedek-Vamos, D. Maetens. Synthesis of 9-substituted -1,4,5,8-tetraazaphenanthrenes, *J. Heterocyclic Chem*. **17**.(873): 873-876. (1980).
- [187] A. Thellend, P. Battioni, W. Sanderson, D. Mansuy, oxidation of N-heterocycles by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> catalyzed by a Mn-porphyrin: an easy access to N-oxides under mild conditions. *synthesis*.1387-1388. (1997).
- [188] R. Bernardi, B. Novo, G. Resnati. Reactivity of perfluoro-( cis-2,3-dialkyloxaziridines) with heteroaromatic nitrogen compounds. *J. Chem. SOC.Perkin Trans*. **1**:2517-2521. (1996).
- [189] K. makino, G. Sakata, K. Morimoto. A facile synthesis of novel tricyclic compounds, tetrazoloquinoxalines and 1,2,4-triazoloquinoxalines, *Heterocycles*. **23**.(8): 2025-2034. (1985).

- [190] H.W. Yoo, M.E. Suh, S.W. Park. Synthesis and Cytotoxicity of 2-Methyl-4,9-dihydro-1-substituted-1H-imidazo[4,5-g]quinoxaline-4,9-diones and 2,3-Disubstituted-5,10-pyrazino[2,3-g]quinoxalinediones. *J. Med. Chem.* **41**. (24): 4716-4722. (1998).
- [191] V. V. Titov, L. F. Kozhokina, reaction of 2,2',3,3'-tetrachloro-6,6'-diquinoxalyl with nucleophilic reagents. *UDC 547.863'796.1*: 337-339.
- [192] A. Bhat, H.M. Chang, L. J. Wallace, D. M. Weinstein, G. Shams, C. C. Garris, R. A. Hill. 1,4-Dihydro-2,3-quinoxalinediones as Potential Flavin Metabolites and Excitatory Amino Acid Receptor Ligands. Part 1: Synthesis and Pharmacological Evaluation of the Benzylic Oxidation Series of 1,4-Dihydro-6,7-dimethyl-2,3-quinoxalinedione. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **6**: 271-282. (1998).
- [193] P.G. Baraldi, R. Budriesi, B. Cacciari, A. Chiarini, L. Garuti, G. Giovanninetti, Leon, M. Roberti. synthesis and calcium antagonist activity of dialkyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(nitrogenous heteroaryl)-3,5-pyridine dicarboxylates. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **57**: 169-178. (1991).
- [194] G. Horn, W. Schulze, D. Tresselt. Polarographische untersuchungen an chinoxalin-N-oxiden. *J.f.prakt.Chemie.* **327**. (1): 156-160. (1985).
- [195] Z.L. Zhou, E. Webert, J. F. W. Keanat. Acetoxylation of 6,7-dialkoxy-substituted 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-diones (QXs) using fuming nitric acid in acetic acid: a facile synthesis of 5-acetoxy-6,7-dialkoxy. *Tetrahedron letters*, **36**. (42) : 7583-7586. (1995).
- [196] N. Vinot, P. Maitte. Synthèse de la benzopyrano[1][2,3-b]quinoxalinone-12. *J. heterocyclic Chem.* **19** : 349-352. (1982).
- [197] A. Schulz, W. Kaim. Elektrochemische und spektroskopische Charakterisierung von N,N'-Dialkylchinoxalinium-Redoxsystemen. *Chem. Ber.* **124**: 129-139. (1991).
- [198] V. A. Mamedov, A. A. Kalinin, E. A. Gorbunova, I. Bauer, W. D. Habicher. Fused Polycyclic Nitrogen-Containing Heterocycles: IX.\* Oxidative Fusion of Imidazole Ring to 3-Benzoylquinoxalin-2-ones. *Russian Journal of Organic Chemistry*. **40**. (7): 1041-1046. (2004).
- [199] V. El'chishcheva, Y. V. Shklyayev, Z. A. Vnutskikh, Y. S. Chekryshkin, T. F. Odegova. synthesis and antimicrobial activity of quaternized heterocyclic systems based on  $\alpha$ -pyridoin and 2,2'-pyridyl. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. **46**. (6): 346-350. (2012).
- [200] T. Higashino, M. Takemoto, K.I. Tanji, C. Iijima, E. Hayashi. Quinoxalines XXII. Aryl Migration of 2-aryloxyquinoxalines to 2-arylquinoxalines. *Chem. Pharm. Bull.* **33**. (10): 4193-4201. (1985).
- [201] T. Kauffmann, M. Ghanem, R. Otter. Ringverknüpfende Synthese von Thienyl- und Benzo[b]thienylchinoxalinen. *Chem. Ber.* **115**: 459-466. (1982).
- [202] K. Daasbjerg, J.N. Hansen, H. Lund. On the coupling radicals with sterically hindered alkyl halides. *Acta Chemica Scandinavica*, **44**: 711-714. (1990).

## **Chapitre 2 :**

### **Synthèse et réactivité des dérivés de la 6-chloro- et 6-nitro- quinoxaline-2,3dione**

## I. Introduction

Vu l'importance que présente les systèmes hétérocycliques contenant le motif quinoxaline, et dans le but de synthétiser de nouveaux produits renfermant le motif quinoxalinique, nous avons divisé ce chapitre en deux parties, la première est consacrée à un rappel bibliographique sur les principales méthodes de préparation des quinoxaline-2,3-dione dans le but de choisir la meilleure méthode pour synthétiser les molécules envisagées. La deuxième partie est consacrée à la synthèse des nouvelles quinoxalines-2,3-dione par l'adaptation de la réaction d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase.

## II. Synthèse de la 6-chloro- et 6-Nitro-quinoxaline-2,3dione

Le 1-benzyl-4méthyl-2,3(1H,4H)-quinoxalinedione a été préparé à partir d'aniline, par oxydation catalytique à l'air d'un intermédiaire dérivé de la quinoxaline-2(1H)-one (schéma 127).<sup>[1]</sup>

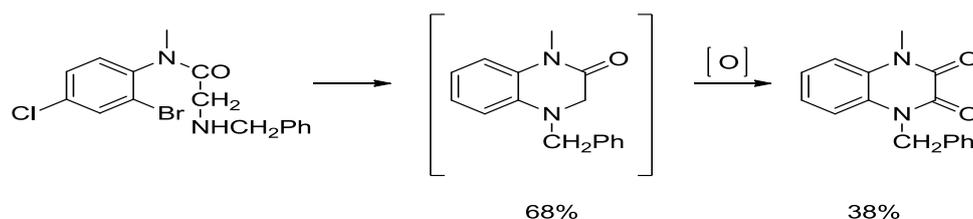


Schéma 127 : Préparation des quinoxaline-2,3-dione à partir des dérivés d'aniline.

Des quinoxalines-2,3-dione ont été préparés à partir des dérivés de l'*o*-nitroaniline, dans des conditions basiques, avec des rendements allant de 19% jusqu'au 44% (schéma 128).<sup>[2-5]</sup>

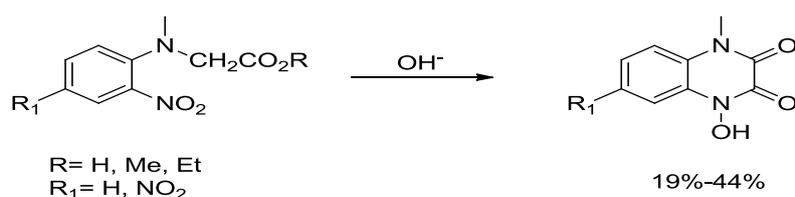


Schéma 128 : Synthèse des quinoxaline-2,3-dione à partir de l'*o*-nitroaniline.

Une réaction catalytique utilisant le palladium, a donné la 1-hydroxy-4-propyl-2,3(1H,4H)-quinoxalinedione, à partir d'un dérivé de l'*o*-nitroaniline, avec un bon rendement de 84,6% (schéma 129).<sup>[6]</sup>

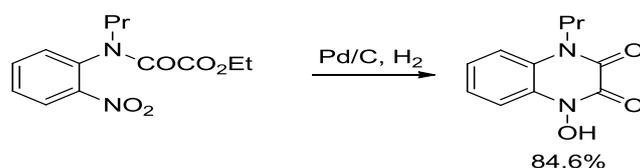
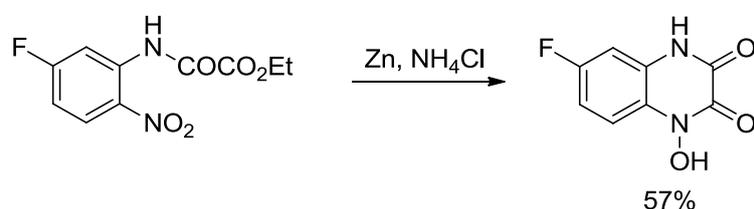


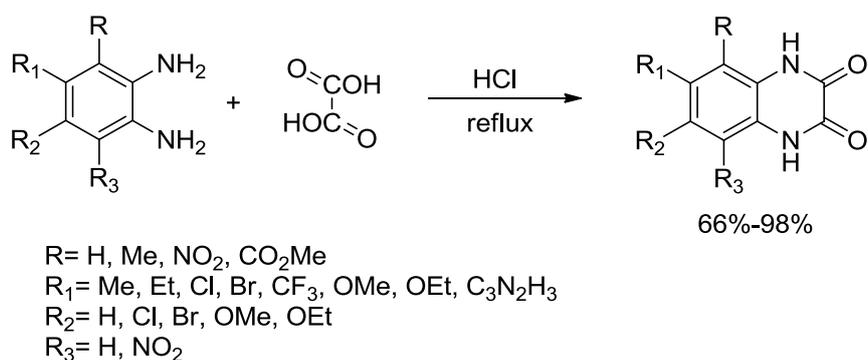
Schéma 129 : Synthèse des quinoxaline-2,3-dione à l'aide d'une réaction catalysée par le palladium.

De même, un dérivé de l'*o*-nitroaniline a donné la 6-fluoro-1-hydroxy-2,3(1H,4H)-quinoxalinedine, en présence du Zinc avec un rendement de 57%, et l'isomère 4-hydroxy a été obtenu avec un rendement encore meilleur de 74% en utilisant une hydrogénation sur fer (schéma 130).<sup>[7]</sup>



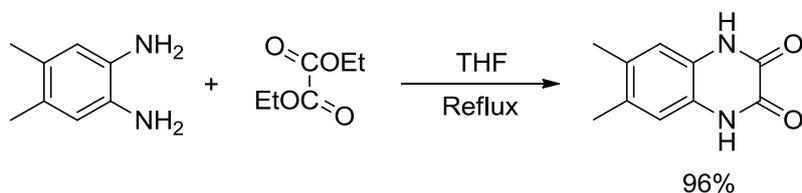
**Schéma 130** : Préparation des quinoxaline-2,3-dione à partir d'un dérivé de l'*o*-nitroaniline.

De même, Des quinoxalines-2,3(1H,4H)-diones ont été synthétisé à partir de l'acide oxalique dihydrate, par réaction dans l'acide chlorhydrique dilué avec de bon rendements allant de 66% jusqu'au 98% (schéma 131).<sup>[8-14]</sup>



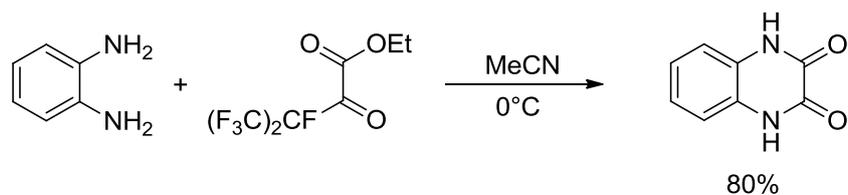
**Schéma 131** : Développement des quinoxaline-2,3-dione à partir d'acide oxalique.

La 4,5-diméthyl-*o*-phénylènediamine et l'oxalate de diéthyle, dans un reflux de THF pendant 3 jours, ont donné la 6,7-diméthyl-2,3(1H,4H)-quinoxalinedione avec un excellent rendement de 96% (schéma 132).<sup>[15]</sup>



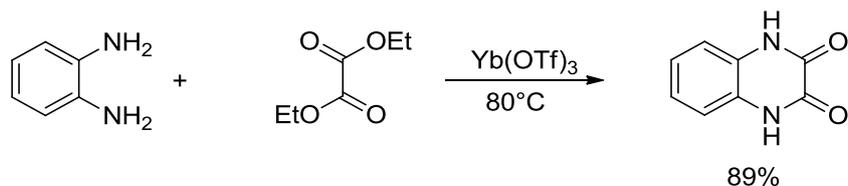
**Schéma 132** : Préparation des quinoxaline-2,3-dione à partir d'oxalate de diéthyle.

L'*o*-phénylènediamine et un dérivé de formiate d'éthyle dans l'acétonitrile à 0°C, ont donné la 2,3(1H,4H)-quinoxalinedione avec un rendement de 80% (schéma 133).<sup>[16]</sup>



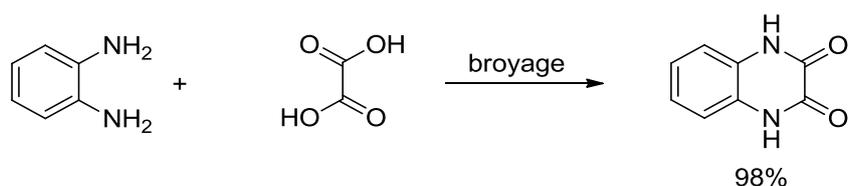
**Schéma 133** : Formation des quinoline-2,3-dione à partir de formiate d'éthyle.

La réaction de la 1,2-phénylènediamine avec l'oxalate de diéthyle, en présence de triflate d'ytterbium a donné la quinoline-2,3-dione avec un rendement de 89% (schéma 134).<sup>[17]</sup>



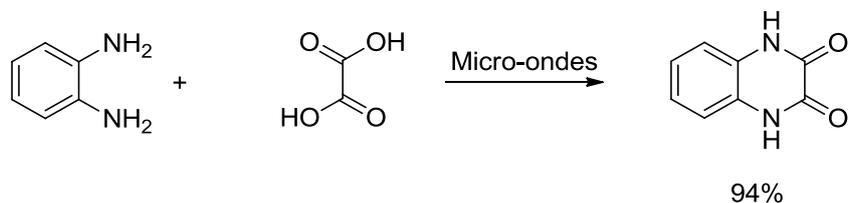
**Schéma 134** : Synthèse de la quinoline-2,3-dione à partir de l'oxalate de diéthyle.

Une méthode sans solvant a été utilisée, pour synthétiser la quinoline-2,3-dione à partir d'acide oxalique et l'*o*-phénylènediamine (schéma 135).<sup>[18]</sup>



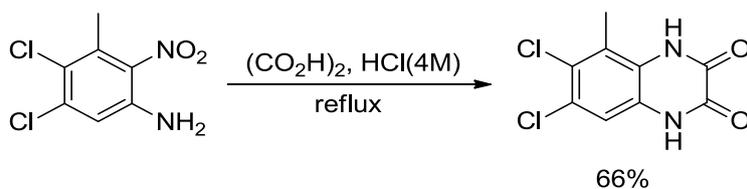
**Schéma 135** : Synthèse de la quinoline-2,3-dione avec une méthode sans solvant.

L'utilisation de techniques à micro-ondes combinées à des conditions sans solvant, a permis le développement de la quinoline-2,3-dione après 2-3minutes (schéma 136).<sup>[19]</sup>



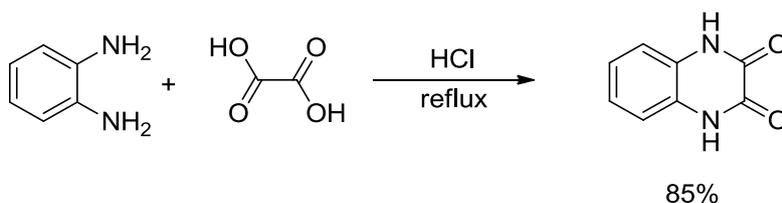
**Schéma 136** : Préparation de la quinoline-2,3-dione sous micro-ondes.

Un dérivé du 2-nitroaniline a conduit, à une quinoline-2,3-dione en présence d'acide oxalique au reflux de l'acide chlorhydrique 4M (schéma 137).<sup>[20]</sup>



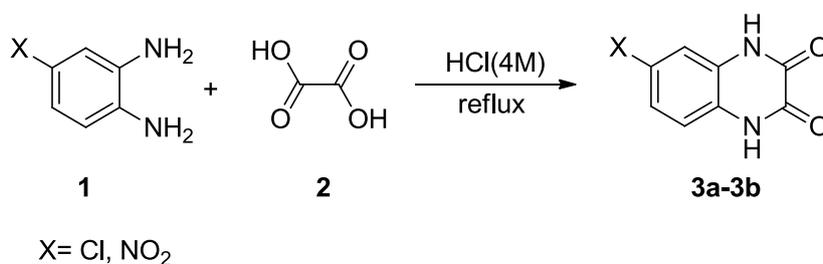
**Schéma 137** : Synthèse de la quinoxaline-2,3-dione à partir d'un dérivé du nitroaniline.

La quinoxaline-2,3-dione a été synthétisée par Tanaka et al, <sup>[21]</sup> à partir d'*o*-phénylènediamine et l'acide oxalique au reflux de l'acide chlorhydrique (schéma 138).



**Schéma 138** : Préparation de la quinoxaline-2,3-dione dans un reflux d'acide.

Après l'étude bibliographique effectuée, nous avons opté pour l'utilisation de la méthode de Tanaka et al, <sup>[21]</sup> pour synthétiser la 6-chloroquinoxalines-2,3-dione (**3a**) et la 6-nitroquinoxaline-2,3-dione (**3b**), à partir d'*o*-phénylènediamine (**1**) substitué et l'acide oxalique (**2**) dans un reflux d'acide chlorhydrique 4M, pendant 4H. Cette réaction conduit aux produits visés avec de très bons rendements (schéma 139).



**Schéma 139** : Synthèse des nouveaux dérivés des quinoxaline-2,3-diones.

**Tableau 1** : Propriétés physico-chimiques des dérivés des quinoxaline-2,3-diones.

Produit	X	Point de fusion (°C)	Rendement (%)
<b>3a</b>	Cl	>300	94
<b>3b</b>	NO <sub>2</sub>	>300	90

❖ Caractérisation spectrale de la 6-chloroquinoxalines-2,3-dione (**3a**)

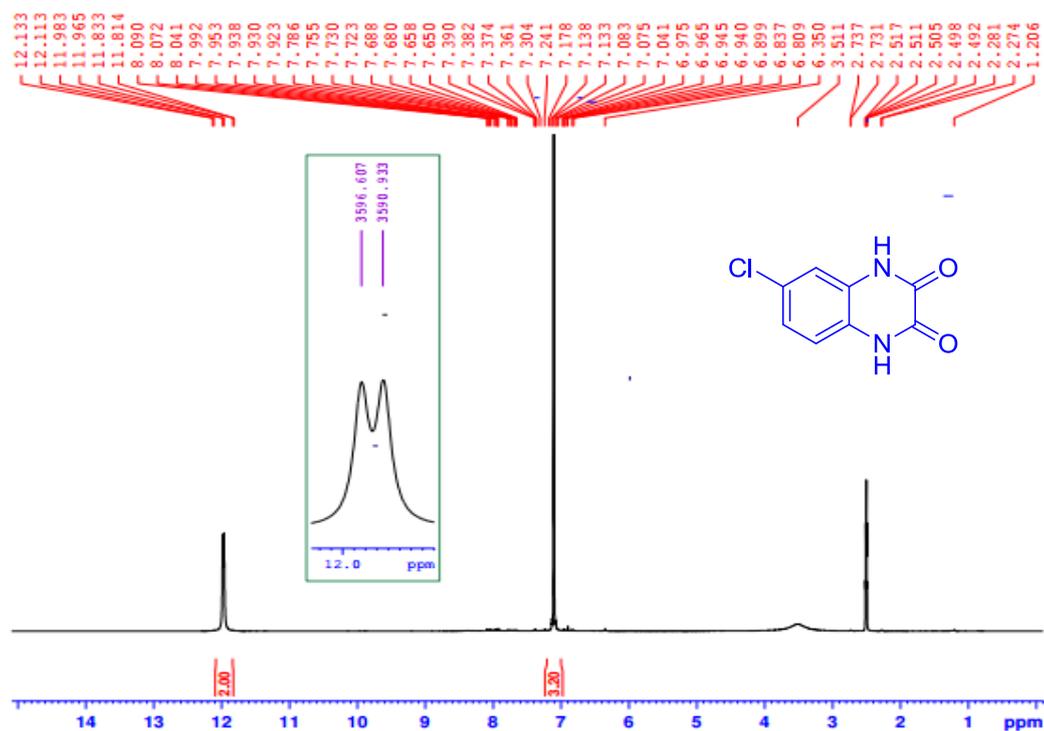


Figure 21 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **3a** (DMSO-d<sub>6</sub>).

Le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **3a** (figure 21) présente un signal attribué aux trois protons du cycle quinoxaline à 7.14ppm, un signal à 12 ppm pour les deux protons (NH des deux lactames).

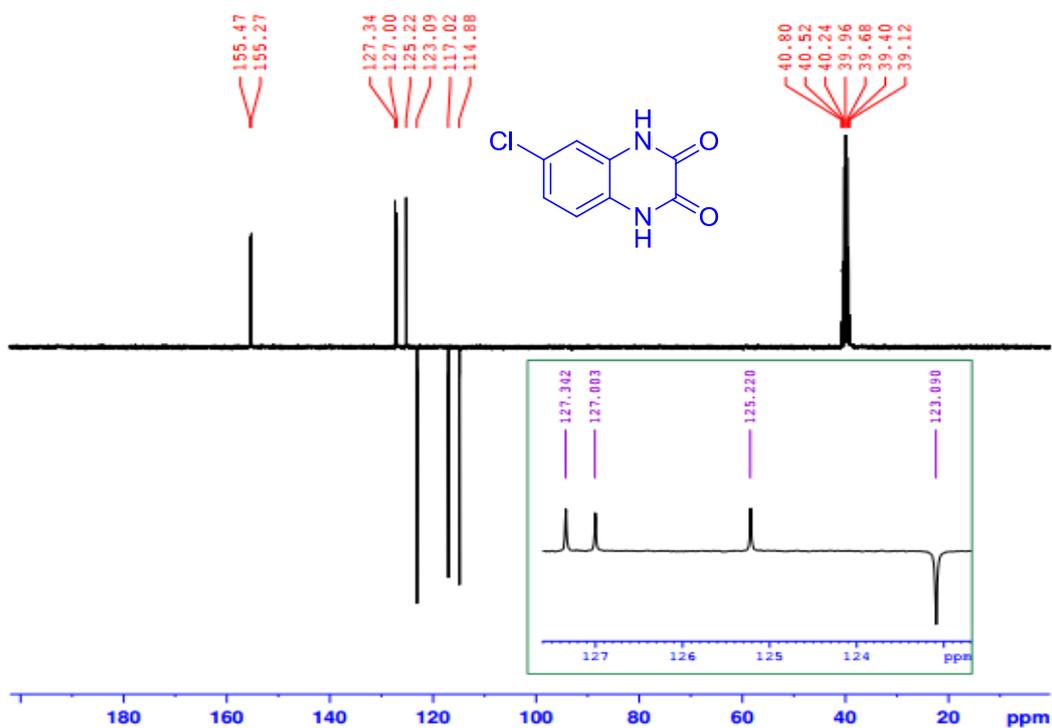


Figure 22 : Spectre RMN <sup>13</sup>C du composé **3a** (DMSO-d<sub>6</sub>).

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **3a** (figure 22) révèle deux signaux à 155,25 et 155,47 ppm des deux groupements carbonyles, trois signaux relatifs aux carbones aromatiques tertiaires entre 114,88-123,09 ppm, trois signaux des carbones aromatiques quaternaires entre 125,22-127,34 ppm.

❖ Caractérisation spectrale de la 6-Nitroquinoxalines-2,3-dione (**3b**)

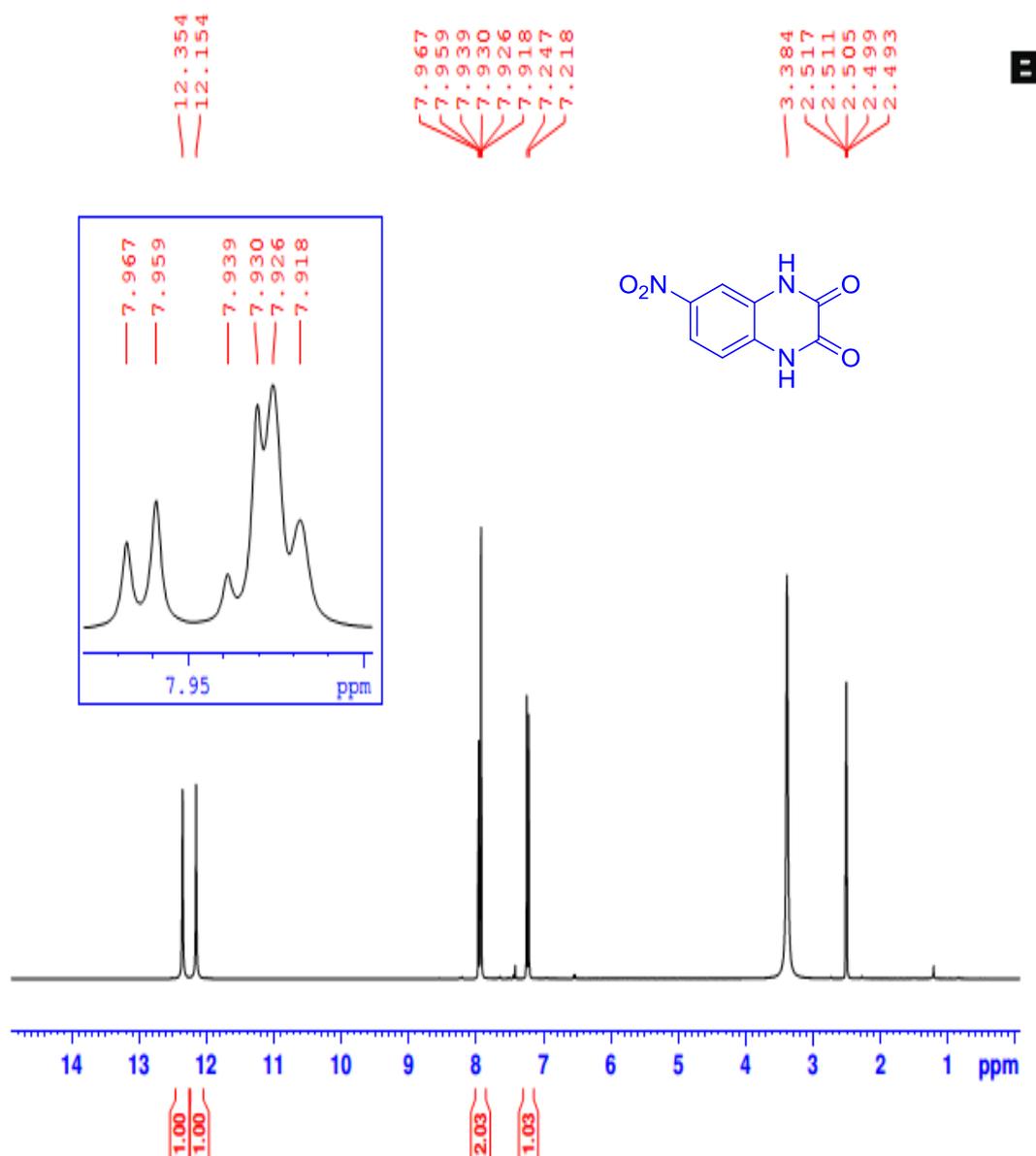


Figure 23 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **3b** ( $\text{DMSO-d}_6$ ).

Sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **3b** (figure 23) on observe la présence de deux signaux vers 12,15 ppm et 12,35 ppm correspondants aux deux protons des deux lactames, les signaux des protons aromatiques de la quinoxaline apparaissent entre 7,22-7,93 ppm.

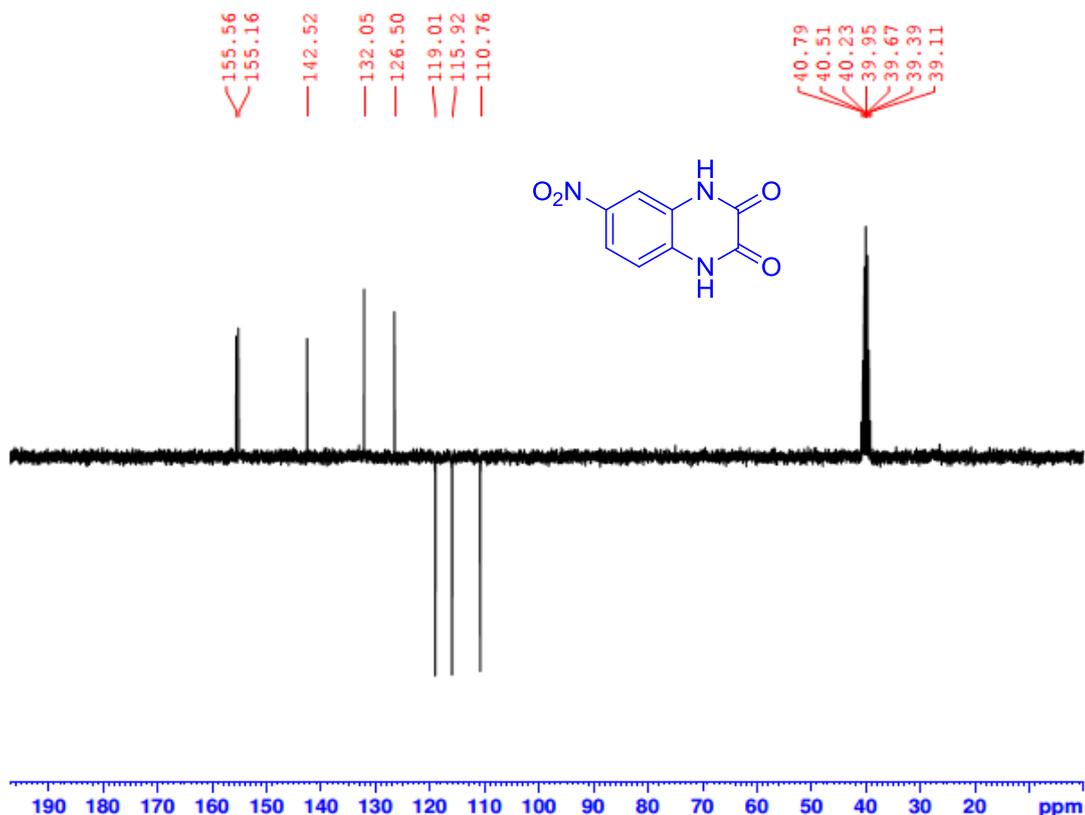


Figure 24 : Spectre RMN <sup>13</sup>C du composé **3b** (DMSO-d<sub>6</sub>).

Le spectre RMN <sup>13</sup>C du composé **3b** (figure 24) montre deux signaux à 155,16 et 155,56 ppm des deux groupements carbonyles, trois signaux des carbones quaternaires entre 126,50-142,52 ppm, trois signaux relatifs aux carbones aromatiques tertiaires entre 110,76-119,01 ppm.

### III. Alkylations de la 6-chloro- et 6-Nitro-quinoxaline-2,3-dione

La catalyse est réputée comme une technique efficace et pratique en synthèse organique, la catalyse par transfert de phase (CPT) est un type particulier de catalyse hétérogène.

Les réactions d'alkylations sont susceptibles d'être réalisées sous les conditions de CPT, de notre part nous avons effectué l'alkylation de la 6-chloroquinoxaline-2,3-dione **3a** et la 6-nitroquinoxaline-2,3-dione **3b** sous les conditions citées précédemment.

Ces réactions ont été réalisées en faisant réagir les quinoxalines **3a-3b** avec des agents alkylants dans le N,N-Diméthylformamide (DMF) pendant 12h en utilisant le bromure de tétra-n-butylammonium (BTBA) comme catalyseur et le carbonate de potassium (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) comme base, conduisant à l'alkylation des deux azotes au même temps de manière à obtenir des produits dialkylés avec de bons rendements (schéma 140).

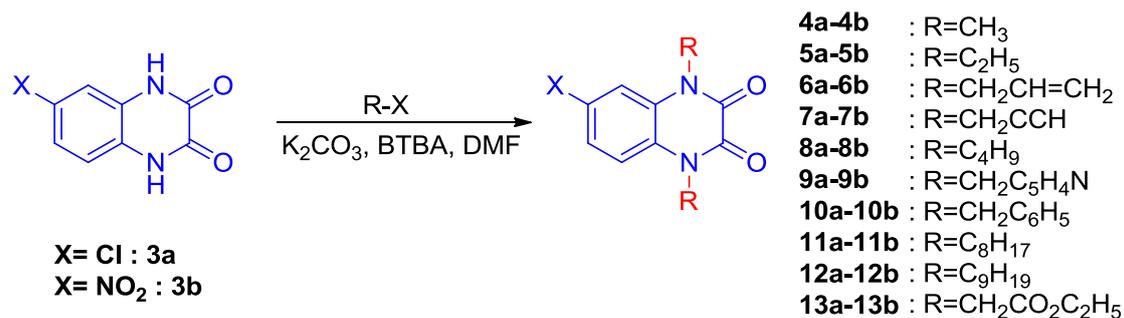


Schéma 140 : Synthèse des nouvelles structures dérivantes des quinoxaline-2,3-diones.

Les composés synthétisés ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C), et confirmés par diffraction des Rayons X.

### III. 1. Action d'iodométhane

L'alkylation par l'iodométhane a donné les composés **4a-4b**.

#### ❖ Caractérisation spectrale du composé **4a**

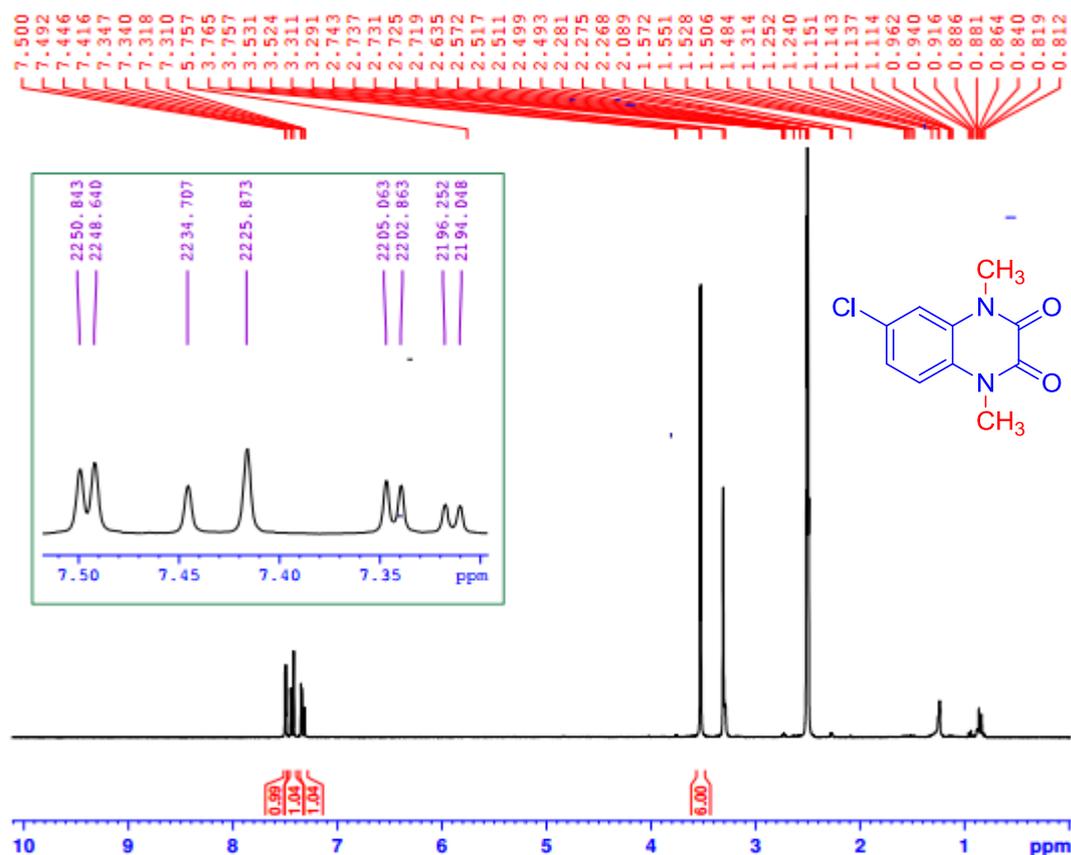
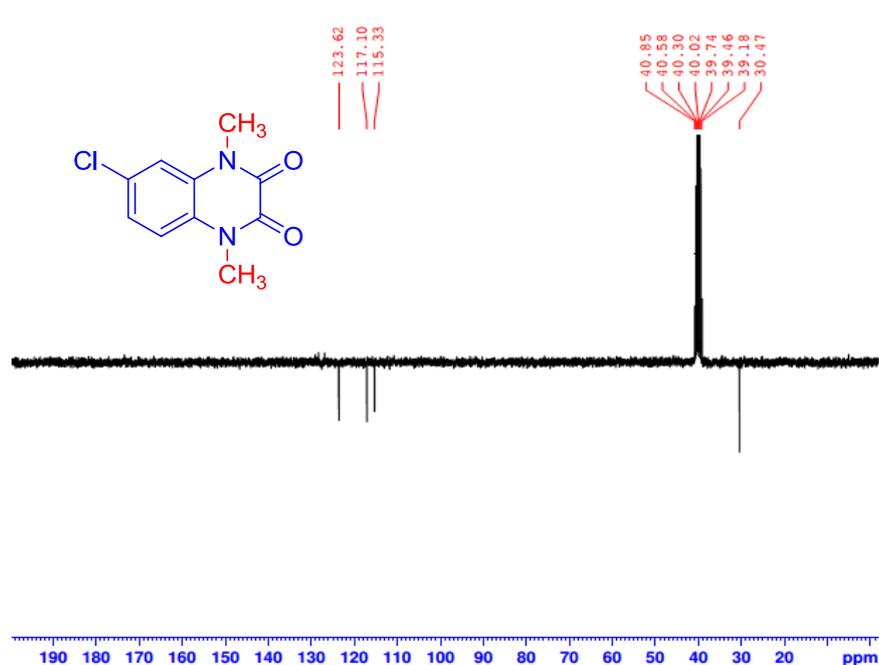


Figure 25 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **4a** (DMSO-d<sub>6</sub>).

Le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **4a** (figure 25) présente un signal vers 3,52 ppm attribuable aux deux groupements méthyles liés au noyau quinoxaline, les protons aromatiques apparaissent entre 7,31-7,50 ppm.



**Figure 26** : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **4a** (DMSO- $d_6$ ).

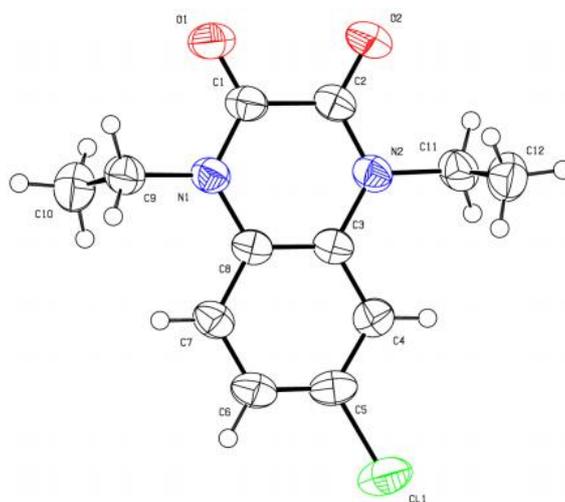
L'analyse du spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **4a** (figure 26) montre l'existence d'un signal à 30,47 ppm correspondant au deux groupements méthyles, les carbones aromatiques apparaissent dans la zone 115,33-123,63 ppm.

### III. 2. Action d'iodoéthane

L'alkylation par l'iodoéthane a donné les composés **5a-5b**.

#### ❖ Étude cristallographique du composé **5a**

Un échantillon jaune en forme de plaque de  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ , avec des dimensions de 0,22x0,18x0,12 mm, a été exploité pour l'analyse cristallographique par rayons X (figure 27).

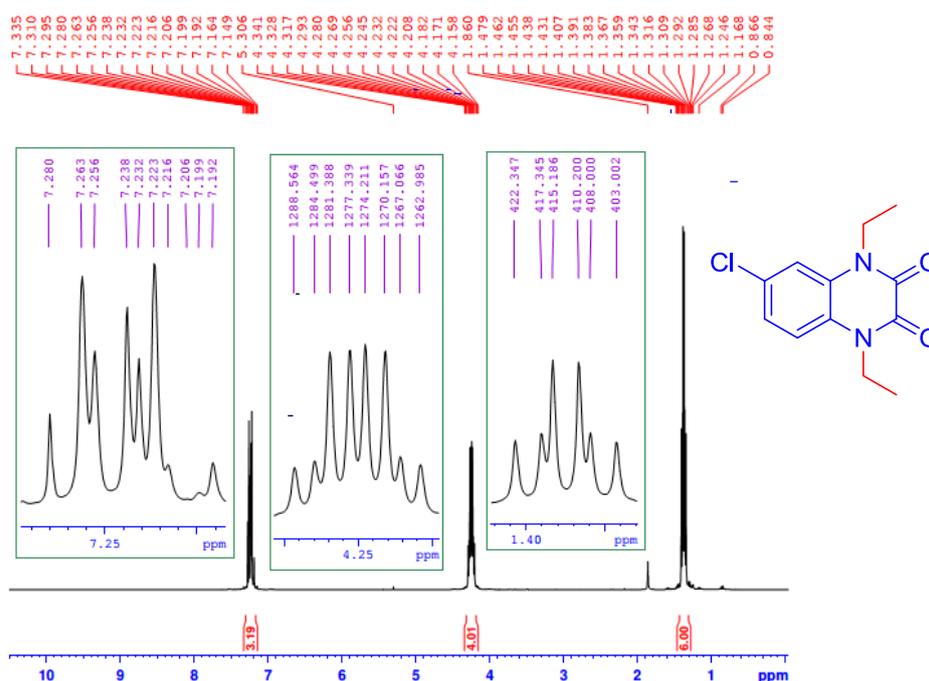


**Figure 27** : ORTEP du composé **5a**.

**Tableau 2** : Données cristallographiques de du composé **5a**.

Formule chimique	$C_{12}H_{13}ClN_2O_2$	
Masse moléculaire	252.69 g/mol	
Température	293 K	
Longueur d'onde	1.54184 Å	
Taille de cristal	0.220 x 0.180 x 0.120 mm	
Nature de cristal	Plaque jaune	
Système de cristal	Monoclinique	
Groupe spatial	I 2 / a	
Dimensions	a = 14.6454 (8) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 12.0415 (5) Å	$\beta = 115.621(7)^\circ$
	c = 15.1149 (9) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	2403.5 (3) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Densité (calculée)	1.392 g/cm <sup>3</sup>	
Coefficient d'absorption	2.756 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1056	

❖ **Caractérisation spectrale du composé 5a**



**Figure 28** : Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **5a** (CDCl<sub>3</sub>).

Le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **5a** (figure 28) affiche deux triplets à 1,38 ppm et deux quadruplets à 4,27 ppm correspondants au deux groupements éthyles liés au noyau quinoxalines (NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

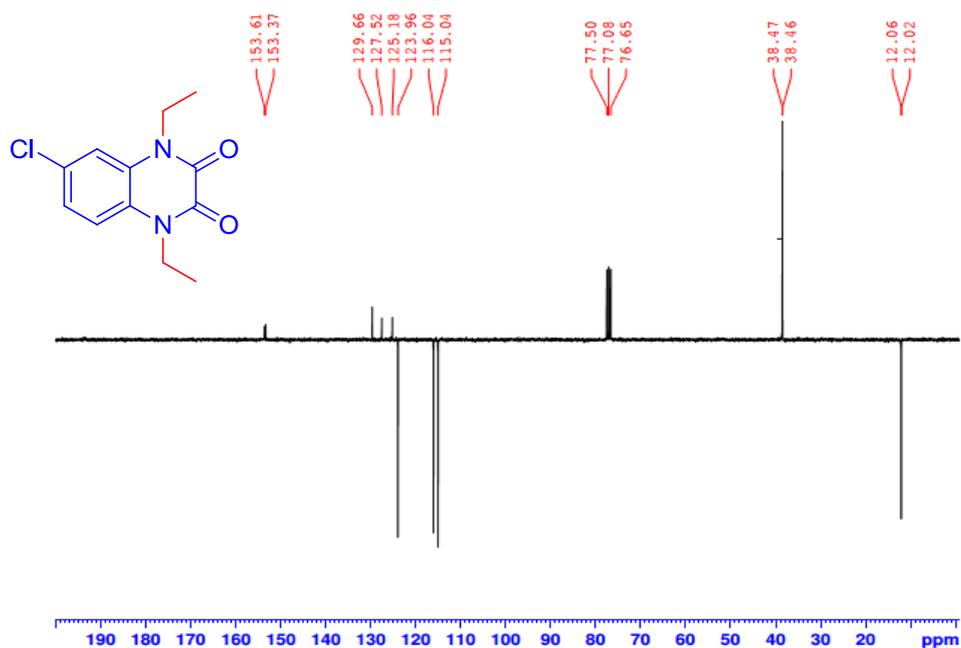


Figure 29 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **5a** ( $\text{CDCl}_3$ ).

Pour le composé **5a** on note la présence, sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$ , de deux signaux attribuables aux deux carbones  $\text{CH}_2\text{-N}$  résonants à 38,46 et 38,47 ppm, aussi la présence de deux signaux à 12,02 et 12,06 ppm caractéristiques des deux groupements méthyles (figure 29).

### III. 3. Action du bromure d'allyle

La réaction des **3a-3b** a donné les composés **6a-6b**.

#### ❖ Caractérisation spectrale du composé **6b**

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **6b** (figure 30), révèle la présence d'un multiplet dû au proton  $\text{CH}$  allylique vers 5,95 ppm, un multiplet qui résonne à 4,94 ppm correspondant aux protons méthyléniques ( $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), on observe aussi un multiplet caractéristique des protons vinyliques vers 5,35 ppm.

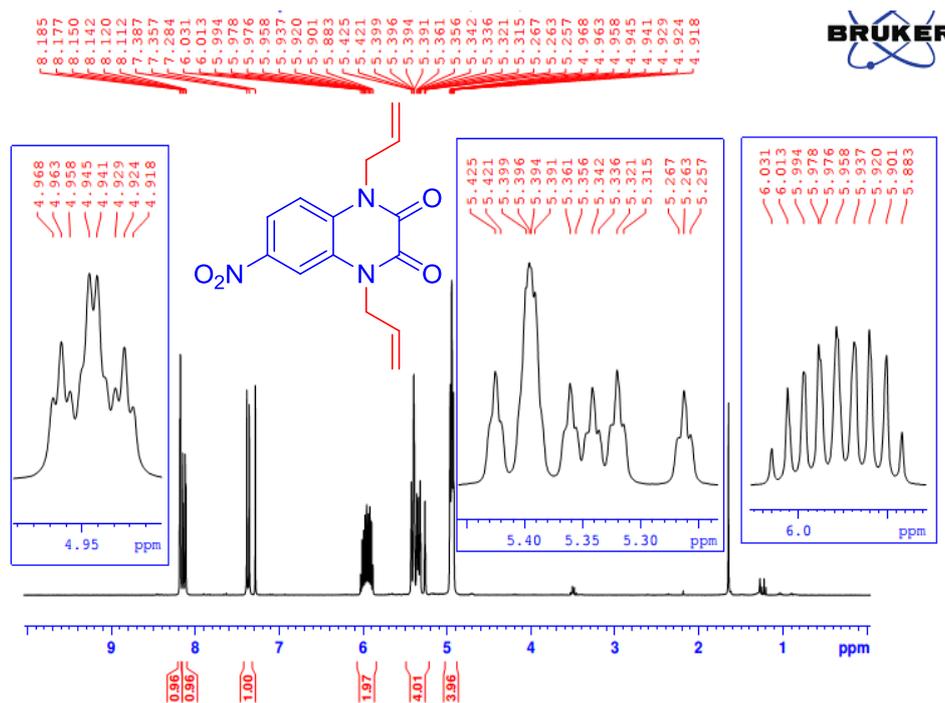


Figure 30 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **6b** ( $\text{CDCl}_3$ ).

Sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **6b** (figure 31), on remarque l'existence de deux signaux à 46,04 et 46,15 ppm relatif aux deux carbones méthyléniques ( $\text{N-CH}_2$ ), aussi deux signaux correspondants aux deux carbones vinyliques ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ) à 119,14 et 119,54 ppm, ainsi les deux carbones vinyliques ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ) à 131,63 ppm.

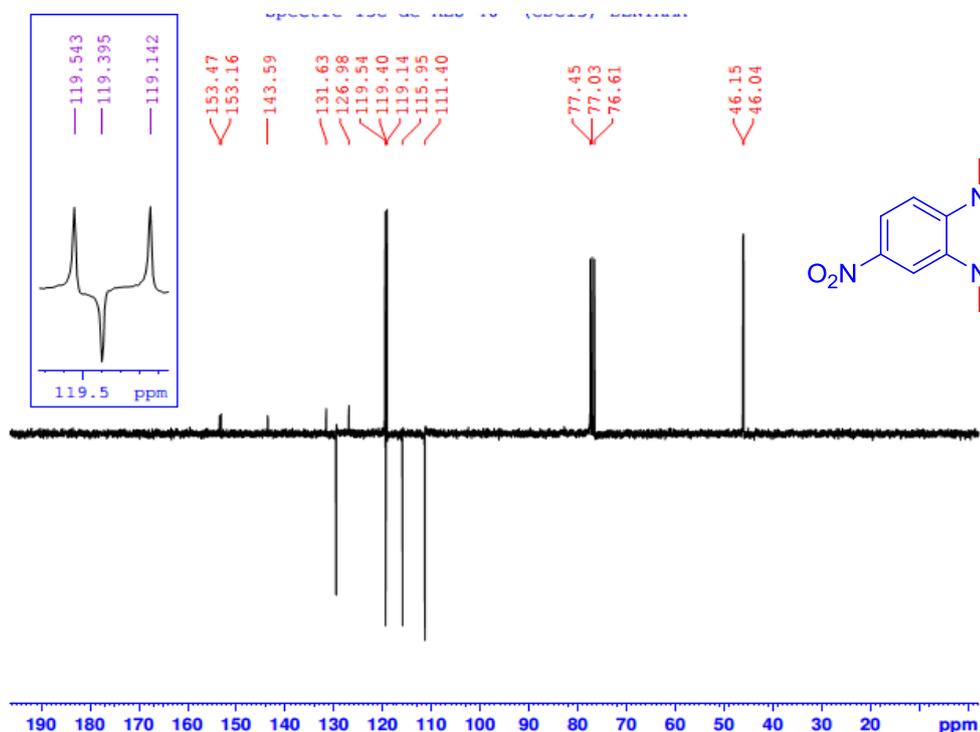


Figure 31 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **6b** ( $\text{CDCl}_3$ ).

❖ Étude cristallographique du composé **6a**

Un échantillon blanc en forme de plaque de  $C_{14}H_{13}ClN_2O_2$ , avec des dimensions de 0,28x0,16x0,12 mm, a été employé pour l'analyse cristallographique par rayons X (figure 32).

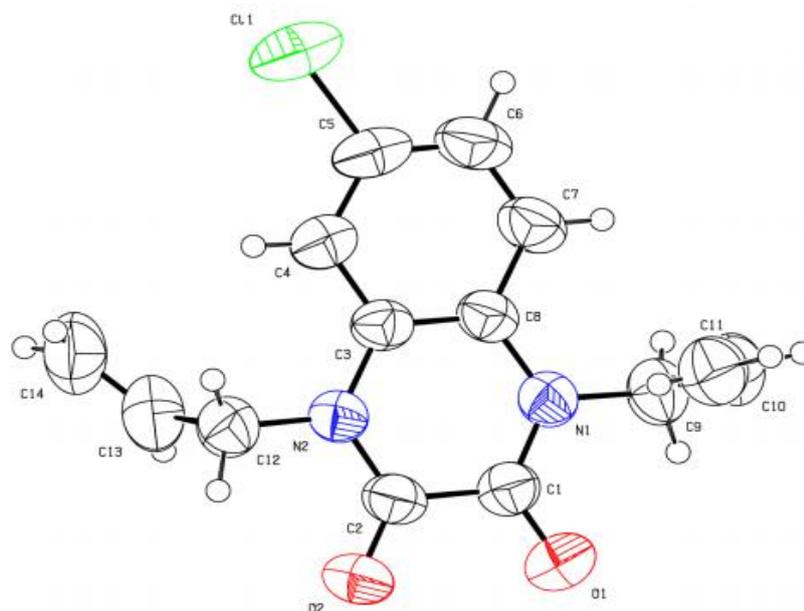


Figure 32 : ORTEP du composé **6a**.

Tableau 3 : Données cristallographiques de du composé **6a**.

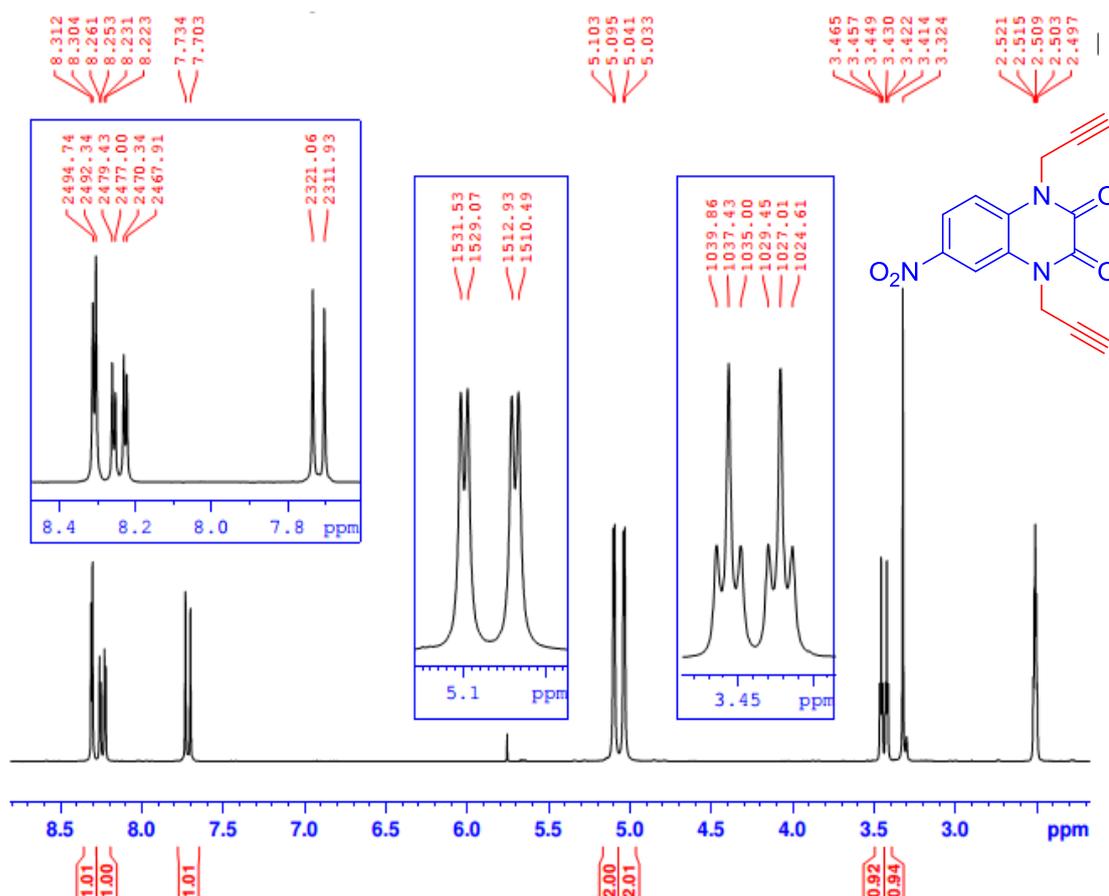
Formule chimique	$C_{14}H_{13}ClN_2O_2$	
Masse moléculaire	276.71 g/mol	
Température	298(2) K	
Longueur d'onde	1.54184 Å	
Taille de cristal	0.280 x 0.160 x 0.120 mm	
Nature de cristal	Plaque blanche	
Système de cristal	Monoclinique	
Groupe spatial	$P2_1/c$	
Dimensions	$a = 10.3055(9) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 13.8645(8) \text{ \AA}$	$\beta = 115.978(12)^\circ$
	$c = 10.5347(10) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$1353.1(2) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Densité (calculée)	$1.358 \text{ g/cm}^3$	
Coefficient d'absorption	$2.501 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	576.0	

### III. 4. Action du bromure de propargyle

La réaction des **3a-3b** avec le bromure de propargyle a donné les composés **7a-7b**.

❖ **Caractérisation spectrale du composé 7b**

Sur le spectre **RMN <sup>1</sup>H** du composé **7b** (figure 33), on remarque la présence des signaux des deux groupements propargyles : deux doublets à 5,04 ppm et 5,1 ppm intégrant les protons méthyléniques, deux triplets certifiant l'existence des deux protons alcynes à 3,42 ppm et 3,45 ppm.



**Figure 33** : Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **7b** (DMSO-d<sub>6</sub>).

L'analyse du spectre **RMN <sup>13</sup>C** du composé **7b** (figure 34), a révélé la présence des deux signaux, attribuables aux deux carbone CH des groupements propargyliques, à 76,41 ppm et 76,70 ppm, ainsi que la présence de deux signaux à 77,67 ppm et 77,72 ppm relatifs aux deux carbones quaternaires des deux groupements propargyliques.

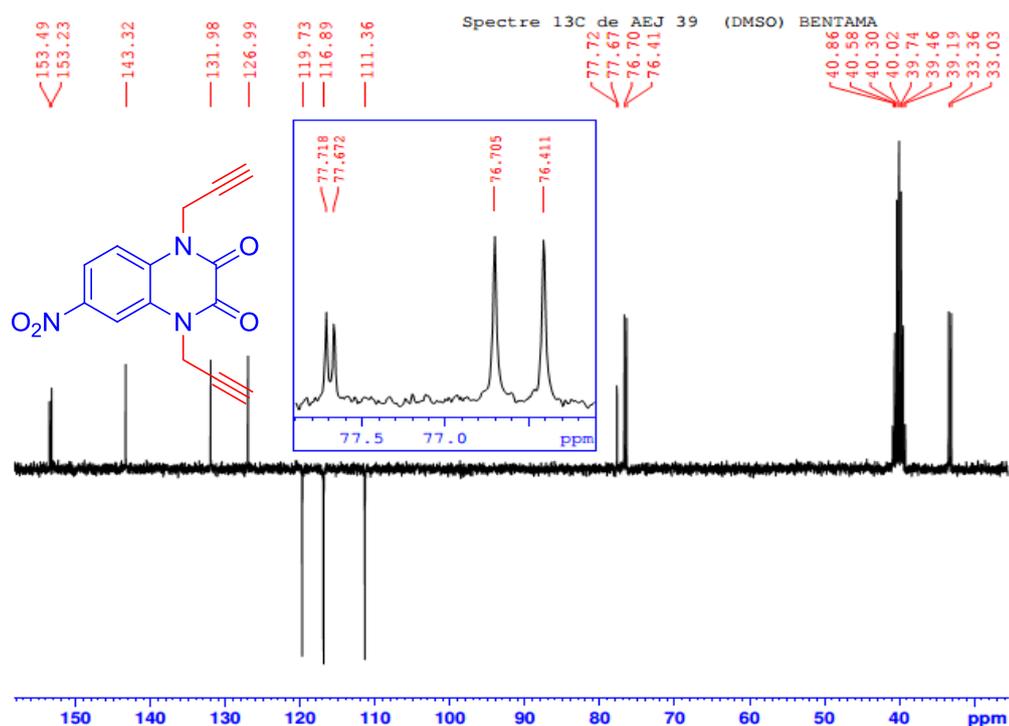


Figure 34 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **7b** (DMSO- $d_6$ ).

### III. 5. Action du 1-Bromobutane

La réaction des **3a-3b** avec le 1-bromobutane a donné les produits **8a-8b**.

#### ❖ Caractérisation spectrale du composé **8a**

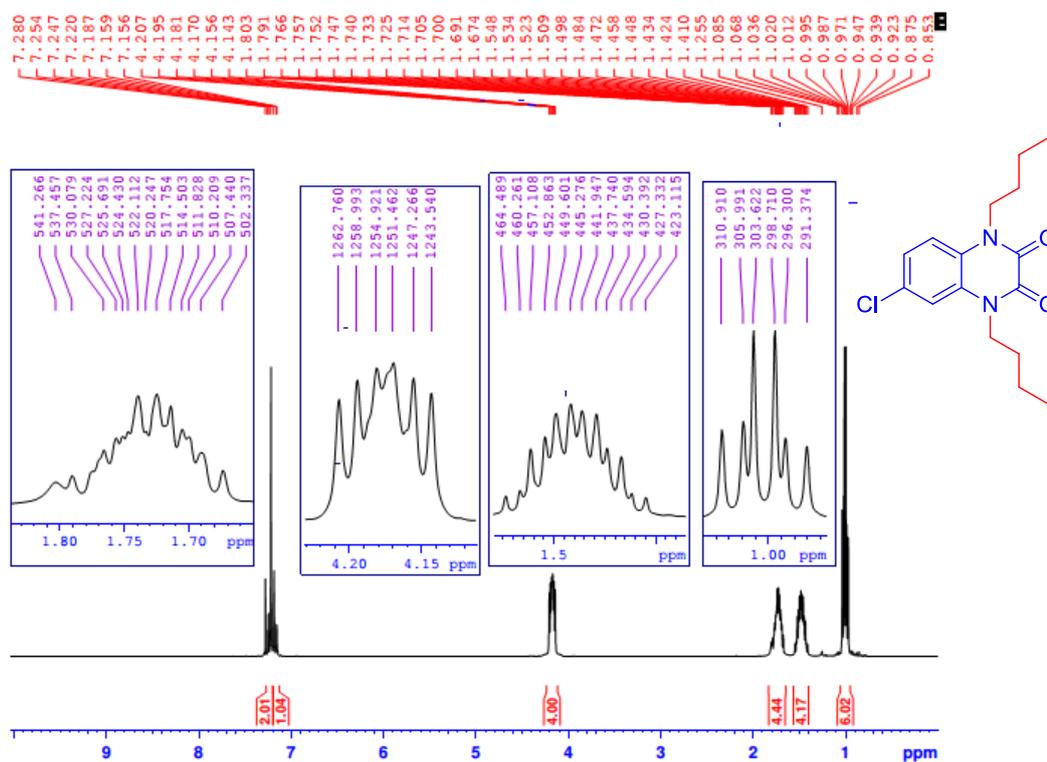


Figure 35 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **8a** ( $\text{CDCl}_3$ ).

L'examen du spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **8a** (figure 35), indique un signal vers 0,98 ppm attribuable aux deux groupements méthyles, aussi des signaux correspondants aux protons aliphatiques entre 1,41-1,80 ppm, aussi un signal à 4,18 ppm relatif au deux  $\text{CH}_2\text{-N}$ .

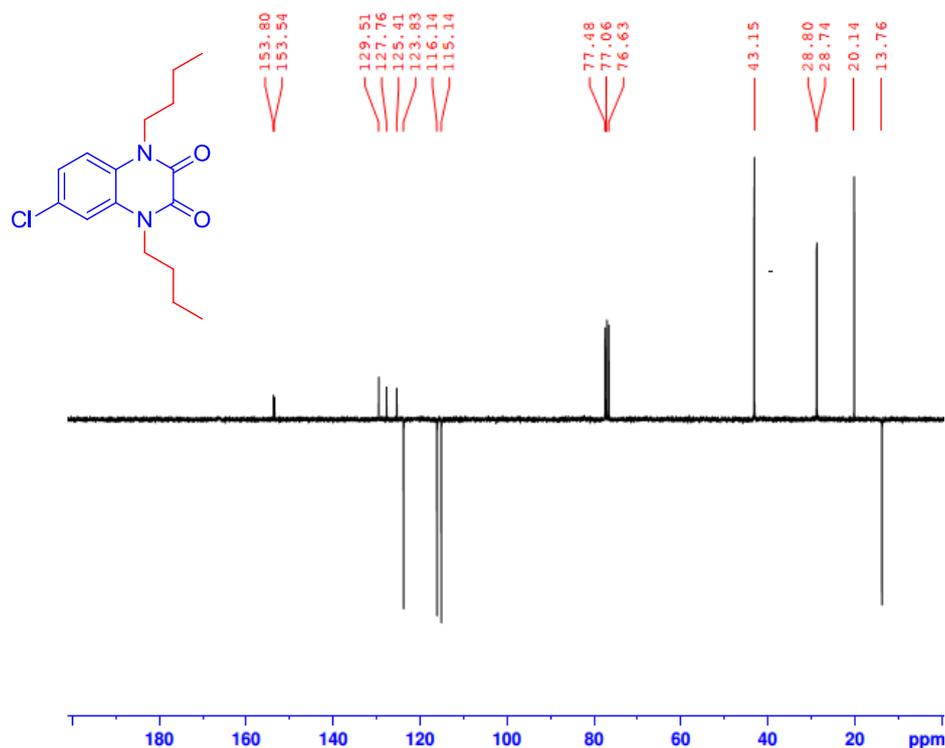


Figure 36 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **8a** ( $\text{CDCl}_3$ ).

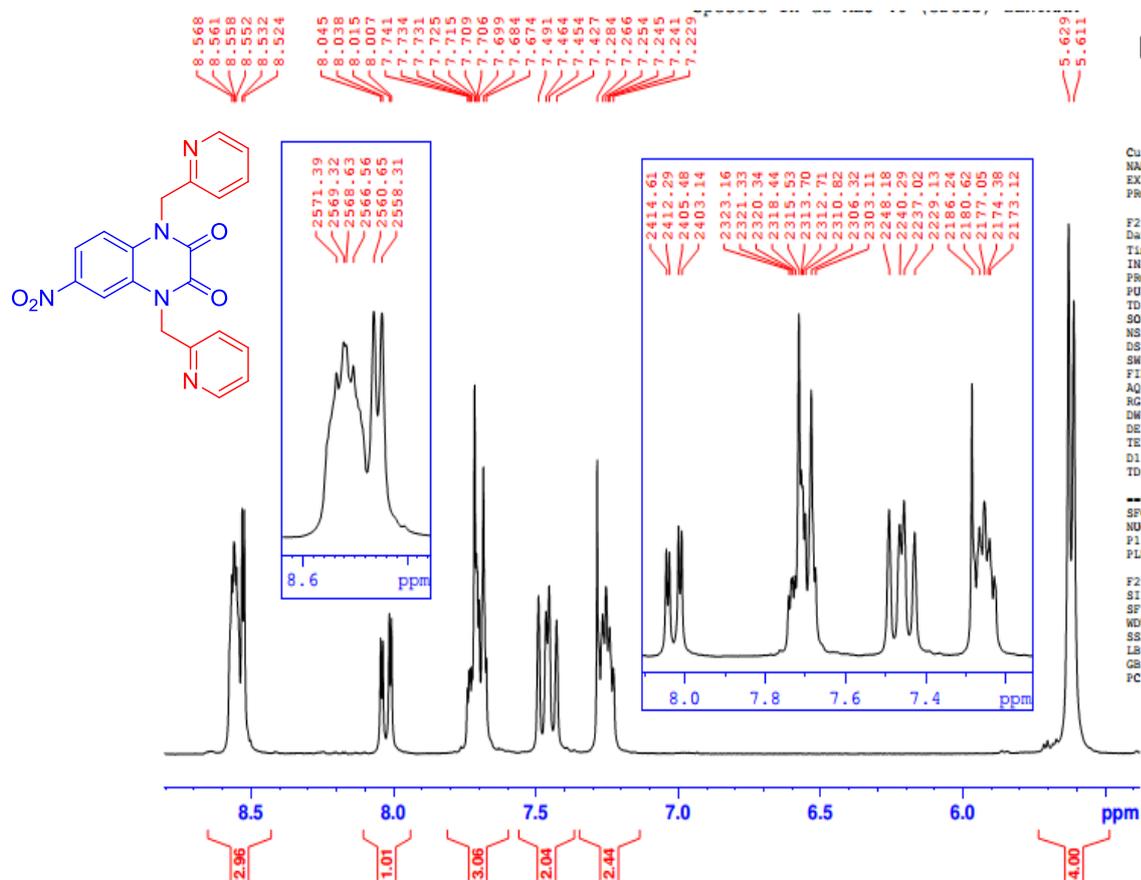
L'observation du spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **8a** (figure 36), déclare l'existence d'un signal à 13,76 ppm relatif au deux  $\text{CH}_3$ , également un signal à 20,14 ppm relatif au deux  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ , encore un signal à 43,15 ppm attribuable au deux carbones  $\text{N-CH}_2$ .

### III. 6. Action du chlorure de 2-picolyle

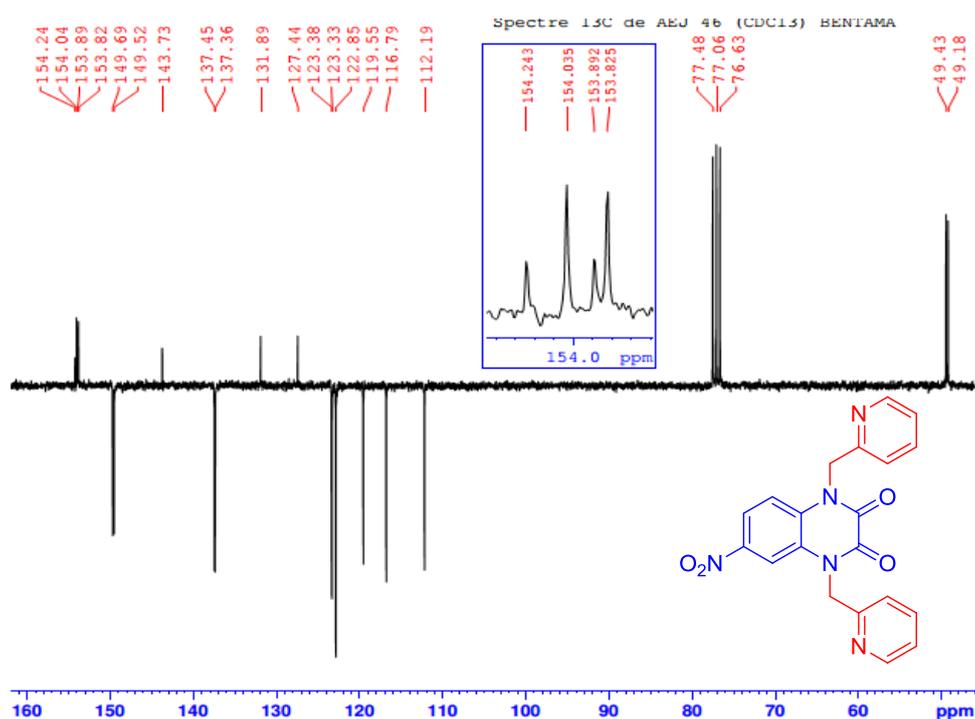
L'utilisation du chlorure de 2-picolyle avec **3a-3b** a donné les composés **9a-9b**.

#### ❖ Caractérisation spectrale du composé **9b**

Le spectre du proton du composé **9b** (figure 37), présente un signal à 5,61 ppm relatif au deux groupements  $\text{CH}_2\text{-N}$ , ainsi des signaux entre 7,20-8,05 ppm relatifs aux proton aromatiques des deux cycles pyridines.



Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **9b** (figure 38), met en clarté deux signaux relatifs aux deux carbones  $\text{CH}_2\text{-N}$  à 49,18 ppm et 49,43 ppm.



### III. 7. Action du chlorure de benzyle

L'emploi du chlorure de benzyle avec **3a-3b** a offert les composés **10a-10b**.

#### ❖ Caractérisation spectrale du composé **10a**

Sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **10a** (figure 39), on note la présence de deux singulets à 5,46 ppm et 5,48 ppm intégrant les protons méthyléniques, ainsi entre 7,21-7,54 ppm des massifs relatifs aux protons benzéniques.

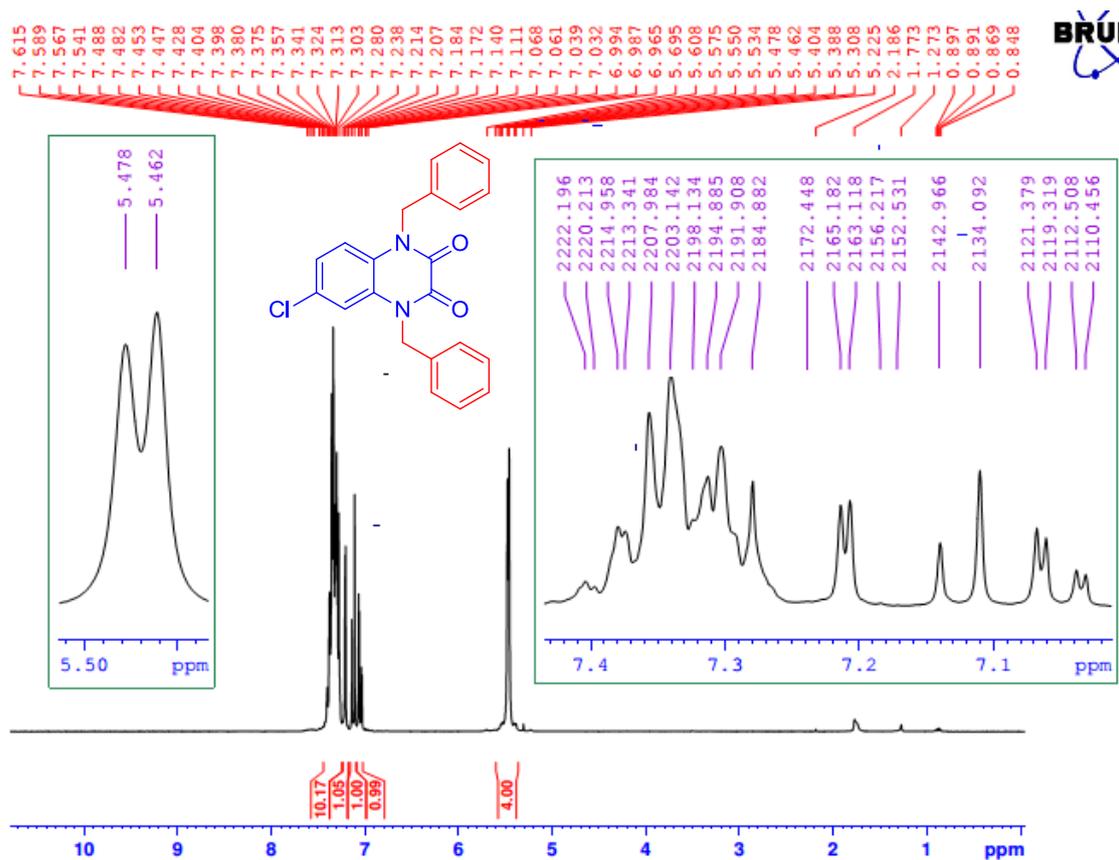


Figure 39 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **10a** ( $\text{CDCl}_3$ ).

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **10a** (figure 40), présente un signal à 47,28 ppm correspondant aux deux groupements méthylènes.

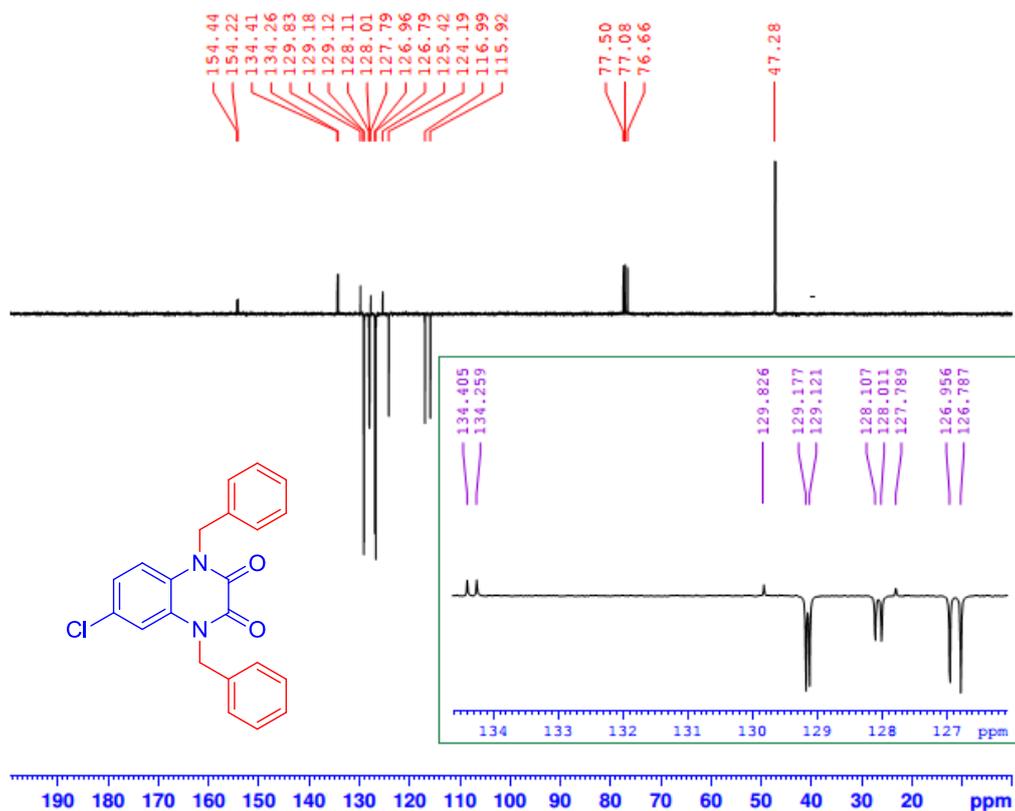


Figure 40 : Spectre RMN <sup>13</sup>C du composé 10a (CDCl<sub>3</sub>).

#### ❖ Étude cristallographique du composé 10a

Un échantillon blanc en forme de plaque de C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, avec des dimensions de 0,28x0,24x0,12 mm, a été employé pour l'analyse cristallographique par rayons X (figure 41).

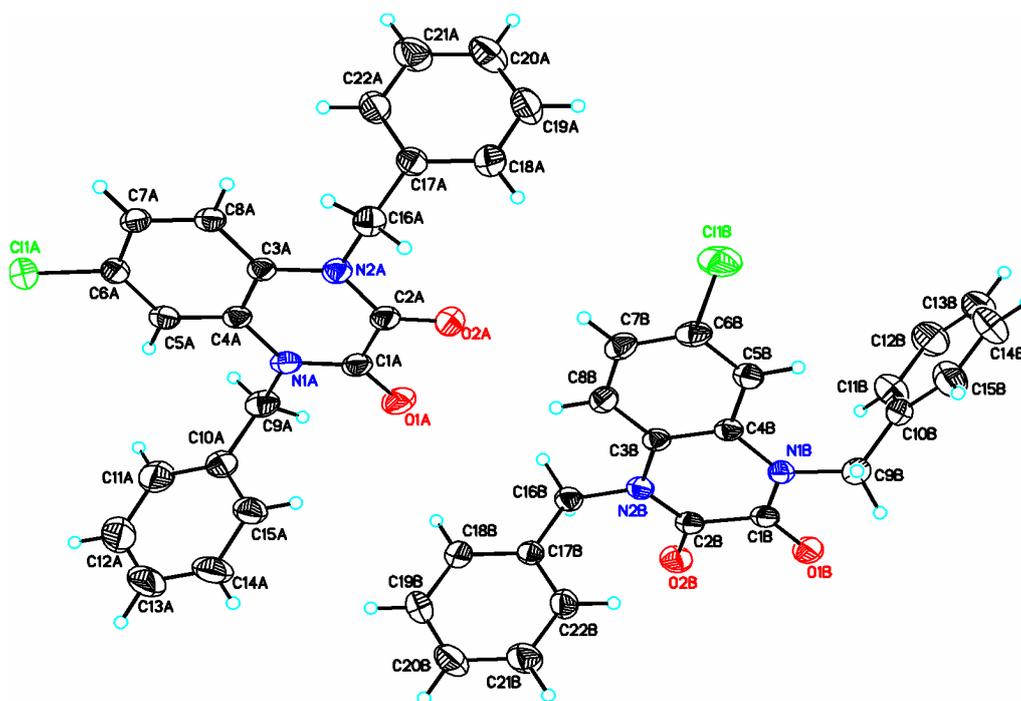


Figure 41 : ORTEP du composé 10a.

**Tableau 4 :** Données cristallographiques de du composé **10a**.

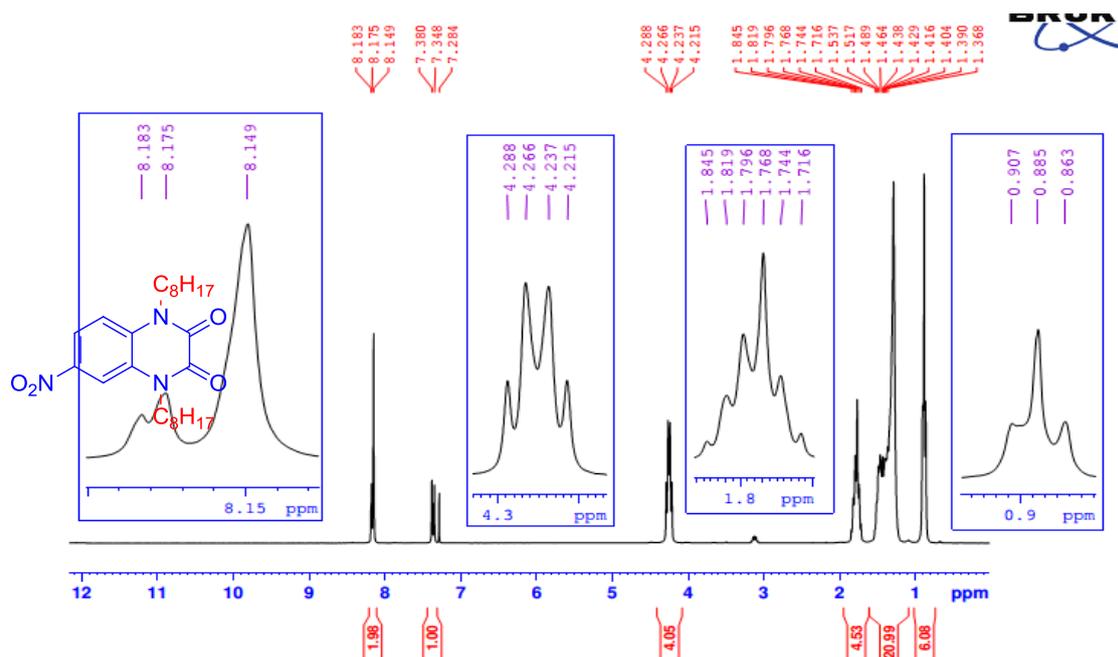
Formule chimique	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
Masse moléculaire	376.83 g/mol	
Température	293(2) K	
Longueur d'onde	1.54184 Å	
Taille de cristal	0.280 x 0.240 x 0.120 mm	
Nature de cristal	Plaque blanche	
Système de cristal	Monoclinique	
Groupe spatial	I2/a	
Dimensions	a = 29.2234 (9) Å	α = 90°
	b = 08.3076 (8) Å	β = 101.859(2)°
	c = 31.0407 (10) Å	γ = 90°
Volume	7375.1(2) Å <sup>3</sup>	
Z	16	
Densité (calculée)	1.358 g/cm <sup>3</sup>	
Coefficient d'absorption	1.992 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	3136.0	

### III. 8. Action du 1-bromooctane

La réaction de 1-bromooctane sur les composés **3a-3b** a cédé aux produits **11a-11b**.

#### ❖ Caractérisation spectrale du composé **11b**

Le spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **11b** (figure 42), présente deux triplets à 0,88 ppm relatifs aux deux groupements CH<sub>3</sub>, deux massifs qui résonnent entre 1,37-1,86 ppm relatifs aux protons aliphatiques, aussi un signal vers 4,26 ppm correspondant aux deux groupements CH<sub>2</sub>-N.



**Figure 42 :** Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **11b** (CDCl<sub>3</sub>).

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **11b** (figure 43), révèle la présence d'un signal à 14,08 ppm correspondant aux deux carbones du deux groupements  $\text{CH}_3$ , ainsi que deux signaux à 43,71 ppm et 43,93 ppm relatifs aux deux carbones  $\text{CH}_2\text{-N}$ .

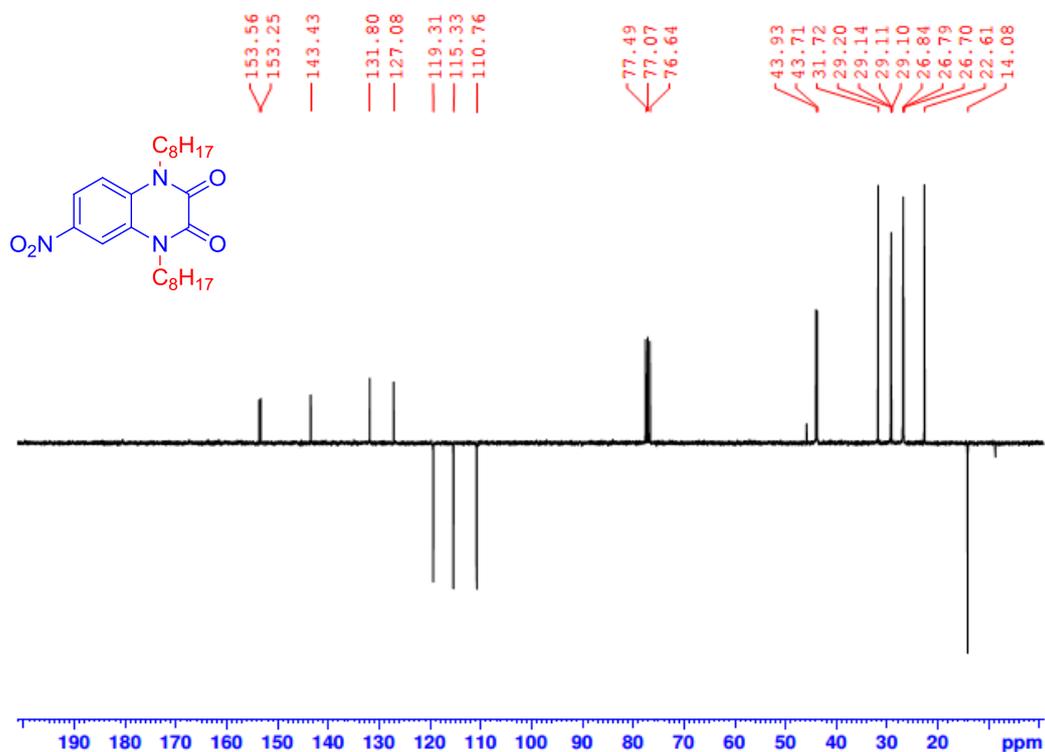


Figure 43 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **11b** ( $\text{CDCl}_3$ ).

### III. 9. Action du 1-bromononane

L'alkylation par le 1-bromononane a donné les composés **12a-12b**.

#### ❖ Étude cristallographique du composé **12b**

Un échantillon orange en forme de plaque de  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$ , avec des dimensions de 0,44x0,16x0,12 mm, a été employé pour l'analyse cristallographique par rayons X (figure 44).

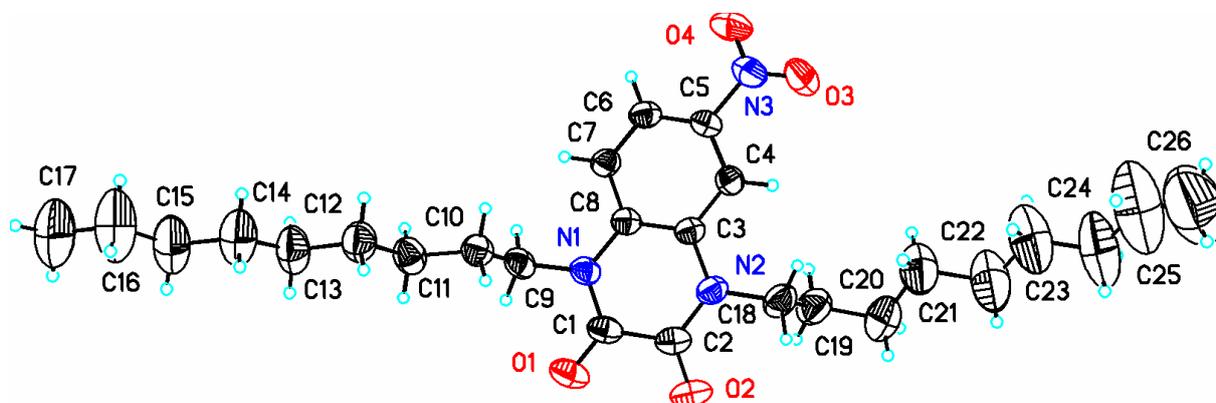


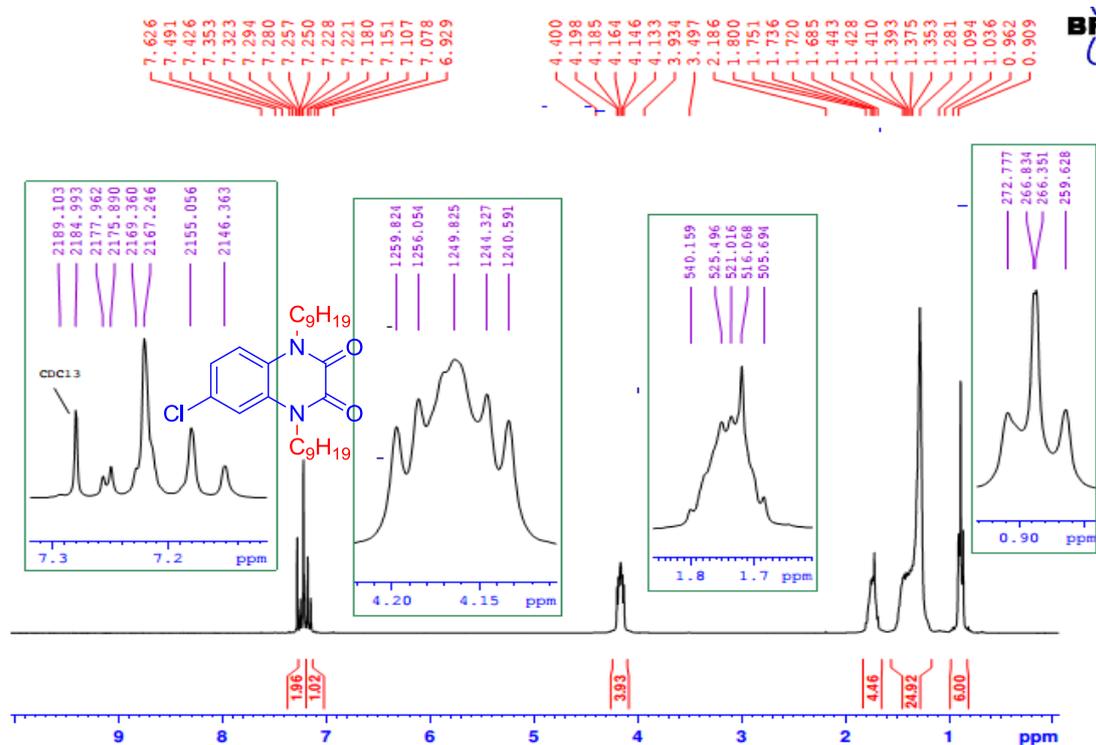
Figure 44 : ORTEP du composé **12b**.

**Tableau 5** : Données cristallographiques de du composé **12b**.

Formule chimique	$C_{26}H_{41}N_3O_4$	
Masse moléculaire	459.62 g/mol	
Température	293(2) K	
Longueur d'onde	1.54184 Å	
Taille de cristal	0.440 x 0.160 x 0.120 mm	
Nature de cristal	Plaque orange	
Système de cristal	Monoclinique	
Groupe spatial	$P2_1/c$	
Dimensions	$a = 19.1144 (10) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 13.6740 (4) \text{ \AA}$	$\beta = 98.130(5)^\circ$
	$c = 10.6524 (5) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$2756.2(2) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Densité (calculée)	$1.108 \text{ g/cm}^3$	
Coefficient d'absorption	$0.595 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	1000.0	

❖ **Caractérisation spectrale du composé 12a**

L'étude du spectre du proton du composé **12a** (figure 45), montre un triplet à 0,93 ppm attribuable au deux groupements  $CH_3$ , des massifs qui résonnent entre 1,28-1,80 ppm relatifs aux protons aliphatiques des deux chaînes carbonées, un signal vers 4,16 ppm correspondant aux protons  $CH_2-N$ .



**Figure 45** : Spectre RMN  $^1H$  du composé **12a** ( $CDCl_3$ ).

L'analyse du spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **12a** (figure 46), met en évidence la présence d'un signal à 14,11 ppm relatif aux deux carbones du groupements  $\text{CH}_3$ , de deux signaux à 43,39 ppm et 43,40 ppm attribuables aux deux carbones  $\text{CH}_2\text{-N}$ .

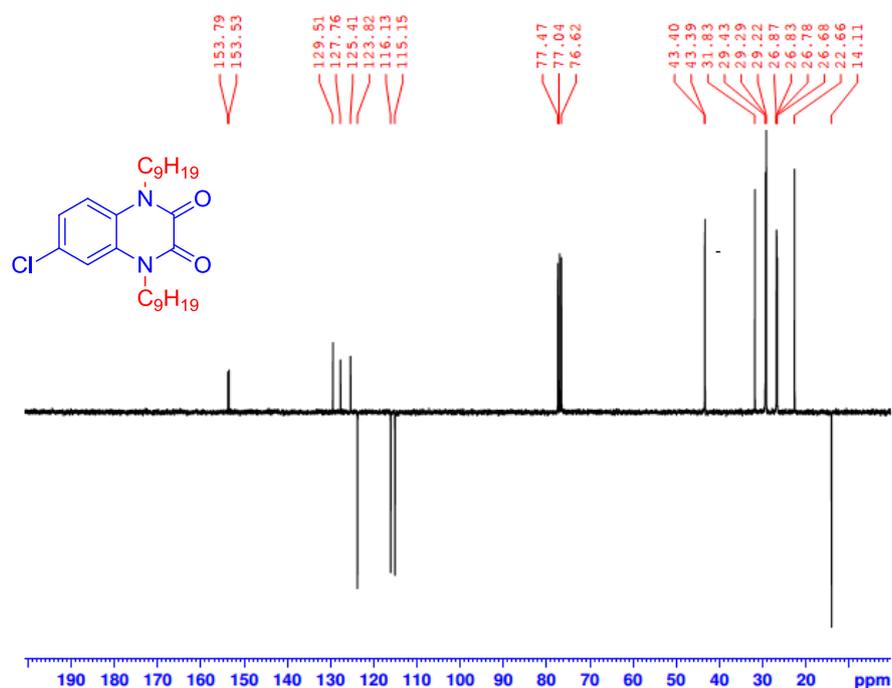


Figure 46 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **12a** ( $\text{CDCl}_3$ ).

### III. 10. Action du Bromoacétate d'éthyle

La réaction des **3a-3b** avec le bromoacétate d'éthyle a donné les composés **13a-13b**.

#### ❖ Caractérisation spectrale du composé **13b**

L'observation du spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **13b** (figure 47), permet de constater la présence de deux triplets à 1,33 ppm caractéristiques des protons  $\text{CH}_3$ , ainsi que deux quadruplets centrés à 4,30 ppm et 4,34 ppm relatifs aux protons des deux groupements éthylène  $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ , également deux singulets à 5,05 ppm et 5,07 ppm correspondants aux deux groupements  $\text{CH}_2\text{-N}$ .

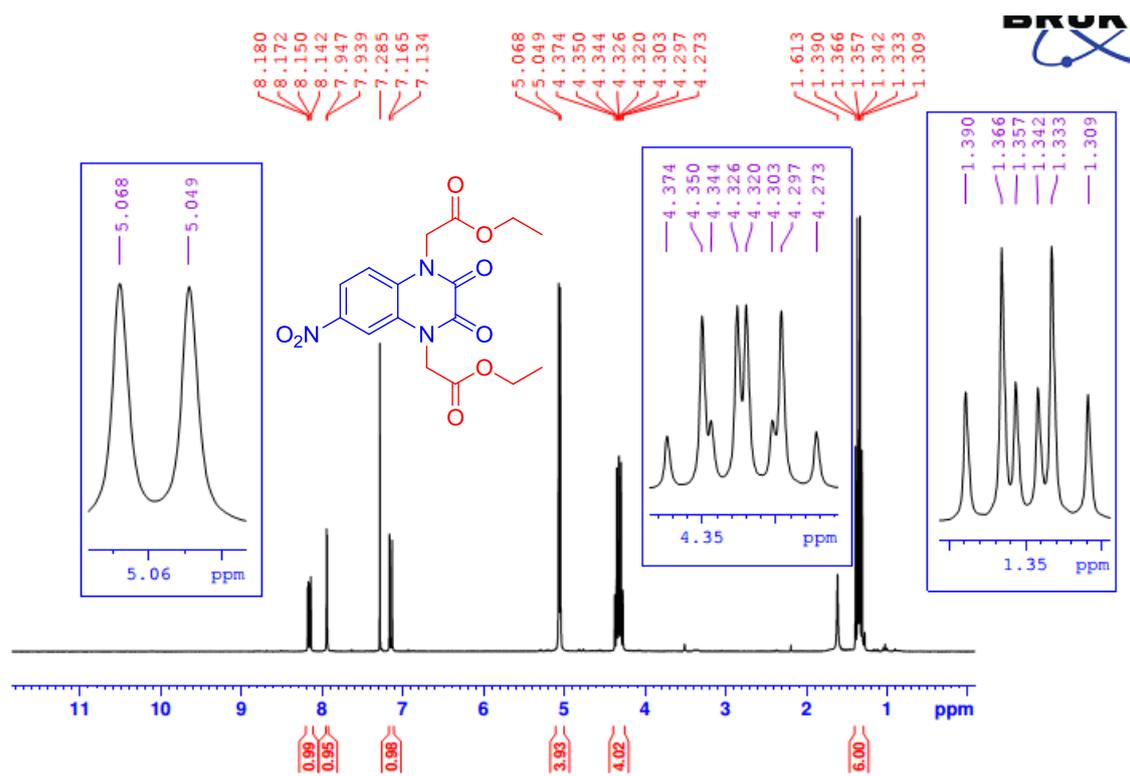


Figure 47 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **13b** (CDCl<sub>3</sub>).

L'examen du spectre RMN <sup>13</sup>C du composé **13b** (figure 48), révèle l'existence des deux signaux vers 14,12 ppm correspondants aux deux carbones CH<sub>3</sub>, quatre signaux à 44,74, 44,95, 62,65, 62,70 ppm relatifs aux carbones CH<sub>2</sub>, également deux signaux à 166,10 ppm et 166,14 ppm caractéristiques des deux groupements acétate C=O.

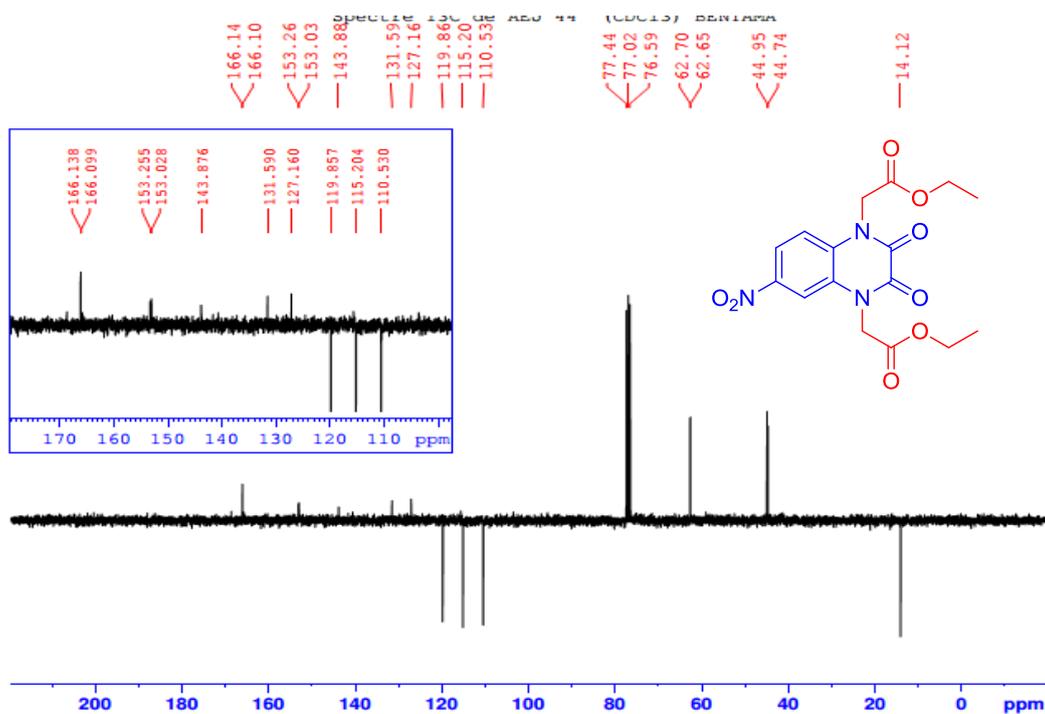


Figure 48 : Spectre RMN <sup>13</sup>C du composé **13b** (CDCl<sub>3</sub>).

#### IV. Réaction de l'hydrazine et de l'éthylènediamine avec la 6-nitro-quinoxalines-2,3-dione **13b**

Dans cette partie, nous avons étudié la réactivité du composé **13b** vis-à-vis des nucléophiles. Ceci est réalisé en mettant en jeu un équivalent du composé **13b**, avec deux équivalents du nucléophile (hydrazine ou l'éthylènediamine), au reflux d'éthanol pendant 1h (schéma 141).

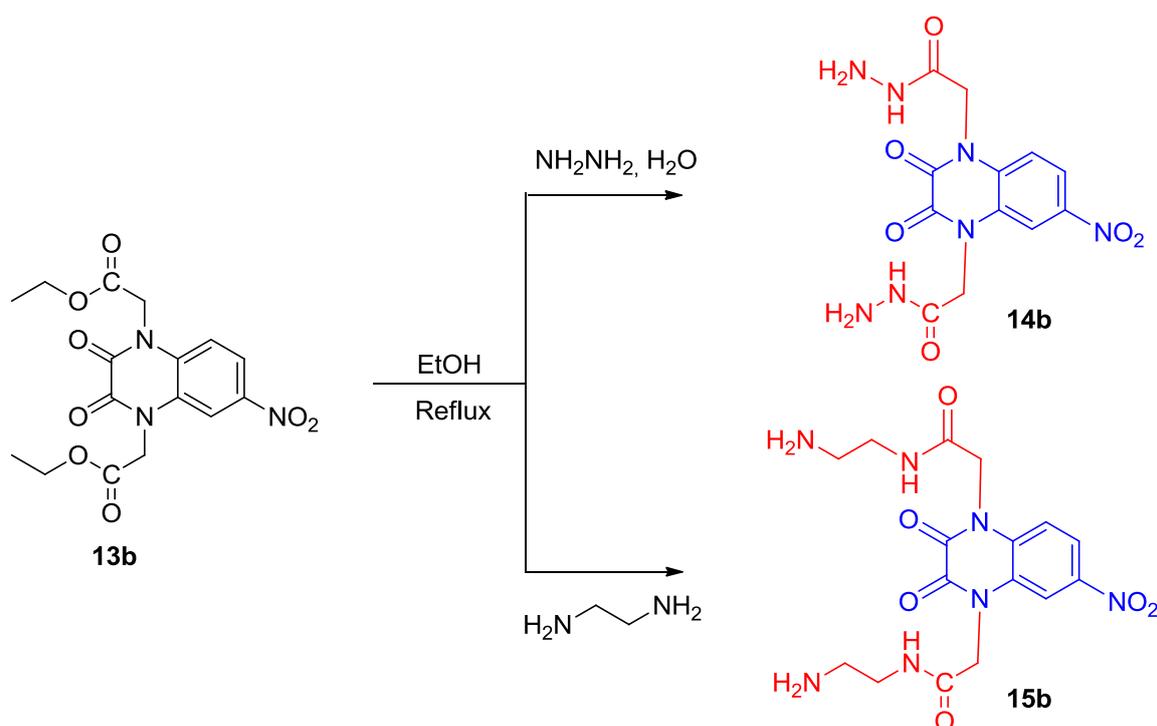


Schéma 141 : Réactivité du composé **13b** vis-à-vis des nucléophiles.

##### ❖ Caractérisation spectrale du composé **14b**

L'examen du spectre RMN <sup>1</sup>H du composé **14b**, révèle la présence d'un signal vers 4,36 ppm, ainsi qu'un signal à 9,37 ppm attribuables respectivement aux protons du groupe (NH<sub>2</sub>) et au proton du groupe (NH) de la fonction hydrazide (CO-NH-NH<sub>2</sub>).

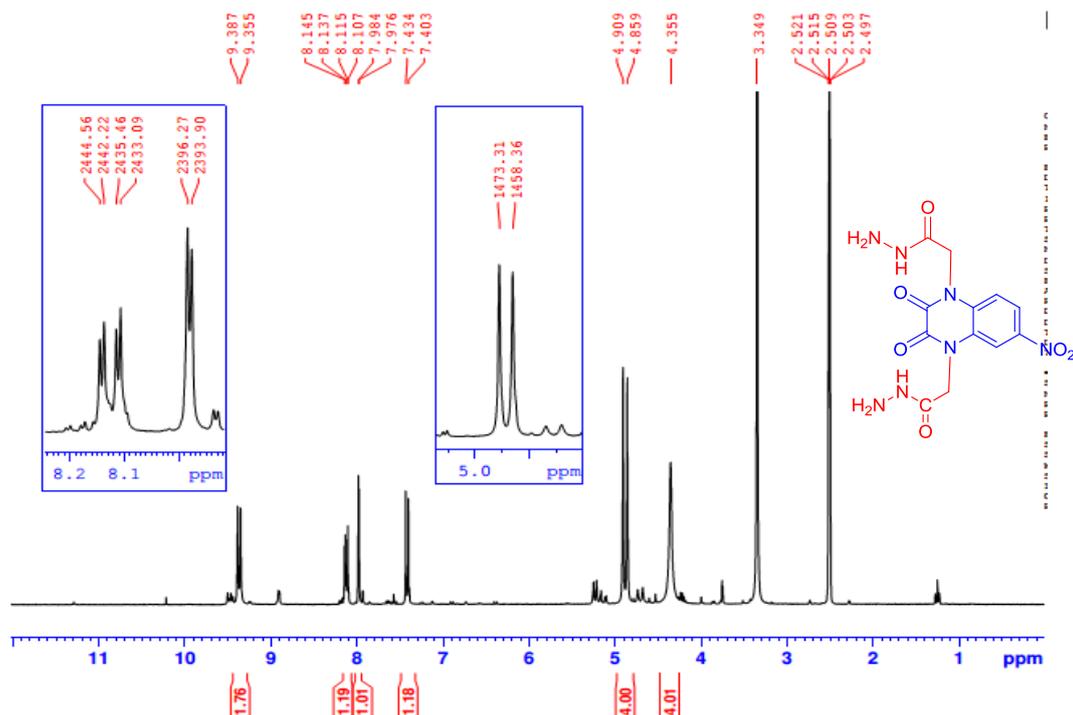


Figure 49 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **14b** (DMSO- $d_6$ ).

L'analyse du spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **14b** (figure 50), met en évidence la présence, à 165,40 ppm et 165,26 ppm, de deux signaux relatifs aux deux carbones des groupements **hydrazide** ; il met aussi en évidence la présence, à 45,57 ppm et 45,29 ppm de deux signaux attribuables aux deux carbones  $\text{CH}_2\text{-N}$ .

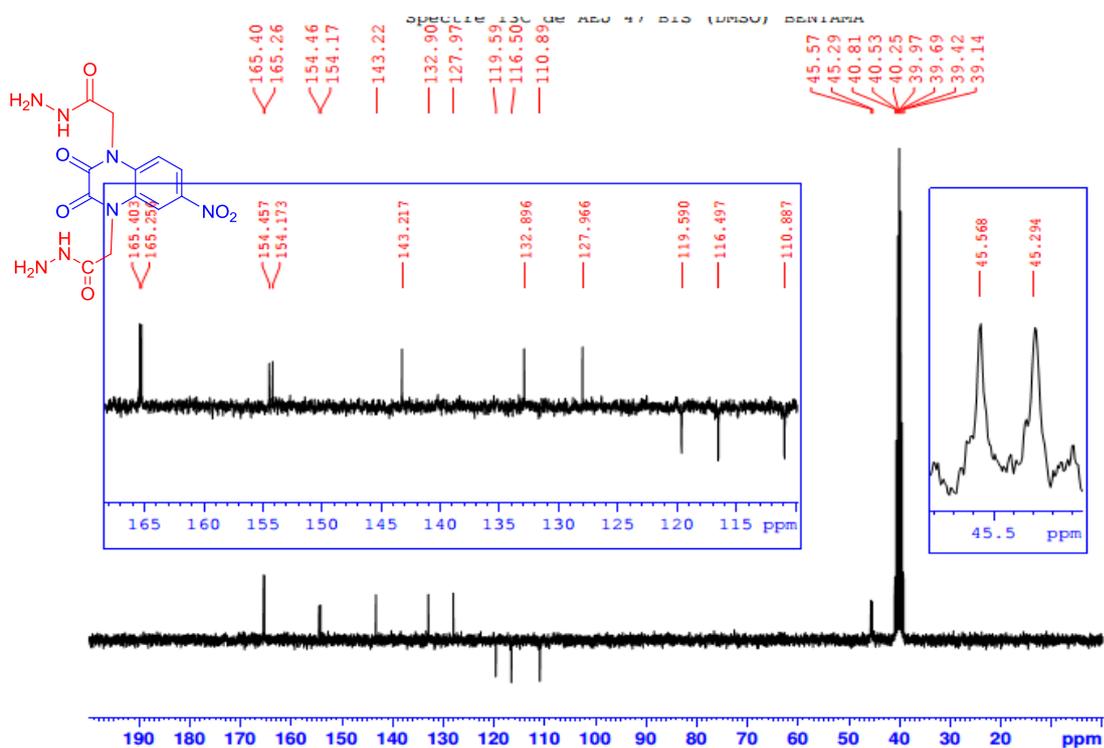


Figure 50 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **14b** (DMSO- $d_6$ ).

## **V. Conclusion**

Dans ce présent chapitre, nous avons synthétisé de nouveaux dérivés de la 6-Chloro- et 6-nitroquinoxaline-2,3-dione (**3a-3b**), par une réaction de cyclo-condensation de l'*o*-phénylènediamine substitué et l'acide oxalique. Par la suite, nous avons synthétisé d'autres composés dérivant de 3a-3b, par l'utilisation des réactions d'alkylations dans les conditions de la catalyse par transfert de phase à fin d'obtenir des produits di-alkylé en position 1 et 4, avec des rendements allant de 75% jusqu'au 96%. Ainsi nous avons mis en évidence la réactivité de la quinoxalines-2,3-dione **13b** vis-à-vis des nucléophiles. Les structures ont été élaborées par les techniques spectroscopiques usuelles IR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C et par diffraction des rayons X pour certains produits.

## **VI. Partie Expérimentale**

### **VI. 1. Matériels et méthodes**

Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été enregistrés en solution dans le CDCl<sub>3</sub> ou le DMSO-d<sub>6</sub> sur un spectromètre AC BRUKER à des fréquences de 300 MHz (<sup>1</sup>H) et 75 MHz (<sup>13</sup>C). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne.

La multiplicité est exprimée du genre suivant : singlet (s), doublet (d), doublet dédoublé (dd), triplet (t), quadruplet (q) et multiplet (m).

Les abréviations C<sub>arom</sub> et C<sub>q</sub> représentent respectivement carbone aromatique et carbone quaternaire.

Les températures de fusion ont été relevées sur des échantillons placés dans des capillaires à l'aide d'un appareil électrothermal 9300.

L'évolution des réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des plaques de gel de silice de type 60 F254 d'une épaisseur de 200µm. La révélation a été effectuée sous lampe à ultra-violet (VL-50C) à 254nm.

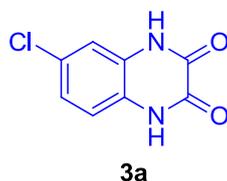
### **VI. 2. Protocoles expérimentaux et élaboration de structures**

#### **VI. 2. 1. Synthèse de la 6-Chloro- et 6-Nitroquinoxaline-2,3-dione**

##### **➤ Synthèse de la 6-Chloroquinoxaline-2,3-dione**

A 1g (7,01 mmol) de la 4-Chloro-*o*-phénylènediamine et 0,63g (7 mmol) d'acide oxalique, on ajoute 20ml d'acide Chlorhydrique 4N. la solution est portée à reflux pendant 5 heures et refroidi. Le solide noir formé est filtré, lavé avec l'eau distillée et séché.

❖ **6-Chloroquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 3a**



Formule chimique : C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Masse moléculaire : 196,59 g/mole

État physique : Cristaux noirs

**Rdt** (94%); **Tf**: >300 °C;

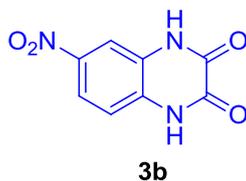
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm** : 7.133 (s, 3H, 3CH<sub>arom</sub>) ; 11.97 (2s, 2H, 2 NH)

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm** : 155.47 (C=O) ; 155.27 (C=O) ; 127.34 (Cq) ; 127.00 (Cq) ; 125.22 (Cq) ; 123.09 (CH<sub>arom</sub>) ; 117.02 (CH<sub>arom</sub>) ; 114.88 (CH<sub>arom</sub>).

➤ **Synthèse de la 6-Nitroquinoxaline-2,3-dione**

A 1g (6,53 mmol) de la 4-Nitro-*o*-phénylènediamine et 0,71g (7,89 mmol) d'acide oxalique, on ajoute 20ml d'acide Chlorhydrique 4N. la solution est portée au reflux pendant 5 heures et refroidi. Le solide gris formé est filtré, lavé avec l'eau distillée et séché.

❖ **6-Nitroquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 3b**



Formule chimique : C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Masse moléculaire : 207,14 g/mole

État physique : Cristaux gris

**Rdt** (90%); **Tf**: >300 °C;

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm** : 7.21 (s, 1H, 1CH<sub>arom</sub>); 7.91-7.96 (m, 2H, 2CH<sub>arom</sub>) ; 12.15 (s, 1H, NH) ; 12.35 (s, 1H, NH).

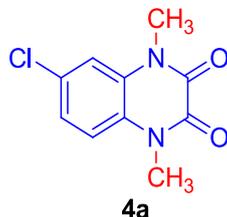
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm** : 155.56 (C=O) ; 155.16 (C=O) ; 142.52 (Cq) ; 132.05 (Cq) ; 126.50 (Cq) ; 119.01 (CH<sub>arom</sub>) ; 115.92 (CH<sub>arom</sub>) ; 110.76 (CH<sub>arom</sub>).

**VI. 2. 2. Synthèse des nouveaux dérivés de 3a-3b**

A 1,3g (1,53mmol) de la 6-Chloroquinoxaline-2,3-dione **3a**, ou bien 0,3g (1,45mmol) de la 6-Nitroquinoxaline-2,3-dione **3b**, dissoute dans 25mn de DMF, on ajoute 1,5 équivalent du carbonate de potassium K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La solution est mise sous agitation magnétique pendant 5 minutes, ensuite on ajoute 0,01 équivalent du bromure de tétra-n-butylammonium (BTBA) et 2,5 équivalents d'agents alkylant. Le mélange est mis sous agitation magnétique pendant 12

heures. Après filtration des sels, le DMF est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane, et lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis concentrés sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice.

❖ **6-chloro-1,4-diméthylquinoxaline-2,3 (1H, 4H) -dione 4a :**



Formule chimique :  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$

Masse moléculaire : 224,64 g/mole

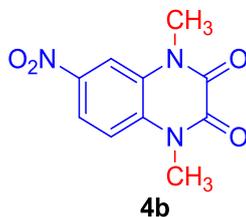
État physique : cristaux jaunes

**Rdt** (85%); **Tf** :144 °C;

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm** : 3.52 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 3.53 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ) ; 7.31-7.50 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm** : 155.47 (C=O) ; 155.27 (C=O) ; 127.34 (Cq) ; 127.00 (Cq) ; 125.22 (Cq) ; 123.62 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ) ; 117.10 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ) ; 115.33 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ) ; 30.47 (N- $\text{CH}_3$ ) ; 30.47 (N- $\text{CH}_3$ ).

❖ **1,4-diméthyl-6-nitroquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 4b :**



Formule chimique :  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$

Masse moléculaire : 235,20 g/mole

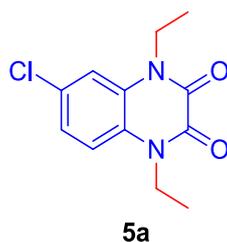
État physique : poudre blanche

**Rdt** (82%); **Tf** :136 °C;

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** : 3.76 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ); 3.77 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ) ; 7.42 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ); 8.17-8.23 (m, 2H, 2 $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm** : 155.47 (C=O) ; 155.27 (C=O) ; 127.34 (Cq) ; 127.00 (Cq) ; 125.22 (Cq) ; 119.67 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ) ; 115.19 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ) ; 110.47 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ) ; 30.88 (N- $\text{CH}_3$ ) ; 30.66 (N- $\text{CH}_3$ ).

❖ **6-chloro-1,4-diethylquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 5a :**



Formule chimique :  $C_{12}H_{13}ClN_2O_2$

Masse moléculaire : 252,70 g/mole

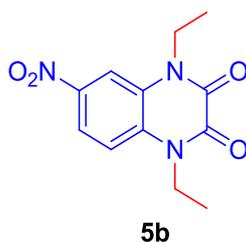
État physique : cristaux jaunes

**Rdt** (89%); **Tf** : 201 °C

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm** : 1.30-1.47 (m, 6H, 2 $CH_3$ ); 4.15-4.34 (m, 4H, 2 $CH_2$ ) ; 7.15-7.33 (m, 3H, 3 $CH_{arom}$ ).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm** : 153.61 (C=O) ; 153.37 (C=O) ; 129.66 (Cq) ; 127.52 (Cq) ; 125.18 (Cq) ; 123.96 ( $CH_{arom}$ ) ; 116.04 ( $CH_{arom}$ ) ; 115.04 ( $CH_{arom}$ ) ; 38.47 ( $CH_2$ ) ; 38.46 ( $CH_2$ ) ; 12.06 ( $CH_3$ ) ; 12.02 ( $CH_3$ ).

❖ **1,4-diethyl-6-nitroquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 5b :**



Formule chimique :  $C_{12}H_{13}N_3O_4$

Masse moléculaire : 263,25 g/mole

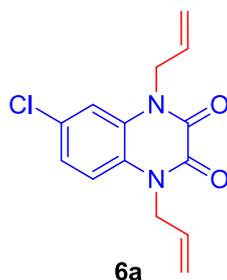
État physique : solide jaune

**Rdt** (80%); **Tf** : 123 °C

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm** : 1.36-1.47 (m, 6H, 2 $CH_3$ ); 4.24-4.33 (m, 4H, 2 $CH_2$ ) ; 7.70 (s, 1H, 1 $CH_{arom}$ ); 8.01-8.13 (m, 2H, 2 $CH_{arom}$ ).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm** : 153.88 (C=O) ; 153.56 (C=O) ; 143.14 (Cq) ; 132.52 (Cq) ; 127.31 (Cq) ; 119.30 ( $CH_{arom}$ ) ; 116.35 ( $CH_{arom}$ ) ; 110.55 ( $CH_{arom}$ ) ; 45.81 (2 $CH_2$ ) ; 12.25 ( $CH_3$ ) ; 12.11 ( $CH_3$ ).

❖ **1,4-diallyl-6-chloroquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 6a :**



Formule chimique :  $C_{14}H_{13}ClN_2O_2$

Masse moléculaire : 276,72 g/mole

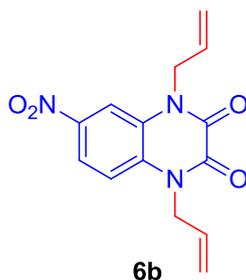
État physique : solide gris

Rdt (87%); Tf : 147 °C

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm : 4.79 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>-CH); 5.22 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>=CH) ; 5.92 (m, 2H, 2CH<sub>2</sub>=CH); 7.19-7.36 (m, 3H, 3CH<sub>arom</sub>).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm : 154,05 (C=O) ; 153,82 (C=O) ; 131,75 (CH=CH<sub>2</sub>) ; 131,72 (CH=CH<sub>2</sub>) ; 128,24 (Cq) ; 128,14 (Cq) ; 126,09 (Cq) ; 123,56 (CH<sub>arom</sub>) ; 117,73 (CH<sub>arom</sub>) ; 117,54 (CH<sub>2</sub>) ; 117,44 (CH<sub>2</sub>) ; 115,82 (CH<sub>arom</sub>); 45,34 (N-CH<sub>2</sub>) ; 45,21 (N-CH<sub>2</sub>).

❖ 1,4-diallyl-6-nitroquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 6b :



Formule chimique :  $C_{14}H_{13}N_3O_4$

Masse moléculaire : 287,27 g/mole

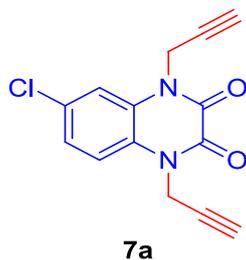
État physique : solide marron

Rdt (86%); Tf : 98 °C

RMN  $^1H$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 4.95 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>-CH); 5.26-5.43 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>=CH) ; 5.88-6.03 (m, 2H, 2CH<sub>2</sub>=CH); 7.38 (d, 1H, 1CH<sub>arom</sub>); 8.11-8.19 (m, 2H, 2CH<sub>arom</sub>).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 153,47 (C=O) ; 153,16 (C=O) ; 143,59 (Cq) ; 131,63 (Cq) ; 130,15 (2CH=CH<sub>2</sub>) ; 126,98 (Cq) ; 119,54 (CH<sub>2</sub>) ; 119,40 (CH<sub>arom</sub>) ; 119,14 (CH<sub>2</sub>) ; 115,95 (CH<sub>arom</sub>) ; 111,40 (CH<sub>arom</sub>); 46,15 (N-CH<sub>2</sub>) ; 46,04 (N-CH<sub>2</sub>).

❖ 6-chloro-1,4-di(prop-2-yn-1-yl)quinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 7a :



Formule chimique :  $C_{14}H_9ClN_2O_2$

Masse moléculaire : 272,69 g/mole

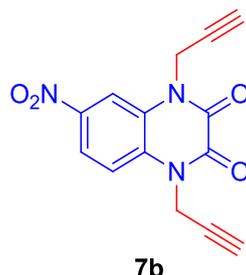
État physique : Cristaux gris

Rdt (82%); Tf : 127 °C

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm : 3,38 (s, 2H, 2(C $\equiv$ CH)) ; 4,97 (d, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 5,00 (d, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 7,41 (d, 1H, CH<sub>arom</sub>) ; 7,51 (d, 1H, CH<sub>arom</sub>) ; 7,58 (d, 1H, CH<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm :** 153,35 (C=O) ; 153,15 (C=O) ; 128,67 (Cq) ; 127,51 (Cq) ; 125,40 (Cq) ; 124,12 (CH<sub>arom</sub>) ; 117,75 (CH<sub>arom</sub>) ; 115,92 (CH<sub>arom</sub>) ; 78,05 (Cq) ; 78,03 (Cq) ; 76,12 (C≡CH) ; 76,06 (C≡CH) ; 32,91 (N-CH<sub>2</sub>) ; 32,82 (N-CH<sub>2</sub>).

❖ **6-nitro-1,4-di(prop-2-yn-1-yl)quinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 7b :**



Formule chimique : C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Masse moléculaire : 283,24 g/mole

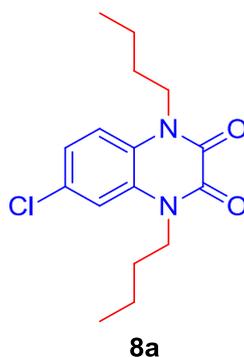
État physique : solide gris

**Rdt** (85%); **Tf** :132 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm :** 3,42 (t, H, (C≡CH)) ; 3,46 (t, H, (C≡CH)) ; 5,03 (d, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 5,09 (d, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 7,71 (d, 1H, CH<sub>arom</sub>) ; 7,24 (dd, 1H, CH<sub>arom</sub>) ; 7,31 (d, 1H, CH<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm :** 153,49 (C=O) ; 153,23 (C=O) ; 143,32 (Cq) ; 131,98 (Cq) ; 126,99 (Cq) ; 119,73 (CH<sub>arom</sub>) ; 116,89 (CH<sub>arom</sub>) ; 111,36 (CH<sub>arom</sub>) ; 78,72 (Cq) ; 78,67 (Cq) ; 76,70 (C≡CH) ; 76,41 (C≡CH) ; 33,36 (N-CH<sub>2</sub>) ; 33,03 (N-CH<sub>2</sub>).

❖ **1,4-dibutyl-6-chloroquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 8a :**



Formule chimique : C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Masse moléculaire : 308,80 g/mole

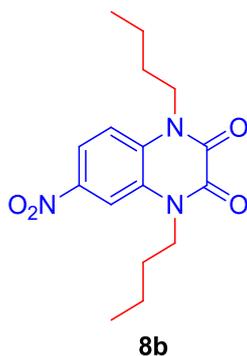
État physique : Cristaux rouges

**Rdt** (85%); **Tf** :120 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 0.97 (t, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 1.41-1.55 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1.67-1.80 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4.14-4.20 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>-N); 7.16-7.28 (m, 3H, CH<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:** 153.80 (C=O); 153.54 (C=O); 129.51 (Cq); 127.76 (Cq); 125.41 (Cq); 123.83 (CH<sub>arom</sub>); 116.14 (CH<sub>arom</sub>); 115.14 (CH<sub>arom</sub>); 43.15 (2CH<sub>2</sub>); 28.80 (CH<sub>2</sub>); 28.74 (CH<sub>2</sub>); 20.14 (2CH<sub>2</sub>); 13.76 (2CH<sub>3</sub>).

❖ 1,4-dibutyl-6-nitroquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 8b :



Formule chimique : C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Masse moléculaire : 319,36 g/mole

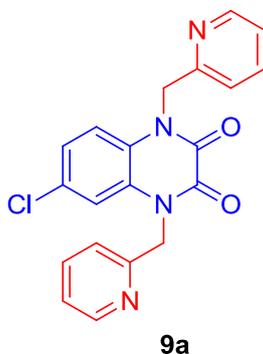
État physique : solide blanc

Rdt (82%); Tf :102 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm :** 0,97-1,04 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>) ; 1,42-1,56 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 1,68-1,79 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 4,15-4,41 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 7,38 (d, 1H, 1CH<sub>arom</sub>); 8,11-8,19 (m, 2H, 2CH<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm:** 153.56 (C=O); 153.26 (C=O); 143.47 (Cq); 131.80 (Cq); 127.11 (Cq); 119.29 (CH<sub>arom</sub>); 115.30 (CH<sub>arom</sub>); 110.75 (CH<sub>arom</sub>); 45.83 (2CH<sub>2</sub>); 43.68 (CH<sub>2</sub>); 43.47 (CH<sub>2</sub>); 28.80 (CH<sub>2</sub>); 28.76 (CH<sub>2</sub>); 20.12 (CH<sub>2</sub>); 20.10 (CH<sub>2</sub>); 13.70 (2CH<sub>3</sub>).

❖ 6-chloro-1,4-bis(pyridin-2-ylmethyl)quinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 9a :



Formule chimique : C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Masse moléculaire : 378,81 g/mole

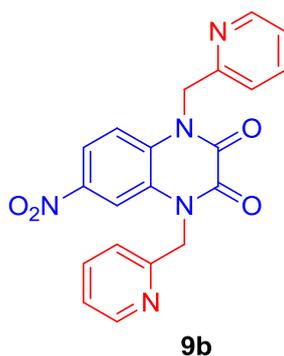
État physique : solide jaune

Rdt (91%); Tf :228 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :** 5,56 (d, 4H, 2(CH<sub>2</sub>)) ; 7,11 (d, 1H, CH<sub>arom</sub>) ; 7,22-7,71 (m, 8H, CH<sub>arom</sub>); 8,56(t,2H,2CH<sub>2</sub>Npyr).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :** 154,78 (C=O) ; 154,49 (C=O) ; 154,40 (Cq) ; 154,18 (Cq) ; 149,54 (CH<sub>arom</sub>) ; 149,41 (CH<sub>arom</sub>) ; 137,31 (CH<sub>arom</sub>) ; 137,27 (CH<sub>arom</sub>) ; 130,06 (Cq) ; 127,96 (Cq) ; 125,59 (Cq) ; 124,33 (CH<sub>arom</sub>) ; 123,13 (CH<sub>arom</sub>) ; 123,13 (CH<sub>arom</sub>) ; 122,61 (CH<sub>arom</sub>) ; 122,53 (CH<sub>arom</sub>); 117,40 (CH<sub>arom</sub>); 116,36 (CH<sub>arom</sub>); 49,27 (CH<sub>2</sub>) ; 49,20 (CH<sub>2</sub>).

❖ 6-nitro-1,4-bis(pyridin-2-ylmethyl)quinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 9b :



Formule chimique :  $C_{20}H_{15}N_5O_4$

Masse moléculaire : 389,36 g/mole

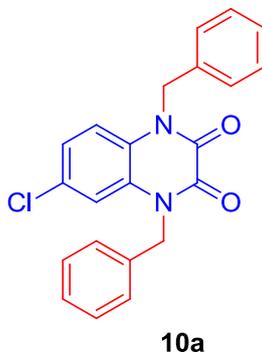
État physique : solide gris

Rdt (87%); Tf : 194 °C

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 5,62 (d, 4H, 2(CH<sub>2</sub>)) ; 7,23-8,04 (m, 8H, 8CH<sub>arom</sub>) ; 7,52-7,57 (m, 3H, 3CH<sub>arom</sub>).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 154,24 (C=O) ; 154,04 (C=O) ; 153,89 (Cq) ; 153,82 (Cq) ; 149,69 (CH<sub>arom</sub>) ; 149,52 (CH<sub>arom</sub>) ; 143,73 (Cq) ; 137,45 (CH<sub>arom</sub>) ; 137,36 (CH<sub>arom</sub>) ; 131,89 (Cq) ; 127,44 (Cq) ; 123,38 (CH<sub>arom</sub>) ; 123,33 (CH<sub>arom</sub>) ; 122,85 (2CH<sub>arom</sub>) ; 119,55 (CH<sub>arom</sub>) ; 116,79 (CH<sub>arom</sub>) ; 112,19 (CH<sub>arom</sub>) ; 49,43 (CH<sub>2</sub>) ; 49,18 (CH<sub>2</sub>).

❖ 1,4-dibenzyl-6-chloroquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 10a :



Formule chimique :  $C_{22}H_{17}ClN_2O_2$

Masse moléculaire : 376,84 g/mole

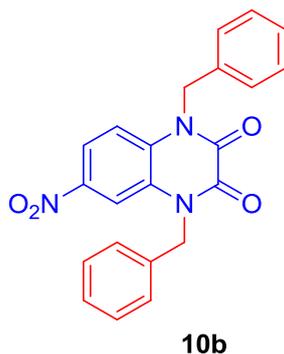
État physique : Cristaux jaunes

Rdt (87%); Tf : 202 °C

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 5,60 (s, 4H, 2(CH<sub>2</sub>)) ; 6,70-7,62 (m, 13H, CH<sub>arom</sub>).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 154,44 (C=O) ; 154,22 (C=O) ; 134,41 (Cq) ; 134,26 (Cq) ; 129,83 (Cq) ; 129,18 (2CH<sub>arom</sub>) ; 129,12 (2CH<sub>arom</sub>) ; 128,11 (2CH<sub>arom</sub>) ; 128,01 (CH<sub>arom</sub>) ; 127,79 (Cq) ; 126,96 (2CH<sub>arom</sub>) ; 126,79 (CH<sub>arom</sub>) ; 125,42 (Cq) ; 124,19 (CH<sub>arom</sub>) ; 116,99 (CH<sub>arom</sub>) ; 115,92 (CH<sub>arom</sub>) ; 47,28 (2CH<sub>2</sub>).

❖ 1,4-dibenzyl-6-nitroquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 10b :



Formule chimique :  $C_{22}H_{17}N_3O_4$

Masse moléculaire : 387,39 g/mole

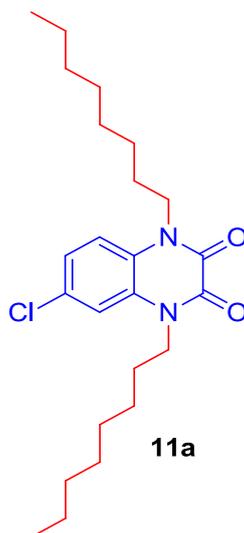
État physique : solide jaune

**Rdt** (91%); **Tf** :180 °C

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm** : 5,55 (s, 4H, 2(CH<sub>2</sub>)) ; 6,89-7,10 (m, 3H, CH<sub>arom</sub>) ; 7,25-7,36 (m, 10H, CH<sub>arom</sub>).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm** : 154,24 (C=O) ; 153,92 (C=O) ; 143,54 (Cq) ; 133,87 (Cq) ; 133,75 (Cq) ; 131,70 (Cq) ; 129,39 (2CH<sub>arom</sub>) ; 139,31 (2CH<sub>arom</sub>) ; 128,47 (CH<sub>arom</sub>) ; 128,39 (CH<sub>arom</sub>) ; 127,38 (2CH<sub>arom</sub>) ; 127,09 (Cq) ; 126,75 (CH<sub>arom</sub>) ; 119,44 (2CH<sub>arom</sub>) ; 116,20 (CH<sub>arom</sub>) ; 111,53 (CH<sub>arom</sub>) ; 47,70 (CH<sub>2</sub>) ; 47,55 (CH<sub>2</sub>).

❖ 6-chloro-1,4-dioctylquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 11a :



Formule chimique :  $C_{24}H_{37}ClN_2O_2$

Masse moléculaire : 421,02 g/mole

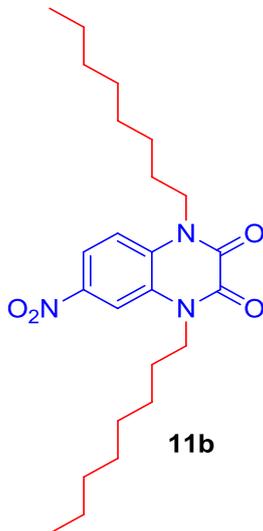
État physique : solide blanc

**Rdt** (83%); **Tf** :108 °C

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm** : 0.81-1.03 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>) ; 1.28-1.44 (m, 20H, 10CH<sub>2</sub>) ; 1.66-1.88 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N) ; 4.14-4.27 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>-N) ; 7.11-7.36 (m, 3H, CH<sub>arom</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :** 153.79 (C=O) ; 153.53 (C=O) ; 129.51 (Cq) ; 127.76 (Cq) ; 125.41 (Cq); 123.82 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ );116.13( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ) ;115.15( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ) ;43.40( $\text{CH}_2$ ) ;43.39( $\text{CH}_2$ ) ;31.75(2 $\text{CH}_2$ ) ;29.24( $\text{CH}_2$ ) ;29.18( $\text{CH}_2$ ) ;29.13(2 $\text{CH}_2$ ) ;26.87( $\text{CH}_2$ ) ;26.83( $\text{CH}_2$ ) ;26.78( $\text{CH}_2$ ) ;26.67( $\text{CH}_2$ ) ;22.62(2 $\text{CH}_2$ ) ; 14.09(2 $\text{CH}_3$ ).

❖ **6-nitro-1,4-dioctylquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 11b :**



Formule chimique :  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$

Masse moléculaire : 431,57 g/mole

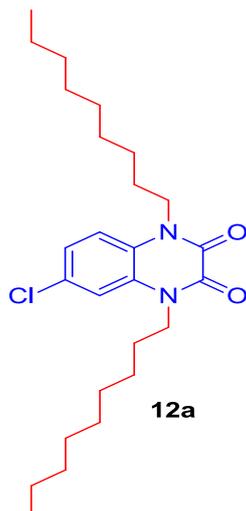
État physique : solide blanc

**Rdt** (80%); **Tf** :92 °C

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :** 0.89 (m, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ) ; 1.29-1.54 (m, 20H, 10 $\text{CH}_2$ ) ; 1.72-1.85 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2$ -  $\text{CH}_2$ -N) ; 4.22-4.29 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2$ -N) ; 7.36 (d, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ); 8.17 (m, 2H, 2 $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :** 153.56 (C=O) ; 153.25 (C=O) ; 143.43 (Cq) ; 131.80 (Cq) ; 127.08 (Cq); 119.31 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ );115.33( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ) ;110.76( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ) ;43.93( $\text{CH}_2$ ) ;43.71( $\text{CH}_2$ ) ;31.72(2 $\text{CH}_2$ ) ;29.20( $\text{CH}_2$ ) ;29.14( $\text{CH}_2$ ) ;29.11(2 $\text{CH}_2$ ) ;29.10( $\text{CH}_2$ ) ;26.84( $\text{CH}_2$ ) ;26.79( $\text{CH}_2$ ) ;26.70( $\text{CH}_2$ ) ;22.61(2 $\text{CH}_2$ ) ; 14.08(2 $\text{CH}_3$ ).

❖ **6-chloro-1,4-dinonylquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 12a :**



Formule chimique :  $C_{26}H_{41}ClN_2O_2$

Masse moléculaire : 449,07 g/mole

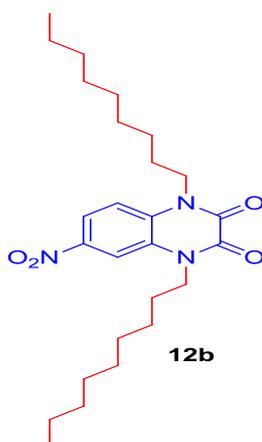
État physique : cristaux jaunes

Rdt (87%); Tf : 106 °C

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm :** 0.90-1.03 (m, 6H, 2 $CH_3$ ) ; 1.28-1.44 (m, 24H, 12 $CH_2$ ) ; 1.68-1.80 (m, 4H, 2 $CH_2$ -  $CH_2$ -N) ; 4.13-4.27 (m, 4H, 2 $CH_2$ -N) ; 7.07-7.36 (m, 3H,  $CH_{arom}$ ).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm :** 153.79 (C=O) ; 153.53 (C=O) ; 129.51 (Cq) ; 127.76 (Cq) ; 125.41 (Cq) ; 123.82 ( $CH_{arom}$ ) ; 116.13( $CH_{arom}$ ) ; 115.15( $CH_{arom}$ ) ; 43.40( $CH_2$ ) ; 43.39( $CH_2$ ) ; 31.83(2 $CH_2$ ) ; 29.24(6 $CH_2$ ) ; 26.87(  $CH_2$ ) ; 26.83( $CH_2$ ) ; 26.78( $CH_2$ ) ; 26.68( $CH_2$ ) ; 22.66(2 $CH_2$ ) ; 14.09(2 $CH_3$ ).

❖ **6-nitro-1,4-dinonylquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione 12b :**



Formule chimique :  $C_{26}H_{41}N_3O_4$

Masse moléculaire : 459,62 g/mole

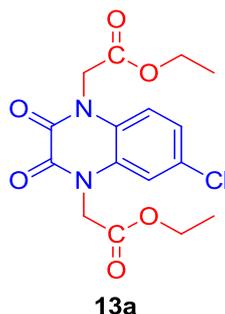
État physique : solide gris

Rdt (81%); Tf : 95 °C

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm :** 0,87-0.91 (m, 6H, 2 $CH_3$ ) ; 1,29-1,49 (m, 24H, 12 $CH_2$ ) ; 1,75-1,82 (m, 4H, 2 $CH_2$ ) ; 4,22-4.29 (m, 4H, 2(N- $CH_2$ )) ; 7.36 (s, 1H, 1 $CH_{arom}$ ) ; 8.16-8.19 (m, 2H, 2 $CH_{arom}$ ).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm :** 153,55 (C=O) ; 153,24 (C=O) ; 143,44 (Cq) ; 131,80 (Cq) ; 127,09 (Cq) ; 119,30 ( $CH_{arom}$ ) ; 115,30 ( $CH_{arom}$ ) ; 110,70 ( $CH_{arom}$ ) ; 43,93 ( $CH_2$ ) ; 43,73 ( $CH_2$ ) ; 31,81 (2 $CH_2$ ) ; 29,41 ( $CH_2$ ) ; 29,24 ( $CH_2$ ) ; 29,20 (2 $CH_2$ ) ; 26,84 (2 $CH_2$ ) ; 26,80 (2 $CH_2$ ) ; 26,71 (2 $CH_2$ ) ; 22,65 (2 $CH_2$ ) ; 14,10 (2 $CH_3$ ).

❖ **diethyl 2,2'-(6-chloro-2,3-dioxo-2,3-dihydroquinoxaline-1,4-diyl)diacetate 13a :**



Formule chimique :  $C_{16}H_{17}ClN_2O_6$

Masse moléculaire : 368,77 g/mole

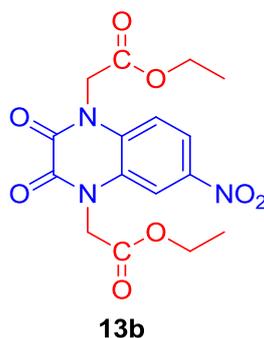
État physique : Cristaux gris

Rdt (90%); Tf :191 °C

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm :** 1,29 (t, 3H,  $CH_2-CH_3$ ) ; 1,34 (t, 3H,  $CH_2-CH_3$ ) ; 4,30 (m, 4H, 2( $CH_2-CH_3$ )) ; 4,97 (s, 4H, 2(N- $CH_2$ )) ; 6,93-7.28 (m, 3H, 3 $CH_{arom}$ ).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm :** 166,55 (C=O) ; 166,43 (C=O); 153,58 (C=O) ; 153,36 (C=O) ; 130,28 (Cq) ; 127,66 (Cq) ; 125,38 (Cq) ; 124,38 ( $CH_{arom}$ ) ; 115,81 ( $CH_{arom}$ ) ; 114,94 ( $CH_{arom}$ ) ; 62,41 (N- $CH_2$ ); 62,35 (N- $CH_2$ ) ; 44,69 (O- $CH_2$ ) ; 44,63 (O- $CH_2$ ) ; 14,11 (2 $CH_3$ ).

❖ **diethyl 2,2'-(6-nitro-2,3-dioxo-2,3-dihydroquinoxaline-1,4-diyl)diacetate 13b :**



Formule chimique :  $C_{16}H_{17}N_3O_8$

Masse moléculaire : 379,32 g/mole

État physique : solide blanc

Rdt (87%); Tf :154 °C

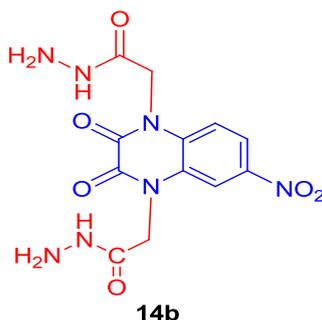
**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm :** 1,32 (t, 3H,  $CH_2-CH_3$ ) ; 1,37 (t, 3H,  $CH_2-CH_3$ ) ; 4,32 (2q, 4H, 2( $CH_2-CH_3$ )) ; 5,01 (s, 4H, 2(N- $CH_2$ )) ; 7.15 (d, 1H,  $CH_{arom}$ ); 7.94-8.18 (m, 1H,  $CH_{arom}$ ).

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm :** 166,14 (C=O) ; 166,10 (C=O); 153,26 (C=O) ; 153,03 (C=O) ; 143,88 (Cq) ; 131,59 (Cq) ; 127,16 (Cq) ; 119,86 ( $CH_{arom}$ ) ; 115,20 ( $CH_{arom}$ ) ; 110,53 ( $CH_{arom}$ ) ; 62,70 (N- $CH_2$ ); 62,65 (N- $CH_2$ ) ; 44,95 (O- $CH_2$ ) ; 44,74 (O- $CH_2$ ) ; 14,12 (2 $CH_3$ ).

### VI. 2. 3. Action des nucléophiles vis-à-vis du composé 13b

0.3g du composé 13b a été mise avec 0.05g d'hydrazine, ou bien 0.1g d'éthylènediamine, dans 20ml d'éthanol. Le mélange est porté au reflux pendant 1h. le précipité formé est filtré et lavé avec l'éthanol, ensuite séché

❖ **2,2'-(6-nitro-2,3-dioxo-2,3-dihydroquinoxaline-1,4-diyl)di(acetohydrazide) 14b :**



Formule chimique : C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>

Masse moléculaire : 351,27 g/mole

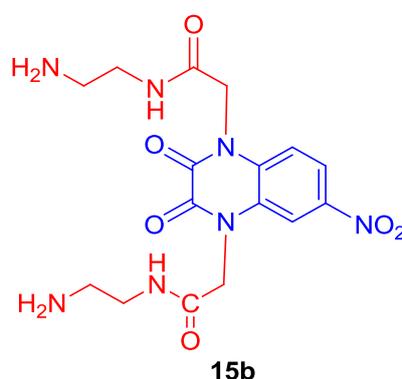
État physique : solide jaune

Rdt (87%); Tf :280 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm** : 4,36 (s, 4H, 2NH<sub>2</sub>) ; 4,86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 4,91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 7,42 (d, 1H, CH<sub>arom</sub>) ; 7,98-8.15 (m, 2H, 2CH<sub>arom</sub>); 9,37 (s, 2H, 2NH).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm** : 165,40 (C=O) ; 165,26 (C=O); 154,46 (C=O) ; 154,17 (C=O) ; 143,22 (Cq) ; 132,90 (Cq) ; 127,97 (Cq) ; 119,59 (CH<sub>arom</sub>) ; 116,50 (CH<sub>arom</sub>) ; 110,89 (CH<sub>arom</sub>) ; 45,57 (CH<sub>2</sub>) ; 45,29 (CH<sub>2</sub>).

❖ **2,2'-(6-nitro-2,3-dioxo-2,3-dihydroquinoxaline-1,4-diyl)bis(N-(2-aminoethyl)acetamide) 15b :**



Formule chimique : C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>

Masse moléculaire : 407,38 g/mole

État physique : solide blanc

Rdt (82%); Tf :269 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm** : 1,32 (s, 4H, 2NH<sub>2</sub>) ; 2,60 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>- NH<sub>2</sub>) ; 3,15 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 4,78 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>) ; 4,80 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 7,42 (d, 1H, CH<sub>arom</sub>) ; 7,98-8.15 (m, 2H, 2CH<sub>arom</sub>) ; 8,25 (m, 2H, 2NH)

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm** : 165,43 (C=O) ; 165,35 (C=O); 154,55 (C=O) ; 154,24 (C=O) ; 142,22 (Cq) ; 131,84 (Cq) ; 127,92 (Cq) ; 119,49 (CH<sub>arom</sub>) ; 116,48 (CH<sub>arom</sub>) ; 110,69 (CH<sub>arom</sub>) ; 46,57 (2CH<sub>2</sub>) ; 45,13 (2CH<sub>2</sub>); 41,13 (2CH<sub>2</sub>).

## Références :

- [1] M. Ishikura, M. Mori, T. Ikeda, M. Terrashima, Y. Ban. New Synthesis of Diazepam and the Related 1,4-Benzodiazepines by means of Palladium-Catalyzed Carbonylation. *J. Org. Chem.* **47**: 2456-2461.(1982).
- [2] M. D. McFarlane, D. M. Smith, G. Ferguson, B. Kaitner. o-Nitroaniline Derivatives. Part 12.' The Reaction of N-(2,4-Dinitrophenyl)- sarcosine Ethyl Ester with Bases: Some Novel Redox Processes Revealed by X-Ray Crystallography. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*: 893-902. (1989).
- [3] M. D. McFarlane, D. M. Smith. a new route to fl-hydroxyquinoxaline-2,3-diones and some aza-analogues. *Tetrahedron Lett.* **28**: 6363-6366. (1987).
- [4] P. A. Collins, D. D. McFarlane, R. K. Mackie, D. M. Smith. o-Nitroaniline Derivatives – 131 Reactions of N-(o-Nitroaryl) sarcosine Esters with Bases2. *Tetrahedron.* **48**. (37): 7887-7898. (1992).
- [5] P. A. Collins-Cafiero, C. S. French, M. D. McFarlane, R. K. Mackie, D. M. Smith. o-Nitroaniline derivatives. Part 14.1,2 Cyclisations leading to benzimidazole N-oxides, N hydroxybenzimidazolones and N-hydroxyquinoxaline-2,3-diones: a mechanistic borderline. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*: 1375-1384. (1985).
- [6] B. Loev, J. H. Musser, R. E. Brown, H. Jones, R. Kahen, F.-C. Huang, A. Khandwala, P. SonninoGoldman, M. J. Liebowitz. 1,2,4-Triazolo[4,3-a]quinoxaline-1,4-diones as Antiallergic Agents. *J. Med. Chem.* **28**: 363-366. (1985).
- [7] J. Ohmori, M. Shimizu-Sasamata, M. Okada, S. Sakamoto. Novel AMPA Receptor Antagonists: Synthesis and Structure-Activity Relationships of 1-Hydroxy-7-(1H-imidazol-1 yl)-6-nitro-2,3(1H,4H)-quinoxalinedione and Related Compounds. *J. Med. Chem.* **39**: 3971-3979. (1996).
- [8] B. E. Kornberg, S. S. Nikam, M. F. Rafferty. Synthesis of novel quinoxaline-5-carboxylic acid derivatases. *J. Heterocycl. Chem.* **36**: 1271-1277. (1999).
- [9] M. J. Fray, D. J. Bull, C. L. Carr, E. C. L. Gautier, C. E. Mowbray, A. Stobie. Structure-Activity Relationships of 1,4-Dihydro-(1H,4H)-quinoxaline-2,3-diones as N-Methyl-D-aspartate (Glycine Site) Receptor Antagonists. 1. Heterocyclic Substituted 5-Alkyl Derivatives. *J. Med. Chem.* **44**: 1951-1962. (2001).
- [10] J. F. W. Keana, S. M. Kher, S. X. Cai, C. M. Dinsmore, A. G. Glenn, J. Fuastella, J.-C. Huang, V. Ilyin, Y. Lu, P. L. Mouser, R. W. Westward, E. Weber. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Substituted 1,4-Dihydroquinoxaline-2,3-diones: Antagonists of N-Methyl-D-aspartate (NMDA) Receptor Glycine Sites and Non-<sup>2</sup>DA Glutamate Receptors. *J. Med. Chem.* **38**: 4367-4379. (1995).
- [11] S. S. Nikam, J. J. Cordon, D. E. Ortwine, T. H. Heimbach, A. C. Blackburn, M. G. Vartanian, C. B. Nelson, R. D. Schwarz, P. A. Boxer, M. F. Rafferty. Design and Synthesis of Novel Quinoxaline-2,3-dione AMPA/GlyN Receptor Antagonists: Amino Acid Derivatives. *J. Med. Chem.* **42**: 2266-2271. (1999).
- [12] J. Ohmori, S. Sakamoto, H. Kubota, M. Shimizu-Sasamata, M. Okada, S. Kawasaki, K. Hidaka, J. Togami, T. Furuya, K. Murase. 6-(4H-Imidazol-1-yl)-7-nitro-2,3(1H,4H)-quinoxalinedioneHydrochloride (YMSOK) and Related Compounds: Structure-Activity Relationships for the AMPA-Type Non-NMDA Receptor. *J. Med. Chem.* **37**: 467-475. (1994).
- [13] Z.-L. Zhou, E. Weber, J. F. W. Reana. Acetoxylation of 6,7-Dialkoxy-Substituted 1,4-Dihydroquinoxaline-2,3-diones (QXs) Using Fuming Nitric Acid in Acetic Acid: A Facile Synthesis of S-Acyloxy-6,7-Dialkoxy QXs. *Tetrahedron Lett.* **36**. (42): 7583-7586. (1995).
- [14] Y. P. Auberson, S. Bischoff, R. Moretti, M. Schmutz, S. J. Veenstra, Bioorg. 5-aminomethylquinoxaline-2,3-diones. part i: a novel class of ampa receptor antagonists. *Med. Chem. Lett.* **8**: 65-70. (1998).
- [15] A. Bhat, H.-M. Chang, L. J. Wallace, D. M. Weinstein, G. Shams, C. C. Garris, R. A. Hill, Bioorg. 1,4-Dihydro-2,3-quinoxalinediones as Potential Flavin Metabolites and Excitatory Amino Acid

Receptor Ligands. Part 1: Synthesis and Pharmacological Evaluation of the Benzylic Oxidation Series of 1,4-Dihydro-6,7-dimethyl-2,3-quinoxalinedione. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **6**: 271-282. (1998).

[16] T. Suyama, S. Kato, Y. Mizutani. Preparations of carboxylic acid esters containing heptafluoroisopropyl groups. *J. Fluorine Chem.* **56**: 93-99. (1992).

[17] L. Wang, J. Liu, H. Tian, C. Qian. Ytterbium Triflate Catalyzed Heterocyclization of 1,2-Phenylenediamines and Alkyl Oxalates Under Solvent-Free Conditions via Phillips Reaction: A Facile Synthesis of Quinoxaline-2,3-diones Derivatives. *synthetic communications*. **34**. (8): 1349-1357. (2004).

[18] H. Thakuria, G. Das. One-pot efficient green synthesis of 1,4-dihydro-quinoxaline-2,3-dione derivatives. *J. Chem. Sci.* **118**. (5): 425-428. (2006).

[19] E. Vázquez, A. Hoz, N. Elander, A. Moreno, S. S. Elander. Microwave-assisted cyclocondensation under solvent-free conditions: quinoxaline-2,3-dione. *Heterocycles*. **55**. (1): 109 – 113. (2001).

[20] M. J. Fray, D. J. Bull, C. L. Carr, E. C. L. Gautier, C. E. Mowbray, A. Stobie. Structure-Activity Relationships of 1,4-Dihydro-(1H,4H)-quinoxaline-2,3-diones as N-Methyl-D-aspartate (Glycine Site) Receptor Antagonists. 1. Heterocyclic Substituted 5-Alkyl Derivatives. *J. Med. Chem.* **44**: 1951-1962. (2001).

[21] K. Tanaka, H. Takahashi, K. Takimoto, M. Sugita, K. Mitsunashi. *J. Heterocyclic Chem.* **29**: 771-777. (1992).

### **Chapitre 3 :**

**Synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques dérivées de la 6-chloro- et 6-nitroquinoxaline-2,3- dione par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.**

## I. INTRODUCTION

Au cours des années 60, Huisgen a découvert une approche pratique pour synthétiser des hétérocycles à cinq atomes de structures variées et extrêmement fonctionnalisées. Plusieurs travaux ont été effectués après cette initiation. [1,2]

La cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen est une réaction qui nécessite un composé 1,3-dipolaire (azoture, nitrile oxyde, diazo-alcane) et un dipolarophile (alcène, alcyne, carbonyle) conduisant à la production d'une unité hétérocyclique à 5 chaînons.

Dans l'intention de résoudre les problèmes de régiosélectivité de la réaction de Huisgen, Sharpless<sup>[3]</sup> et Meldal<sup>[4]</sup> ont proposé en 2002 un concept basé sur l'utilisation du cuivre (I) pour accélérer la réaction et en même temps ne produire que le régioisomère 1,4.

Dans ce chapitre, nous allons citer les essentielles stratégies de synthèse des dérivés hétérocycliques en utilisant la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, entre différents azides ou nitriles oxydes et les alcènes ou les alcynes déjà préparés par la réaction d'alkylation de la 6-chloro et 6-nitroquinoxaline-2,3-dione.

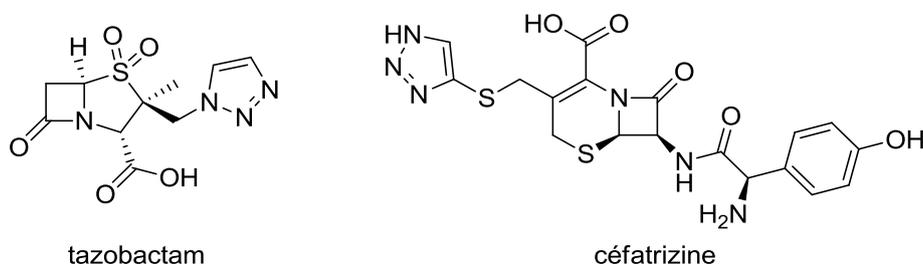
## II. Cycloaddition 1,3-dipolaire avec les azotures

### II. 1. Intérêts biologiques des triazoles

Les triazoles sont utilisés dans le domaine médicinal pour préparer des nouvelles molécules biologiquement actives.

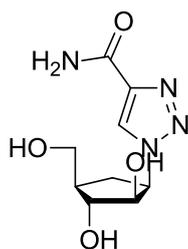
Parmi les triazoles les plus renommés, on peut signaler le tazobactam utilisé en association avec la pipéracilline, comme inhibiteur de la  $\beta$ -lactamase (figure 51). [5]

On peut noter aussi la céfatrizine obtenue en assemblant un motif céphalosporine et un triazole, utilisée comme antibiotique (figure 51). [6]



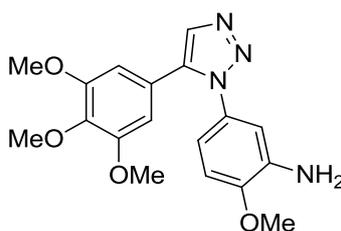
**Figure 51** : Structure de tazobactam et céfatrizine.

Ainsi, des nucléosides associés avec des triazoles ont été utilisés comme agents antiviraux (figure 52). [7]



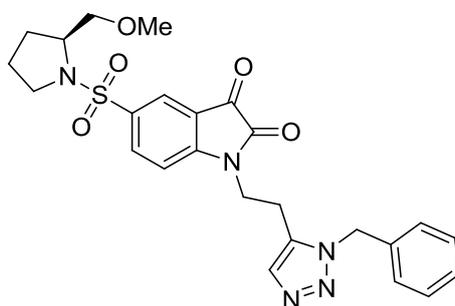
**Figure 52** : Structures des agents antiviraux à base des triazoles.

Le triazole développé par Odlo, <sup>[8]</sup> inhibe la polymérisation de la tubuline (anticancéreux) et possède une cytotoxicité d'ordre nano-molaire (figure 53).



**Figure 53** : Triazole inhibiteur de la polymérisation de la tubuline.

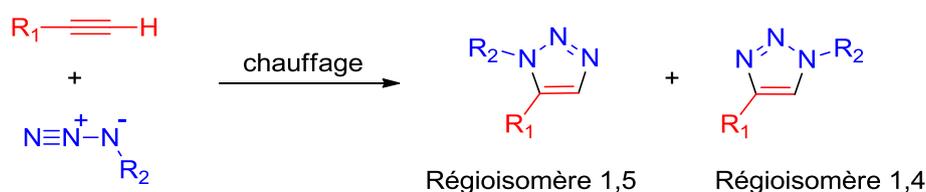
Un dérivé de triazole synthétisé par Jiang, <sup>[9]</sup> a montré une bonne efficacité d'inhibition sur les caspases-3 qui jouent un rôle essentiel dans les phénomènes inflammatoires (figure 54).



**Figure 54** : Triazole inhibiteur des caspases-3.

## II. 2. Formation du 1,2,3-triazole

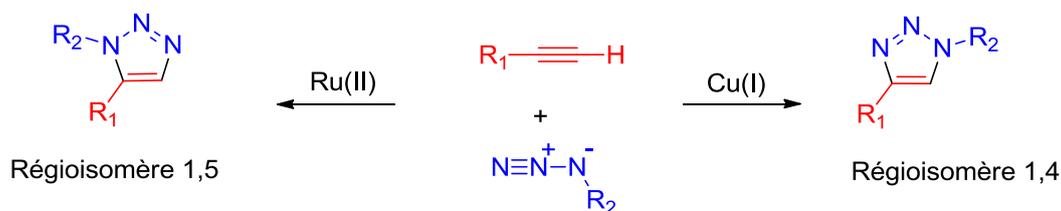
Le premier triazole a été développé en 1893 par Michael, <sup>[10]</sup> en utilisant une réaction thermique entre un azoture et un alcyne interne ou terminal. Cette réaction a été approfondie ensuite dans les années soixante par Rolf Huisgen. <sup>[1-2]</sup> cette réaction thermique conduit à un mélange de régioisomères 1,4 et 1,5 disubstitués (schéma 142).



**Schéma 142** : Synthèse des triazoles par voie thermique.

En vue d'écarter cette contrariété, de nouveaux protocoles ont été élaborés, conduisant à la formation sélective d'un seul régioisomère. Ces méthodologies se réfèrent au concept de la chimie click.

L'emploi du cuivre (I) permet l'obtention du triazole 1,4, cette découverte a été mise en évidence par Meldal et al, <sup>[4]</sup>. D'autre part des travaux réalisés par Sharpless, <sup>[3]</sup> basés sur l'utilisation d'une catalyse à base de ruthénium (II) conduisent à la formation du triazole 1,5 disubstitué (schéma 143).



**Schéma 143** : Synthèse des triazoles par voie catalytique.

### II. 3. Chimie Click

Le concept de « chimie click » a été introduit par Sharpless <sup>[3]</sup> et Meldal <sup>[4]</sup> pour but de générer des nouveaux hétérocycles d'une manière simple avec de nombreux avantages tels que la régiospécificité, le rendement et les conditions expérimentales (figure 55).



**Figure 55** : Avantages de la chimie click.

## II. 4. Cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le Cuivre (I)

Parmi ces réactions de « chimie click », la cycloaddition « CuAAC » dont nous allons explorer, le mécanisme et l'application pour la construction des nouveaux triazoles.

### II. 4. 1. Approche Mécanistique

La cycloaddition catalysée par le cuivre (I) se réalise en cinq étapes, la figure 55 présente le mécanisme détaillé et qui a été proposé par l'équipe de Himo en 2005 (figure 56). [11]

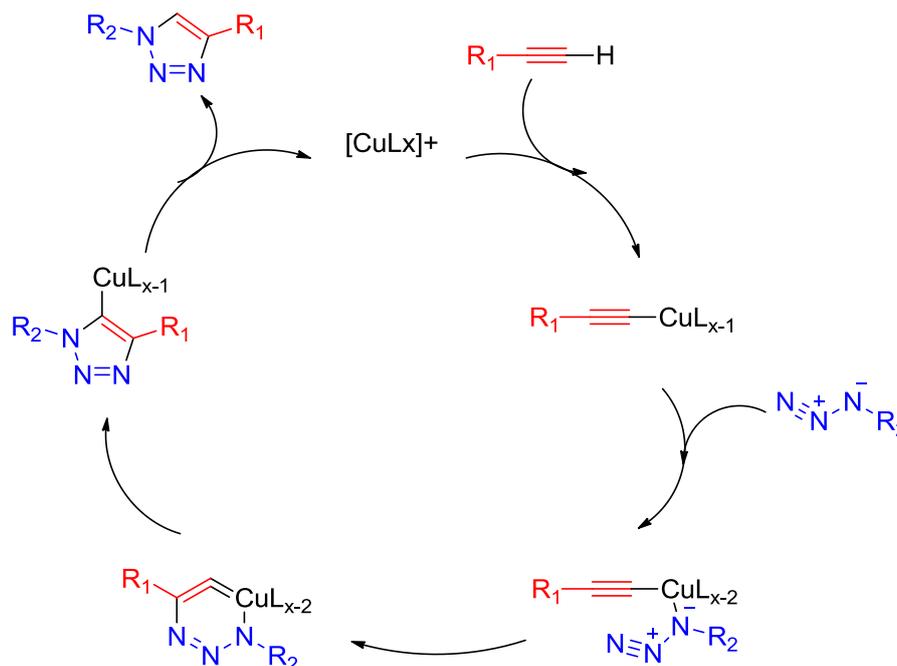


Figure 56 : Mécanisme réactionnel de la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I).

### II. 4. 2. Application de la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le Cuivre (I)

Au niveau de notre laboratoire, divers travaux ont été réalisés par l'équipe de El Hadrami et al, en utilisant cette réaction afin de synthétiser des nouveaux 1,2,3-triazoles. En travaillant dans un mélange éthanol-eau à température ambiante, avec utilisation de sulfate de cuivre et l'ascorbate de sodium (schéma 144). [12-13]

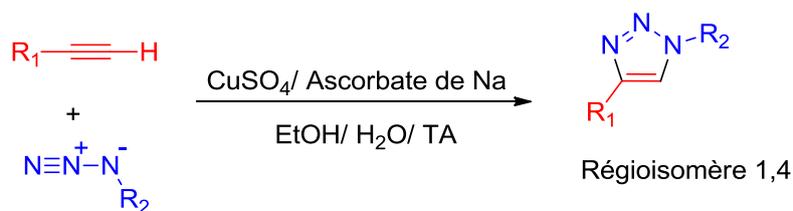
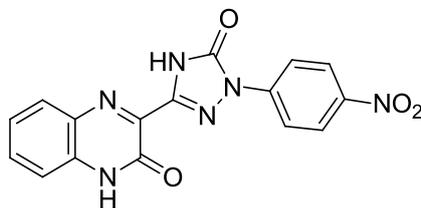


Schéma 144 : Application de la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I) au niveau du laboratoire.

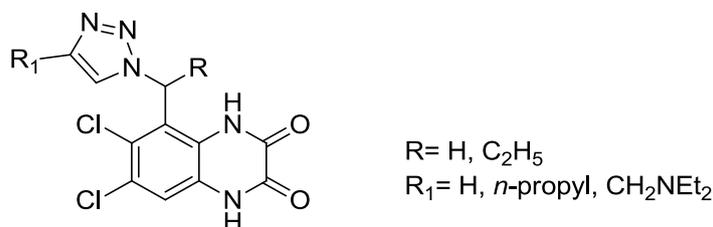
## II. 5. Des triazoles couplés à la quinoxaline

Yoshihisa et al, <sup>[14]</sup> ont synthétisés des triazoles couplés aux quinoxalines ayant une activité antibactérienne contre *Bacillus licheniformis* et *cellulomonas* (figure 57).



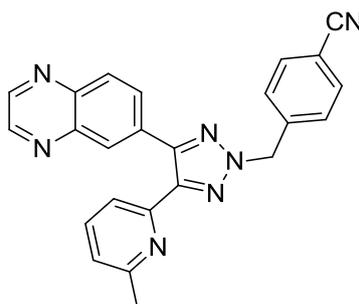
**Figure 57** : Quinoxalines couplés aux triazoles ayant une activité antibactérienne.

Fray et al, <sup>[15]</sup> ont mis au point la synthèse d'une série de 6,7-dichloro-1,4-dihydro-quinoxaline-2,3-dione couplés avec des triazoles, ces composés ont présentés des activités inhibitrices de l'hyperlocomotion induite par le récepteur n-méthyl-d-aspartate (NMDA) (figure 58).



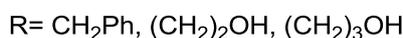
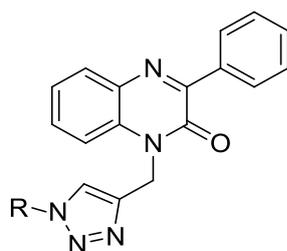
**Figure 58** : Quinoxaline-2,3-diones couplés avec des triazoles inhibiteurs de l'hyperlocomotion.

Une quinoxaline liée à un triazole a été développée par Kim et al, <sup>[16]</sup>, elle a montré une bonne activité d'inhibition du récepteur du facteur de croissance de  $\beta 1$  type 1 transformant (figure 59).



**Figure 59** : Quinoxaline liée à un triazole exposant une activité d'inhibiteur du facteur de croissance de  $\beta 1$ .

Des quinoxalines associées à des triazoles ont été mis en évidence par l'équipe de Mekhzoum, par l'utilisation d'une réaction catalysée par la montmorillonite modifiée par le cuivre (I) (figure 60). <sup>[17]</sup>

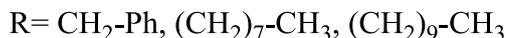
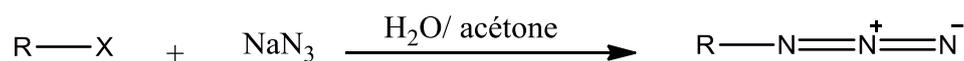


**Figure 60** : Synthèse des quinoxalines triazoliques par réaction catalytique.

## II. 6. Synthèse des 1,2,3-triazoles dérivés de la 6-chloro et 6-nitroquinoxaline-2,3-dione

### II. 6. 1. Synthèse d'azotures

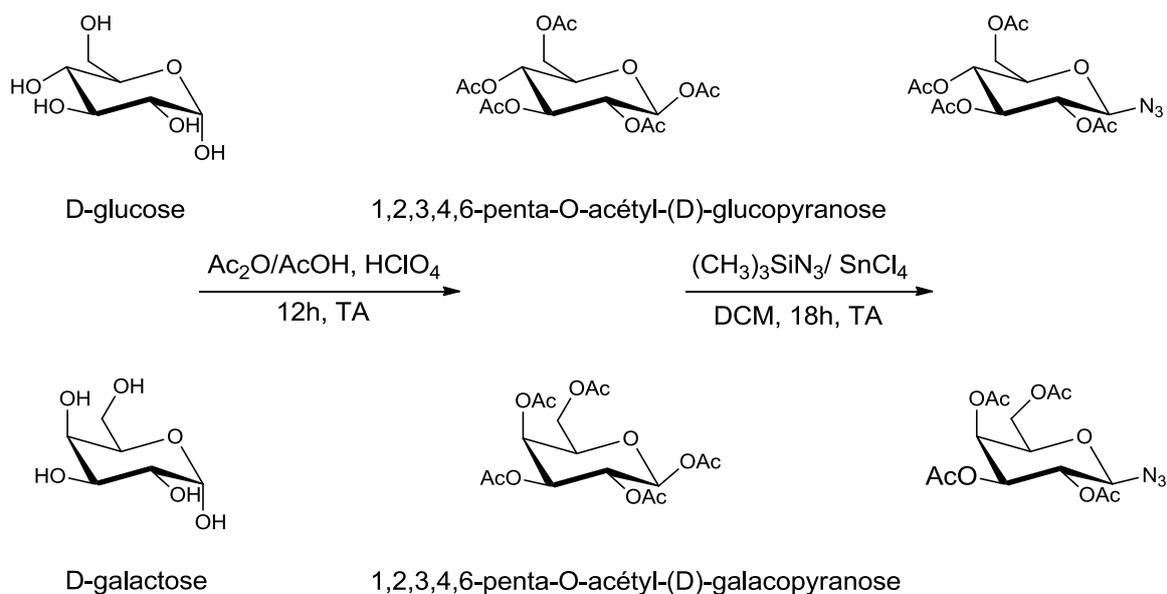
Un mécanisme S<sub>N</sub>2 a été appliqué afin de préparer une partie d'azotures employés dans ce chapitre. Ils ont été préparés à partir des dérivés halogénés en présence d'azoture de sodium dans un mélange d'eau distillée et d'acétone pendant 36 heures à température ambiante (schéma 145).<sup>[18]</sup>



**Schéma 145** : Préparation d'azotures à partir des dérivés halogénés.

Un autre type d'azoture a été préparé, à base des glucides afin de les utiliser pour la synthèse d'autres triazoles. Ceci s'accomplit en deux étapes : premièrement une acétylation des alcools, ensuite une substitution nucléophile sur la position anomérique.

Pour cela nous avons adopté la méthode de Thompson et Wolfrom qui est un processus  $\alpha$ -sélectif employé pour la préparation du 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(D)-gluco- et galactopyranose.<sup>[19]</sup> Cela se fait par l'action d'anhydride acétique sur le D-glucose et le D-galactose en présence d'une quantité catalytique d'acide perchlorique, permettant l'obtention des produits visés avec des rendements respectivement de 60% et 40%. Ces derniers suivent une substitution nucléophile par action d'azoture de triméthylsilyle (TMSN<sub>3</sub>) en présence de SnCl<sub>4</sub> à température ambiante dans le dichlorométhane, permettant l'obtention des produits ciblés avec des rendements respectivement de 80% et 70% (schéma 146). Les produits ont été purifiés par chromatographie, recristallisés dans l'éthanol et caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C).



**Schéma 146** : Préparation d'azotures à base des glucides.

L' $\alpha$ -azidoglycinate de méthyle N-protégé est un autre azoture utilisé dans cette partie, ce dernier a été synthétisé en 4 étapes (schéma 147).

**La première étape** : la préparation de l'ester méthylique de la glycine, ceci se fait en présence du chlorure de thionyle au reflux de méthanol.

**La deuxième étape** : la protection de la fonction amine de l'ester méthylique de la glycine, qui se réalise avec le chlorure de benzoyle dans le dichlorométhane, en présence du tétraéthylammonium.

**La troisième étape** : la bromation de l'ester méthylique de la glycine N-protégée, cela s'accomplit dans le tétrachlorure de carbone distillé en présence du N-bromosuccinimide (NBS).

**La quatrième étape** : la préparation de N-(benzoyl)  $\alpha$ -azidoglycinate de méthyle, qui se fait en faisant réagir l'azoture de sodium avec le N-(benzoyl)  $\alpha$ -bromoglycinate de méthyle dans l'acétone.

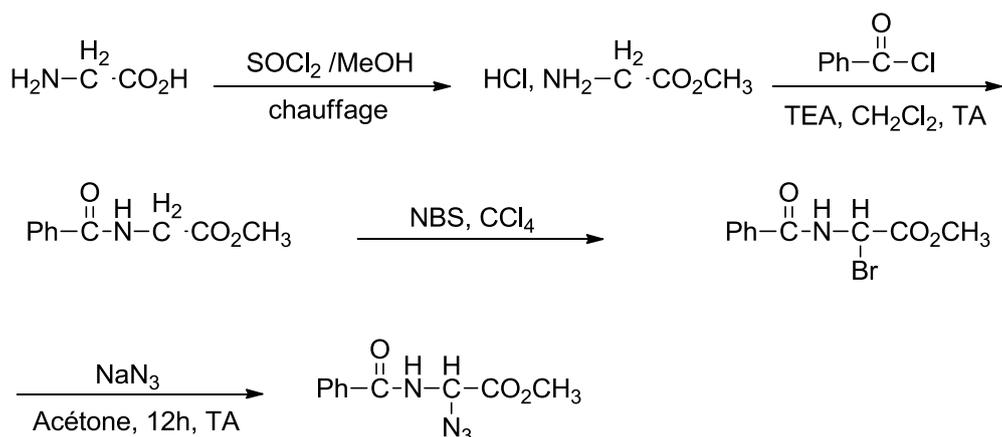


Schéma 147 : N-(benzoyl)  $\alpha$ -azidoglycinate de méthyle.

## II. 6. 2. Construction des nouveaux 1,2,3-triazoles dérivant de la 6-Chloro- et 6-nitroquinoxaline

Les azotures préalablement préparés, ont servis à la synthèse des nouveaux triazoles, en les faisant réagir avec les composés alkylés par le bromure de propargyle (**7a-7b**), en adoptant la chimie click.

Les réactions sont catalysées par le sulfate de cuivre ( $\text{CuSO}_4, 5\text{H}_2\text{O}$ ), en présence d'ascorbate de sodium, dans un mélange d'eau / éthanol (1/1) (schéma 148).

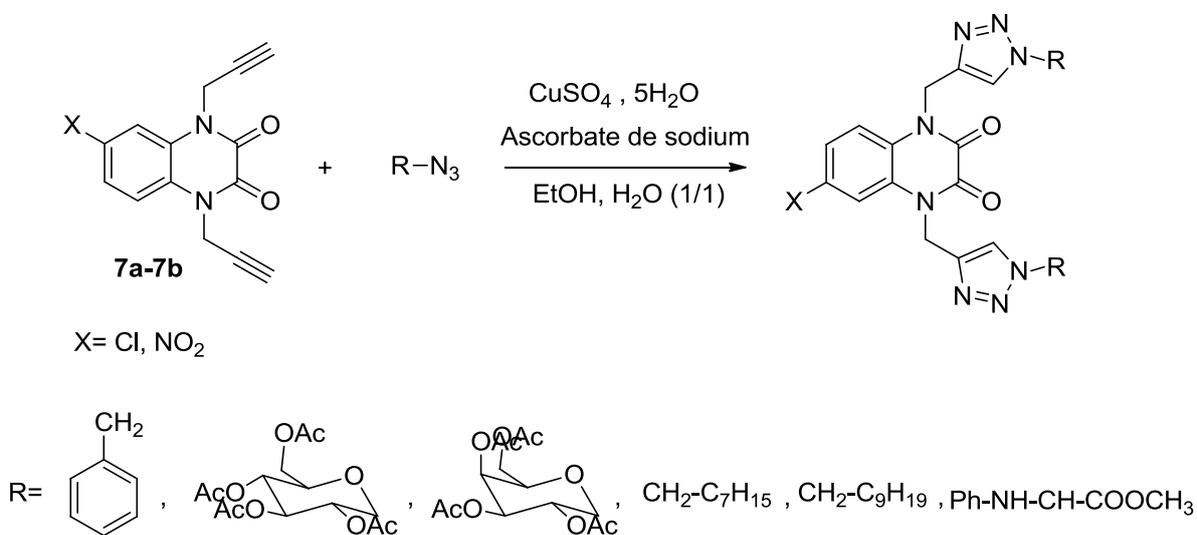
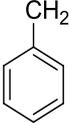
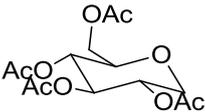
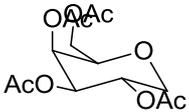


Schéma 148 : Synthèse des nouveaux triazoles couplés aux dérivés des quinoxaline-2,3-diones

Les résultats des réactions de cycloaddition sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 6** : Propriétés physico-chimiques des triazoles couplés aux quinoxaline-2,3-diones.

Produit	R	Rendement
16a		90%
17a		85%
18a		82%
19b	CH <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	89%
20b	CH <sub>2</sub> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	90%
21a	Ph-NH-CH-COOCH <sub>3</sub>	87%

#### ❖ Caractérisation spectrale du composé 16a

L'observation du spectre **RMN <sup>1</sup>H** du composé **16a** (figure 61), indique l'existence d'un signal à 5.39ppm relatif aux protons des 2 CH<sub>2</sub>-N, ainsi qu'un signal à 5.55ppm correspondant aux protons des groupements CH<sub>2</sub>-Ar, et vers 8.12ppm et 8.15ppm deux signaux des protons triazoliques.

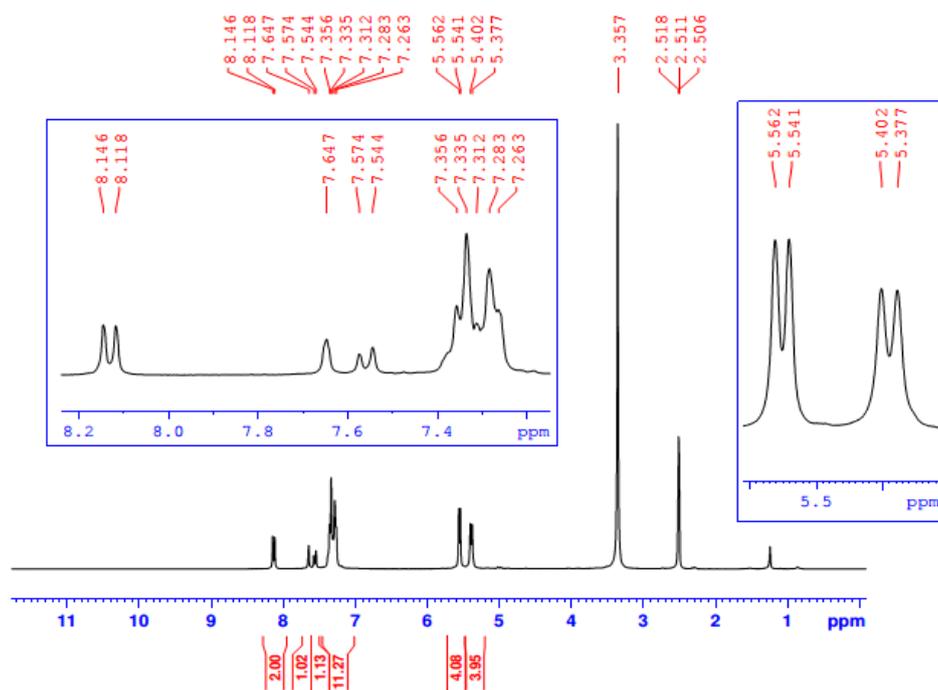


Figure 61 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **16a** (DMSO).

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **16a** (figure 62), indique la présence d'un signal à 53.31ppm attribuable aux deux  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ , aussi à 129.21ppm un signal correspondant aux deux CH triazoliques.

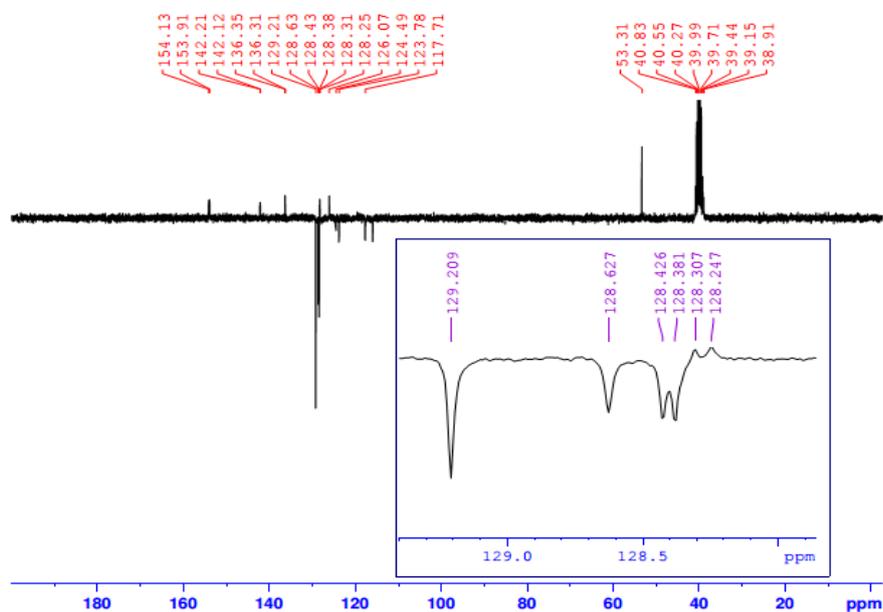
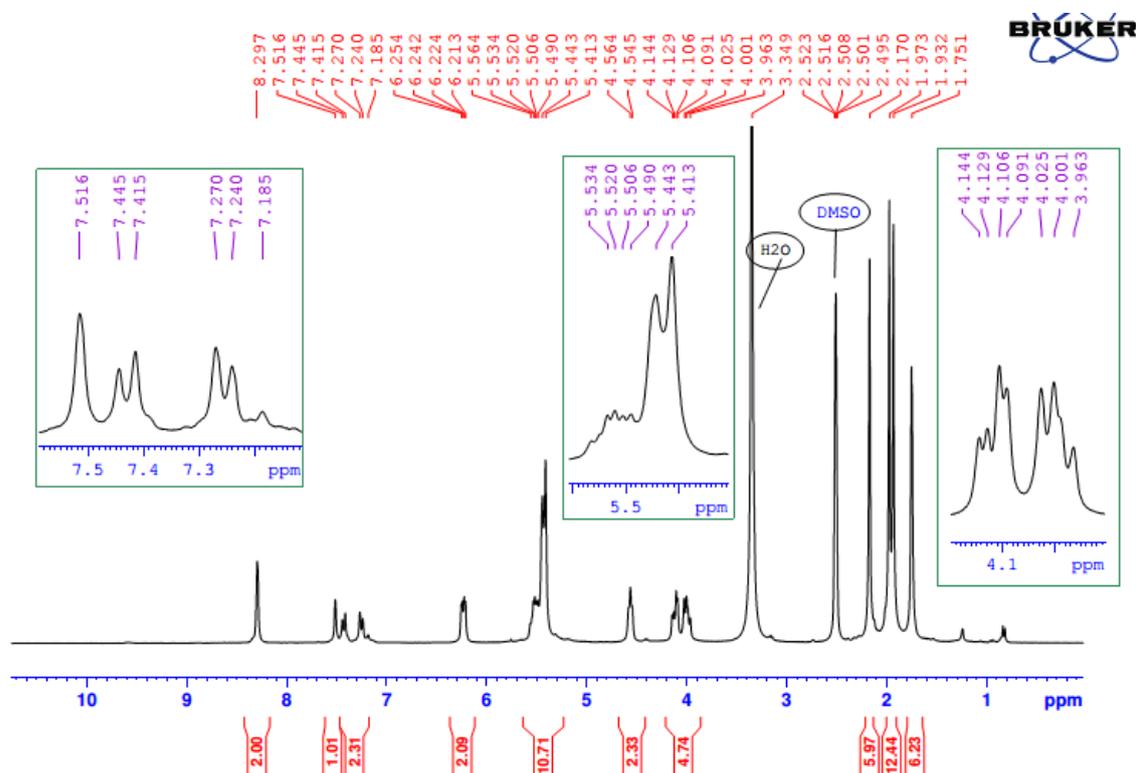


Figure 62 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **16a** (DMSO).

❖ **Caractérisation spectrale du composé 17a**

On observe sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **17a** (figure 63), 4 singulets à 1.66, 1.80, 2.04 et 2.08ppm relatifs aux protons des groupements acétyles, ainsi qu'à 8.3 ppm un singulet correspondant aux deux protons triazoliques.



**Figure 63** : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **17a** (DMSO).

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **17a** (figure 64), indique à 170.55, 169.93, 169.22 et 168.61 quatre signaux relatifs aux 4 carbones ( $\text{C}=\text{O}$ ) des groupements acétyles, les signaux correspondant aux carbonyles de la quinoxaline sortent vers 153 ppm. Vers 61.35ppm, on observe un signal relatif aux carbonyles des deux  $\text{O}-\text{CH}_2$ , ainsi que vers 39.02ppm un signal correspondant aux deux carbonyles  $\text{N}-\text{CH}_2$ .

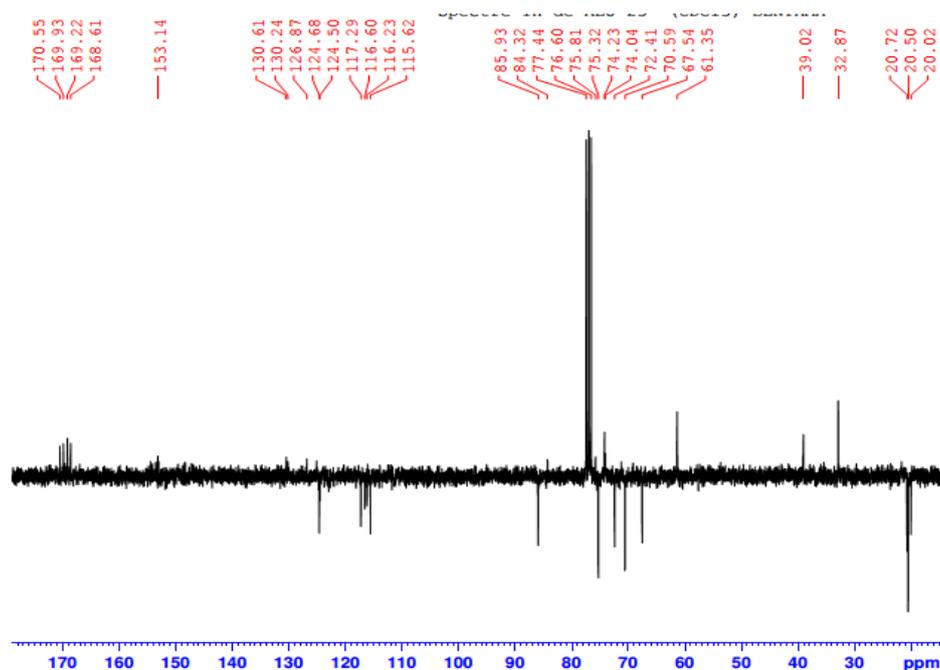


Figure 64 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **17a** (DMSO).

❖ **Caractérisation spectrale du composé 19b**

L'examen du spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **19b** (figure 65), met en évidence l'existence d'un triplet à 0.82ppm correspondant aux protons des deux  $\text{CH}_3$ , vers 5.48ppm un signal relatif aux protons des deux  $\text{N-CH}_2$ , ainsi que deux singulet à 8.10 et 8.12ppm relatifs aux protons triazoliques.

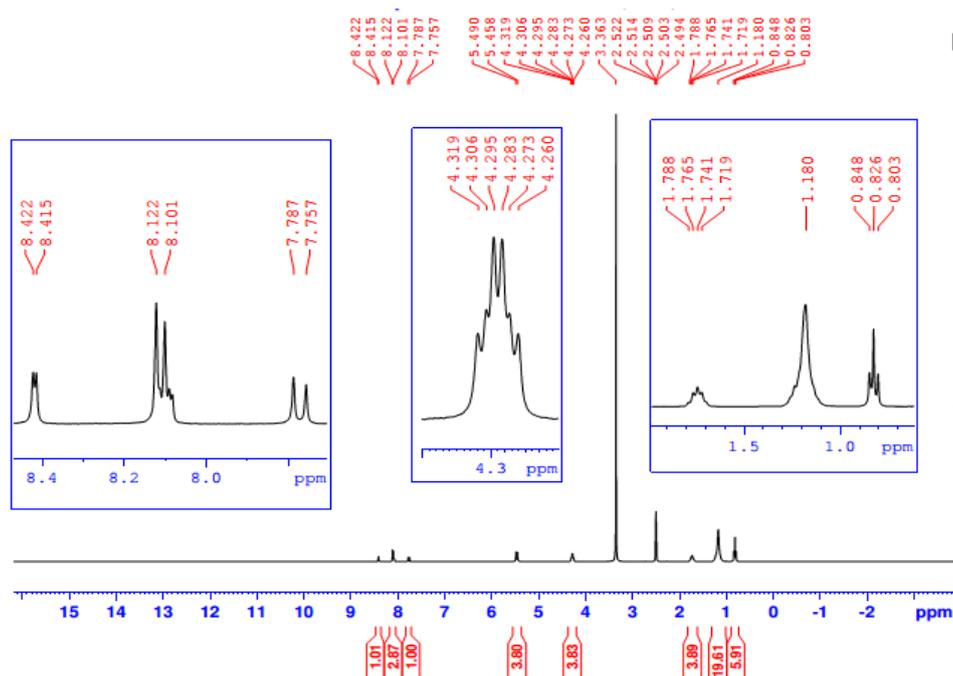


Figure 65 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **19b** (DMSO).

Sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **19b** (figure 66), on observe la présence d'un signal 127.53ppm correspondant aux deux carbones quaternaires des deux cycle triazoliques, aussi vers 124.41 et 124.36ppm deux signaux relatifs aux deux CH triazoliques, ainsi que la présence d'un signal à 14.37ppm correspondant aux deux carbones  $\text{CH}_3$ .

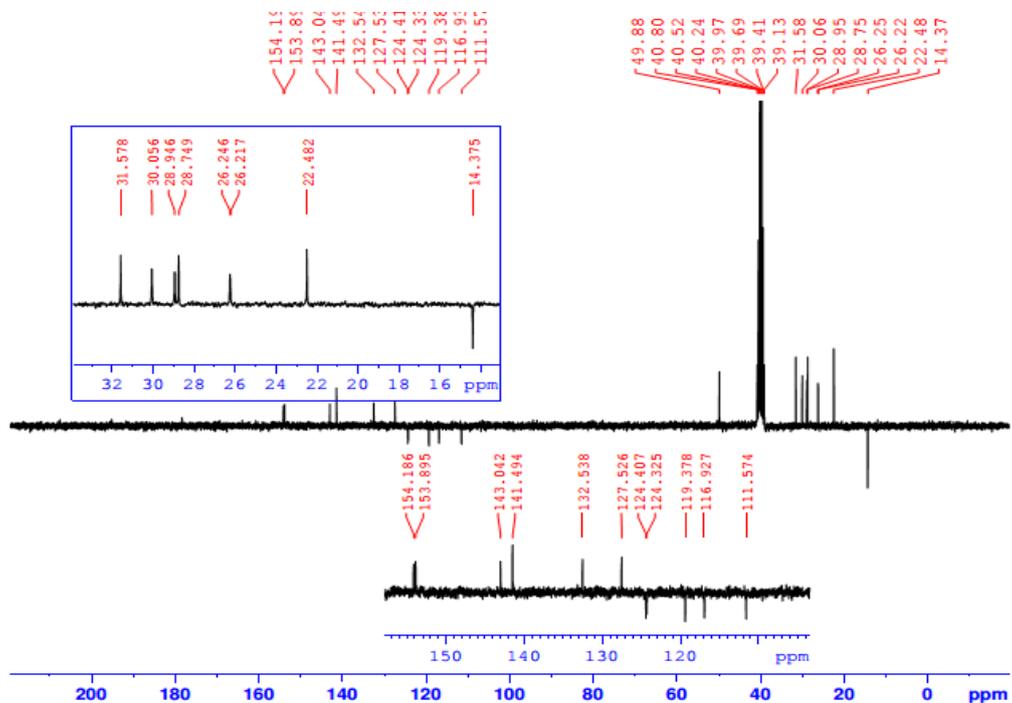


Figure 66 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **19b** (DMSO).

#### ❖ Caractérisation spectrale du composé **21a**

L'analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **21a** (figure 67), indique la présence d'un singulet à 3.72ppm relatif aux protons des deux groupements  $\text{CH}_3$ , vers 8.24ppm deux singulet correspondant aux deux protons CH triazoliques, ainsi à 10.19ppm un signal relatif aux deux protons NH.

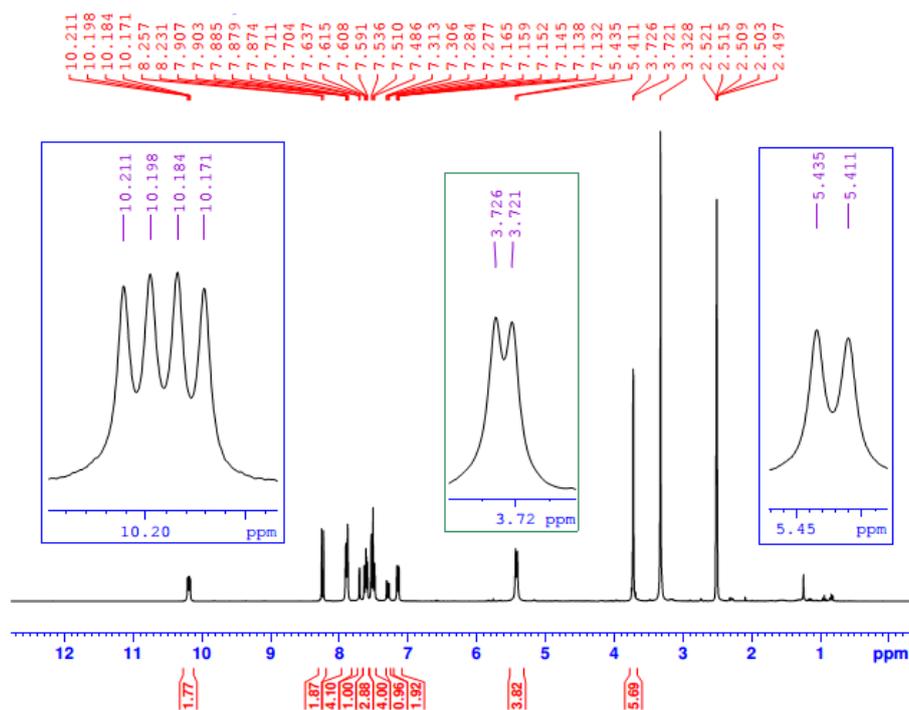


Figure 67 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **21a** (DMSO).

Sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **21a** (figure 68), on observe la présence d'un signal à 53.84ppm correspondant aux deux carbones O-CH<sub>3</sub> de la fonction ester, d'un signal à 65.27ppm relatifs au carbones CH de la glycérine, ainsi qu'à 166.89 et 166.71ppm deux signaux attribuables aux deux carbonyles des fonctions ester.

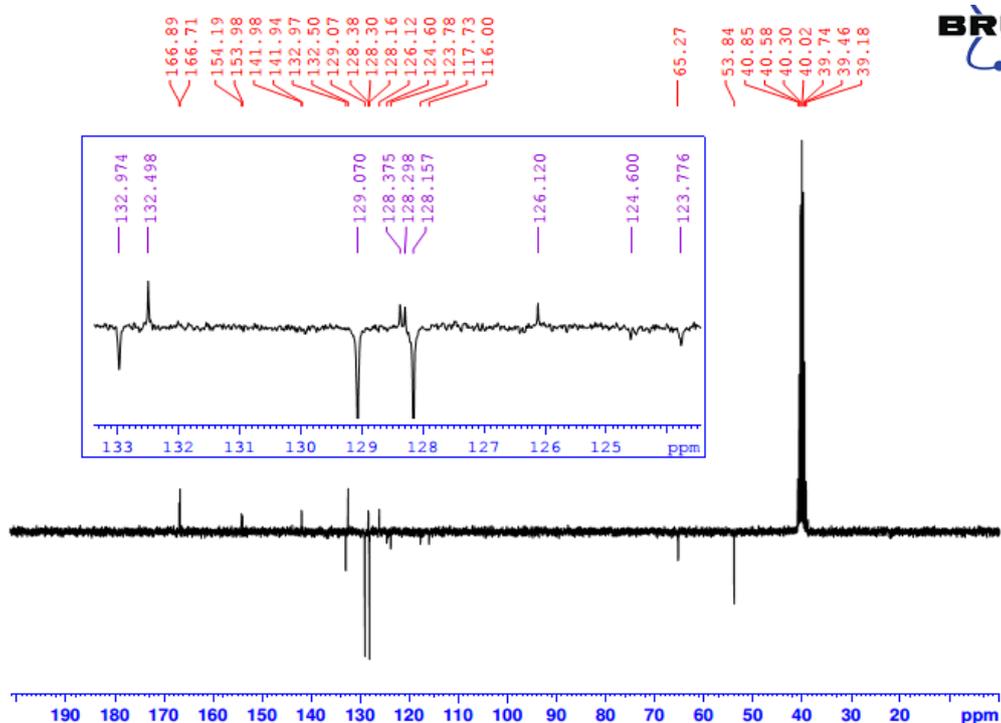


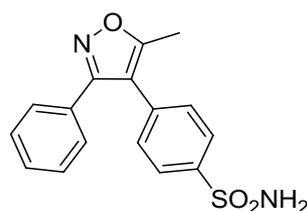
Figure 68 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **21a** (DMSO).

### III. Cycloaddition 1,3-dipolaire avec les nitriles oxydes

#### III. 1. Intérêts biologiques des isoxazoles et des isoxazolines

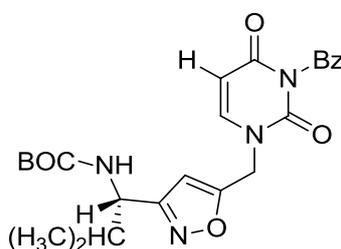
Les isoxazolines et les isoxazoles sont des composés hétérocycliques à cinq atomes, contenant un atome d'azote et un autre d'oxygène, liés l'un à l'autre. Ils sont connus pour leurs exploitations dans le domaine médical et pharmacologique.

Le valdécoxib est l'un d'isoxazoles les plus connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires, utilisé comme remède contre l'arthrose (figure 69). [20]



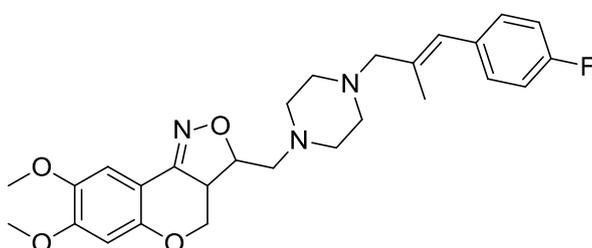
**Figure 69** : Structure du valdécoxib.

En 2002, Lee et al [21] ont développé des nouveaux isoxazoles ayant de puissantes activités antivirales contre le virus de la polio (figure 70).



**Figure 70** : Structure des antiviraux à base d'isoxazoles.

Les isoxazolines synthétisés par l'équipe de Andrés, [22] ont présenté un effet antidépresseur important (figure 71).



**Figure 71** : Antidépresseurs à base d'isoxazolines.

Des nouveaux benzofuranes isoxazolines ont été mis en évidence par l'équipe de Ghufraan, [23] et ont été évalués pour leurs activités par rapport à l'enzyme Protéine tyrosine phosphatase (PTPase) (figure 72).

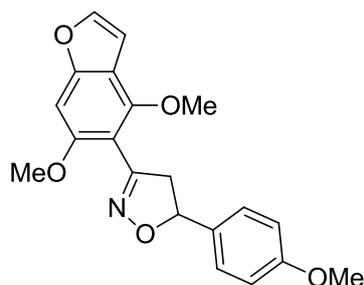


Figure 72 : Isoxazolines ayant une activité par rapport à l'enzyme PTPase.

### III. 2. Synthèse des isoxazoles et isoxazolines par cycloaddition 1,3-dipolaire

#### III. 2. 1. Génération de l'oxyde de nitrile

Les oxydes de nitrile sont des dipôles énormément actifs envers les dipolarophiles, tels que les alcènes et les alcynes. [24-27] ils sont générés in situ, afin de résoudre le problème de dimérisation en 2-oxyde-1,2,5-oxydiazolefurixane. [28]

La génération de l'oxyde de nitrile se fait en deux étapes (schéma 149):

La première étape : la préparation d'oxime à partir d'aldéhyde en présence d'hydroxyleamine

La deuxième étape : la génération de l'oxyde de nitrile qui regroupe une oxydation directe suivie d'une déshydrohalohélation, en présence de l'hypochlorite de sodium à 0°C.

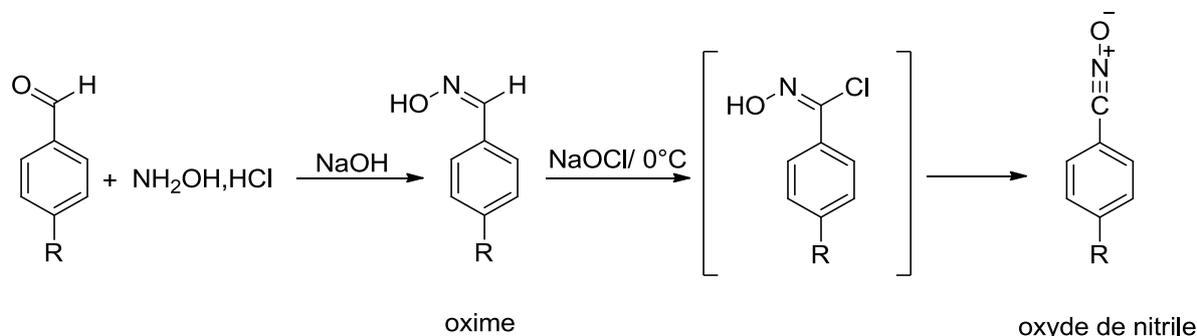


Schéma 149 : Préparation de l'oxyde de nitrile.

#### III. 2. 2. Réactivité des oxydes de nitrile

Des isoxazoles 3,5-disubstitués ont été synthétisés par l'équipe de Beam, [29] en faisant réagir des oxydes de nitrile avec des esters aromatiques (schéma 150).

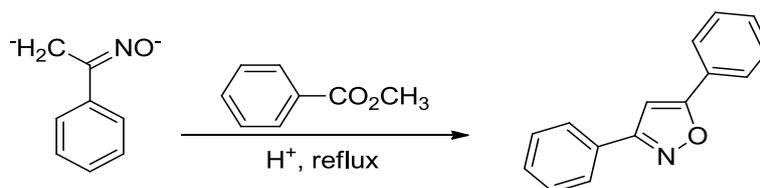
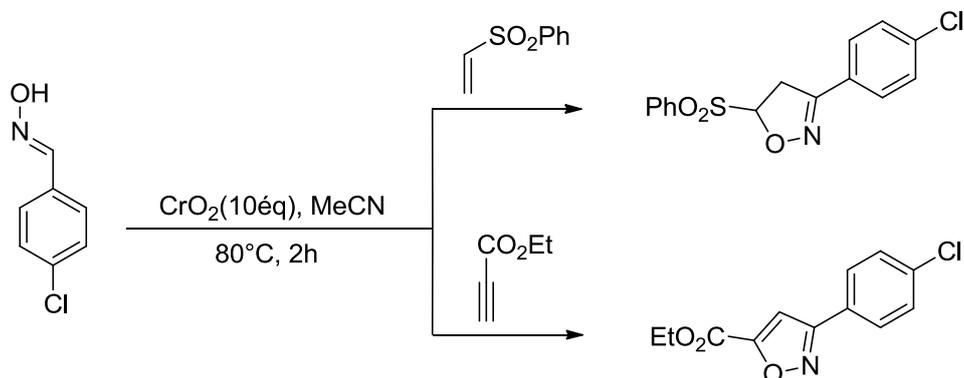


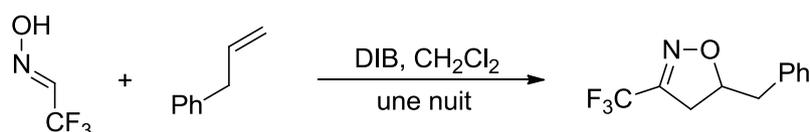
Schéma 150 : Synthèse d'isoxazoles à partir d'oxydes de nitrile et les esters aromatiques.

D'autre part, le traitement des aldoximes avec le  $\text{CrO}_2$  en présence de dipolarophiles a fourni des isoxazoles et des isoxazolines avec de bons rendements (schéma 151).<sup>[30]</sup>



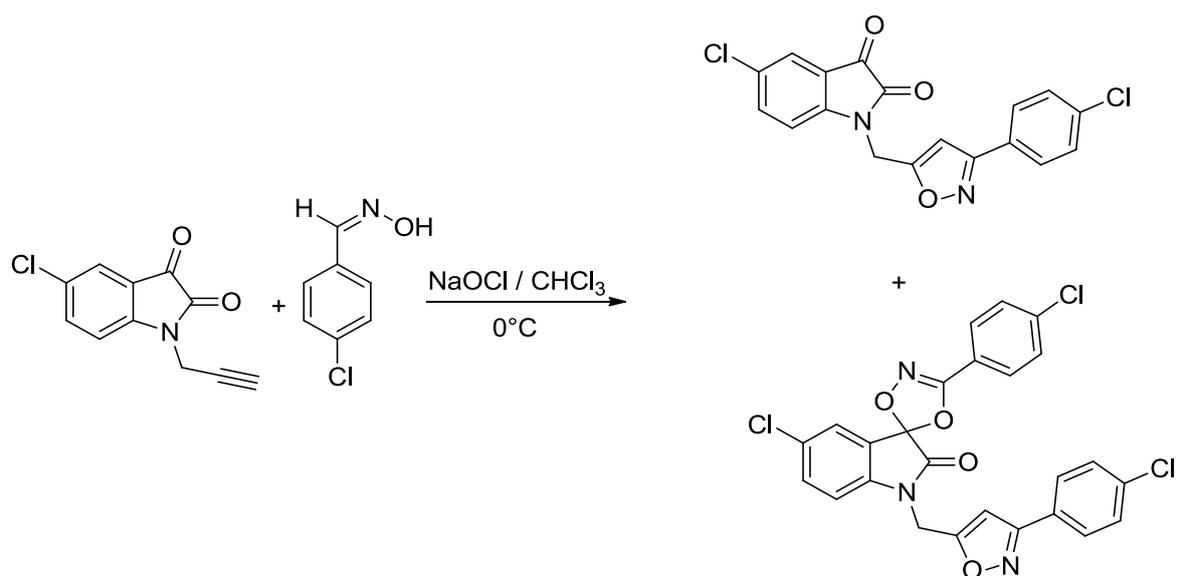
**Schéma 151** : Synthèse d'isoxazoles et d'isoxazolines en présence du  $\text{CrO}_2$ .

Goncalves et al,<sup>[31]</sup> ont synthétisé des isoxazolines par une réaction d'oxydation en utilisant le 1,3-Diphenylisobenzofuran comme oxydant (schéma 152).



**Schéma 152** : Synthèse d'isoxazolines par une réaction d'oxydation.

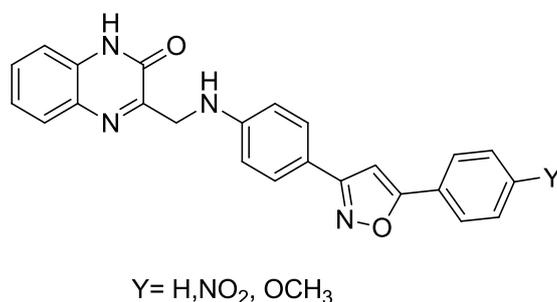
Des travaux au sein de la FST-Fès, ont été réalisés par Tribak el al,<sup>[32]</sup> conduisant à la production de deux cycloadduits (schéma 153).



**Schéma 153** : Synthèse de deux cycloadduits par une seule réaction.

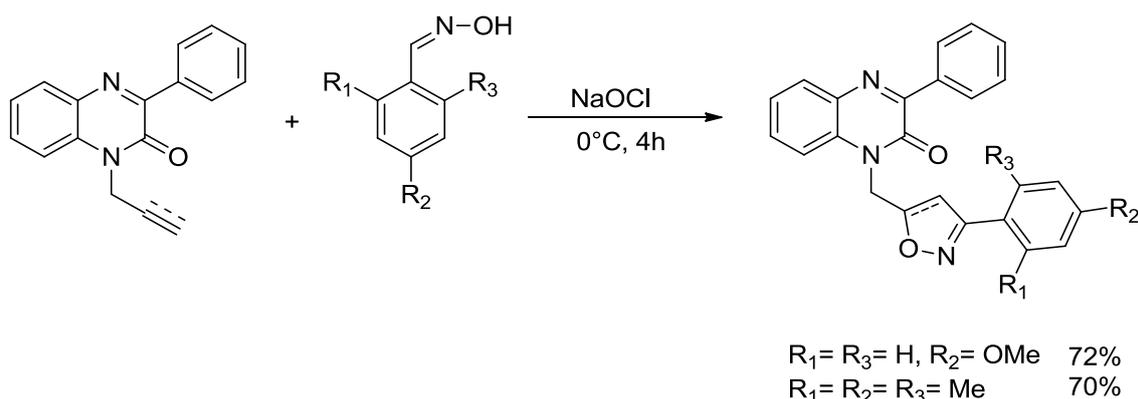
### III. 3. Isoxazoles et isoxazolines couplés à la quinoxaline

Des quinoxalines couplées à des isoxazoles ont été synthétisées par Osama et al, [33] pour leurs activités antimicrobiennes contre diverses souches de bactéries et des champignons (figure 73).



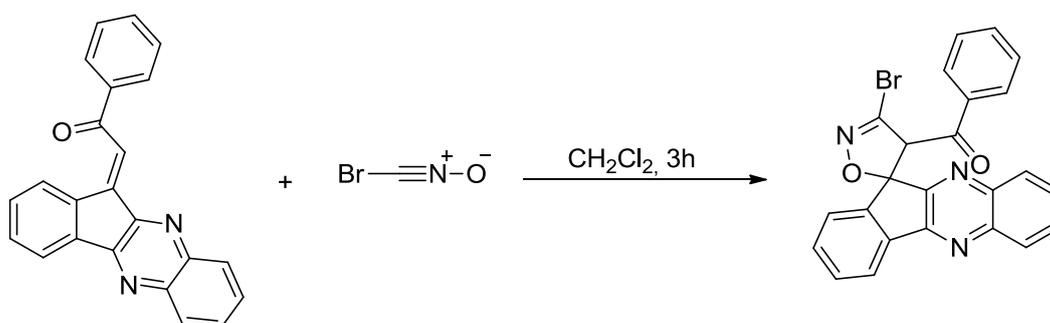
**Figure 73** : Quinoxalines couplées à des isoxazoles ayant des activités antimicrobiennes.

Benzeid et al, ont développé des isoxazoles et des isoxazolines couplés à la 3-phénylquinoxaline-2-one, qui ont été évalués contre des cellules tumorales humaines (schéma 154). [34]



**Schéma 154** : Isoxazoles et isoxazolines préparées pour leurs effets antitumoraux.

En 2016, Reza et al, [35] ont synthétisé l'anneau isoxazoline, en utilisant la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'oxyde de nitrile et la 2-indéno[1,2-b] quinoxaline-11-ylidène-1-phényléthanone (schéma 155).

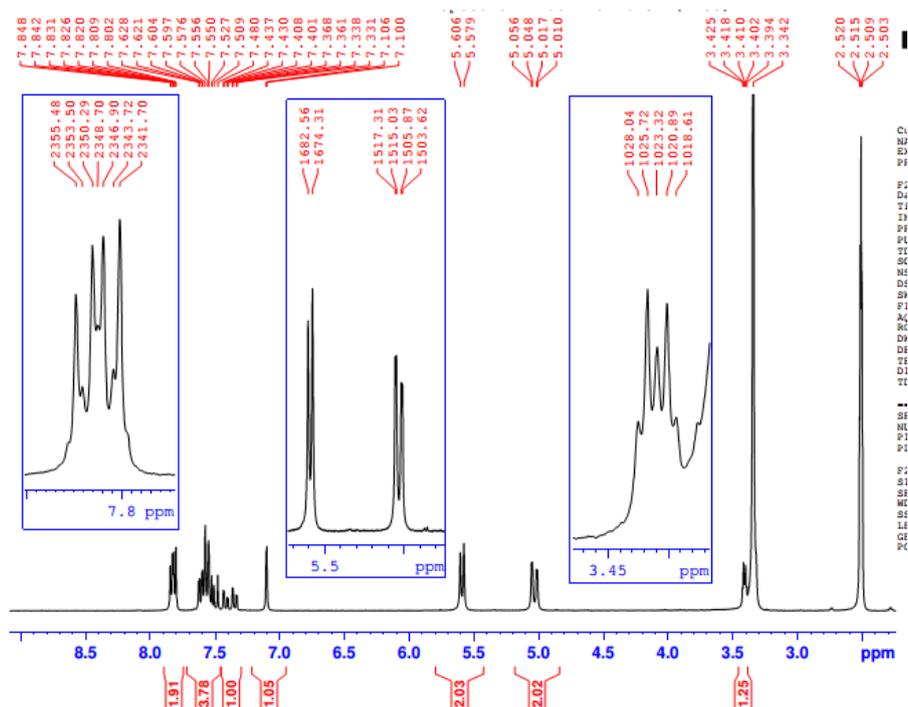


**Schéma 155** : Synthèse d'isoxazoline en adoptant la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.



❖ **Caractérisation spectrale du composé 22a**

Sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **22a** (figure 74), on observe un multiplet à 3.40ppm correspondant au proton du groupement alcyne, vers 7.15ppm un doublet attribuable au proton du cycle isoxazole, ainsi qu'entre 7.33 et 7.85ppm des signaux intégrant les sept protons aromatiques.



**Figure 74** : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **22a** (DMSO).

Sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **22a** (figure 75), on note la présence à 32.92 et 33.01ppm de deux signaux correspondant aux deux carbones du groupement méthylènes ( $2\text{CH}_2$ ), vers 76.23 ppm un signal intégrant le carbone CH du groupement alcyne, aussi vers 101.97ppm un signal correspondant au CH du cycle isoxazole.

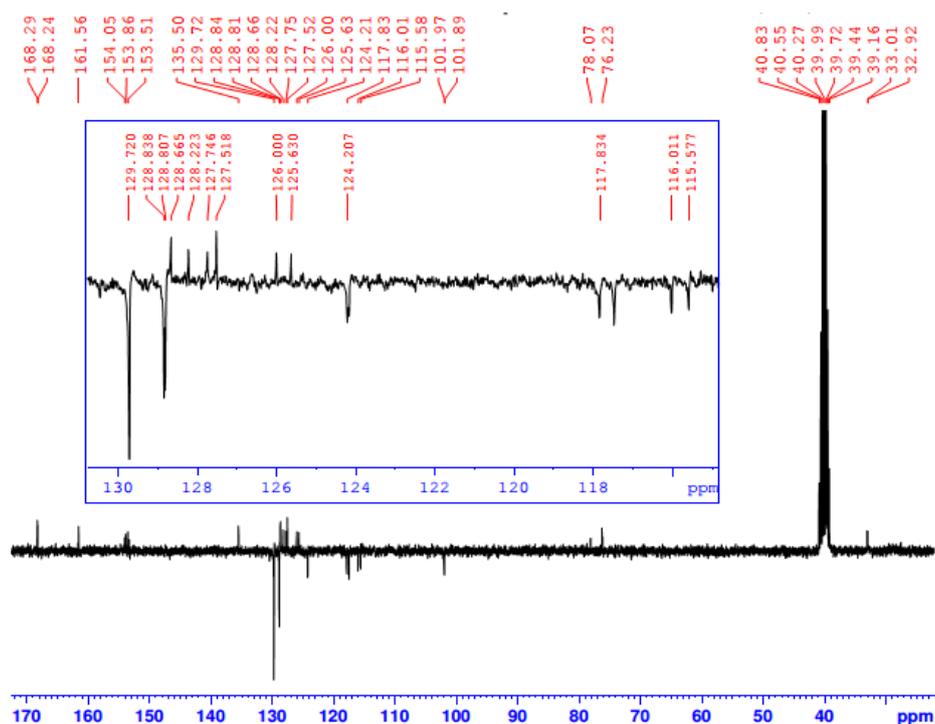


Figure 75 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **22a** (DMSO).

#### ❖ Caractérisation spectrale du composé **24a**

L'examen du spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **24a** (figure 76), indique la présence d'un signal à 5.65ppm correspondant aux deux groupements méthylènes, à 7.1ppm celle d'un singulet intégrant les deux protons CH du deux cycles isoxazoles.

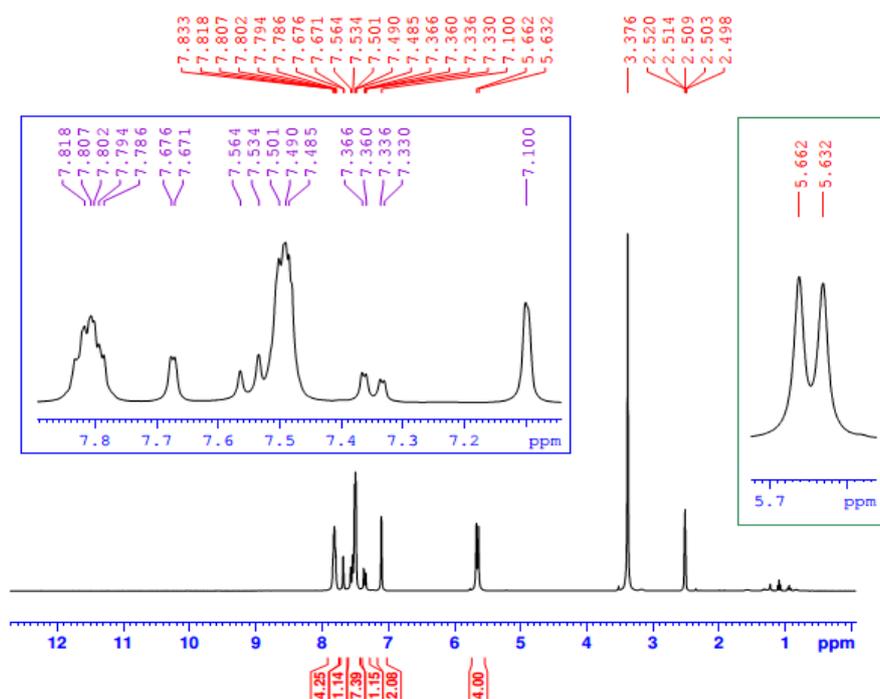


Figure 76 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **24a** (DMSO).

L'analyse spectrale RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **24a** (figure 77), montre un à 102.00 et 102.07ppm deux signaux correspondant aux deux carbones CH du deux cycles isoxazoles, ainsi à 167.92 et 167.97ppm deux signaux correspondant aux deux carbone quaternaire des cycles isoxazoles.

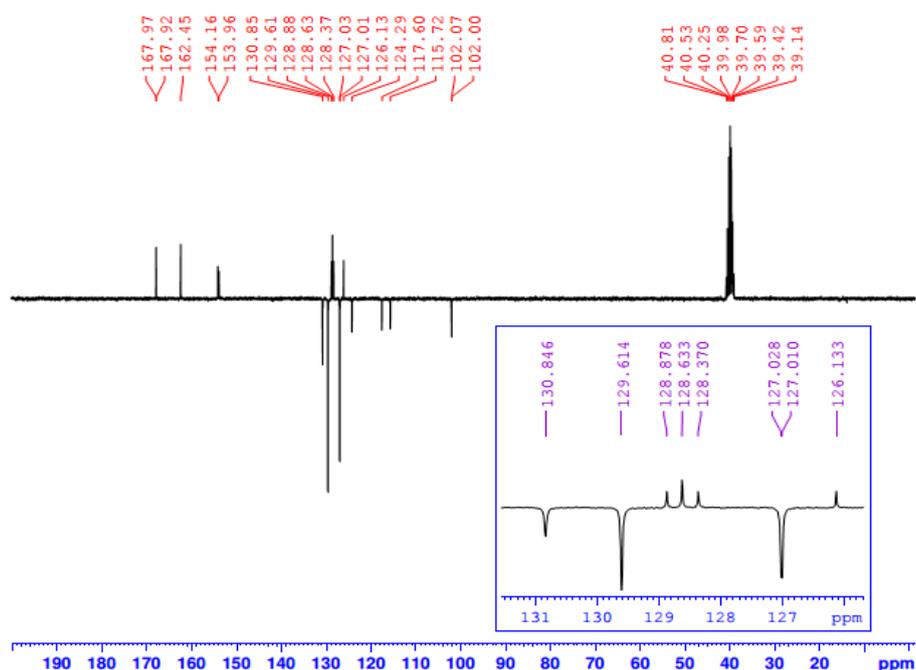


Figure 77 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **24a** (DMSO).

### 1.1. Synthèse des isoxazolines

Dans le but de développer de nouveaux isoxazolines dérivant des quinoxaline-2,3-dione, 2 équivalents de diverses oximes ont été mis avec les produits issus d'alkylation avec le bromure d'allyle, en présence d'eau de javel à 0°C, dans un mélange d'eau/chloroforme.

A la fin des réactions, et après purification, nous avons obtenu qu'un seul produit, résultant d'une mono-cyclisation au niveau d'une seule double liaison (schéma 158).

Les mêmes résultats ont été obtenu, au niveau de notre équipe de recherche, Zouitini, en travaillant sur la 6-méthyl-quinoxaline-2,3-dione. [36]

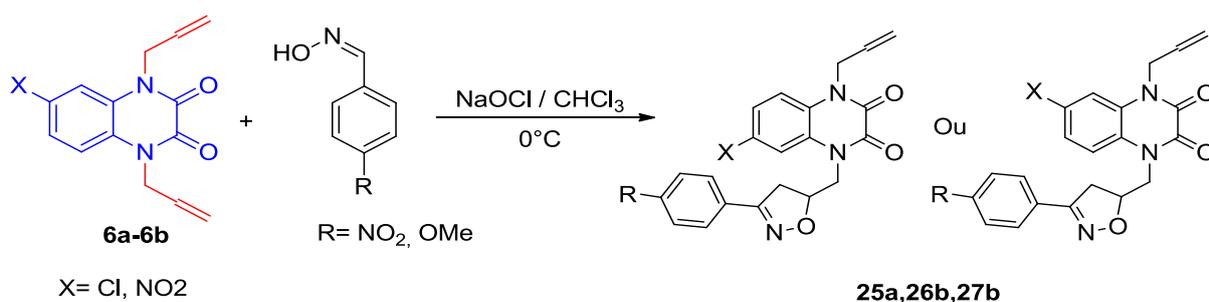


Schéma 158 : Synthèse des isoxazolines par cycloaddition 1,3-dipolaire.

❖ **Caractérisation spectrale du composé 25a**

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **25a** (figure 78), montre la présence d'un multiplet à 4.57ppm correspondant au proton CH isoxazolinique, à 5.90ppm celle d'un multiplet attribuable au CH du groupement allyl.

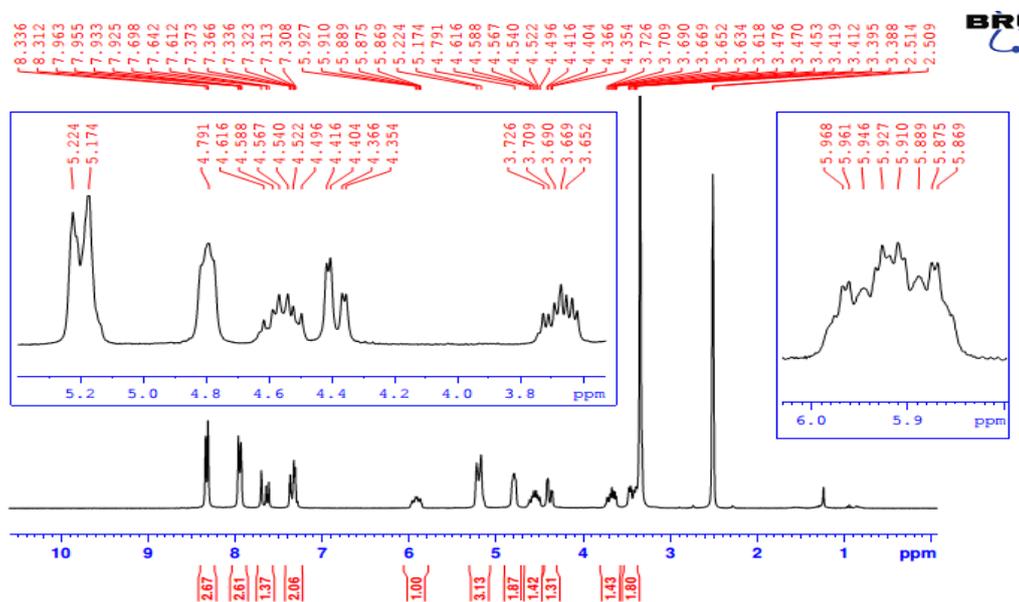


Figure 78 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **25a** (DMSO).

L'examen spectrale RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **25a** (figure 79), indique la présence de trois signaux à 38.18, 45.25 et 45.39ppm relatifs aux carbones des 3  $\text{CH}_2$ , ainsi que vers 79.51 d'un signal relatif au carbone CH isoxazolinique.

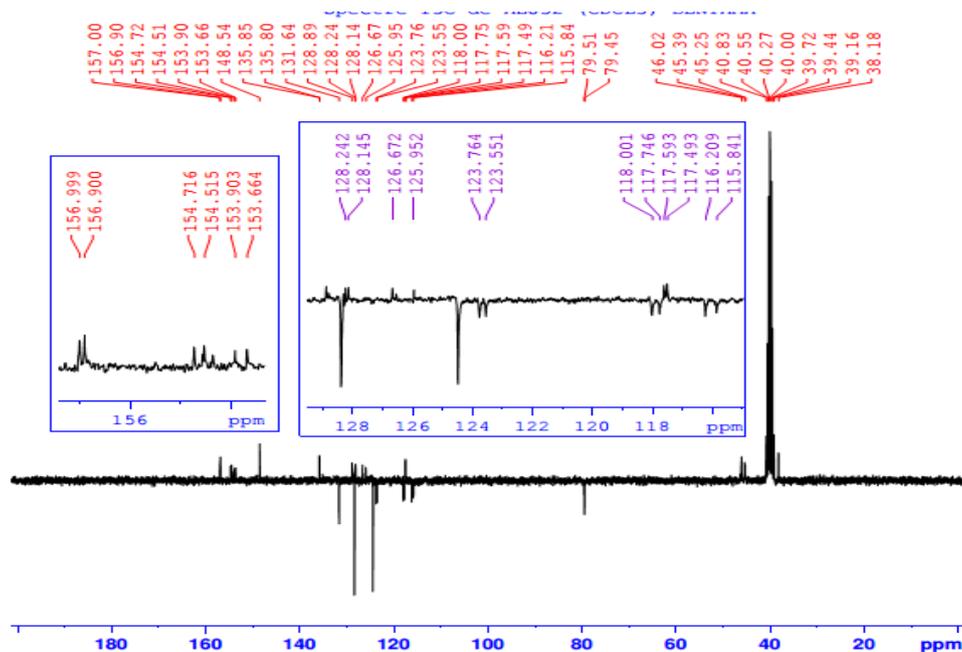


Figure 79 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **25a** (DMSO).

## **IV. Conclusion**

Au cours de ce chapitre, nous avons décrit les travaux réalisés dans le cadre de générer des nouveaux hétérocycles renfermant le motif quinoxaline-2,3-dione, à savoir les 1,2,3-triazoles, isoxazoles et les isoxazolines, ceci en appliquant la cycloaddition dipolaire-1,3.

Concernant les 1,2,3-triazoles, nous avons pu synthétisés des motifs triazoliques avec différents azides, en obtenant 1 seul cyclo-aduit résultant de la di-cyclisation au niveau des deux alcynes. Ce qui mène à la production des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués originaux avec de bons rendements, en un temps réduit et dans des conditions douces.

En ce qui concerne les isoxazoles, nous avons pu obtenir deux cyclo-aduits, le premier résultant de la mono-cyclisation au niveau d'un alcyne, et le deuxième c'est un produit renfermant deux cycles isoxazoliques.

D'autre part, la synthèse des isoxazolines a donné un seul produit correspondant à une mono-cyclisation, dont on n'a pas pu déterminer le côté de la cycloaddition

Les produits synthétisés ont été étudiés avec les méthodes spectrales usuelles RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .

Les produits préparés vont faire l'objet d'une étude des activités antimicrobiennes vis-à-vis de souches à Gram positif et à Gram négatif.

## V. Partie expérimentale

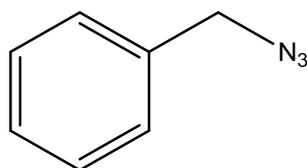
### V. 1. Synthèse des 1,2,3-triazoles renfermant le motif quinoxalinique

#### V. 1. 1. Préparation des azotures

- A partir des dérivés halogénés

1 éq des dérivés halogénés est mélangé avec 3 éq d'azoture de sodium, dans 20ml d'un mélange (4/1) d'acétone/ eau, à température ambiante pendant 24h. A la fin de la réaction et après filtration, le liquide obtenu est évaporé et la solution aqueuse restante est extraite avec le dichlorométhane. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , après filtration et évaporation du solvant on obtient le produit final.

- ❖ Benznyl azide



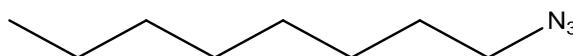
Formule chimique :  $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3$

Masse molaire : 133,15 g. mole<sup>-1</sup>

Aspect physique : huile incolore

**Rdt** (90%)

- ❖ 1-azidooctane



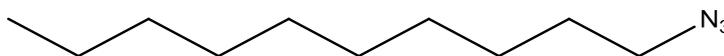
Formule chimique :  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3$

Masse molaire : 155,24 g. mole<sup>-1</sup>

Aspect physique : huile incolore

**Rdt** (94%)

- ❖ 1-azidodecane



Formule chimique :  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_3$

Masse molaire : 183,29 g. mole<sup>-1</sup>

Aspect physique : huile jaune

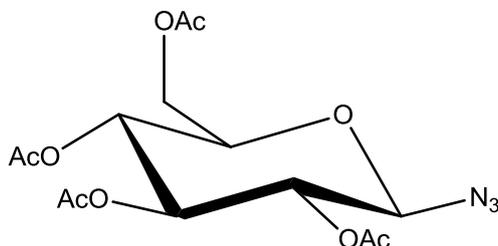
**Rdt** (89%)

- A partir des glucides

5g du glucide (glucose ou bien galactose) et 2éq d'acétate de sodium anhydre sont broyés, ensuite ils sont déplacés dans un ballon de 100ml, avec 25ml d'anhydride acétique ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ). Le ballon est placé dans l'eau bouillante pendant 1.5h pour obtenir une solution limpide. Ensuite, le ballon est chauffé pendant 12h de plus. Puis on dissout le produit dans l'acétate d'éthyle, on le lave avec l'acide chlorhydrique 10% ensuite avec de l'eau saturée en  $\text{NaCl}$ . Ensuite, la phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , et après filtration le solvant est évaporé. Le glucide peracétylé recueilli est recristallisé dans l'éthanol.

3g du glucide peracétylé sont dissous dans 10ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à température ambiante, sous atmosphère de l'azote. Ensuite, 2.54ml de triméthylsilyl azide et 0.45ml de chlorure d'étain sont ajoutés. La réaction est agitée durant 18h à température ambiante. Après extraction avec le dichlorométhane, la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et filtrée. Après évaporation le produit est recristallisé dans un mélange dichlorométhane/éthanol (1/2).

❖ 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranosyle



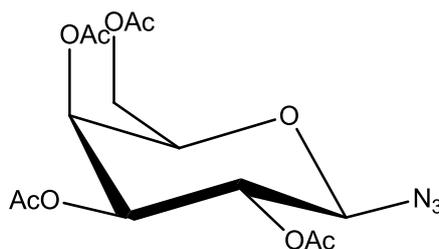
Formule chimique : C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>9</sub>N<sub>3</sub>

Masse molaire : 373,11 g. mole<sup>-1</sup>

Aspect physique : cristaux blancs

**Rdt** (80%)

❖ 1-azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-galactopyranosyle



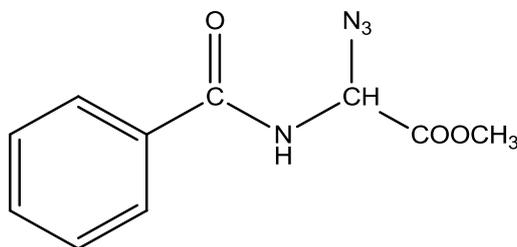
Formule chimique : C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>9</sub>N<sub>3</sub>

Masse molaire : 373,11 g. mole<sup>-1</sup>

Aspect physique : cristaux blancs

**Rdt** (70%)

❖ N-(benzoyl) α-azidoglycinate de méthyle



Formule chimique : C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Masse molaire : 234,21 g. mole<sup>-1</sup>

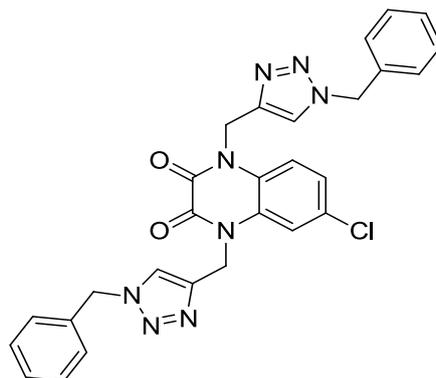
Aspect physique : solide blanc

**Rdt** (85%)

### V. 1. 2. Protocole général de la cycloaddition dipolaire-1,3 (CuAAC)

A 0.3g du composé 7a ou 7b, on ajoute 2éq d'azoture dans un ballon contenant un mélange d'éthanol/eau à température ambiante. 0.5 éq du sulfate de cuivre pentahydrate (CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O) et 1 éq d'ascorbate de sodium sont ajoutés dans le ballon. La réaction est agitée durant 12h. après évaporation d'éthanol, et extraction avec le dichlorométhane, et séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, suivi de l'évaporation du dichlorométhane. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, avec un éluant d'hexane/ acétate d'éthyle (3/1).

- ❖ Composé **16a**: 1,4-bis((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-6-chloroquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione:



Formule chimique : C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

Masse molaire : 538,39 g. mole<sup>-1</sup>

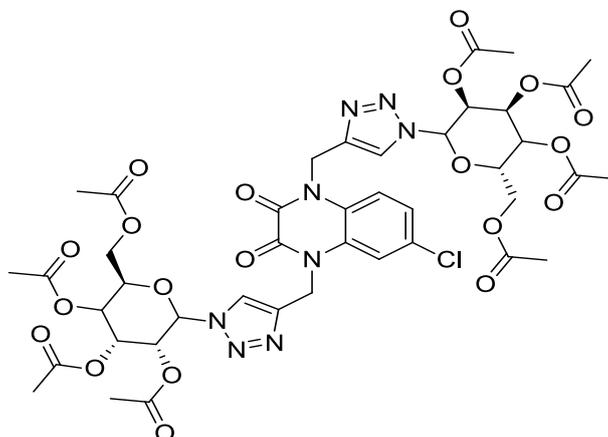
Aspect physique : solide blanc

Rdt (85%) ; Tf : 267 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm:** 5,39 (d, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 5,55 (d, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 7,26-7.65 (m, 13H, 13CH<sub>arom</sub>) ; 8,12 (s, 1H, CH<sub>triazol</sub>) ; 8,15 (s, 1H, CH<sub>triazol</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm:** 154,13 (C=O) ; 153,91 (C=O) ; 142,21 (Cq) ; 142,12 (Cq) ; 136,35 (Cq) ; 136,31 (Cq) ; 129,21 (6CH<sub>arom</sub>) ; 128,63 (2CH<sub>arom</sub>) ; 128,43 (2CH<sub>arom</sub>) ; 128,31 (Cq) ; 128,25 (Cq) ; 126,07 (Cq) ; 124,49 (2CH<sub>triaz</sub>) ; 123,78 (CH<sub>arom</sub>) ; 118,00 (CH<sub>arom</sub>) ; 117,71 (CH<sub>arom</sub>) ; 53,31 (2CH<sub>2</sub>) ; 38,91 (2CH<sub>2</sub>).

- ❖ Composé **17a**: (2S,4S,5S)-2-(acetoxymethyl)-6-(4-((6-chloro-2,3-dioxo-4-((1-((3R,4R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3,4-dihydroquinoxalin-1(2H)-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate:



Formule chimique :  $C_{42}H_{47}ClN_8O_{20}$

Masse molaire : 1019,32 g. mole<sup>-1</sup>

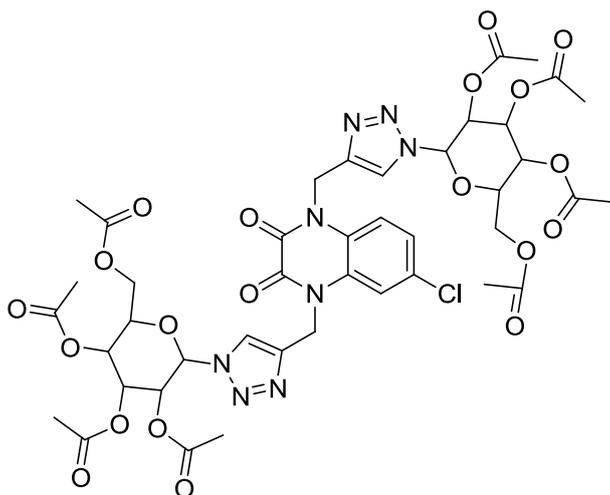
Aspect physique : solide blanc

Rdt (87%) ; Tf : >300 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm** : 1,81 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>, OAc) ; 2,01 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>, OAc) ; 2,04 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>, OAc) ; 2,27 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>, OAc) ; 4,10-4,20 (m, 6H, CHO) ; 5,20-5,24 (m, 2H, 2CHO) ; 5,46 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 5,36-5,61 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>) ; 5,77 (d, 2H, 2CHO) ; 7,10 (d, 1H, CH<sub>arom</sub>) ; 7,61 (s, 1H, CH<sub>arom</sub>) ; 7,70 (d, 1H, CH<sub>arom</sub>) ; 8,05 (d, 2H, 2CH<sub>triazol</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm** : 170,31 (2C=O) ; 170,15 (2C=O) ; 169,86 (2C=O) ; 168,79 (2C=O) ; 154,58 (C=O) ; 154,23 (C=O) ; 142,81 (Cq) ; 142,75 (Cq) ; 135,04 (Cq) ; 126,24 (Cq) ; 125,60 (CH<sub>arom</sub>) ; 124,10 (Cq) ; 122,83 (CH<sub>arom</sub>) ; 116,00 (CH<sub>arom</sub>) ; 115,87 (CH<sub>arom</sub>) ; 86,43 (2CHO) ; 74,12 (2CHO) ; 70,60 (2CHO) ; 68,11 (2CHO) ; 68,07 (2CHO) ; 61,18 (2 O-CH<sub>2</sub>) ; 38,99 (2 N-CH<sub>2</sub>) ; 20,79 (2 OCH<sub>3</sub>) ; 20,67 (2 OCH<sub>3</sub>) ; 20,52 (2 OCH<sub>3</sub>) ; 20,14 (2 OCH<sub>3</sub>).

- ❖ Composé **18a**: (2S,4S,5S)-2-(acetoxymethyl)-6-(4-((6-chloro-2,3-dioxo-4-((1-((3R,4R,6R)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3,4-dihydroquinoxalin-1(2H)-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate:



Formule chimique :  $C_{42}H_{47}ClN_8O_{20}$

Masse molaire : 1019,32 g. mole<sup>-1</sup>

Aspect physique : solide blanc

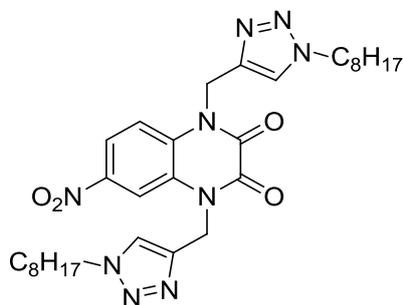
Rdt (85%) ; Tf : 146 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm** : 1,81 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>, OAc) ; 2,01 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>, OAc) ; 2,04 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>, OAc) ; 2,27 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>, OAc) ; 4,10-4,20 (m, 6H, CHO) ; 5,20-5,24 (m, 2H, 2CHO) ; 5,46 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 5,36-5,61 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>) ; 5,77 (d, 2H, 2CHO) ; 7,10 (d, 1H, CH<sub>arom</sub>) ; 7,61 (s, 1H, CH<sub>arom</sub>) ; 7,70 (d, 1H, CH<sub>arom</sub>) ; 8,05 (d, 2H, 2CH<sub>triazol</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm** : 170,31 (2C=O) ; 170,15 (2C=O) ; 169,86 (2C=O) ; 168,79 (2C=O) ; 154,58 (C=O) ; 154,23 (C=O) ; 142,81 (Cq) ; 142,75 (Cq) ; 135,04 (Cq) ; 126,24 (Cq) ; 125,60 (CH<sub>arom</sub>) ; 124,10 (Cq) ; 122,83 (CH<sub>arom</sub>) ; 116,00 (CH<sub>arom</sub>) ; 115,87 (CH<sub>arom</sub>) ; 86,43 (2CHO) ; 74,12 (2CHO) ; 70,60 (2CHO) ; 68,11 (2CHO) ; 68,07 (2CHO) ;

61,18 (2 O-CH<sub>2</sub>) ; 38,99 (2 N-CH<sub>2</sub>) ; 20,79 (2 OCH<sub>3</sub>) ; 20,67 (2 OCH<sub>3</sub>) ; 20,52 (2 OCH<sub>3</sub>) ; 20,14 (2 OCH<sub>3</sub>).

❖ Composé **19a**: 6-nitro-1,4-bis((1-octyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)quinoxaline-2,3(1H,4H)-dione:



Formule chimique : C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>N<sub>9</sub>O<sub>4</sub>

Masse molaire : 593,72 g. mole<sup>-1</sup>

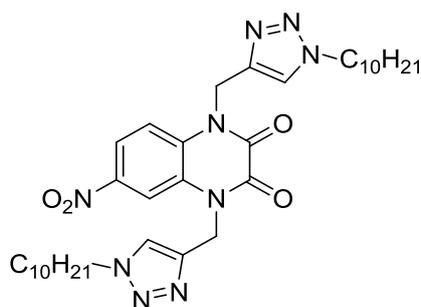
Aspect physique : solide blanc

**Rdt** (86%) ; **Tf** : 180 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm** : 0.83 (t, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 1.18 (m, 20H, 10CH<sub>2</sub>); 1.75 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 4.29 (m, 4H, 2N-CH<sub>2</sub>); 4.47 (m, 4H, 2N-CH<sub>2</sub>); 7.77 (s, 1H, CH<sub>triazole</sub>); 8.10(m,2H,2CH<sub>arom</sub>); 8.12 (s, 1H, CH<sub>triazole</sub>); 8.10 (d,1H,1CH<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm** : 154,19 (C=O) ; 153,90 (C=O) ; 143,04 (2Cq) ; 141,49 (Cq) ; 132,54 (Cq) ; 127,53 (Cq) ; 124,41 (CH<sub>triaz</sub>) ; 124,33 (CH<sub>triaz</sub>) ; 119,38 (CH<sub>arom</sub>) ; 116,93 (CH<sub>arom</sub>) ; 111,57 (CH<sub>arom</sub>) ; 49.88 (2N-CH<sub>2</sub>) ; 31.58 (2 CH<sub>2</sub>) ; 30,06 (2CH<sub>2</sub>) ; 28.95 (2CH<sub>2</sub>) ; 28.75 (2CH<sub>2</sub>) ; 26.25 (2CH<sub>2</sub>) ; 26.22 (2CH<sub>2</sub>); 22.48(2 CH<sub>2</sub>); 14.38 (2CH<sub>3</sub>).

❖ Composé **20a**: 1,4-bis((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-6-nitroquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione:



Formule chimique : C<sub>34</sub>H<sub>51</sub>N<sub>9</sub>O<sub>4</sub>

Masse molaire : 649,82 g. mole<sup>-1</sup>

Aspect physique : solide blanc

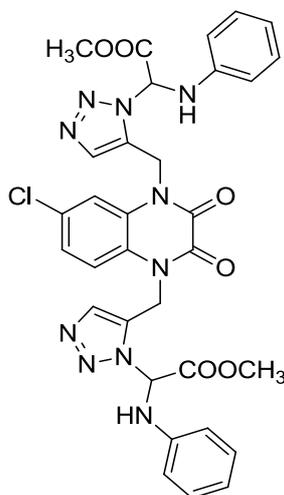
**Rdt** (82%) ; **Tf** : 170 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm** : 0.89 (t, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 1.22 (m, 24H, 12CH<sub>2</sub>); 1.75 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 3.07 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 4.29 (m, 4H, 2N-CH<sub>2</sub>); 5.41 (m, 4H, 2N-CH<sub>2</sub>); 7.77 (d,1H,1CH<sub>arom</sub>); 8.10(m,2H,2CH<sub>arom</sub>); 8.12 (s, 1H, CH<sub>triazole</sub>); 8.42(s, 1H, CH<sub>triazole</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm** : 154,18 (C=O) ; 153,89 (C=O) ; 143,04 (Cq) ; 141,46 (2Cq) ; 132,53 (Cq) ; 127,53 (Cq) ; 124,40 (CH<sub>triaz</sub>) ; 124,32 (CH<sub>triaz</sub>) ; 119,35 (CH<sub>arom</sub>) ; 116,92 (CH<sub>arom</sub>) ; 111,57 (CH<sub>arom</sub>) ; 49.88 (2N-CH<sub>2</sub>) ; 45.95 (2CH<sub>2</sub>); 31.72 (2 CH<sub>2</sub>) ; 30,06 (2CH<sub>2</sub>) ;

29.32 (2CH<sub>2</sub>) ; 29.09 (2CH<sub>2</sub>) ; 28.79 (2CH<sub>2</sub>) ; 26.25 (2CH<sub>2</sub>) ; 26.22 (2CH<sub>2</sub>) ; 22.55 (2 CH<sub>2</sub>) ; 14.41 (2CH<sub>3</sub>).

- ❖ Composé **21a**: dimethyl 2,2'-(5,5'-((6-chloro-2,3-dioxo-2,3-dihydroquinoxaline-1,4-diyl)bis(methylene))bis(1H-1,2,3-triazole-5,1-diyl))bis(2-(phenylamino)acetate):



Formule chimique : C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>10</sub>O<sub>6</sub>

Masse molaire : 685,09 g. mole<sup>-1</sup>

Aspect physique : solide blanc

Rdt (88%) ; Tf : 225 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm** : 3.72 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>) ; 5.42 (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>) ; 7.15 (d, 2H, CH) ; 7.31-7.91 (m, 13H, 13CH<sub>arom</sub>) ; 8.24 (s, 1H, CH<sub>triazole</sub>) ; 10.19 (d, 2H, 2NH).

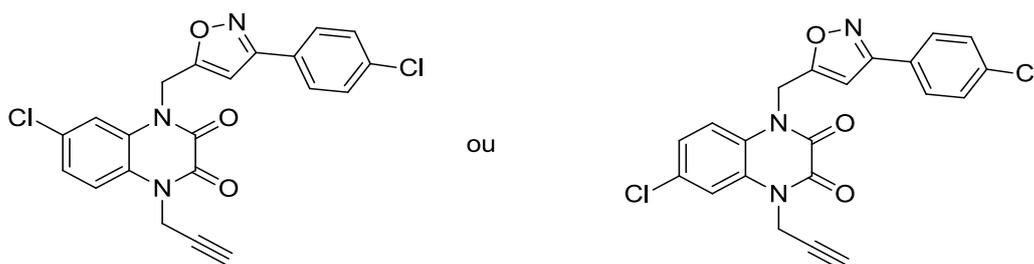
**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm** : 166,89 (C=O) ; 166,71 (C=O) ; 154,19 (C=O) ; 153,98 (C=O) ; 141,98 (Cq) ; 141,94 (Cq) ; 132,97 (2CH<sub>arom</sub>) ; 132,50 (2Cq) ; 129,07 (4CH<sub>arom</sub>) ; 128,38 (Cq) ; 128,30 (Cq) ; 128,16 (4CH<sub>arom</sub>) ; 126,12 (Cq) ; 124,60 (CH<sub>arom</sub>) ; 123,78 (2CH<sub>triazol</sub>) ; 117,73 (CH<sub>arom</sub>) ; 116,00 (CH<sub>arom</sub>) ; 65,27 (CH<sub>Gly</sub>) ; 53,84 (2 O-CH<sub>3</sub>) ; 39,18 (2CH<sub>2</sub>).

## V. 2. Synthèse des isoxazoles et isoxazolines dérivant des quinoxaline-2,3-dione

### ➤ Protocol général de synthèse des isoxazoles et isoxazolines

0.3g du composé 7a (pour la synthèse des isoxazoles) ou 6a-6b, 2 éq d'oxime sont mis dans un ballon de 100ml avec 20ml de chloroforme, puis on ajoute 5ml du NaOCl goutte à goutte à 0°C sous agitation. La réaction est agitée pendant 4h à 0°C. après extraction avec le chloroforme et séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, le solvant est éliminé sous pression réduite. Le produit est purifié avec chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant 3/1 : hexane/ acétate d'éthyle).

- ❖ Composé **22a**: 6-chloro-1-((3-(4-chlorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)-4-(prop-2-yn-1-yl)quinoxaline-2,3(1H,4H)-dione:



Formule chimique :  $C_{21}H_{13}Cl_2N_3O_3$

Masse molaire : 426,25 g. mole<sup>-1</sup>

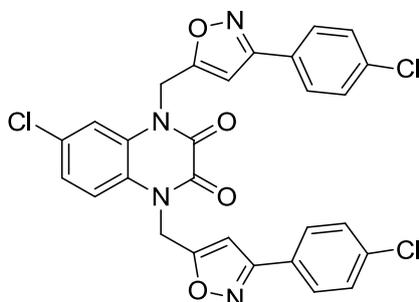
Aspect physique : solide blanc

Rdt (36%) ; Tf : 251 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm** : 3,41 (t, 1H, C≡CH) ; 5.01 (d, 1H, CH<sub>2</sub>C≡CH) ; 5.05 (d, 1H, CH<sub>2</sub>C≡CH) ; 5.59 (d, 2H, N-CH<sub>2</sub>) ; 7.1 (d, 1H, CH<sub>arom</sub>) ; 7,33-7.89 (m, 6H, 6CH<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm** : 168,29 (Cq) ; 161,29 (Cq) ; 154,05 (Cq) ; 153,86 (C=O) ; 153,51 (C=O) ; 135,50 (Cq) ; 129,72 (2CH<sub>arom</sub>) ; 128,84 (CH<sub>arom</sub>) ; 128,22 (Cq) ; 127,75 (Cq) ; 126,00 (Cq) ; 124,21 (CH<sub>arom</sub>) ; 117,83 (CH<sub>arom</sub>) ; 115,58 (CH<sub>arom</sub>) ; 101,97 (CH<sub>isoxazol</sub>) ; 78,07 (C≡CH) ; 76,23 (C≡CH) ; 39,44 (CH<sub>2</sub>) ; 33,01 (CH<sub>2</sub>).

❖ Composé **23a**: 6-chloro-1,4-bis((3-(4-chlorophenyl)isoxazol-5-yl)methyl)quinoxaline-2,3(1H,4H)-dione:



Formule chimique :  $C_{28}H_{17}Cl_3N_4O_4$

Masse molaire : 579,82 g. mole<sup>-1</sup>

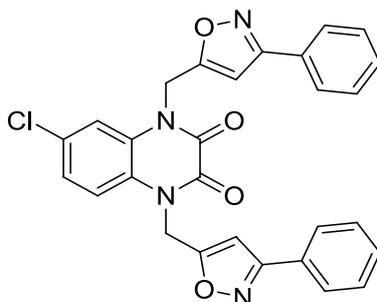
Aspect physique : solide blanc

Rdt (48%) ; Tf : >300 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm** : 5.64 (d, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 7.07 (d, 2H, 2CH<sub>isoxa</sub>) ; 7,33-7.86 (m, 11H, 11CH<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm** : 168,19 (2Cq) ; 161,52 (2Cq) ; 154,22 (2C=O) ; 135,67 (2 Cq) ; 129,68 (4CH<sub>arom</sub>) ; 128,86 (2Cq) ; 128,83 (4CH<sub>arom</sub>) ; 127,62 (Cq) ; 126,63 (Cq) ; 126,37 (Cq) ; 124,32 (CH<sub>arom</sub>) ; 117,57 (CH<sub>arom</sub>) ; 115,67 (CH<sub>arom</sub>) ; 102,15 (2CH<sub>isoxazol</sub>) ; 39,40 (2CH<sub>2</sub>).

❖ Composé **24a**: 6-chloro-1,4-bis((3-phenylisoxazol-5-yl)methyl)quinoxaline-2,3(1H,4H)-dione:



Formule chimique :  $C_{28}H_{19}ClN_4O_4$

Masse molaire : 510,93 g. mole<sup>-1</sup>

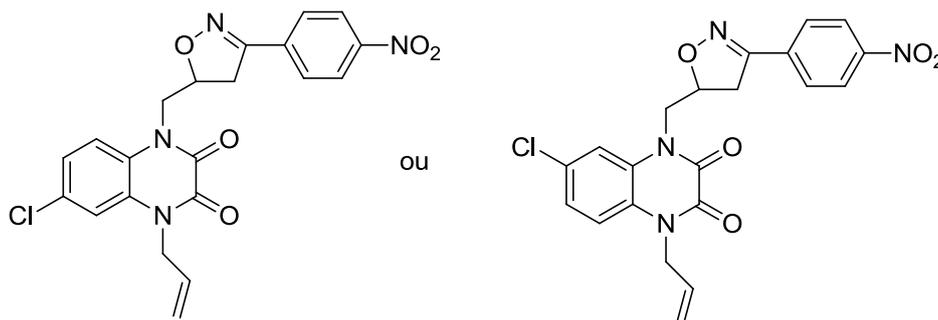
Aspect physique : solide blanc

Rdt (52%) ; Tf : 278 °C

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm : 5.65 (d, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 7.10 (d, 2H, 2CH<sub>isoxa</sub>) ; 7,33-7.83 (m, 13H, 13CH<sub>arom</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm : 167,97 (2Cq) ; 162,45 (2Cq) ; 154,16 (C=O) ; 153,96 (C=O) ; 136,85 (2 CH<sub>arom</sub>) ; 129,61 (4CH<sub>arom</sub>) ; 128,88 (2Cq) ; 128,63 (Cq) ; 128,37 (Cq) ; 127.03 (4CH<sub>arom</sub>) ; 126,13 (Cq) ; 102,00 (2CH<sub>isoxazol</sub>) ; 39,14 (2CH<sub>2</sub>).

❖ Composé **25a**: 1-allyl-6-chloro-4-((3-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)quinoxaline-2,3(1H,4H)-dione:



Formule chimique : C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

Masse molaire : 440,84 g. mole<sup>-1</sup>

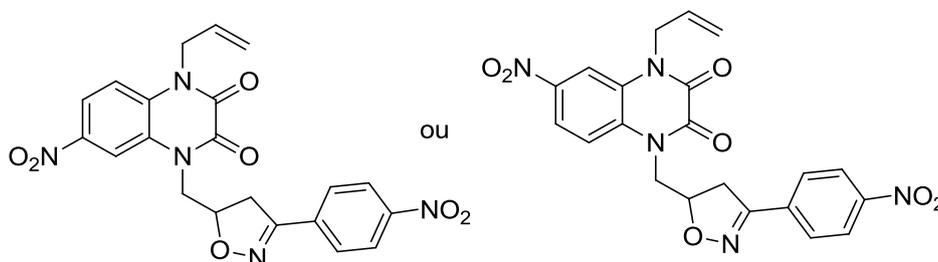
Aspect physique : solide blanc

Rdt (75%) ; Tf : 112 °C

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm : 3,39-3,73 (m, 2H, CH<sub>2(isoxazol)</sub>) ; 4,37-4,62 (m, 2H, N-CH<sub>2isox</sub>) ; 4,79 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>) ; 5,17(m, 1H, CH<sub>(isoxazol)</sub>) ; 5,22(m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>) ; 5,90 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>) ; 7,34 (m, 2H, 2CH<sub>arom</sub>) ; 7,63 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>) ; 7,94 (m, 2H, 2CH<sub>arom</sub>) ; 8,32 (m, 2H, 2CH<sub>arom</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm : 156,90 (Cq) ; 154,72 (C=O) ; 154,52 (C=O) ; 153,90 (Cq) ; 148,54 (Cq) ; 135,85 (Cq) ; 131.64 (CH<sub>2=CH</sub>) ; 129,89 (2CH<sub>arom</sub>) ; 128,14 (Cq) ; 126,67 (Cq) ; 124,50 (2CH<sub>arom</sub>) ; 123,55 (CH<sub>arom</sub>) ; 118,00 (CH<sub>arom</sub>) ; 117,59 (CH<sub>2=CH</sub>) ; 115,84 (CH<sub>arom</sub>) ; 79,45 (CH<sub>isoxazol</sub>) ; 46,02 (CH<sub>2</sub>) ; 45,39 (CH<sub>2</sub>) ; 39,16 (CH<sub>2isox</sub>).

❖ Composé **26b**: 4-allyl-6-nitro-1-((3-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)quinoxaline-2,3(1H,4H)-dione:



Formule chimique : C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>

Masse molaire : 451,39 g. mole<sup>-1</sup>

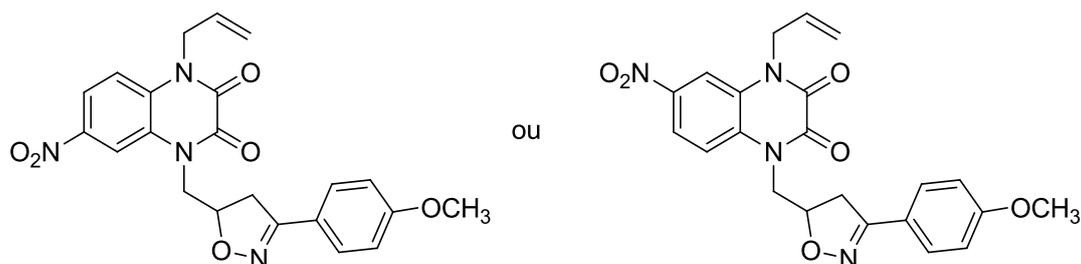
Aspect physique : solide blanc

Rdt (67%) ; Tf : 110 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm :** 3,35-3,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(isoxazol)) ; 4,47-4,61 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>isox) ; 4,86 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>) ; 5,26(m, 3H, CH(isoxazol)+ CH=CH<sub>2</sub>) ; 5,96 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>) ; 7,53 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>) ; 7,82-7,97 (m, 2H, 2CH<sub>arom</sub>) ; 8,05-8.40 (m, 4H, 4CH<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm :** 157,23 (Cq) ; 154,85 (C=O) ; 154,04 (C=O) ; 153,74 (Cq) ; 148,56 (Cq) ; 143,06 (Cq); 135,77 (Cq) ; 132,48 (Cq); 131.41 (CH<sub>2</sub>=CH) ; 128,41 (2CH<sub>arom</sub>) ; 124,49 (2CH<sub>arom</sub>) ; 119,28 (CH<sub>arom</sub>); 117,91 (CH<sub>2</sub>=CH) ; 117,18 (CH<sub>arom</sub>) ; 111,39 (CH<sub>arom</sub>) ; 79,81 (CH<sub>isoxazol</sub>) ; 46,42 (CH<sub>2</sub>) ; 45,84 (CH<sub>2</sub>) ; 39,17 (CH<sub>2</sub>isox).

❖ Composé **27b**: 4-allyl-1-((3-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-6-nitroquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione:



Formule chimique : C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

Masse molaire : 436,42 g. mole<sup>-1</sup>

Aspect physique : solide blanc

Rdt (69%) ; Tf : 164 °C

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ ppm :** 3,35-3,68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>(isoxazol)) ; 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,43-4,51 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>isox) ; 4,88 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>) ; 5,05(m, 1H, CH(isoxazol)) ; 5,28(m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>) ; 5,92 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>) ; 7,03 (m, 2H, 2CH<sub>arom</sub>) ; 7,49 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>) ; 7,52-8.40 (m, 4H, 4CH<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) δ ppm :** 157,30 (Cq) ; 157,52 (Cq) ; 154,83 (C=O) ; 153,75 (C=O) ; 143,03 (Cq) ; 133,34 (Cq); 131.29 (CH<sub>2</sub>=CH) ; 128,83 (2CH<sub>arom</sub>) ; 127,46 (Cq) ; 122,00 (Cq) ; 119,24 (CH<sub>arom</sub>) ; 117,89 (CH<sub>2</sub>=CH); 117,24 (CH<sub>arom</sub>); 114,71 (2CH<sub>arom</sub>) ; 111,36 (CH<sub>arom</sub>) ; 78,33 (CH<sub>isoxazol</sub>) ; 55.80(OCH<sub>3</sub>); 46,52 (CH<sub>2</sub>) ; 45,84 (CH<sub>2</sub>) ; 39,15 (CH<sub>2</sub>isox).

## Références :

- [1] R. Huisgen. Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Angew. Chem. internat.* **2.** (11): 633-645. (1963).
- [2] R. Huisgen. 1,3-Dipolar Cycloadditions Past and Future. *Angew. Chem. internat.* **2.** (10): 565-598. (1963).
- [3] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective ‘Ligation’ of Azides and Terminal Alkynes *Angew. Chem. Int. Ed.* **41.** (14): 2596-2599. (2002).
- [4] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3] Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.* **67:** 3057-3064. (2002).
- [5] I. S. Bennett, G. Brooks, N. J. P. Broom, S. H. Calvert, K. Coleman, I. Francois. 6-(substituted methylene) penems, potent broad-spectrum inhibitors of bacterial  $\beta$ -lactamase v. chiral 1,2,3-triazolyl derivatives. *the journal of antibiotics.* **44.**(9): 969-978. (1991).
- [6] M. Kume, T. Kubota, Y. Kimura, H. Nakashimizu, K. Motokawa, M. Nakano. synthesis and structure-activity relationships of new  $7\beta$ -[(z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-cephalosporins with 1,2,3-triazole in c-3 side chain. *the journal of antibiotics.* **46.** (1): 177-192. (1993).
- [7] O. Makabe, H. Suzuki, S. Umezawa. Synthesis of D-arabinofuranosyl and 2'-deoxy-D-ribofuranosyl 1,2,3-triazolecarboxamides. *Bulletin of the chemical society of japan.* **50.** (10): 2689-2693. (1977).
- [8] K. Odlo, J. Hentzen, J. F. dit Chabert, S. Ducki, O. A. B. S. M. Gani, I. Sylte, M. Skrede, V. A. Flørenes, T. V. Hansen. 1,5-Disubstituted 1,2,3-triazoles as cis-restricted analogues of combretastatin A-4: Synthesis, molecular modeling and evaluation as cytotoxic agents and inhibitors of tubulin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **16:** 4829–4838. (2008).
- [9] Y. Jiang, T. V. Hansen. Isatin 1,2,3-triazoles as potent inhibitors against caspase-3. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **21:** 1626–1629. (2011).
- [10] A. Michael. Ueber die Einwirkung von Diazobenzolimid anf Acetylendicarbonsauremethylester. *Ann. Chem.* **252,**273. (1893).
- [11] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *J. am. chem. soc.* **127:** 210-216. (2005).
- [12] I. Fichtali, W. Laaboudi, E. M. E. Hadrami, F. El Aroussi, A. Ben-Tama1, M. Benlemlih, S.-E. Stiriba. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel benzophenone derived 1,2,3-triazoles. *J. Mater. Environ. Sci.* **7.** (5): 1633-1641. (2016).
- [13] I. Fichtali, M. Chraibi, F. E. Aroussi, A. Ben-Tama, E. M. E. Hadrami, K. F. Benbrahim, S.-E. Stiriba. Synthesis of some 1,2,3-triazoles derivatives and evaluation of their antimicrobial activity. *Der Pharma Chemica.* **8.** (5): 236-242. (2016).
- [14] Y. Kurasawa, A. Takada. Synthesis and evaluation of 1H-pyrazolo[3,4-b]quinoxalines and 1-aryl-3-quinoxaliny-1,2,4-triazole as antibacterial agent. *J. heterocyclic chem.* **33:** 1855-1857. (1996).
- [15] M. J. Fray, D. J. Bull, C. L. Carr, E. C. L. Gautier, C. E. Mowbray, A. Stobie. Structure-Activity Relationships of 1,4-Dihydro-(1H,4H)-quinoxaline-2,3-diones as N-Methyl D-

- aspartate (Glycine Site) Receptor Antagonists. 1. Heterocyclic Substituted 5-Alkyl Derivatives. *J. Med. Chem.* **44**: 1951-1962. (2001).
- [16] D.-K. Kim, J. Kima, H.-J. Park. Synthesis and biological evaluation of novel 2-pyridinyl-[1,2,3]triazoles as inhibitors of transforming growth factor b1 type 1 receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **14**: 2401–2405. (2004).
- [17] M. E. M. Mekhzoum, H. Benzeid, A. E. K. Qaiss, E. M. Essassi, R. Bouhfid. Copper(I) Confined in Interlayer Space of Montmorillonite: A Highly Efficient and Recyclable Catalyst for Click Reaction. *Catal Lett.* **146**:136–143. (2016).
- [18] N. Hooper, L. J. Beeching, J. M. Dyke, A. Morris, J. S. Ogden, A. A. Dias, M. L. Costa, M. T. Barros, M. H. Cabral, A. M. C. Moutinho. A Study of the Thermal Decomposition of 2-Azidoethanol and 2-Azidoethyl Acetate by Ultraviolet Photoelectron Spectroscopy and Matrix Isolation Infrared Spectroscopy. *J. Phys. Chem.***106**: 9968-9975. (2002).
- [19] M. L. Wolfrom, A. Thompson. Methods in Carbohydrate Chemistry. *Journal of Chemical Education*. 394. (1963).
- [20] A. R. Reddy, G. Goverdhan, A. Sampath, K. Mukkanti, P. P. Reddy, R. Bandichhor. application of [3+2]-cycloaddition in the synthesis of valdecocixib. *Synthetic Communications*. **42**: 639–649. (2012).
- [21] Y.-S. Lee, B. H. Kim. Heterocyclic Nucleoside Analogues: Design and Synthesis of Antiviral, Modified Nucleosides Containing Isoxazole Heterocycles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **12**: 1395–1397. (2002).
- [22] J. I. Andrés, J. Alcazar, J. M. Alonso, R. M. Alvarez, M. H. Bakker, I. Biesmans, J. M. Cid, A. I. De Lucas, W. Drinkenburg, J. Fernandez, L. M. Font, L. Iturrino, X. Langlois, I. Lenaerts, S. Martinez, A. A. Megens, J. Pastor, S. Pullan, T. Steckler. Tricyclic isoxazolines: Identification of R226161 as a potential new antidepressant that combines potent serotonin reuptake inhibition and  $\alpha$ 2-adrenoceptor antagonism. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **15**: 3649–3660. (2007).
- [23] G. Ahmad, P. K. Mishra, P. Gupta, P. P. Yadav, P. Tiwari, A. K. Tamrakar, A. K. Srivastava, R. Maurya. Synthesis of novel benzofuran isoxazolines as protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **16**: 2139–2143. (2006).
- [24] D. Iffland, G. X. Criner. Preparation of Nitro Compounds from Oximes. The Improved Synthesis of Nitrocycloalkanes. *J. Am. Chem. Soc.* **75**: 4047-4048. (1953).
- [25] S. Califano, R. Moccia, R. Scarpati, G. Speroni. Infrared Spectra of Some Nitriloxides. *J. Chem. Phy.* **26**: 1777-1778. (1957).
- [26] R. H. Wiley, B. J. Wakefield. Infrared Spectra of the Nitrile N-Oxides: Some New Furoxans. *J. Org. Chem.* **25**: 546-551. (1960).
- [27] G. A. Lee. A simplified synthesis of unsaturated nitrogen-heterocycles using nitrile betaines. *Synthesis*. 508-509. (1982).
- [28] K.-C. Liu, B. R. Shelton, R. K. Howe. A Particularly Convenient Preparation of Benzohydroximinoyl Chlorides (Nitrile Oxide Precursors). *J. Org. Chem.* **45**: 3916-3918. (1980).
- [29] C. F. Beam, M. C. D. Dyer, R. A. Schwarz, C. R. Hauser. A New Synthesis of Isoxazoles from 1,4 Dianions of Oximes Having an  $\alpha$  Hydrogen. Mass Spectrometry. *J. Org. Chem.* **36**. (6): 1806-1810. (1970).

- [30] S. Bhosale, S. Kurhade, U. V. Prasad, V. P. Palle, D. Bhuniya. Efficient synthesis of isoxazoles and isoxazolines from aldoximes using Magtrieve™ (CrO<sub>2</sub>). *Tetrahedron Letters*. **50**: 3948–3951. (2009).
- [31] R. S. B. Gonçalves, M. D. Santos, G. Bernadat, D. Bonnet-Delpon, B. Crousse. A one-pot synthesis of 3-trifluoromethyl-2-isoxazolines from trifluoromethyl aldoxime. *Beilstein J. Org. Chem.* **9**: 2387–2394. (2013).
- [32] Z. Tribak, M.K. Skalli, O. Senhaji, Y. K. Rodi. Syntheses and Characterizations of Some New N-alkyl, Isoxazole and Dioxazole Derivatives of 5-Chloroisatin. *IJAEMS*. **3**. (8): 882-885. (2017).
- [33] O. S. Moustafa. Synthesis of Some New Heterocycles of Pharmaceutical Interest: Pyridinyl and Isoxazolyl Quinoxaline Derivatives. *Journal of the Chinese Chemical Society*. **50**: 1205-1208. (2003).
- [34] H. Benzeid, S. E. Haddar, S. Massip, R. Bouhfid, J. M. Leger, A. Benjouad, E. M. Essassi. Synthesis and in-vitro Antitumor Evaluation of Novel 3- Phenylquinoxaline Containing 1,2,3-triazole, Isoxazole, Isoxazoline and Pyrazole. *Frontiers in Science and Engineering*. (2010).
- [35] R. Mohammadi, A. Alizadeh. Synthesis of Isoxazoline Ring from the 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrile oxide and 2-Indeno[1,2-b]quinoxaline-11-ylidene-1-phenylethanone. *24th Iranian Seminar of Organic Chemistry*. **85**. (2016).

## **Chapitre 4 :**

### **Étude de l'effet inhibiteur de corrosion de quelques dérivés de la quinoxaline-2,3-dione**

## **I. Introduction**

La corrosion d'un corps métallique est l'attaque destructive de ce dernier, d'une autre manière, c'est la perte en matière d'une partie de ce dernier. Ceci se fait par réaction électrochimique ou chimique avec son environnement, sous l'action de divers agents comme l'oxygène, des constituants d'air (CO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, brouillard salin, ...), d'une solution (basique, acide, ...), ou bien par des gaz chauds.

La sémantique du terme corrosion, n'indique pas les dommages dû à des facteurs physiques, on parle plutôt d'usure, érosion ou encore écorchement. Toutefois, si une attaque chimique est accompagnée d'un dommage physique, on définit ce phénomène par les expressions suivantes : usure corrosive, corrosion- érosion ou bien corrosion par frottement.

L'économie, la conservation et la sécurité sont les principales raisons de l'importance de l'étude de la corrosion. Au niveau économique la corrosion cause plusieurs pertes des matériaux, ainsi que les pertes économiques correspondantes. La corrosion peut compromettre la sécurité des équipements que leurs défaillances peuvent provoquer des conséquences catastrophiques, telles que les chaudières, les appareils à pression. La reconstruction des équipements endommagés, résultant de la mauvaise conservation de ces derniers, nécessite des investissements additionnels au niveau de plusieurs ressources : ressources humaines, énergie, métaux et eau.

Parmi les solutions les plus utilisées dans les industries modernes, pour lutter contre le phénomène de la corrosion, l'usage des différents types d'inhibiteurs, et surtout les inhibiteurs de nature organique. Dans ce sens plusieurs travaux ont été effectués, afin de trouver des nouvelles structures d'inhibiteurs plus efficaces. <sup>[1-8]</sup>

Dans le présent chapitre, nous décrivons l'évaluation du pouvoir inhibiteur de corrosion de certains composés dérivant de la 6-chloro- et 6-Nitro-quinoxaline-2,3-dione, dans un milieu acide HCl (1M). L'étude a été réalisée par des mesures gravimétriques et d'autres électrochimiques.

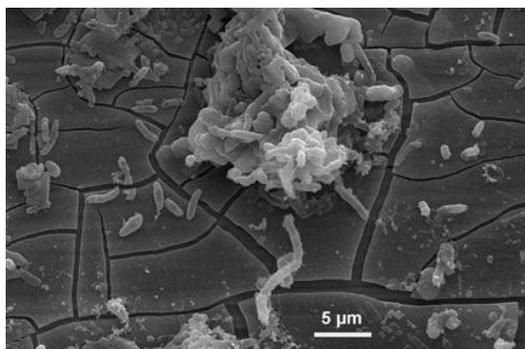
L'étude de l'activité anticorrosive a été réalisé au sein du laboratoire de chimie analytique appliquée, matériaux et environnement de la faculté des sciences d'Oujda.

## **II. Classification de la corrosion**

La corrosion peut être classifiée selon la nature d'environnement, où l'interaction avec le métal se réalise.

## II. 1. Corrosion bactérienne

C'est le résultat d'interactions entre les matériaux et les bactéries qui se fixent sur ces derniers. Les bactéries par leurs métabolismes, modifient la teneur en oxygène. Cette modification peut être à la base du phénomène de corrosion, soit en créant un milieu favorable ou bien être parmi les facteurs aggravant un processus préexistant (figure 80).



**Figure 80** : Corrosion bactérienne.

## II. 2. Corrosion électrochimique

La corrosion humide, ou aussi électrochimique est un phénomène courant et très fréquent. Il s'agit d'une réaction d'oxydo-réduction entre un métal et un électrolyte, qui nécessite un transfert de charges et en même temps une réaction chimique (figure 81).



**Figure 81** : Corrosion électrochimique.

## II. 3. Corrosion chimique

La corrosion chimique, appelée aussi « corrosion sèche », est l'interaction entre un métal et une phase liquide ou gazeuse. Elle se produit dans un milieu agressif, non-conducteur du courant électrique (figure 82).



**Figure 82** : Corrosion chimique.

### **III. Aspect morphologique de la corrosion**

La corrosion peut être classifiée selon l'aspect morphologique, on trouve deux grandes classes : la corrosion zonale ou encore dite « corrosion localisée » et la corrosion généralisée, appelée aussi « corrosion uniforme ».

#### **III. 1. Corrosion généralisée**

La corrosion uniforme est une corrosion, où l'intégralité de la surface métallique en contact avec un milieu corrosif, est corrodée à la même vitesse. C'est l'aspect le plus classique et le plus simple (figure 83).



**Figure 83** : Corrosion généralisée.

#### **III. 2. Corrosion localisée**

Ce type de corrosion est l'aspect le plus gênant et le plus fréquent, puisqu'il ne vise pas la totalité de la surface métallique mais seulement des zones bien différenciées. On reconnaît différents types, à savoir :

##### **III. 2. 1. Corrosion galvanique**

La corrosion galvanique, appelée aussi « bimétallique », peut être décrite par l'impact produit lors du contact de deux alliages ou métaux reliés électriquement. L'un sera réduit, alors que le deuxième sera oxydé. Ce dernier, moins noble, qui sera corrodé (figure 84).



**Figure 84** : Corrosion galvanique.

### III. 2. 2. Corrosion caverneuse

La corrosion caverneuse, ou corrosion par crevasse, est un phénomène nécessitant un temps partiellement long. Ce type apparaît dans cavernes ou crevasses, sous des joints, dans les interstices (figure 85).



**Figure 85** : Corrosion caverneuse.

### III. 2. 3. Corrosion par piqûres

La corrosion par piqûres est insidieuse, l'attaque se manifeste par des piqûres, très rapide, peut progresser en profondeur. Elle se déclenche par certains anions, tels que les chlorures, sur des métaux protégés par un film d'oxyde passif (figure 86).



**Figure 86** : Corrosion par piqûres.

### III. 2. 4. Corrosion intergranulaire

La corrosion intergranulaire est une action à l'échelle des joints de grains, ou à leur entourage. Elle est due aux hétérogénéités du métal, soit l'enrichissement ou l'appauvrissement local de l'un des constituants, ou bien à la présence d'impuretés (figure 87).

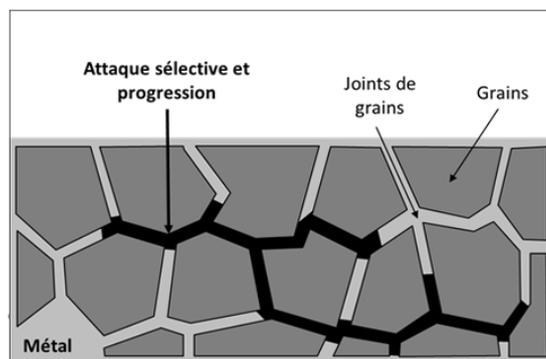


Figure 87 : Corrosion intergranulaire.

### III. 2. 5. Corrosion sélective

La corrosion sélective concerne les alliages, elle se manifeste par une réaction d'oxydation d'un élément parmi les éléments constituant l'alliage, conduisant à la formation des structures métalliques poreuses (figure 88).

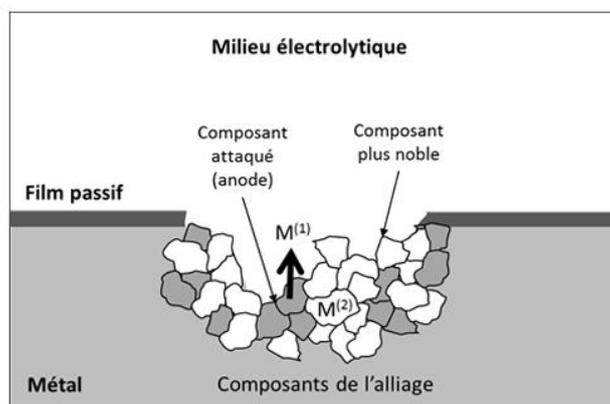


Figure 88 : Corrosion sélective.

### III. 2. 6. Corrosion-érosion

La corrosion-érosion ou la corrosion-abrasion, est le résultat de l'association d'une corrosion électrochimique et d'un arrachement mécanique de matière. Elle est produite par l'écoulement relatif d'un fluide (air, eau, ...) (figure 89).



**Figure 89** : Corrosion-érosion.

## **IV. Classification des inhibiteurs**

Les inhibiteurs de corrosion sont des produits, des additifs, substances qui sont additionnées dans un milieu corrosif, dans but de stopper ou ralentir le phénomène de corrosion d'une matière métallique dans ce milieu. [9-10]

Les inhibiteurs de corrosion peuvent être classifiés selon différents critères :

- Selon leurs modes d'action
- Selon leurs formulations
- Selon leurs domaines d'application
- Selon la nature électrochimique du processus

### **IV. 1. Selon leurs formulations**

Les inhibiteurs de corrosion peuvent être classés selon leurs compositions chimiques en deux familles : inhibiteurs organiques et inorganiques (minéraux).

#### **IV. 1. 1. Inhibiteurs organiques**

Les inhibiteurs organiques sont des composés hétérocycliques, possédant des hétéroatomes tels que, l'oxygène (cétones, esters), le soufre (thiazoles, thiones), l'azote (quinoxaline, triazoles) et le phosphore (phosphonates), servant comme des centres actifs permettant la fixation de ces composés sur la surface métallique, conduisant à la formation d'un film protecteur contre le phénomène de corrosion.

Ces composés doivent présenter plusieurs propriétés tels que la solubilité, ils doivent être solubles à la fois dans les organiques et les phases aqueuses, du coup ils doivent présenter deux parties, l'une hydrophile et l'autre hydrophobe. Ainsi présenter une stabilité envers les températures élevées. [11-15]

#### **IV. 1. 2. Inhibiteurs inorganiques**

Les inhibiteurs inorganiques, ainsi appelés inhibiteurs minéraux sont généralement appliqués dans des milieux avoisinant de la neutralité, en milieux alcalins, et quasiment jamais dans les milieux acides. Ces composés exercent leurs effets d'inhibition à travers les anions et les cations résultant de leurs dissociations en solution. Ces inhibiteurs agissent par la formation des sels insolubles entre les cations généralement  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Zn}^{2+}$  avec les anions tels que les hydroxydes.

Les principaux inhibiteurs inorganiques utilisés sont : les molybdates, les phosphates, les chromates et les silicates. L'emploi de ce type d'inhibiteurs a connu une grande diminution à cause de leurs toxicités pour l'environnement. <sup>[16,17]</sup>

#### **IV. 2. Selon leurs modes d'action**

Les inhibiteurs peuvent être classifiés selon leurs modes d'action en trois catégories : les inhibiteurs agissant par adsorption, ceux par précipitation et d'autres par passivation.

##### **IV. 2. 1. Inhibiteur agissant par adsorption**

Généralement, les inhibiteurs agissant par adsorption sont de natures organiques. Ils se fixent sur la surface métallique à l'aide de leurs sites actifs (O, N, P, S), empêchant la réaction du milieu corrosif sur la surface du métal.

Cependant, deux types d'adsorption peuvent être mises en réalité, l'adsorption chimique, appelée encore la chimisorption, où il y a participation commune d'électrons entre les atomes superficiels du métal et les centres actifs du produit inhibiteur. L'adsorption physique, aussi dite physisorption, favorisée par les faibles températures, réversible quand les vitesses de désorption et d'adsorption sont égales, mettant en jeu des interactions physiques, tels que les liaisons de van der Waals entre l'inhibiteur et le métal.

##### **IV. 2. 2. Inhibiteur agissant par précipitation**

Ce type d'inhibiteur, déclenche la formation d'une couche superficielle protectrice, à base des sels minéraux ou de composite organique peu solubles résultant de la précipitation des composés de la réaction cathodique tout en stoppant la dissolution anodique. Les borates, les phosphates, les sels de zinc, les silicates et les polyphosphates sont les inhibiteurs les plus utilisés.

##### **IV. 2. 3. Inhibiteur agissant par passivation**

D'une manière générale, les inhibiteurs minéraux agissent par passivation. Ce phénomène peut être défini comme étant un état dans lequel la vitesse de corrosion est ralentie à cause de la

formation d'une couche passive d'oxyde à la surface métallique. Ces couches sont infiniment minces dont leurs épaisseurs est d'ordre nanométrique. L'ion chromate est parmi les inhibiteurs agissant par passivation mais son utilisation a connu une grande chute à cause de sa forte toxicité vers l'environnement.

### **IV. 3. Selon leurs domaines d'applications**

Les inhibiteurs de corrosion peuvent encore classifiés selon la nature du domaine d'application :

#### **IV. 3. 1. Inhibiteur en milieu organique**

Les inhibiteurs en milieu organique, sont largement utilisés dans le domaine de pétrologie, dans l'essence et les lubrifiants des moteurs. Étant donné que ces liquides présentent couramment des espèces ioniques et des traces d'eau, ce qui peut déclencher le phénomène de corrosion des réservoirs.

#### **IV. 3. 2. Inhibiteur en milieu aqueux**

Les inhibiteurs en milieu aqueux sont utilisés souvent dans l'industrie, dans différents milieux aqueux (acide, basique et neutre). Dans des milieux acides, ils sont utilisés au cours du décapage afin d'éviter une attaque corrosive du métal. En les emplois encore dans l'industrie pétrolière dans les fluides de forage. Ou encore dans les milieux neutres, pour protéger les canaux de refroidissement, et encore dans les milieux basiques comme les peintures.

#### **IV. 3. 3. Inhibiteur pour les phases gazeuses**

Les inhibiteurs pour les phases gazeuses, souvent adopter pour la protection des objets de grande valeur durant le stockage et le transport, tels que les composants électroniques, les instruments de précision, et bien d'autres machines. Généralement sont des inhibiteurs organiques, tels que quelques amines, ayant une pression de vapeur élevée.

### **IV. 4. Selon la nature électrochimique du processus**

Les inhibiteurs de corrosion peuvent encore être classifiés relativement au processus électrochimique mis en jeu, on peut différencier entre mes inhibiteurs cathodiques, inhibiteurs anodiques et d'autres de nature mixte.

#### **IV. 4. 1. Inhibiteurs cathodiques**

Les inhibiteurs cathodiques sont des cations ayant la possibilité de migrer vers la cathode, où ils forment un film protecteur à base d'hydroxydes et des sels basiques. Agissent par la diminution de la réaction au niveau de la cathode, autrement dit le déplacement du potentiel de

corrosion vers les valeurs négatives. Il s'agit des combinaisons de nickel, de zinc, des phosphates alcalins, de magnésium.

#### **IV. 4. 2. Inhibiteurs anodiques**

Les inhibiteurs anodiques, en revanche, agissent par l'augmentation du potentiel de corrosion au niveau de l'anode, autrement dit le déplacement du potentiel de corrosion vers les valeurs positives. Ceci aboutit à la formation d'un film protecteur au niveau de l'anode. Il s'agit généralement des inhibiteurs inorganiques, tels que les silicates, les orthophosphates et les chromates.

#### **IV. 4. 3. Inhibiteurs mixtes**

Les inhibiteurs mixtes, agissent sur le potentiel de corrosion eu niveau de l'anode et la cathode. C'est une association entre un agent oxydant, tels que les chromates ou le nitrate avec un autre non oxydé, mais qui peut précipiter, tels que les silicates et les orthophosphates. Ils peuvent encore, être un mélange d'un inhibiteur anodique et un deuxième cathodique.

### **V. Techniques d'étude de l'effet inhibiteur de corrosion**

L'étude de l'effet inhibiteur de la corrosion se réalise à l'aide de deux techniques : les méthodes gravimétriques qui sont des techniques quantitatives, suivies par les méthodes électrochimiques, afin de bien étudier le processus de corrosion, et de confirmer les résultats obtenus par le premier type d'analyse.

#### **V. 1. Techniques gravimétriques**

Cette technique d'étude classique, quantitative, simple, consiste à la mesure de la vitesse moyenne de corrosion, et ne demande pas beaucoup d'appareillages.

Sa théorie, basée sur le calcul de la vitesse de corrosion, ceci se réalise par le calcul de perte de masse d'un échantillon métallique de surface S, à une température constante, dans une solution corrosive durant un temps t. le résultat est calculé par la relation ci-dessous :

$$W = \frac{P_i - P_f}{S * t}$$

W : la vitesse de corrosion

P<sub>i</sub> : la masse initiale de l'échantillon métallique en mg

P<sub>f</sub> : la masse finale de l'échantillon métallique en mg

S : la surface de l'échantillon en cm<sup>2</sup>

t : le temps d'immersion en heure

L'efficacité du produit testé est déterminée par la relation ci-dessous :

$$E(\%) = \frac{W - W_{inh}}{W} * 100$$

W : la vitesse de corrosion en absence du produit à tester

$W_{inh}$  : la vitesse de corrosion en présence du produit à tester

## V. 2. Techniques électrochimiques

Les techniques électrochimiques permettent d'étudier le processus de corrosion au niveau de la jonction métal/électrolyte. Elles sont divisées en deux classes : techniques transitoires et d'autres stationnaires.

### V. 2. 1. La spectroscopie d'impédance électrochimique (SIE)

La spectroscopie d'impédance électrochimique est une technique transitoire, permet la détermination du mode d'action du composé à tester (l'inhibiteur), les différents phénomènes électrochimiques et chimique au niveau de la jonction métal/ électrolyte.

L'analyse des spectres d'impédance dans le plan de Nyquist Z pour différentes concentrations en inhibiteurs permet de mettre en évidence la formation d'une couche protectrice.

L'efficacité inhibitrice peut être exprimé par différentes équations. La formule ci-dessous reste la plus utilisée :

$$\varepsilon = \frac{R_{tc} - R_{tc0}}{R_{tc}} * 100$$

$\varepsilon$  : efficacité inhibitrice

$R_{tc}$  : résistance de transfert de charge en présence d'inhibiteur.

$R_{tc0}$  : résistance de transfert de charge en absence d'inhibiteur.

### V. 2. 2. Courbes de polarisation

Les courbes de polarisation sont une technique stationnaire, propriété primordiale de la cinétique électrochimique, se réalise à l'aide d'un dispositif constitué de trois électrodes liées à un potentiostat. La détermination se fait par l'application de différents potentiels entre l'électrode de référence et une électrode de travail.

Le tracé de ces courbes donne une idée bien détaillée sur les paramètres électrochimiques d'une surface métallique auprès d'un électrolyte tels que :

- le potentiel de corrosion ( $E_{corr}$ )
- la vitesse instantanée de corrosion ( $I_{corr}$ )
- les pentes de Tafel
- la résistance de polarisation ( $R_p$ )
- les courants limites de diffusion.

### **V. 2. 3. Isotherme d'adsorption**

Le phénomène d'inhibition est basé sur l'adsorption des molécules inhibitrices sur la surface de l'acier métallique, du coup deux types d'adsorption peuvent être envisagés, à savoir l'adsorption physique ou bien chimique.

Dans le but de spécifier le mode d'adsorption, la détermination du degré de couverture de surface  $\theta$ , se fait à l'aide de l'équation ci-dessous en présence d'inhibiteur à diverses concentrations :

$$KC = \theta / (1 - \theta)$$

C : la concentration en inhibiteur

$\theta$  : le degré de couverture de surface

K : la constante d'équilibre d'adsorption

K est déterminé à partir de l'équation suivante :

$$\Delta G_{ads} = -RT \ln(K \cdot C_s)$$

$\Delta G_{ads}$  : l'énergie libre d'adsorption

$C_s$  : la concentration molaire du solvant

R : la constante de gaz universelle

T : température absolue

Les valeurs de  $\theta$  obtenues ont été ajustées à divers isothermes, tels que les isothermes de Frumkin, Temkin et Langmuir.

## VI. Étude de l'effet inhibiteur des composés dérivant de la 6-chloro- et 6-nitro- quinoxaline-2,3-dione

### VI. 1. Matériau et solutions utilisés

Le tableau ci-dessous présente les pourcentages en masse des composants de l'acier utilisé dans cette étude :

Tableau 7 : Composition chimique de l'acier utilisé.

Élément	Fe	C	Si	P	S	Mn	Al
% en masse	99.21	0.21	0.38	0.09	0.05	0.05	0.01

Un prétraitement d'acier doux a été effectué avant son utilisation, il consiste à faire un polissage avec du papier abrasif, suivi du lavage avec l'eau distillée et un séchage à température ambiante.

L'acide chlorhydrique 1M a été utilisé en tant qu'une solution agressive atteinte par dilution avec l'eau distillée de l'acide chlorhydrique commercial à 37%.

Les composés inhibiteurs ont été additionnés avec différentes concentrations, varient entre  $10^{-3}$  et  $10^{-6}$ .

### VI. 2. Composés inhibiteurs

Les composés **3b**, **6a**, **6b**, **7a** et **7b** sont testés pour leurs effet anticorrosif de l'acier doux dans une solution d'HCl 1M (figure 90).

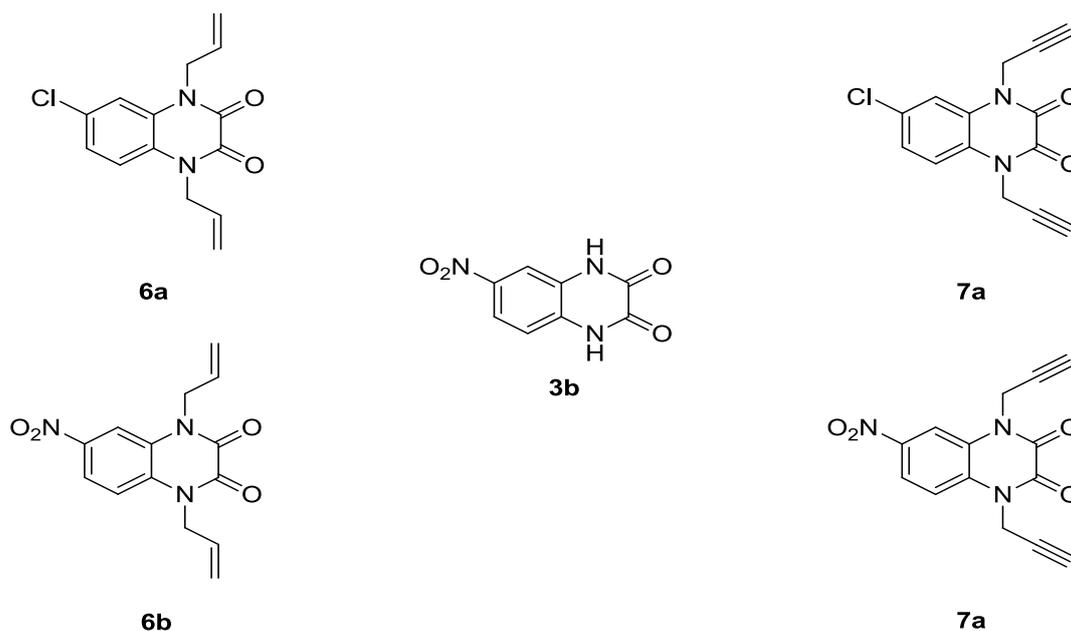


Figure 90 : Structures des inhibiteurs testés.

### VI. 3. Étude gravimétrique

Le tableau ci-dessous résume les résultats de l'efficacité, ainsi que la vitesse de corrosion de l'acier doux en absence et présence des composés testés avec divers concentrations :

**Tableau 8** : Résultats d'efficacité des composés testés.

Composé (inhibiteur)	C (mol/l)	W (mg.cm <sup>-2</sup> .h <sup>-1</sup> )	E <sub>I</sub> (%)
HCl 1M	-	0.82	-
<b>3b</b>	10 <sup>-6</sup>	0.33	60
	10 <sup>-5</sup>	0.29	65
	10 <sup>-4</sup>	0.14	83
	10 <sup>-3</sup>	0.11	87
<b>6a</b>	10 <sup>-6</sup>	0.19	77
	10 <sup>-5</sup>	0.11	87
	10 <sup>-4</sup>	0.07	91
	10 <sup>-3</sup>	0.04	95
<b>6b</b>	10 <sup>-6</sup>	0.25	70
	10 <sup>-5</sup>	0.20	76
	10 <sup>-4</sup>	0.12	85
	10 <sup>-3</sup>	0.09	89
<b>7a</b>	10 <sup>-6</sup>	0.31	62
	10 <sup>-5</sup>	0.19	77
	10 <sup>-4</sup>	0.12	85
	10 <sup>-3</sup>	0.08	90
<b>7b</b>	10 <sup>-6</sup>	0.22	73
	10 <sup>-5</sup>	0.15	82
	10 <sup>-4</sup>	0.10	88
	10 <sup>-3</sup>	0.06	93

Une étude profonde du tableau permet de conclure que :

- La vitesse de corrosion de l'acier doux diminue avec l'augmentation en concentrations des inhibiteurs.
- Les efficacités d'inhibition augmentent, et atteignent leurs valeurs limites, 87%, 95%, 89%, 90% et 93% à une concentration de 10<sup>-3</sup>, respectivement pour les composés **3a**, **6a**, **6b**, **7a** et **7b**.
- En comparant les résultats des composés **6a** et **6b**, qui sont alkylés par le bromure d'allyle, on peut conclure que la présence d'un groupement mésomère donneur +M (Cl), augmente l'efficacité et diminue la vitesse de corrosion mieux qu'en présence d'un groupement mésomère attracteur -M (NO<sub>2</sub>).
- En comparant les résultats des composés **7a** et **7b**, qui sont alkylés par le bromure de propargyle, on peut conclure que la présence d'un groupement mésomère attracteur -M

(NO<sub>2</sub>), augmente l'efficacité et diminue la vitesse de corrosion mieux qu'en présence d'un groupement mésomère donneur +M (Cl).

- Les composés alkylés (**6b**, **7b**) ont montrés des efficacités supérieures à celle du noyau de départ (**3b**).

#### VI. 4. Étude électrochimique

##### ➤ Courbes de polarisation

Les courbes de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M, en absence et présence de diverses gamme de concentrations des produits **3b**, **6a**, **6b**, **7a** et **7b**, sont présentées sur les figures 91-95. D'autre part, le tableau 11 rapporte les paramètres électrochimiques tirés de ces courbes.

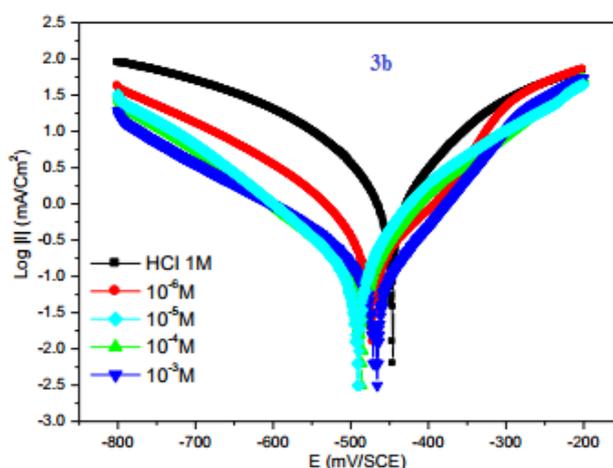


Figure 91 : Courbe de polarisation du composé **3b**.

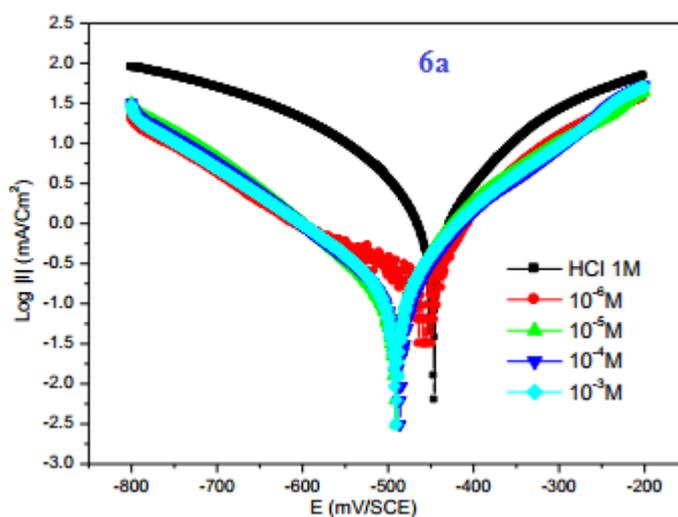


Figure 92 : Courbe de polarisation du composé **6a**.

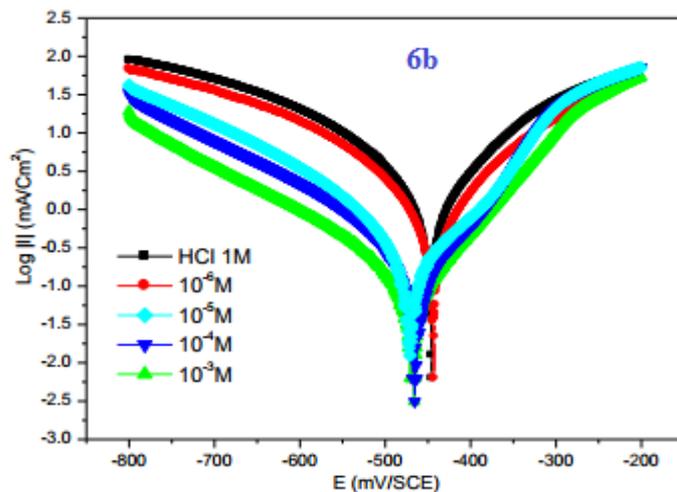


Figure 93 : Courbe de polarisation du composé **6b**.

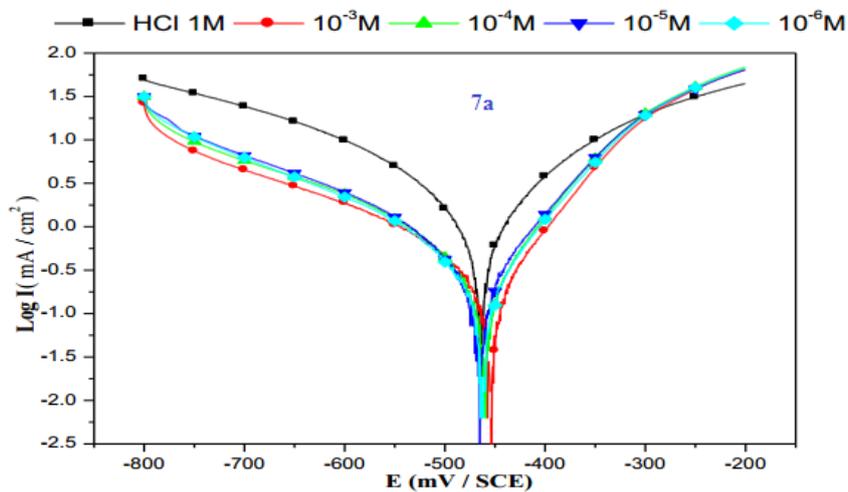


Figure 94 : Courbe de polarisation du composé **7a**.

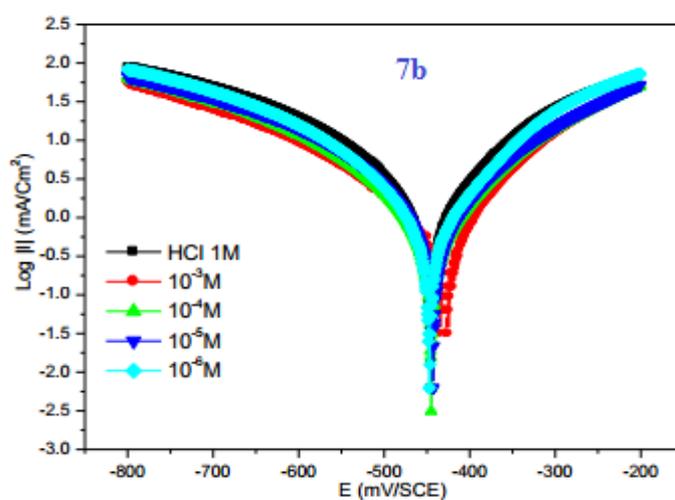


Figure 95 : Courbe de polarisation du composé **7b**.

**Tableau 9** : Paramètres électrochimiques de polarisation de l'acier doux dans HCl 1M avec et sans addition des inhibiteurs.

Composé (inhibiteur)	C (mol/l)	$-E_{\text{corr}}$ (mV/SCE)	$I_{\text{corr}}$ ( $\mu\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$ )	$-\beta_c$ ( $\mu\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$ )	$E_i$ (%)
HCl 1M	-	465	1386	164	-
<b>3b</b>	$10^{-6}$	465	489	161	65
	$10^{-5}$	475	387	159	72
	$10^{-4}$	474	301	200	78
	$10^{-3}$	455	217	181	84
<b>6a</b>	$10^{-6}$	471	309	150	78
	$10^{-5}$	483	257	147	81
	$10^{-4}$	486	123	167	91
	$10^{-3}$	485	101	171	93
<b>6b</b>	$10^{-6}$	450	391	184	72
	$10^{-5}$	451	318	177	77
	$10^{-4}$	452	253	195	82
	$10^{-3}$	450	171	134	88
<b>7a</b>	$10^{-6}$	462	514	177	63
	$10^{-5}$	469	357	193	74
	$10^{-4}$	461	201	168	85
	$10^{-3}$	455	155	172	89
<b>7b</b>	$10^{-6}$	449	350	153	75
	$10^{-5}$	457	294	183	79
	$10^{-4}$	454	155	162	89
	$10^{-3}$	461	129	159	91

L'analyse des courbes de polarisation des différents composés, et du tableau 12 nous a permis de conclure que :

- L'accroissement de la concentration en inhibiteurs provoque une diminution des densités des courants de corrosion ( $I_{\text{corr}}$ ).
- Les lignes de Tafel se déplacent vers des potentiels plus positifs et plus négatifs respectivement pour les processus cathodique et anodique. Ceci indique que nos inhibiteurs agissent en tant qu'inhibiteurs mixtes.
- L'accroissement de la concentration en inhibiteurs provoque une amélioration de l'efficacité inhibitrice pour atteindre des valeurs optimales de 84%, 93%, 88%, 89% et 91% pour les composés **3b**, **6a**, **6b**, **7a** et **7b** respectivement.
- En comparant les résultats des composés **6a** et **6b**, qui sont alkylés par le bromure d'allyle, on peut conclure que la présence d'un groupement mésomère donneur +M (Cl), augmente l'efficacité inhibitrice mieux qu'en présence d'un groupement mésomère attracteur -M ( $\text{NO}_2$ ).

- En comparant les résultats des composés **7a** et **7b**, qui sont alkylés par le bromure de propargyle, on peut conclure que la présence d'un groupement mésomère attracteur -M ( $\text{NO}_2$ ), augmente l'efficacité inhibitrice mieux qu'en présence d'un groupement mésomère donneur +M (Cl).
- Les données obtenues à partir des courbes de polarisation confirment les résultats obtenus par la technique gravimétrique.

➤ *Spectroscopie d'impédance électrochimique*

Les spectres d'impédance électrochimique sont représentés dans les figures ci-dessous des composés **3b**, **6a**, **6b**, **7a** et **7b** en absence et présence de ces derniers avec différentes concentrations dans un milieu d'acide Chlorhydrique 1M (figures 96-100).

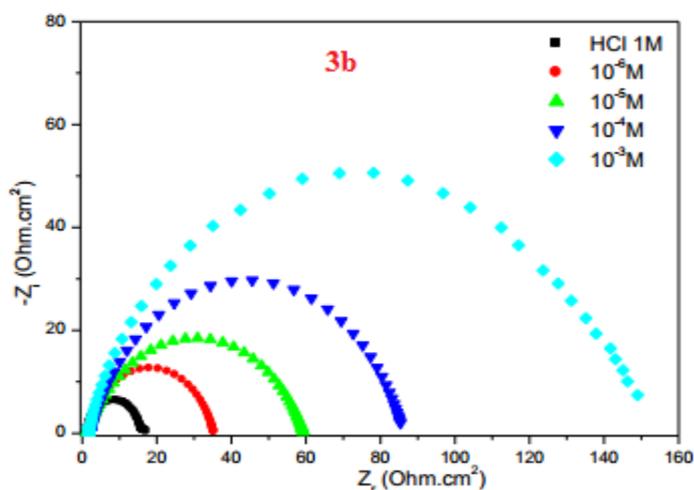


Figure 96 : Spectre d'impédance électrochimique du composé **3b**.

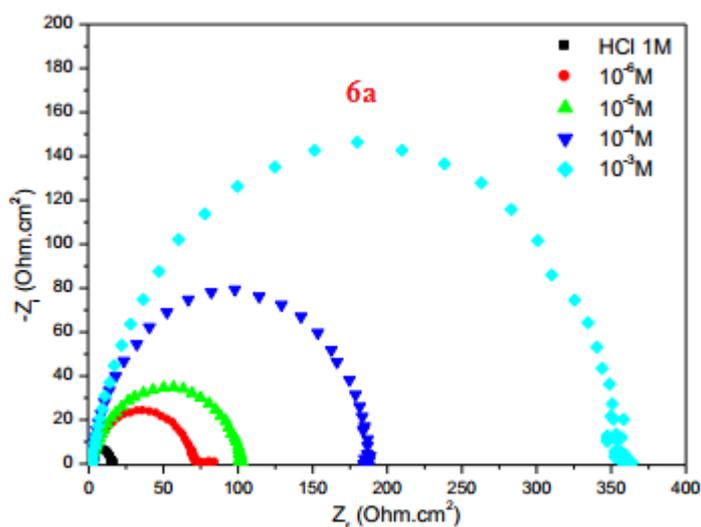


Figure 97 : Spectre d'impédance électrochimique du composé **6a**.

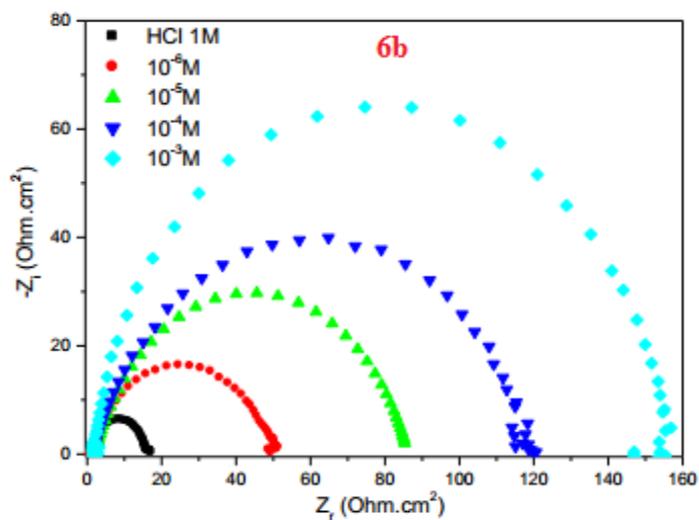


Figure 98 : Spectre d'impédance électrochimique du composé 6b.

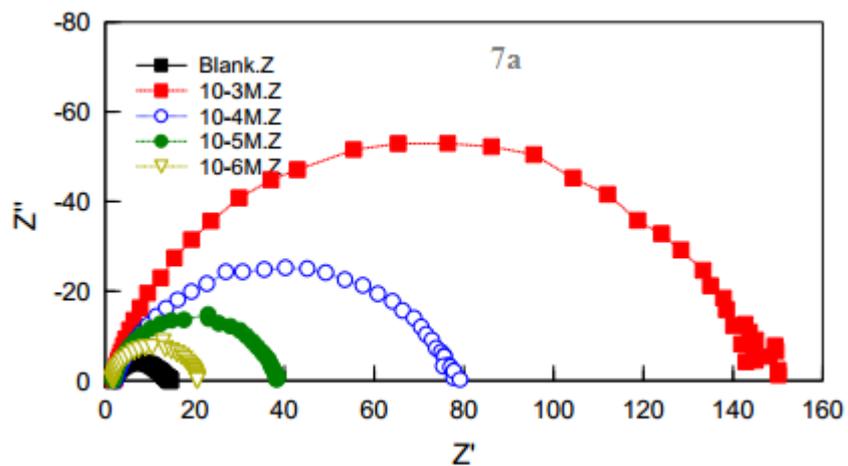


Figure 99 : Spectre d'impédance électrochimique du composé 7a.

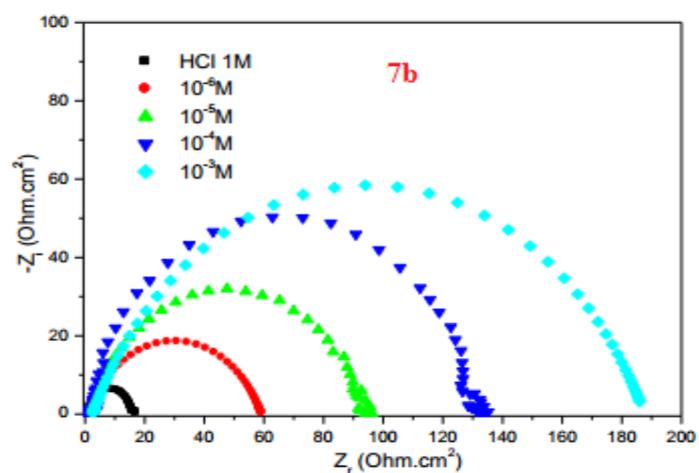


Figure 100 : Spectre d'impédance électrochimique du composé 7b.

Une analyse des spectres d'impédance montre qu'en absence et présence des inhibiteurs avec différentes concentrations, l'allure de la boucle capacitive reste maintenue, ceci déclare qu'il y'a pas de modification du mécanisme de corrosion.

Le tableau ci-dessous présente Les valeurs d'efficacité inhibitrice et les valeurs des paramètres électrochimiques, retirés par la spectroscopie d'impédance électrochimiques.

**Tableau 10** : Paramètres d'impédance de l'acier doux dans HCl 1M avec et sans addition des inhibiteurs.

Composé (inhibiteur)	C (mol/l)	$R_t$ ( $\Omega.cm^2$ )	$C_{dl}$ ( $\mu F.cm^{-2}$ )	$E_I$ (%)
HCl 1M	-	14.57	200	-
<b>3b</b>	$10^{-6}$	35	171	65
	$10^{-5}$	58	139	72
	$10^{-4}$	82	83	78
	$10^{-3}$	146	60	84
<b>6a</b>	$10^{-6}$	70	94	78
	$10^{-5}$	100	79	81
	$10^{-4}$	180	49	91
	$10^{-3}$	350	35	93
<b>6b</b>	$10^{-6}$	49	150	72
	$10^{-5}$	83	111	77
	$10^{-4}$	118	72	82
	$10^{-3}$	155	55	88
<b>7a</b>	$10^{-6}$	462	71	63
	$10^{-5}$	469	61	74
	$10^{-4}$	461	54	85
	$10^{-3}$	455	47	89
<b>7b</b>	$10^{-6}$	60	127	75
	$10^{-5}$	93	91	79
	$10^{-4}$	130	66	89
	$10^{-3}$	185	41	91

Les données obtenues montrent que la résistance de transfert de charges augmente parallèlement avec l'augmentation des concentrations, en revanche la capacité de la double couche diminue. Ceci est expliqué par l'adsorption des molécules inhibitrices à la surface de l'acier doux.

L'accroissement des efficacités simultanément avec l'accroissement des concentrations en inhibiteurs, ce qui est en accord avec les données obtenues à travers les courbes de polarisation.

➤ *Isotherme d'adsorption*

L'isotherme de Langmuir s'est avéré le meilleur ajustement. Il est réalisé en utilisant l'équation ci-dessous :

$$\frac{C}{\theta} = \frac{1}{K} + C$$

C : la concentration en inhibiteur

Les figures 101 et 102 représentent les isothermes de Langmuir des composés **3b**, **6a**, **6b**, **7a** et **7b**.

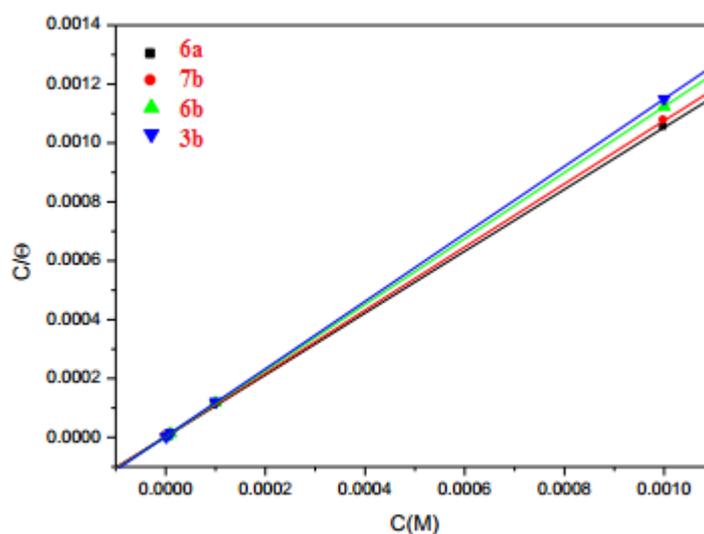


Figure 101 : Isothermes de Langmuir des composés **3b**, **6a**, **6b** et **7b**.

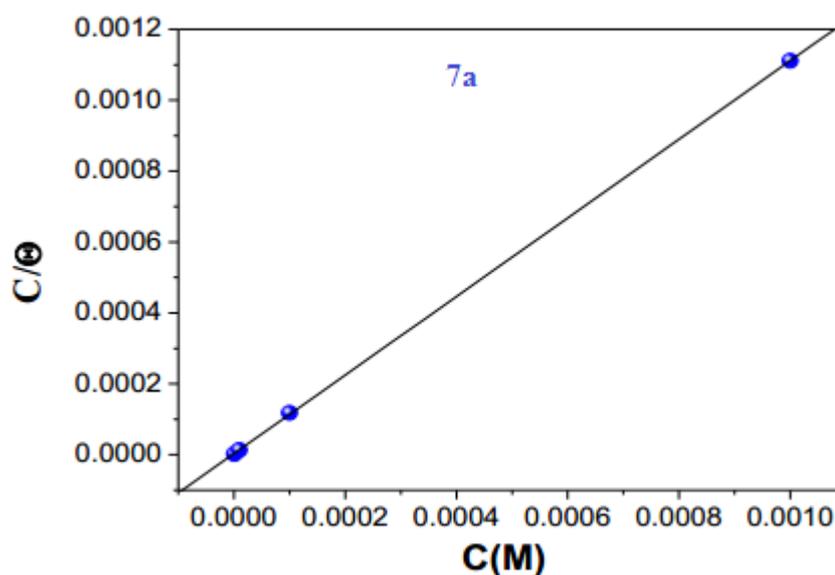


Figure 102 : Isotherme de Langmuir du composé **7a**.

Les valeurs d'énergie d'adsorption et les constantes d'équilibre d'adsorption sont obtenues à partir des isothermes d'adsorption. Le tableau ci-dessous regroupe les résultats obtenus :

**Tableau 11** : Paramètres d'adsorption thermodynamique des inhibiteurs.

Inhibiteur	$-\Delta G_{ads}$ (KJ/mol)
3b	41.63
6a	43.02
6b	42.37
7a	42.88
7b	42.28

-40KJ/mol c'est la valeur seuil entre l'adsorption chimique et l'adsorption physique. Par conséquent les valeurs de  $\Delta G_{ads}$  calculés des composés testés, montrent que leurs modes d'adsorption sont de nature chimique.

## VII. Conclusion

À la suite des résultats obtenus lors de cette étude, on peut conclure que :

- Les inhibiteurs testés présentent des efficacités importantes, dans un milieu d'HCl 1M, du coup ils peuvent être utilisés comme des inhibiteurs de corrosion dans ce dernier.
- Les efficacités sont de l'ordre de 84%, 93%, 88%, 89% et 91% respectivement pour les composés **3b**, **6a**, **6b**, **7a** et **7b**.
- A travers les courbes de polarisation, que les inhibiteurs testés sont de type mixte
- A partir des isothermes de Langmuir, que nos composés s'adsorbent à la surface métallique avec un mode chimique.
- Les inhibiteurs alkylés (**6b** et **7b**) ont montré des efficacités supérieures a celle du noyau de départ (**3b**).
- En comparant les résultats des composés **6a** et **6b**, qui sont alkylés par le bromure d'allyle, on peut conclure que la présence d'un groupement mésomère donneur +M (Cl), augmente l'efficacité inhibitrice mieux qu'en présence d'un groupement mésomère attracteur -M (NO<sub>2</sub>).
- En comparant les résultats des composés **7a** et **7b**, qui sont alkylés par le bromure de propargyle, on peut conclure que la présence d'un groupement mésomère attracteur -M (NO<sub>2</sub>), augmente l'efficacité inhibitrice mieux qu'en présence d'un groupement mésomère donneur +M (Cl).

## Références :

- [1] Filali Baba. Y, Elmsellem. H, Kandri Rodi. Y, Steli. H, Ouzidan. Y, Ouazzani Chahdi. F, Sebbar. N.K, Essassi. E.M; Hammouti. B. 2-oxo-N'-phenyl-1,2-dihydroquinoline-4 carbohydrazide as Corrosion Inhibitor for Mild Steel in Acidic Medium: Experimental Studies. *Der Pharma Chemica*. **8**(4):159-169. (2016).
- [2] Filali Baba. Y, Elmsellem. H, Kandri Rodi. Y, Steli. H, Ouzidan. Y, Ouazzani Chahdi. F, Sebbar. N.K, Essassi, Cherrak. K. A study of 6- chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylic acid as new corrosion inhibitor for mild steel in hydrochloric acid solution. *J. Mater. Environ. Sci.* **7** (7): 2424-2434. (2016).
- [3] Sikine. M, Kandri Rodi. Y, Elmsellem. H, Krim. O, Steli. H, Ouzidan. Y, Kandri Rodi. A, Ouazzani Chahdi. F, Sebbar. N.K, Essassi. E.M. Inhibition Study of Mild Steel Corrosion in Hydrochloric Acid by 1, 5-Benzodiazepine-2,4-dione. *J. Mater. Environ. Sci.* **7** (4): 1386-1395. (2016).
- [4] Jeroundi. D, Elmsellem. H, Chakroune. S, Hammouti. B, Idouhli. R, El Hadrami. E.M, Ben-Tama. A, Oudani. M, Ouzidan. Y, Kandri Rodi. Y. Physicochemical Characterization and Corrosion Inhibition Potential of 4, 5- (alkylthio)-1, 3-dithiole-2-thione for mild steel in 1 M hydrochloric acid. *J. Mater. Environ. Sci.* **7** (10): 3895-3905. (2016).
- [5] Qachchachi. F. -Z, Kandri Rodi. Y, Elmsellem. H, Steli. H, Haoudi. A, Mazzah. A, Ouzidan. Y, Sebbar. N.K, Essassi. E.M. Inhibitive Properties and Quantum Chemical Studies of (1-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)indoline-2,3-dione on Mild Steel Corrosion in Acidic Medium. *J. Mater. Environ. Sci.* **7** (8): 2897-2907. (2016).
- [6] Zouitini. A, Kandri Rodi. Y, Elmsellem. H, Steli. H, Ouazzani Chahdi. F, Ouzidan. Y, Sebbar. N.K, Essassi. E.M, El-Hajjaji. F, Hammouti. B. Theoretical evaluation of 1,4-dihydro-6-methyl-quinoxaline-2,3-dione (P2) as a corrosion inhibitor for mild steel in HCl solution). *Der Pharma Chemica*. **8** (10):23-31. (2016).
- [7] Zouitini. A, Kandri Rodi. Y, Elmsellem. H, Steli. H, Ouazzani Chahdi. F, Ali Shariati. M, Janati. A.E, Ouzidan. Y, Sebbar. N.K, Essassi. E.M. Experimental and theoretical studies on inhibition of Quinoxalin against corrosion of mild steel in acidic medium. *J. Mater. Environ. Sci.* **8**. (11): 4105-4116. (2017).
- [8] Zouitini. A, Kandri Rodi. Y, Elmsellem. H, Steli. H, Ouazzani Chahdi. F, Ouzidan. Y, Essassi. E.M, Chetouani. A, Hammouti. B. Corrosion Inhibition Behavior of Quinoxaline Derivative as a Green Corrosion Inhibitor for Mild Steel in Hydrochloric Acid: Electrochemical, Weight Loss and DFT Simulations Studies. *Mor. J. Chem.* **6**.3: 391-403. (2018).
- [9] Ghizlane Ezznaydy. Propriétés inhibitrices des acides hydroxamiques vis-à-vis de la corrosion du cuivre. UNIVERSITÉ MOHAMMED V- AGDAL. 2016.
- [10] Lorenz. W.J, Mansfeld. F. interface and interphase corrosion inhibition. *Electrochimica acta*. **31**.4: 467-476. (1986).
- [11] Oneal. C, Borger. R.N. Corrosion Inhibiting Synergism by Triazoles in Aqueous Multimetal Systems *Mater. Perform.* **15**. 9. (1976).
- [12] Walker. R. Triazole, benzotriazole and Naphthotriazole as corrosion inhibitors for copper. *Corrosion*. **31**. 97. (1975).
- [13] Xue. G, Ding. J, Lu. P, Dong. J. SERS, XPS, and Electroanalytical Studies of the Chemisorption of Benzotriazole on a Freshly Etched Surface and an Oxidized Surface of Copper *J. Phys. Chem.* **95**, 7380. (1991).
- [14] Tornkvist. C, Thiery. D, Bergam. J, Liedberg. B, Leygraf. C. Methyl Substitution in Benzotriazole and Its Influence on Surface Structure and Corrosion Inhibition *J. Electrochem. Soc.* **136**, 58. (1989).
- [15] Agrawal. R, Namboodhiri. T.K.G. The inhibition of corrosion and hydrogen embrittlement of AISI 410 stainless steel *J. Appl. Electrochem.* **22**. 383. (1972).

[16] Nancollas. G.H. Phosphate Precipitation in Corrosion Protection: Reaction Mechanisms *Corrosion*. **39**, 3: 77. (1983).

[17] Koudela. M, Sanchez. J, Augustinsky. J. On the Nature of Surface Films Formed on Iron in Aggressive and Inhibiting Polyphosphate Solutions *J. Electrochem. Soc.* **129**, 6: 1186. (1982).

## **Chapitre 5 :**

### **Évaluation de l'activité biologique de quelques dérivés de la quinoxaline-2,3-dione**

## **I. Introduction**

Les microbes sont des organismes microscopiques, ils peuvent être des organismes unicellulaires ou multicellulaires et englobent les champignons, les bactéries, quelques algues et des protozoaires. Ils se trouvent dans tous les types d'environnement et ils ont une responsabilité cruciale dans les écosystèmes car ils agissent en tant que décomposeurs. Les microbes peuvent être bénéfiques ou nocifs pour l'homme, les animaux et même pour les plantes, et dans ce cas ils sont dits pathogènes.

Pour faire face à ce problème de microbes pathogènes, des recherches ont été élaborées aboutissant à la découverte des antibiotiques. La pénicilline développée par Fleming en 1929 et les sulfamides découverts par Souza en 1935, sont les premiers antibiotiques utilisés contre les contaminations bactériennes.

Un antibiotique est un substrat synthétique, naturel ou semi-synthétique qui possède un pouvoir toxique pour les bactéries pathogènes et non pathogènes, à savoir limiter leur propagation ou bien les mettre carrément hors d'état de nuire. Ces antibiotiques agissent suivant plusieurs modes d'action <sup>[1]</sup> :

- En inhibant la formation de la paroi cellulaire
- En Agissant au niveau de la membrane cytoplasmique
- En inhibant la synthèse protéique
- En bloquant le métabolisme des acides nucléiques

Le maniement exagéré de ces antibiotiques dans les différents domaines, a provoqué la naissance du phénomène d'antibiorésistance, qui se traduit par l'aptitude des bactéries à résister aux antibiotiques. Ceci a poussé les chercheurs à trouver des nouvelles molécules et de nouveaux procédés de synthèse pour faire face à ce phénomène.

Dans ce contexte, nous avons envisagé d'évaluation de l'activité antimicrobiennes des dérivés des quinoxalines-2,3-dione synthétisés, vis-à-vis d'une variété de souches microbiennes.

Les tests ont été réalisés au laboratoire biotechnologie de la faculté des sciences Dhar el mahraz de Fès.

## **II. Le phénomène d'antibiorésistance**

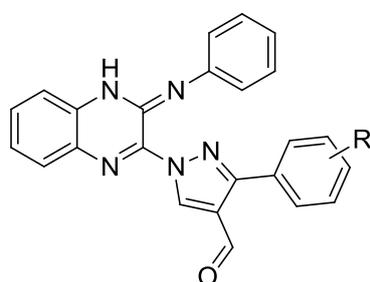
Depuis longtemps, Le phénomène d'antibiorésistance est connue pour son importance clinique, il fait matière de plusieurs publications scientifiques.

La résistance bactérienne se manifeste par adaptation de deux mécanismes. La première résistance est naturelle correspond à la puissance des bactéries à résister en présence d'un antibiotique. La deuxième est acquise correspond à la compétence de supporter des concentrations plus élevées que celles supportées par les souches de la même espèce.

La résistance acquise peut s'acquérir soit par acquisition de matériel génétique exogène, soit par mutation chromosomique. [2-6]

### III. Propriétés antimicrobiennes des quinoxalines

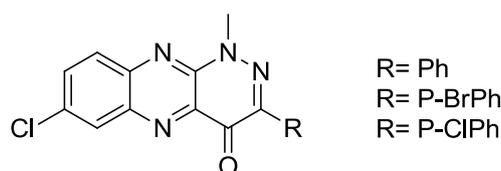
Les quinoxalines synthétisées par Dhanapal et al, [7] ont présenté une activité antimicrobienne importante contre deux à souches gram-négatifs et à gram-positifs (figure 103).



R=H, 4-Br, 4-OH, 4-NH<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>

**Figure 103** : Quinoxalines ayant une activité antimicrobienne.

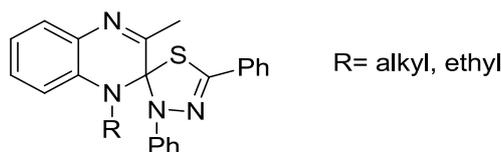
Des pyridazino[3,4-b]quinoxalines ont montré un pouvoir antibactérien contre la *Bacillus Subtilis* (figure 104). [8]



R= Ph  
R= P-BrPh  
R= P-ClPh

**Figure 104** : Antibactérien à base Des pyridazino[3,4-b]quinoxalines.

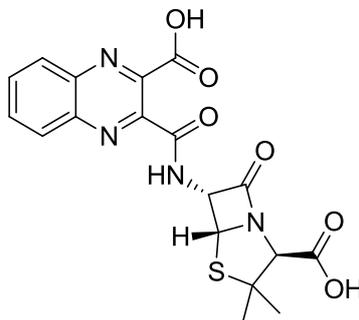
Des quinoxalines synthétisées par Essassi et al, [9] ont prouvé une bonne activité antibactérienne (figure 105).



R= alkyl, ethyl

**Figure 105** : Structure des quinoxalines ayant une bonne activité antibactérienne.

La quinacilline est parmi les antibiotiques à base des quinoxalines, ayant une activité importante contre les *staphylococcus aureus* (figure 106).<sup>[10]</sup>



**Figure 106** : Structure de la quinacilline.

#### **IV. Tests antimicrobiens 'in vitro'**

La bibliographie dévoile plusieurs protocoles pour tester le pouvoir antimicrobien, en se basant sur plusieurs paramètres tels que la souche utilisée, le milieu de culture, la nature des composés à tester.

Il existe trois méthodologies pour examiner l'activité antimicrobienne<sup>[12-17]</sup> :

- Protocole de diffusion sur disques
- Protocole de micro-atmosphère
- Protocole de diffusion en puits

##### **IV. 1. Méthode de diffusion sur disques**

La technique de diffusion sur disques est une méthode qualitative permettant de tester les conséquences d'une matière donnée sur la survie des souches bactériennes, autrement dit le pouvoir antibactérien de cette matière.

##### **IV. 2. Méthode de micro-atmosphère**

La technique de micro-atmosphère ou technique en phase vapeur, consiste à l'évaluation du pouvoir inhibiteur des huiles essentielles, et plus précisément des composés volatils s'y trouvant, vis-à-vis des souches bactériennes.

##### **IV. 3. Méthode de diffusion en puits**

La technique du puits ou cylindres, est une méthode permettant la détermination du pouvoir antibactérien d'une substance, par la diffusion radiale de cette dernière dans les puits, donnant naissance à une zone d'inhibition distincte et facilement évaluable.

## V. Matériel et méthodes

Dans cette partie du chapitre, nous décrirons l'effet antimicrobien des produits synthétisés sur les souches, ainsi que les protocoles suivis. Et nous présenterons les résultats obtenus.

### V. 1. Souches utilisées

Dans le cadre de l'évaluation de l'effet antimicrobien des dérivés de la 6-chloro- et 6-nitroquinoxaline-2,3-dione, cinq souches ont été utilisées, dont quatre souches bactériennes et une souche fongique.

- Souches bactériennes à gram positif : une seule souche
- Souches bactériennes à gram négatif : trois souches
- Une souche fongique

#### V. 1. 1. *Escherichia coli*

*Escherichia coli*, aussi dite colibacille, ou encore *E. coli*, est une bactérie découverte par Théodore en 1885, elle se trouve dans les intestins des mammifères, très populaire chez l'être humain. C'est une souche à gram négatif, qui fait partie de la famille entérobactéries.

Selon les conditions de croissance, la taille de *E. Coli* varie entre 0.5 à 3µm, pesant de 0.5 à 5 picogrammes. La plupart des souches d'*E. Coli* ne sont pas agressives, mais quelques-unes peuvent provoquer des infections urinaires et des diarrhées (figure 107).

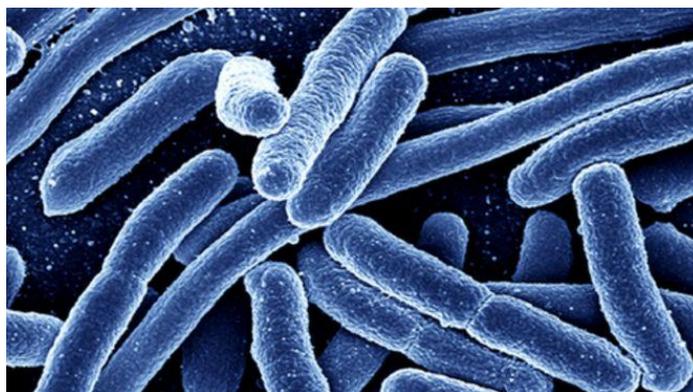


Figure 107 : Observation microscopique d'*Escherichia coli*.

#### V. 1. 2. *Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella pneumoniae* ou encore bacille de Friedländer, est une bactérie à gram négatif, appartenant à la famille des entérobactéries. Très commune dans le tube digestif humain et animal, ainsi dans les voies respiratoires, elle peut être rencontrée dans la poussière, le sol et

l'eau. Elle est non mobile et encapsulée. Ce type est résistant aux pénicillines, et responsable des infections respiratoires, urinaires et intestinales (figure 108).

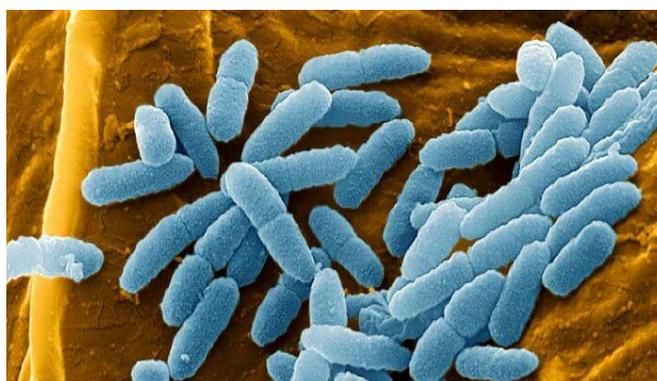


**Figure 108** : Observation microscopique de *Klebsiella pneumoniae*.

#### **V. 1. 3. *Pseudomonas aeruginosa***

*Pseudomonas aeruginosa*, appelée aussi bacille du pus bleu, ou encore bacille pyocyanique, est une souche à gram négatif, possède un flagelle polaire qui la rend très mobile, droite et fine et se trouve isolée.

*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie très résistante, peut causer des infections nosocomiales, chroniques, graves et voir mortelles (figure 109).

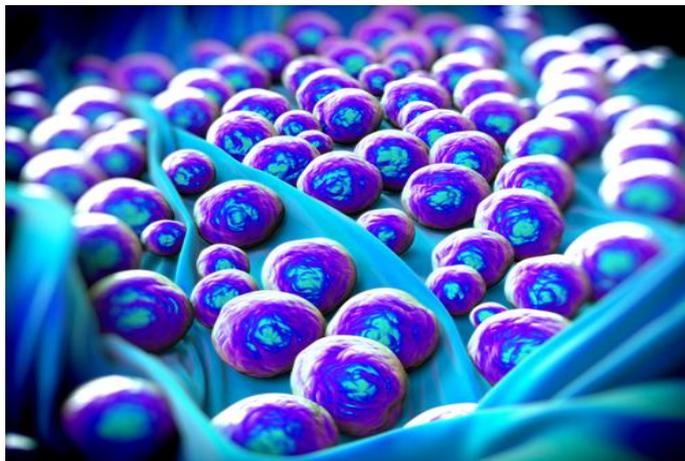


**Figure 109** : Observation microscopique de *Pseudomonas aeruginosa*.

#### **V. 1. 4. *Staphylococcus aureus***

*Staphylococcus aureus*, autrement appelée staphylocoque doré, est un coccus arrondi, sous forme de diplocoques (deux coccus associé), c'est un bacille à gram positif ayant une couleur dorée due à sa richesse en caroténoïdes. Très populaire chez l'animal et l'être humain, se trouve sur la peau, fosses nasales et les muqueuses (figure 110).

Staphylocoque doré est le micro-organisme le plus pathogène des *Staphylococcus*, responsable des infections cutanées, infections nosocomiales et alimentaires, l'ostéomyélite, l'endocardite.



**Figure 110** : Observation microscopique de *Staphylococcus aureus*.

#### V. 1. 5. *Candida albicans*

*Candida albicans* est un champignon présent chez 80% des êtres humains, se trouve dans l'intestin grêle, le plus connu et important du genre *Candida*.

D'habitude, *Candida albicans* n'est pas pathogène, mais il peut provoquer des infections fongiques au niveau du système digestif et gynécologique (figure 111).



**Figure 111** : Observation microscopique de *Candida albicans*.

#### V. 2. Composés à tester

L'effet antimicrobien a été évalué pour deux séries de produit, la première série est composée des produits issus de la réaction d'alkylation de la 6-Chloro et 6-Nitroquinoxaline-2,3-dione et la deuxième est composée des produits issus de la réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 (figures 112 et 113).

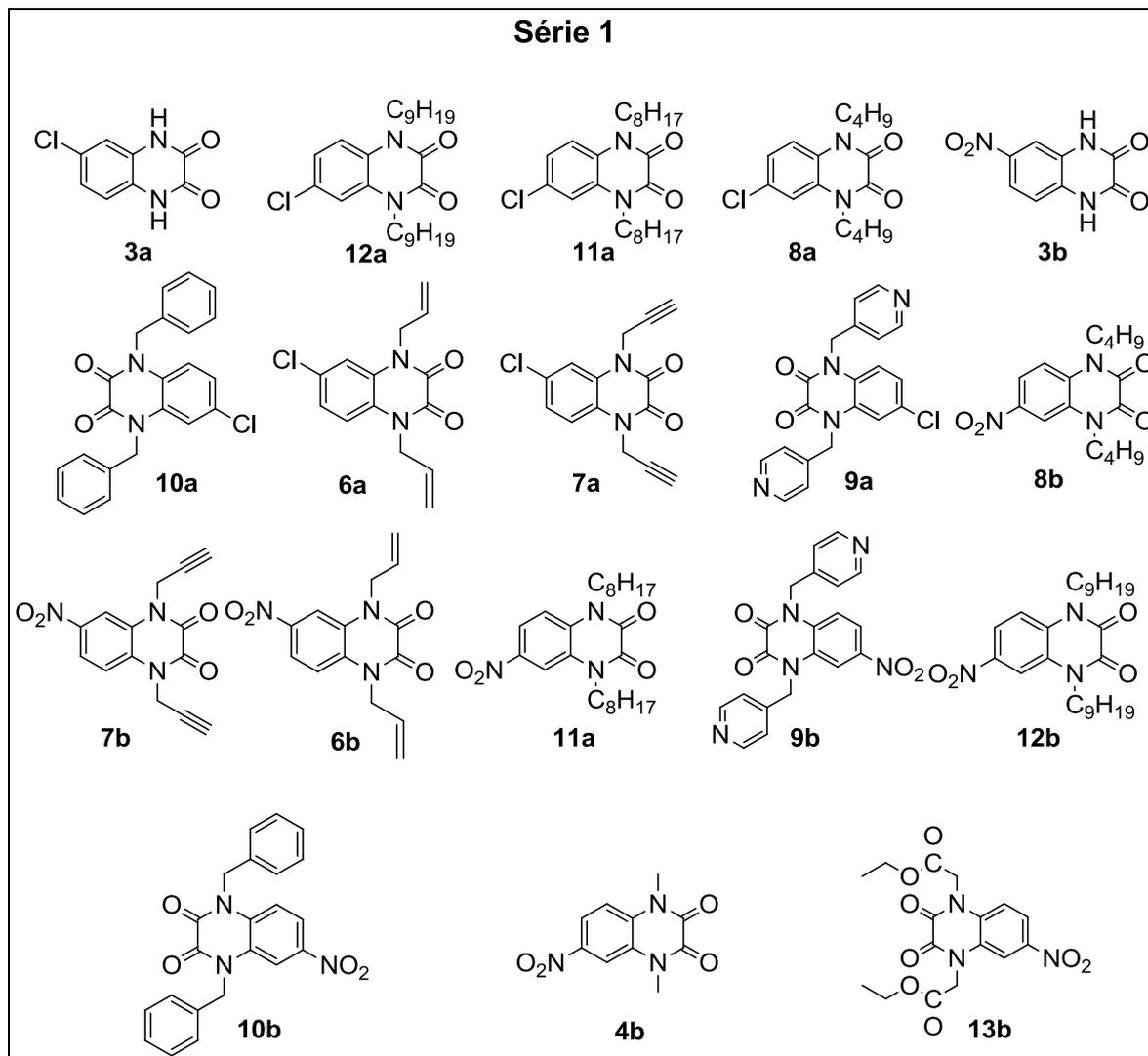


Figure 112 : Structures des composés de la série 1.

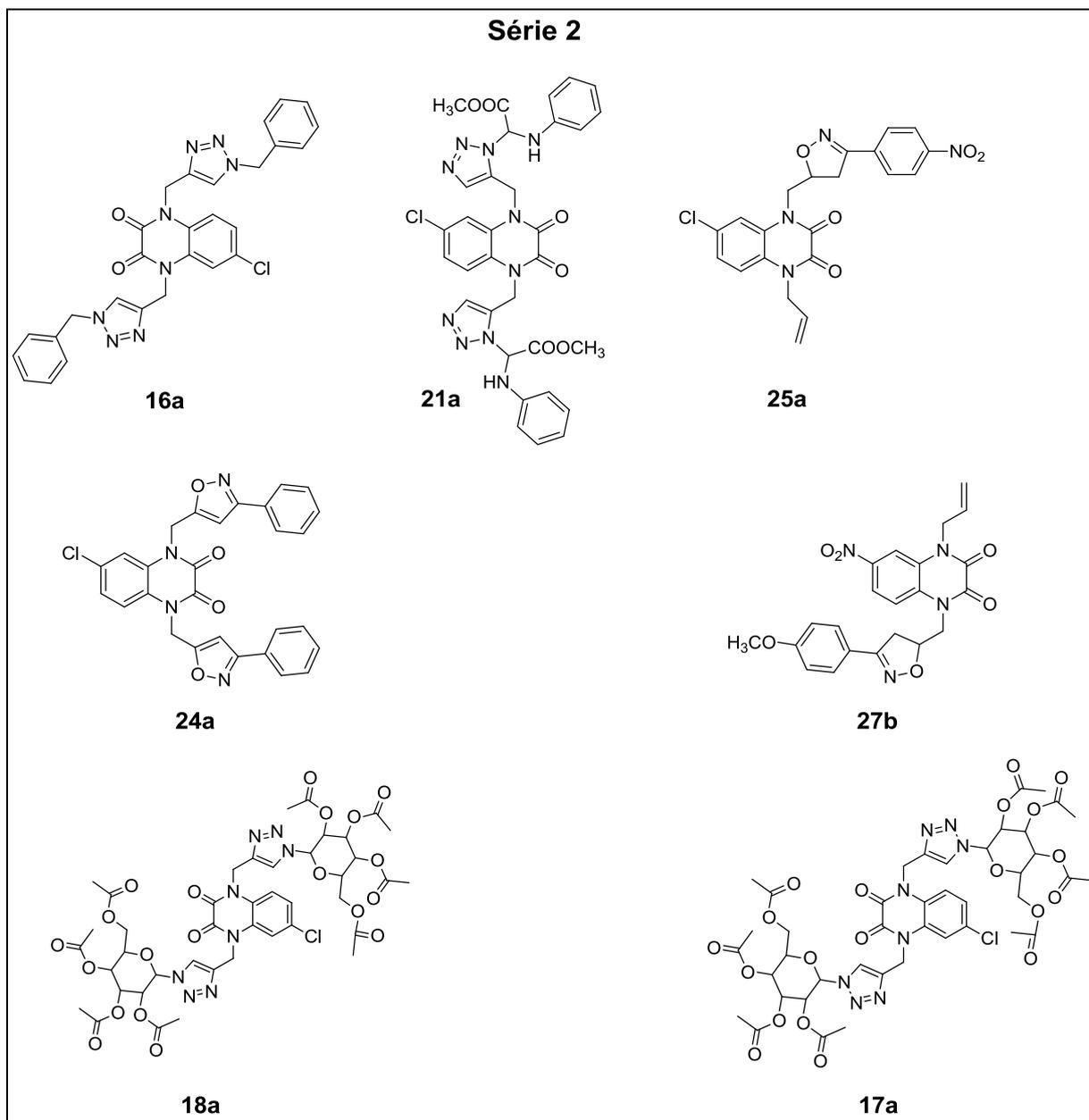


Figure 113 : Structures des composés de la série 2.

### V. 3. Techniques d'évaluation

Les composés des deux séries, ont subi deux techniques dans le cadre d'évaluation d'effet antimicrobien :

- La technique de diffusion sur gel
- La technique d'évaluation de la CMI (concentration minimale inhibitrice)

### V. 3. 1. Technique de diffusion sur gel

La préparation d'une suspension microbienne se réalise en inoculant quelques colonies à partir du milieu de conservation dans un liquide salin (0.9% NaCl) et d'une densité ajustée à 0.5 McFarland selon les normes Mcfarland.

Un standard de 0.5 Mcfarland est un mélange de 0.05ml de  $BaCl_2 \cdot 2H_2O$  à 1.175% et 9.95ml d'acide sulfurique à 1%. [18]

Cette préparation sert à l'ensemencement des boites de Pétri contenant un milieu gélosé nommé Mueller Hinton, qui favorise la multiplication des bactéries.

A la surface des boites de Pétri déjà préparées, on dispose des disques stériles de papier filtre ayant des diamètres de 6mm. Ces derniers sont imbibés avec différentes solutions préalablement préparées, contenant les différents produits à étudier solubles dans le DMSO. Ensuite les boites de pétri sont placées dans un incubateur pendant 24h à une température de 37°C.

Par la suite, le diamètre d'inhibition est traduit par la mesure du diamètre de la zone où il y'a absence de croissance microbienne (figure 114).

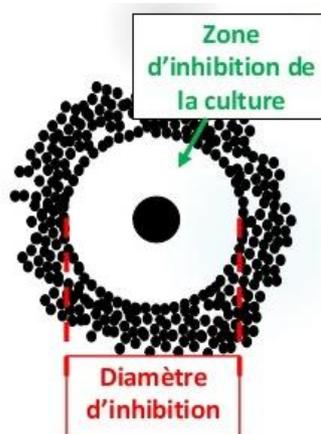


Figure 114 : Mesure du diamètre d'inhibition.

### V. 3. 2. Technique de micro-dilution (CMI)

La détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) est réalisée par la technique de micro-dilution. Cette dernière se réalise à l'aide d'une microplaque contenant 96 puits, contenant chacun 20µl de DMSO.

La micro-dilution se fait par l'ajout de 20µl du produit à tester ayant une concentration de 5mg/ml dans le premier puit, ensuite 20µl du premier puit est ajoutée dans le deuxième puit, et ainsi de suite, autrement dit une dilution de base 2, dans le but de trouver à la fin dans chacun

des puits 20µl. ensuite, 160µl de bouillon Mueller Hinton (BMH) sont ajoutés dans chaque puit avec 20µl d'une suspension microbienne standardisée. Le dernier puit de chaque ligne contient 20µl de DMSO, 160µl de BMH et 20µl de la suspension bactérienne, servant de test blanc. Ensuite les microplaques sont mises dans l'incubateur pendant 24h à la température 37°C.

La lecture des résultats se fait à l'aide du Chlorure 2,3,5-triphényltétrazolium (TTC), qui apparait avec une coloration rouge en présence des bactéries vivantes.

Après incubation, l'examen s'effectue par l'ajout de 40µl de TTC à 2%, dans chacun des puits, ce qui permet l'évaluation de la concentration minimale inhibitrice (CMI), autrement dite la plus faible concentration qui peut inhiber la croissance de 90% d'une suspension microbienne.

#### V. 4. Résultats et discussions

La technique de diffusion su gel, a été réalisée pour les composés des deux séries, pour leurs effets antifongiques vis-à-vis de *candida albicans*, et pour leurs effets antibactériens vis-à-vis de trois souches à gram négatif et une souche à gram positif.

Les résultats de technique de diffusion sur gel des composés testés sont présentés dans les tableaux 12 et 13 :

**Tableau 12** : Diamètres d'inhibition des produits de la série 1.

Produits	Diamètre d'inhibition en mm				
	Série 1				
	Souches bactériennes				Souche Fongique
	<i>E. Coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Candida</i>
<b>3a</b>	10	8	10	14	9
<b>3b</b>	10	8	7	15	10
<b>4b</b>	12	7	10	12	8
<b>6a</b>	9	8	9	16	-
<b>6b</b>	8	9	9	12	-
<b>7a</b>	9	7	10	15	-
<b>7b</b>	8	9	10	13	-
<b>8a</b>	8	-	8	14	10
<b>8b</b>	10	10	9	15	-
<b>9a</b>	9	7	8	14	-
<b>9b</b>	7	9	9	13	-
<b>10a</b>	8	9	9	15	-
<b>10b</b>	7	12	10	11	-
<b>11a</b>	9	8	9	7	-
<b>11b</b>	-	-	-	19	-
<b>12a</b>	8	7	9	13	-
<b>12b</b>	7	7	9	14	-
<b>13b</b>	7	-	10	13	-

**Tableau 13** : Diamètres d'inhibition des produits de la série 2.

Produits	Diamètre d'inhibition en mm				
	Série 2				
	Souches bactériennes				Souche Fongique
	<i>E. Coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Candida</i>
<b>16a</b>	10	9	12	18	-
<b>17a</b>	7	7	12	19	-
<b>18a</b>	9	9	10	19	8
<b>21a</b>	9	8	8	17	-
<b>24a</b>	10	7	13	18	-
<b>25a</b>	10	-	9	19	-
<b>27b</b>	7	8	12	13	-

Une analyse approfondie des résultats, permet de déduire que :

- Les composés examinés pour leurs effets antimicrobiens, ont présentés des activités vis-à-vis de toutes les souches microbiennes.
- Les diamètres des composés issus des réactions d'alkylation sont presque les mêmes que ceux des composés issus de réaction de cycloaddition vis-à-vis des souches bactériennes à gram négatif.
- Par ailleurs, vis-à-vis de la souche bactérienne à gram positif les composés issus de la cycloaddition ont montré des diamètres importants que ceux des composés d'alkylation.
- Seuls les composés **3a,3b,4b,10a** et **18a** ont montré une activité antifongique.
- Les souches à gram négatif ont montré une sensibilité vis-à-vis de la majorité des produits de la série **1**, à l'exception du composé **11b** qui n'a montré aucune activité. Aussi les composés **8a** et **13b** n'ont pas montré d'activité contre Klebsiella.
- *S. aureus* a montré une importance sensibilité vis-à-vis de tous les produits de la Série **1** avec des diamètres qui varient entre 7mm pour le composé **11a** jusqu'au 19mm pour le composé **11b**.
- **3a, 3b, 4b, 8a** sont les seuls produits de la première série qui ont exercé une inhibition vis-à-vis de la souche fongique.
- L'effet mésomère donneur (+M) exercé par le Chlore ou bien l'effet mésomère attracteur (-M) du groupement NO<sub>2</sub>, n'influence pas sur l'activité antibactériennes. Puisque Le noyau portant le groupement NO<sub>2</sub> (**3b**) et celui portant le Cl (**3a**), ainsi que leurs dérivés issus de leurs alkylations par le même agent alkylant ont montré presque les mêmes valeurs de diamètres d'inhibitions.
- On peut noter aussi que la longueur de la chaîne carbonée, n'a pas une grande influence sur l'effet inhibiteur.

- Les produits de la deuxième série ont tous montré une activité contre les souches bactériennes à gram négatif et positif, avec des diamètres qui varient entre 7mm et 19mm, sauf le produit **25a** qui n'a pas montré d'effet d'inhibition contre Klebsiella.
- Le composé **18a** est le seul qui a montré une activité vis-à-vis de la souche fongique avec un diamètre d'inhibition de 8mm.
- S. aureus s'est avéré très sensible vis-à-vis des produits de cycloaddition, avec des meilleurs diamètres varient entre 13mm et 19mm.

La technique d'évaluation des CMI, a été réalisée pour les composés des deux séries, pour leurs effets antibactériens vis-à-vis de trois souches à gram négatif et une souche à gram positif.

Les résultats des concentrations minimales d'inhibition des composés testés sont présentés dans les tableaux 14 et 15 :

**Tableau 14** : Concentrations minimales d'inhibition des composés de la série 1.

Produits	CMI en mg/ml			
	<b>Série 1</b>			
	Souches bactériennes			
	E. Coli	Klebsiella	Pseudomonas	S. aureus
<b>3a</b>	1.125	2.5	1.125	0.14
<b>3b</b>	1.125	2.5	1.125	0.07
<b>4b</b>	0.502	2.5	1.125	0.502
<b>6a</b>	1.125	2.5	1.125	0.017
<b>6b</b>	2.5	1.125	1.125	0.14
<b>7a</b>	1.125	2.5	1.125	0.017
<b>7b</b>	2.5	1.125	1.125	0.281
<b>8a</b>	1.125	-	1.125	0.281
<b>8b</b>	1.125	1.125	1.125	0.07
<b>9a</b>	1.125	2.5	2.5	0.281
<b>9b</b>	2.5	1.125	1.125	0.281
<b>10a</b>	1.125	2.5	2.5	0.07
<b>10b</b>	2.5	0.502	1.125	0.502
<b>11a</b>	1.125	2.5	1.125	2.5
<b>11b</b>	-	-	-	0.004
<b>12a</b>	2.5	2.5	1.125	0.14
<b>12b</b>	2.5	2.5	1.125	0.14
<b>13b</b>	2.5	-	1.125	0.281

**Tableau 15** : Concentrations minimales d'inhibition des composés de la série 2.

Produits	CMI en mg/ml			
	<b>Série 2</b>			
	Souches bactériennes			
	E. Coli	Klebsiella	Pseudomonas	S. aureus
<b>16a</b>	1.125	1.125	0.502	0.004
<b>17a</b>	2.5	2.5	0.502	0.004
<b>18a</b>	1.125	1.125	1.125	0.004
<b>21a</b>	1.125	2.5	1.125	0.035
<b>24a</b>	1.125	2.5	0.281	0.017
<b>25a</b>	2.5	-	1.125	0.004
<b>27b</b>	2.5	2.5	0.502	0.502

L'étude des deux tableaux permet de constater que :

- Les résultats des concentrations minimales d'inhibition obtenus confirment les résultats obtenus par la première technique.
- La majorité des produits des deux séries ont présentés un effet antibactérien, contre les deux types de souches, à savoir à gram positif et négatif.
- Les CMI des produits de la deuxième série sont plus importants que celles des produits de la première série.
- Les souches à gram négatif sont sensibles envers la majorité des produits des deux séries, à l'exception du **11b** envers E.Coli, **8a**, **11b**, **13b** et **25a** envers Klebsiella et le composé **11b** envers Pseudomonas.
- En revanche, tous les produits des deux séries et sans exception ont montré une activité inhibitrice contre la souche à gram positif.
- Le composé **11b** n'a pas montré d'effet inhibiteur contre les souches à gram négatif par contre il a une meilleure CMI vis-à-vis du S.aureus (gram positif) avec une valeur de 4µg/ml.
- Le composé **4b** a montré le plus grande CMI contre E.Coli comparée à celle des produits des deux séries objet de ce test, avec une CMI de 5.02µg/ml, ce qui nous conduit à conclure que la présence d'un méthyle greffé sur l'atome d'azote rend la quinoxaline plus inhibitrice.
- Le composé **10b** est celui qui a montré la plus grande valeur de CMI (5.02µg/ml) vis-à-vis du Klebsiella.
- Le produit **24a** avec une CMI = 2.8µg/ml s'est avéré le plus inhibiteur des produits des deux séries contre Pseudomonas. On peut noter que la présence de deux cycles isoxazoles augmente l'effet inhibiteur de la molécule.

- Avec une CMI = 4µg/ml, les composés **11b**, **16a**, **17a**, **18a**, **25a** sont les composés ayant l'effet le plus important vis-à-vis à *S. aureus*.
- L'effet mésomère donneur (+M) et mésomère attracteur (-M), n'a pas un grand impact sur la valeur de CMI.
- La présence d'une double liaison (**6a,6b**) ou d'une triple liaison (**7a,7b**), n'influence pas sur les valeurs des CMI.

## VI. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'activité antimicrobiennes des deux séries de produits, la première regroupe les produits issus d'alkylation, et la deuxième est constituée des produits issus de la cycloaddition. L'étude a été réalisée par deux méthodes à savoir la technique de diffusion sur gel, permettant de mesurer les diamètres d'inhibition, et la technique de diffusion en puits permettant la détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices.

La majorité des composés testés a montré des diamètres d'inhibition vis-à-vis des souches bactériennes à gram négatif à l'exception du composé **11b**. en revanche, tous les produits ont montré des diamètres d'inhibition contre la souche à gram positif, avec une valeur maximale de 19mm pour les composés **11b**, **17a**, **18a** et **25a**.

Seuls les produits **3a**, **3b**, **4b**, **8a** et **18a** ont montré des effets inhibiteurs contre la souche fongique.

La majorité des produits des deux séries ont présentés un effet antibactérien (CMI), contre les deux types de souches, à savoir à gram positif et négatif. Les CMI des produits de la deuxième série sont plus importants que celles des produits de la première série.

Les composés **11b**, **16a**, **17a**, **18a** et **25a** ont présenté la plus importante valeur de CMI, qui est de 4µg/ml vis-à-vis à *S. aureus*.

La présence d'un effet mésomère attracteur -M (NO<sub>2</sub>) ou bien mésomère donneur +M (Cl), n'influence ni sur les diamètres d'inhibition ni sur les valeurs de CMI. De même que la présence d'une double ou triple liaison, ou bien la longueur de la chaîne carbonée attachée au noyau, n'ont aucun effet sur l'activité inhibitrice.

## Références :

- [1] Ghannoum. M.A, Rice. L. Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Correlation of These Mechanisms with Bacterial Resistance. *Clinical Microbiology reviews*. 12.(4): 501-517. (1999).
- [2] Steinmoen. H, Knutsen. E, Håvarstein. L.S. Induction of natural competence in *Streptococcus pneumoniae* triggers lysis and DNA release from a subfraction of the cell population. *PNAS*. 99. (11): 7681-7686. (2002).
- [3] Liebert. C.A, Hall. R.M, Summers. A.O. Transposon Tn21, Flagship of the Floating Genome. *Microbiology and Molecular Biology reviews*. 63.(3): 507-522. (1999).
- [4] Wang. M, Tran. J.H, Jacoby. G.H, Zhang. Y, Wang. F, Hooper. D.C. Plasmid-Mediated Quinolone Resistance in Clinical Isolates of *Escherichia coli* from Shanghai, China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 47.(7): 2242–2248. (2003).
- [5] Cheung. T.K.M, Chu. Y.W, Chu. M.Y, Ma. C.H, Yung. R.W.H, Kam. K.M. Plasmid-mediated resistance to ciprofloxacin and cefotaxime in clinical isolates of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis in Hong Kong. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 56. 586–589. (2005).
- [6] Hooper. D.C. Mechanisms of Action and Resistance of Older and Newer Fluoroquinolones. *Clinical Infectious Diseases*. 31.(2): 24-28. (2000).
- [7] Dhanapal. V, Ramalingam. J, Raman. A.N. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of 1,2-dihydroquinoxaline-3-yl-3-Substitutedphenyl-1H-pyrazole-4-Carbaldehyde. *J. Heterocyclic Chem.* 00. (00). (2016).
- [8] Kurasawa. Y, Kim. H. S. Synthesis and Biological Activities of Quinolone Analogues: Pyridazino[3,4-b]quinoxalin-4-ones. *Heterocycles*. 39. 551-570. (2002).
- [9] Essassi. E. M; Ahoya. C; Bouhfid. R; Daouda. B; Hancali. A; Zouihri. H. Synthesis and antibacterial activity of new spiro[thiadiazolinequinoxaline] derivatives *ARKIVOC*. II. 217. (2011).
- [10] Virden. R, Bristow. A.F, Pain. R.H. reversible inhibition of penicillinase by quinacillin: evaluation of mechanisms involving two conformational states of the enzyme. *biochemical and biophysical research communications*. 82.(3): 951-956. (1978).
- [11] Lahlou. M. Methods to Study the Phytochemistry and Bioactivity of Essential Oils. *Phytother. Res*. 18. 435–448. (2004).
- [12] Smith. M.D, Navilliat. P.L. a new protocol for antimicrobial testing of oils. *Acta Hort*. 426. 31-37. (1996).
- [13] Mann. C.M, Markham. J.L. A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils. *Journal of Applied Microbiology*. 84. 538–544. (1998).
- [14] Zaika. L.L. spices and herbs: their antimicrobial activity and its determination. *Journal of Food Safet*. 9. 97-118. (1988).
- [15] Laghchimi. A, Znini. M, Majidi. L, Renucci. F, El Harrak. A, Costa. J. Composition chimique et effet des phases liquide et vapeur de l'huile essentielle de *Lavandula multifida* sur la croissance mycélienne des moisissures responsables de la pourriture de la pomme (Chemical composition and effect of liquid and vapor phase of *Lavandula multifida* essential oil on mycelial growth of fungi responsible for the rot of apple). *J. Mater. Environ. Sci.* 5.(6) : 1770-1780. (2014).

[16] Cooper. K.E, Woodma. D. the diffusion of antiseptics through agar gels, with special reference to the agar cup assay method of estimating the activity of penicillin. *Journal of Pathology and Bacteriology*. 58.(1): 75-84. (1946).

[17] Franklin. R, Matthew. A, Alder. J, Michael. N. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Ninth Edition*. Clinical and Laboratory Standards Institute. 32.(2). (2012).

## **CONCLUSION GENERALE**

Vu l'importance des composés hétérocycliques, et dans le cadre de durabilité des travaux de recherche réalisés au sein de notre laboratoire, nous avons fixé comme objectif la synthèse des nouvelles molécules hétérocycliques, en se basant sur un nouveau noyau dérivant des quinoxalines-2,3-diones, ceci en adoptant divers types de réaction, tels que la réaction d'alkylation et la cycloaddition dipolaire-1,3. Les produits obtenus seront l'objet de plusieurs applications, à savoir leurs effets anticorrosifs, ainsi que leurs effets antimicrobiens.

Cette thèse de doctorat est fragmentée en cinq chapitres :

Le premier chapitre a été consacré pour une mise au point sur la synthèse, la réactivité ainsi que les activités pharmacologiques et biologiques des quinoxalines.

Dans le deuxième nous avons décrit les travaux réalisés concernant la synthèse des nouveaux dérivés des quinoxaline-2,3-diones, leurs alkylations dans les conditions de catalyse par transfert de phase, ainsi que leurs réactivités avec les nucléophiles, permettant l'obtention de 24 nouveaux produits. D'autre part, l'indentification de ces produits par les méthodes spectrales usuelles (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et RX), aussi les résultats expérimentaux obtenus.

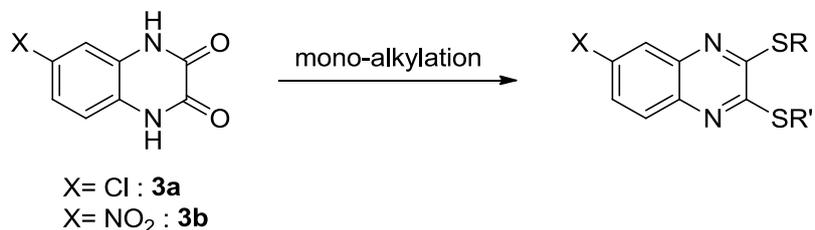
Le troisième chapitre, décrit les travaux réalisés sur les composés **6a**, **6b**, **7a** et **7b** dans le but de synthétiser des nouvelles molécules possédant les motifs isoxazoles, isoxazolines ou 1,2,3-triazole, en adoptant la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3. D'autre part, l'indentification de ces produits par les méthodes spectrales usuelles (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et RX), aussi les résultats expérimentaux obtenus.

Le quatrième chapitre a été attribué aux résultats d'étude de l'activité anticorrosive de l'acier doux en milieu HCl 1M pour quelques produits. Il s'est avéré, que les efficacités sont de l'ordre de 84%, 93%, 88%, 89% et 91% respectivement pour les composés **3b**, **6a**, **6b**, **7a** et **7b**, du coup ils peuvent être utilisés en tant qu'inhibiteurs de corrosion.

Le cinquième chapitre représente les résultats d'étude d'effet antimicrobien des deux séries de produits, la première série regroupe des produits issus des réactions d'alkylations et la deuxième série regroupe des produits résultant des réactions de cycloaddition. Les composés **11b**, **16a**, **17a**, **18a** et **25a** ont présenté la plus importante valeur de CMI, qui est de 4 $\mu\text{g/ml}$  vis-à-vis à *S. aureus*.

En perspective, nous envisageons de réaliser la mono-alkylation de la 6-chloro et 6-nitro-quinoxaline-2,3-dione, ceci par la Mono-Sulfuration de la 6-chloro et la 6-nitro-quinoxaline-2,3-dione afin de transformer une des deux fonctions carbonyles en groupement thione et de les associer à des réactions d'alkylation et de cycloaddition dans le but de générer des structures

possédant à la fois différents cycles à 5 chaînons tels que les triazoles, les isoxasoles ou bien les isoxazolines.



Nous allons aussi remplacer le groupement chlore des dérivés de la 6-chloro-quinoxaline-2,3-dione en utilisant la réaction de Heck, par la suite on va utiliser la fonction alcène pour réaliser des réactions de cycloaddition ainsi que la fonction ester sera employée dans des réactions de couplage.



Nous envisageons encore réaliser la réduction du groupement nitro au groupement amine. Le nouveau groupement sert pour réaliser des réactions avec le 2,5-hexandione afin de produire un pyrrole di-substitué couplés au quinoxaline-2,3-dione.

D'autre part le couplage du nouveau produit avec différents benzènesulfonyle substitué.

