

UNIVERSITÉ MOHAMMED V – AGDAL
FACULTÉ DES SCIENCES
Rabat



N° d'ordre 2680

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

BALLO Daouda

Discipline : Chimie
Spécialité : Pharmacochimie
U.F.R : Pharmacochimie

**RECHERCHE EN SERIE, BENZODIAZEPINE, BENZIMIDAZOLE,
QUINOXALINE : SYNTHÈSE, REACTIVITE ET ETUDE BIOLOGIQUE**

Soutenance le 02 Novembre 2013 devant le jury

Président :

Pr. El Mokhtar ESSASSI

Professeur à la Faculté des Sciences-Rabat
Université Mohammed V-Agdal, Rabat

Examineurs :

Pr. Nourreddine Hammou AHABCHANE

Professeur à la Faculté des Sciences-Rabat.
Université Mohammed V-Agdal, Rabat.

Pr. Youssef KANDRI Rodi

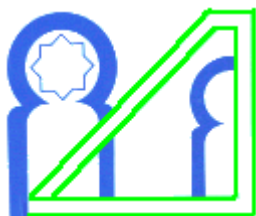
Professeur à la Faculté des Sciences et
Technique de Fès. Université Sidi Mohammed
ben abdellah, Fès

Pr. Allal DOUIRA

Professeur à la Faculté des Sciences de Kenitra
Université Ibn Tofail, Kénitra

Dr. Rachid BOUHFID

Chercheur, Fondation MAScIR (Moroccan
Foundation for Advanced
Science; Innovation and Research), Rabat



Discipline : Chimie

Spécialité : Pharmacochimie

Laboratoire: Chimie Organique Hétérocyclique

Responsable de laboratoire : EL Mokhtar ESSASSI

Période d'accréditation : 2006/2013

RECHERCHE EN SERIE, BENZODIAZEPINE, BENZIMIDAZOLE, QUINOXALINE :
SYNTHÈSE, REACTIVITE ET ETUDE BIOLOGIQUE

BALLO Daouda

Résumé:

Dans ce travail nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la synthèse et à l'étude de la réactivité des benzodiazépines et des benzimidazoles.

Nous avons tout particulièrement mis au point une méthode originale pour synthétiser la phényl-3*H*-2,3-benzodiazépin-4(5*H*)-one.

Nous avons montré que l'alkylation de la 4-phenyl-1,5-benzodiazépin-2-one par le chlorhydrate de dichloroéthylamine permet de préparer un nouveau système hétérocyclique renfermant la 1,5-benzodiazépine et l'oxasolidine.

De même nous avons préparé les thiadiazolidines quinoxalines par des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires sur les différentes quinoxalines N-alkylées et soufrées.

Nous avons également réalisé une étude antibactérienne sur des dérivés de l'isoxazolyl méthyl benzimidazole. Seul le N-benzyl-isoxazolylméthylbenzimidazole a montré une inhibition notable vis-à-vis des bactéries utilisées.

Nous avons montré que la 3-[2-(3-phényl-2-oxo-1,2-dihydroquinoxalin-1-yl) éthyl]-1,3-oxazolidin-2-one et la 2-[(3-phényl-quinoxalin-2-yl)-oxy] éthyl]-1,3-oxazolidin-2-one s'avèrent très efficaces sur la croissance mycélienne ainsi que la production des conidies des trois champignons étudiés.

Les résultats ainsi obtenus confirment la richesse exceptionnelle de la chimie des 1,5-benzodiazépines, benzimidazoles et des quinoxalines utilisés comme précurseurs de synthèse de divers systèmes hétérocycliques, susceptibles de présenter des propriétés biologiques intéressantes.

Mots-clefs : 1,5-benzodiazépine, alkylation, benzimidazole, quinoxaline, cycloaddition 1,3-dipolaire, antifongiques, catalyse par transfert de phase (CTP), antimicrobiennes, 2,3-benzodiazépine.

INTRODUCTION GENERALE

Le monde est aujourd'hui confronté à un bouleversement sans précédent, aussi bien sur le plan climatique que sur le plan sociopolitique.

En effet, on assiste à la pollution des sols, de l'eau et de l'air entraînant une série d'inondations, d'ouragans et de tsunamis, ainsi qu'à des guerres fratricides faisant des centaines et de milliers de morts.

Mais comme si cela ne suffisait pas, un danger encore plus grand menace le monde. On assiste non seulement, à la recrudescence des maladies telles que la tuberculose, le paludisme, la grippe aviaire ainsi que le sida ^[1], mais aussi au problème de résistance des germes pathogènes aux médicaments existants ; ce qui aggrave énormément l'impact de ces maladies sur la population ^[2].

Ainsi nous a-t-il paru important d'apporter notre contribution à la recherche de solutions relatives à certains problèmes de pollution ainsi qu'à la recherche de nouvelles médications.

La recherche et le développement de nouvelles molécules chimiques, comme agents thérapeutiques naturels ou synthétiques, pourraient être une solution. ^[3,4]. A ce titre, dans la grande famille des hétérocycles, la chimie des benzodiazépines, du benzimidazole, ainsi que des quinoxalines pourraient représenter une voie intéressante pour la recherche de biomolécules ^[5].

En effet, ces composés constituent une classe de produits bioactifs pourvus d'activités anticonvulsivantes ^[6], analgésiques ^[7], anti-inflammatoires ^[7], antifongiques ^[8], antivirales et inhibitrices de l'HIV-1 transcriptase reverse ^[9], antihelminthiques ^[12], antibactériennes ^[11], anticancéreuses ^[12], pesticides et complexantes ^[13-15].

De plus, leurs structures physicochimiques ^[16] leur confèrent une grande réactivité, faisant d'elles, d'excellents précurseurs pour la synthèse de nouveaux composés polyhétérocycliques. L'ensemble de toutes ces propriétés intéressantes que présentent les systèmes benzodiazépiniques,

benzimidazoliques et quinoxaliniques nous a incité à entreprendre et à développer nos recherches dans ce domaine.

Les résultats que nous avons obtenus seront exposés en trois grandes parties:

Dans la première partie nous présenterons une étude bibliographique sur l'action de l'*o*-phénylènediamine et de ses dérivés sur divers composés électrophiles. Les benzodiazépines et les benzimidazoles ainsi obtenus ont été utilisés comme précurseurs dans la synthèse de divers systèmes hétérocycliques.

Dans la deuxième partie, nous nous sommes intéressés aux dérivés de la quinoxaline qui ont été également synthétisés à partir de l'*o*-phénylènediamine.

Quant à la troisième et dernière partie, elle sera consacrée à l'évaluation des propriétés antibactériennes du 2-[(5-méthyl-isoxazol-3-yl)méthyl]benzimidazole et aux propriétés antifongiques des dérivés de la quinoxaline.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] G. J. Churchyard, A. D. Grant, South Africa Med.(2000), J. **91**, 472-476.
- [2] B. Petrini, S. Hoffnre , Drug-resistant antimultidrug-resistant tuber C le bacilli, Int. J. Antimicrob. Agent, (1999), **13**, 93-97.
- [3] S. Jyoti, Taking toll of TB, Trends Microbiol; (2001),**9**, 255.
- [4] C. E. I. Barry, New horizons in the traitment of tuberculosis, Bio-chem. Pharmacol. (1997), **54**, 1165-1172.
- [5] A. G. Richer and L. H. Sternbach, Chem. Rev. (1968), **68**, 747.
- [6] G. Dessarro, A. Chimirri, A. Dessaro and R. Gitto, Eur. J. Med. Chem., (1995),**30**, 925.
- [7] K. Satyanarayan and M. N. Rao., Indian J. Pharm. Sci., (1993), **55**, 230.
- [8] K. P. Jadhav and D. B., Indian J. Chem.B22, (1983), 180.
- [9] R. H. Smith, W. L. Jorgen, R. J. Tirado and M. L. Lamb., J. Med. Chem., (1998), **41**, 5272.
- [10] P. Kohler, Int. J. Parasitol. (2001), **31**, 336-339.
- [11] S. Özden, H. Karatas, S. Yildiz , H. Göker., Arch. Pharm., (2004), **337**, 556- 562.
- [12] J. Easmon, G. Puerstinger, T. Roth, H. H. Fiegig, M. Jenny, W. Jaeger, G. Heinisch, J. Hofmann., Int. J. Cancer., (2001), **94**, 89-96.
- [13] F. Sbai, R. Regragui, E. M. Essassi, A. Kenz, M. Pierrot., Acta Cryst. E59, m571- m573(2003).
- [14] K. Attar, B. Azzaoui, M. Benchidmi, E. M. Essassi, M. Pierrot, Acta Cryst. E57, (2001), 0809-0810.
- [15] F. Sbai, K. Chkirate, R. Regragui, E. M. Essassi, M. Pierrot.,Acta Cryst. (2002), E58, m337-m339.
- [16] N. Ahabchane, doctorat d'état, Université Mohammed V, Rabat (2000).

PREMIERE PARTIE

Chapitre I : Rappel bibliographique sur la réactivité de l'*o*-phénylènediamine

Chapitre II : Synthèse et réactivité des benzodiazépines et benzimidazoles

Chapitre III : Nouvelle méthode de synthèse de la 2,3- benzodiazepine

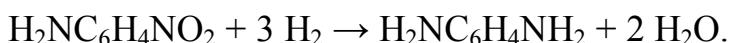
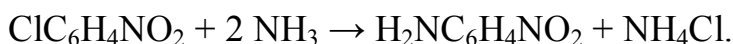
Chapitre I : Rappel bibliographique sur la réactivité de l'*o*-phénylènediamine

Introduction

L'*o*-phénylènediamine est un synthon très intéressant en synthèse hétérocyclique. C'est un réactif 1,4-binucléophile susceptible de réagir avec les électrophiles pour donner divers systèmes hétérocycliques azotés benzocondensés.

C'est un composé chimique de formule $C_6H_4(NH_2)_2$. Ses isomères sont la phénylhydrazine, la métaphénylènediamine et la paraphénylènediamine.

On la prépare le plus souvent en traitant du 2 nitrochlorobenzène $ClC_6H_4NO_2$ avec de l'ammoniac NH_3 pour donner du 2-aminonitrobenzène $H_2NC_6H_4NO_2$ qui est ensuite hydrogéné selon les réactions suivantes :



L'*o*-phénylènediamine et ses dérivés sont souvent engagés dans des réactions catalysées par des catalyseurs métalliques à température ambiante ou à chaud dans les conditions conventionnelles ou sous micro-ondes

Ses dérivés monosubstitués sur le noyau benzénique conduisent à des isomères selon les sens d'attaque des groupements amines sur les centres électrophiles de l'agent de cyclisation.

I. Rappels bibliographiques sur la réactivité de l'*o*-phénylènediamine

Heshmatollah et al. ^[1] ont obtenu la 1,5-benzodiazépine et la quinoxaline par action de l'*o*-phénylènediamine sur la cétone (synthèse de dérivés de la 1,5-benzodiazépine) ou sur la 1,2-dicétone (synthèse de dérivés de la quinoxaline) en présence d'un catalyseur, le 2-méthylpyridinium trifluorométhane ([2-MPyH] OTf) avec des rendements élevés et des temps de réaction courts. Le catalyseur est réutilisable (**Schéma1**).

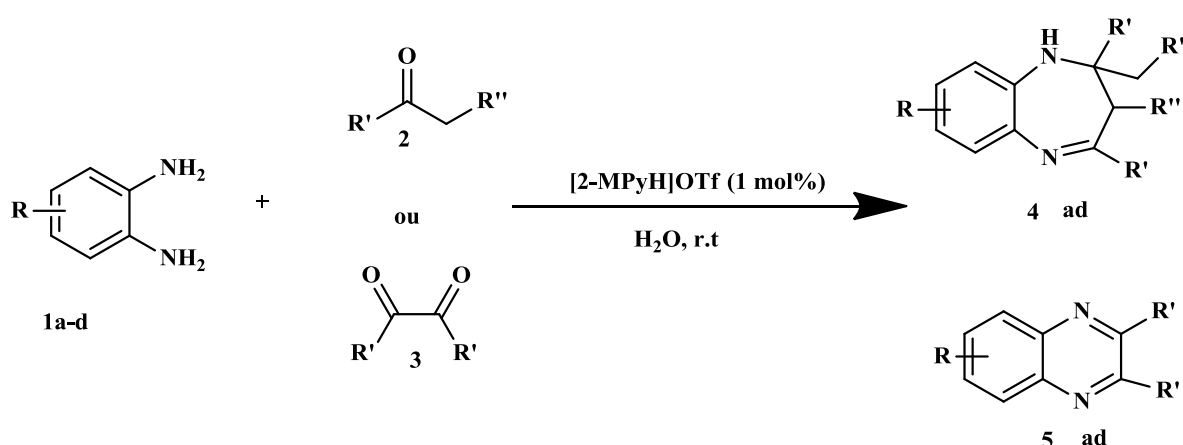


Schéma1

La synthèse des 1,5-benzodiazépines se fait en général par condensation de l'*o*-phénylènediamine **1** sur les composés 1,3-difonctionnels tels que :

- Les composés dicarbonylés ^[2-5]
- Les composés α , β -éthyléniques ^[6]
- Les composés acétyléniques ^[7-9]
- Les acétals ^[10].

Namhoff ^[11] a préparé la 4-méthyl-3-propylamino-1,5-benzodiazépin-2-one **7** par action de l'*o*-phénylènediamine **1** sur l' α -acétylpyridone **6** (Schéma 2).

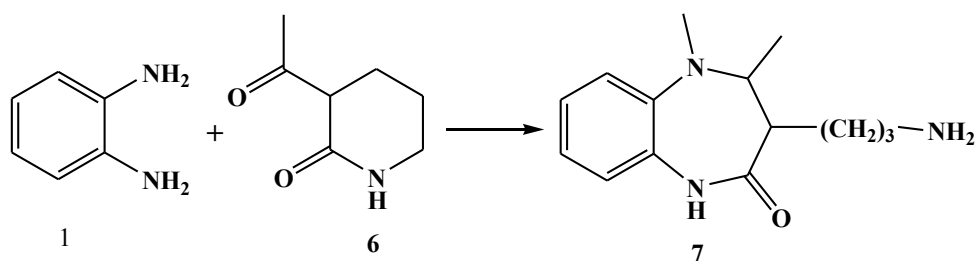


Schéma 2

Dans notre laboratoire, Essassi et al. ^[12,13] ont mis au point une méthode originale de synthèse de la benzodiazépine **9** en utilisant comme précurseur les dérivés de la γ -pyrone **8** et l'*o*-phénylènediamine **1** (Schéma 3).

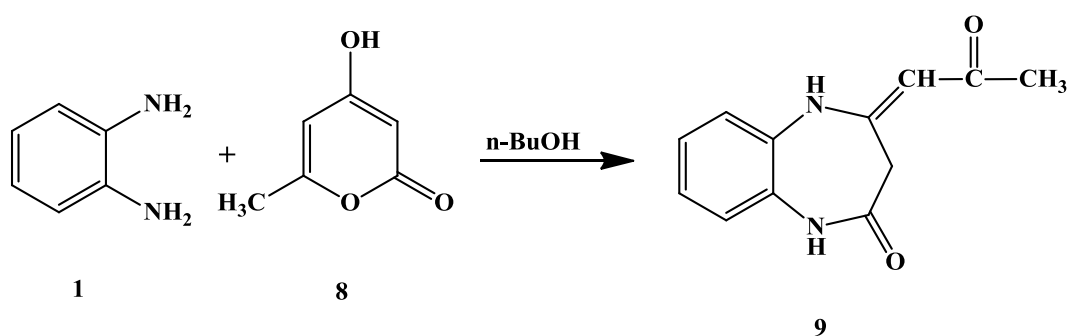
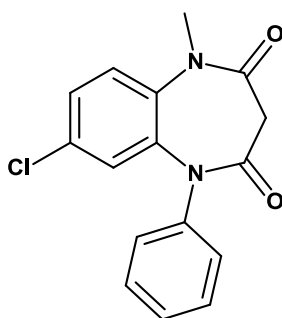


Schéma 3

Chapitre II : Synthèse et réactivité des benzodiazépines et benzimidazoles

Introduction

Les benzodiazépines ont été synthétisées depuis les années 1960 pour leurs utilisations en médecine, notamment comme hypnotiques. En série 1,5-benzodiazépine, la 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione (figure 1), commercialisée sous le nom de clobazam est utilisée comme sédatif et tranquillisant ^[14,15].



Clobazam

Figure 1

I. Synthèse de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one

La synthèse de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one **11** se fait par condensation de l'*o*-phénylènediamine **1** sur le benzoylacétate d'éthyle **10** ^[16] dans le xylène pendant une heure (**Schéma 4**).

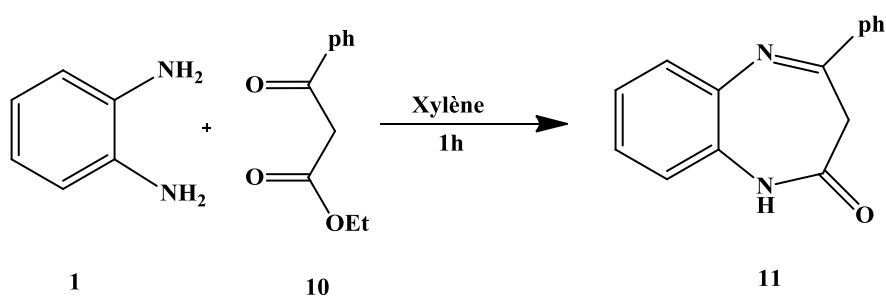


Schéma 4

Les analyses spectrales de RMN ¹H, ¹³C, IR, masse, ainsi que la comparaison de ses caractéristiques physiques avec celles d'un échantillon de référence, nous ont permis d'identifier ce produit.

Ainsi, le spectre de RMN ^1H (pris en DMSO) présente, outre le singulet à 3,41 ppm relatif au méthylène en position 3 de la diazépine, un massif entre 7,15 et 7,95 ppm, attribuable aux protons aromatiques. Le signal attribuable au groupe NH est observé à 11,75 ppm.

Le spectre de RMN ^{13}C met en évidence, les signaux dûs aux carbones méthylénique et iminique respectivement à 36,5 et 144,1 ppm. Le signal le plus déblindé, dû au carbonyle, apparaît à 171,1 ppm.

Le spectre IR, pris dans le bromure de potassium (KBr), révèle une bande d'absorption à 1670 cm^{-1} , due à la présence du groupe carbonyle.

La 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one **11**, ainsi préparée, possède plusieurs sites réactifs : l'azote en position 1, la double liaison iminique du cycle diazépinique, le groupe carbonyle et le méthylène en α de la cétone. La présence de tous ces sites réactifs lui confère une grande réactivité lui permettant d'être engagée dans plusieurs types de réactions.

II. Réactivité de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one

II.1 : Réaction d'alkylation

Les techniques classiques d'alkylation utilisent des bases fortes (les hydrides de sodium) dans l'ammoniac liquide ou le diméthylformamide ^[17,18], ou les bases faibles (carbonate de potassium par exemple) dans l'acétone ^[19]. Ces techniques présentent un certain nombre d'inconvénients : elles sont coûteuses, très lentes et le produit formé est difficile à purifier.

Face à toutes ces difficultés, les chercheurs ont mis au point une autre méthode d'alkylation très efficace : la catalyse par transfert de phase (CTP) ^[20]. Sur le plan synthétique, cette dernière présente plusieurs avantages :

- Gain d'énergie (réaction à température ambiante)
- Bon rendement

- Facilité d'exécution.

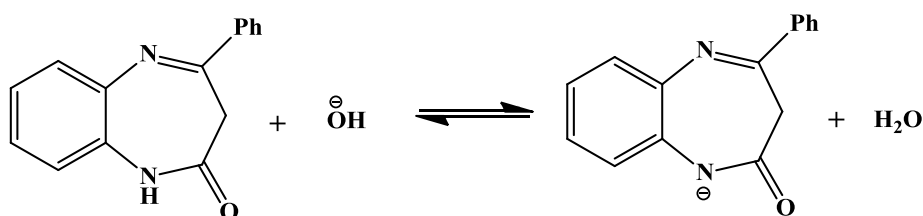
Selon la nature de la base, on distingue :

- La CTP liquide-liquide : la base utilisée est une solution de soude dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane, le benzène ou le toluène.
- La CTP solide-liquide : elle fait intervenir une base moins forte, le carbonate de potassium dans le DMF, en présence d'un catalyseur, le bromure de tétrabutylammonium (BTBA).

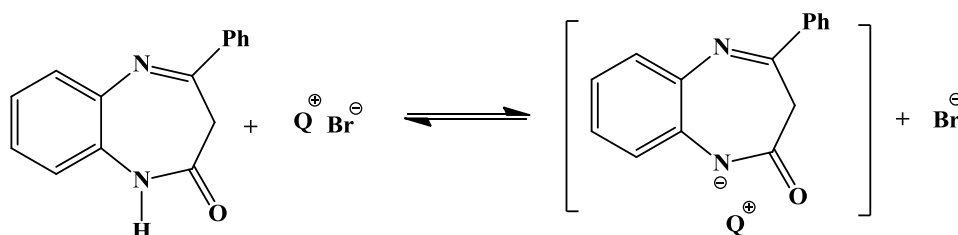
III.1.1 : Mécanisme de la catalyse par transfert de phase

Le mécanisme proposé pour l'alkylation par catalyse par transfert de phase liquide-liquide est le suivant ^[21] :

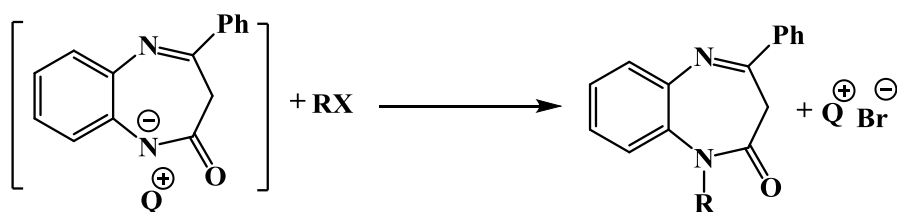
1. Formation de l'anion à l'interface de la base



2. Entraînement par cation ammonium quaternaire du nucléophile formé précédemment dans la phase organique



3. Alkylation proprement dite dans la phase organique et régénération du catalyseur



III- 1-2: Alkylation de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one par les halogénures d'alkyles dans les conditions de la CTP

La littérature foisonne de travaux concernant l'alkylation des benzodiazépines dans les conditions de la CTP ^[16-21].

Mais très peu de travaux concernent l'alkylation avec des halogénures d'alkyle ayant plus d'une dizaine de carbones ou avec le dichlorodialkylamine:

En s'appuyant sur cette observation, nous avons donc entrepris l'étude de la réaction d'alkylation dans les conditions de la CTP avec ces derniers à savoir le $\text{BrC}_{14}\text{H}_{28}$; le $\text{Br-C}_{16}\text{H}_{32}$, $\text{Br-CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{Br-C}_3\text{H}_5$ et le $\text{Cl}_2(\text{CH}_2)_4\text{N}$. En effet, cette étude dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide ou liquide-liquide à différentes températures a conduit dans le cas de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one aux dérivés *N*-alkylés. Alors qu'avec la 4-phényl-1,5-benzodiazépine-2-thione, un composé *S*-alkylé est obtenu. En plus de cela, nous avons constaté un fait important avec le $\text{Cl}_2(\text{CH}_2)_4\text{N}$, à savoir la cyclisation en un hétérocycle à 5 chaînons greffé en position 1 de la diazépine. (cf schéma 5).

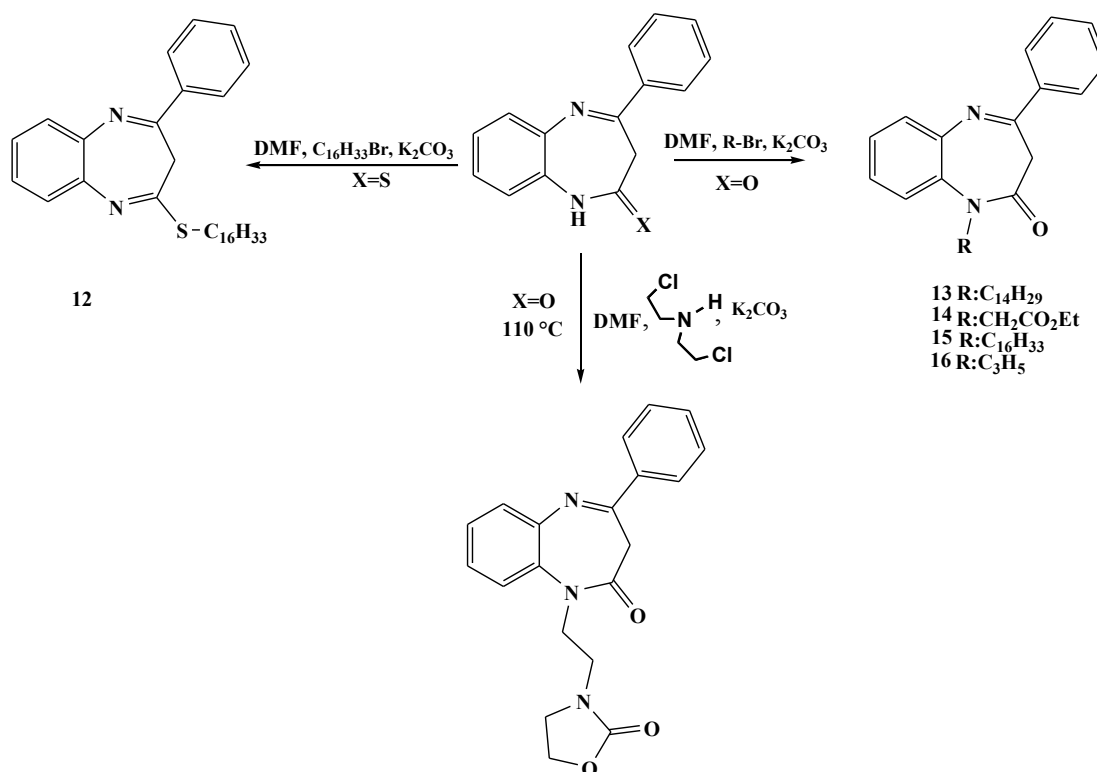


Schéma 5

Les structures des composés ont été identifiées sur la base des données spectrales de RMN ¹H, ¹³C et DRX du monocristal.

Sur le spectre de RMN ¹H, on note, en particulier, l'absence du signal correspondant aux protons N-H à 11,75 ppm ; ce qui atteste de son engagement dans cette réaction.

On note également la persistance des signaux relatifs aux protons du méthylène en position 3 de la diazépine, vers 3,60 ppm. Les spectres IR des composés obtenus révèlent en particulier, les bandes d'absorption caractéristiques du groupe carbonyle respectivement vers 1660 cm⁻¹ ; ce qui dénote l'absence d'un composé *O*-alkylé.

Par contre, dans le cas du dérivé soufré, on constate la disparition des signaux relatifs au groupe C=O, d'où son engagement dans la réaction conduisant à un dérivé *S*-alkylé.

Ainsi donc, à l'instar des précédents chercheurs du laboratoire ^[16-21], nous avons montré qu'également avec ces halogénures d'alkyle, la réaction a été insensible à la température sauf dans le cas du composé **17**.

Dans le cas de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one, aucun produit issu de l'alkylation sur le carbone en position 3 ainsi que sur le carbonyle, n'a été isolé. Alors qu'avec le dérivé soufré, un produit *S*-alkylé a été obtenu.

Le spectre de RMN ¹H du composé **14** met en évidence un système AB centré à 3,65 ppm, relatif aux protons du méthylène en position 3 du cycle diazépinique. On note en plus, sur le même spectre, outre la présence d'un massif centré à 4,23 ppm intégrant les protons du méthylène directement lié à l'azote amidique et ceux du méthylène du groupement éthoxycarbonyle, un triplet centré à 1,23 ppm (*J* = 7,32 Hz), dû au méthyle de l'éthoxycarbonyle. L'examen du spectre de RMN ¹³C du composé **14** confirme que la réaction d'alkylation a affecté l'azote amidique. En effet, le signal de résonance du méthylène azoté est observé à 50,64 ppm, tandis que celui dû au carbone en position 3 du cycle diazépinique apparaît vers 39 ppm. Les signaux les plus déblindés sont attribués aux carbonyles et aux carbones iminiques.

Le spectre du même composé présente en plus, les signaux à 14,11 et 61,7 ppm alloués aux carbones du groupe éthoxycarbonyle.

En spectroscopie IR, on observe pour le composé **14**, en particulier trois bandes d'absorption à 1590, 1674 et 1718 cm⁻¹ relatives aux groupements C=N et deux carbonyles respectivement.

Les données cristallographiques issues de la diffraction des rayons X, corroborent la structure proposée ^[22] (**Figure 2**).

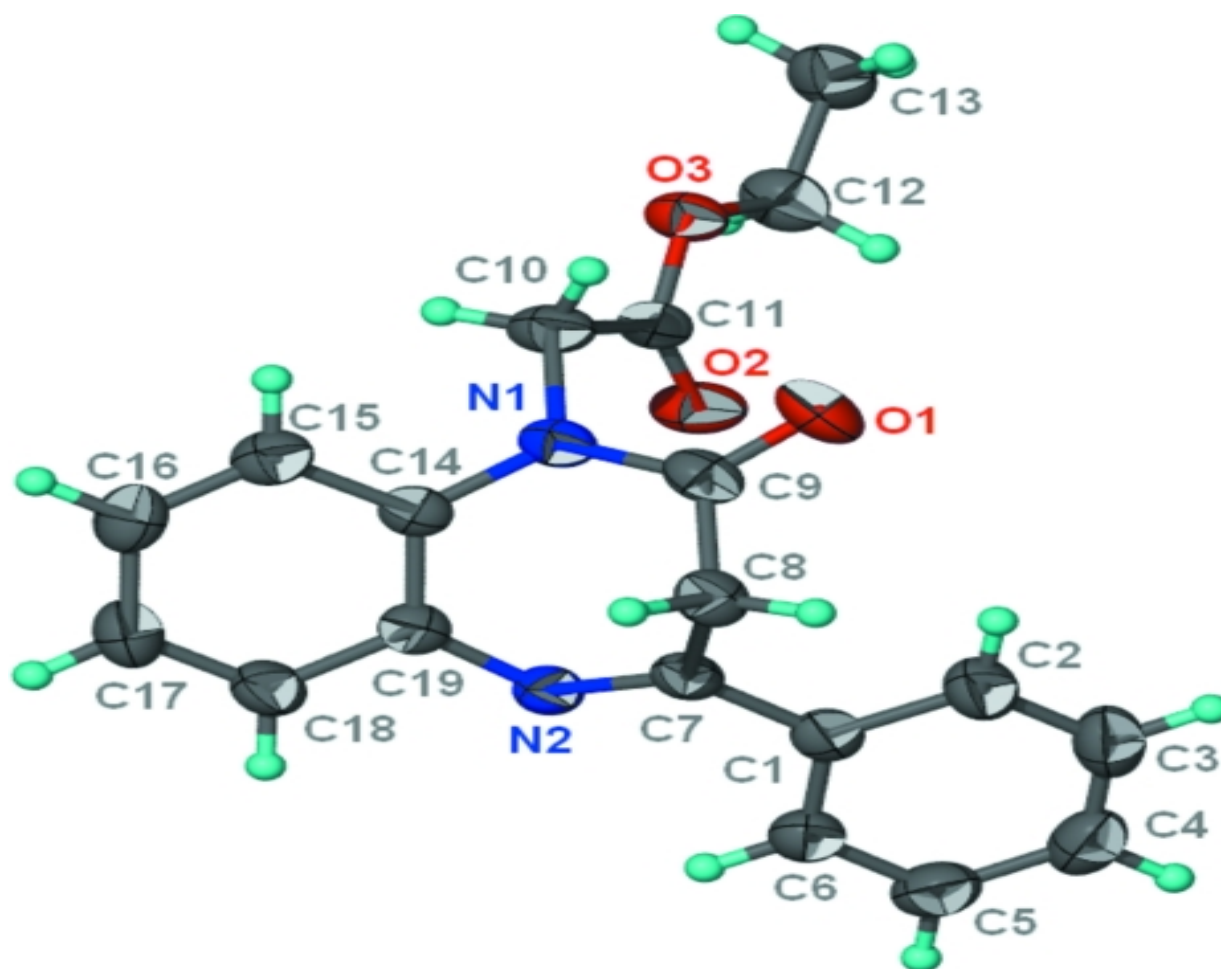


Figure 2 : Ortep du composé **14**

Données cristallographiques du composé :

Ethyl 2-(2-oxo-4-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepin-1-yl) acetate **14**

Crystal data

$C_{19}H_{18}N_2O_3$

Mr= 322.35

Monoclinic, $P2_1/c$

Hall symbol: -P 2ybc
reflections

$a = 12.5198 (4) \text{ \AA}$

$b = 11.7911 (3) \text{ \AA}$

$c = 11.2058 (3) \text{ \AA}$

$\beta = 97.843 (2)^\circ$

$V = 1638.75 (8) \text{ \AA}^3$

$Z = 4$

$F(000) = 680$

$D_x = 1.307 \text{ Mg m}^{-3}$

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$

Cell parameters from 3291

$\theta = 2.4\text{--}23.1^\circ$

$\mu = 0.09 \text{ mm}^{-1}$

$T = 293 \text{ K}$

Prism, yellow

$0.30 \times 0.15 \times 0.10 \text{ mm}$

Data collection

Bruker X8 APEXII

diffractometer

2195 reflections with $I > 2\sigma(I)$

Radiation source: fine-focus sealed tube

$R_{int} = 0.033$

graphite

$\theta_{max} = 25.5^\circ$, $\theta_{min} = 2.5^\circ$

φ and ω scans

$h = -15 \rightarrow 15$

13943 measured reflections

$k = -14 \rightarrow 14$

3029 independent reflections

$l = -13 \rightarrow 13$

La structure du composé **16** a été identifiée sur la base des données spectrales de RMN ^1H , ^{13}C , IR et rayon X en accord avec les résultats décrits dans la littérature ^[21,23].

Sur le spectre de RMN ^1H , on note, en particulier, l'absence du signal correspondant au proton N-H à 11,57 ppm ce qui atteste de son engagement dans cette réaction, ainsi que la présence d'un système AB centré à 3,60 ; 3,71 ou 3,68 ppm du composé **14** attribuable aux protons du méthylène en position 3 du cycle diazépinique, mettant en évidence l'inertie de ce carbone par rapport à l'alkylation.

L'analyse des données spectrales de RMN ^{13}C corrobore cette affirmation.

En effet, ils mettent en évidence clairement la présence du signal du groupe méthylène en position 3 de la diazépine du composé **14** qui apparaît vers 36 ppm.

Toutes ces données mettent en exergue de manière évidente l'inertie du méthylène en position 3 de la diazépine.

Le spectre IR du composé **12** révèle en particulier, les bandes d'absorption caractéristiques du groupe carbonyle sort vers 1660 cm^{-1} , ce qui montre clairement l'absence d'un composé *O*-alkylé.

Les données cristallographiques issues de la diffraction des rayons X, corroborent la structure proposée **16** ^[24] (**Figure 3**).

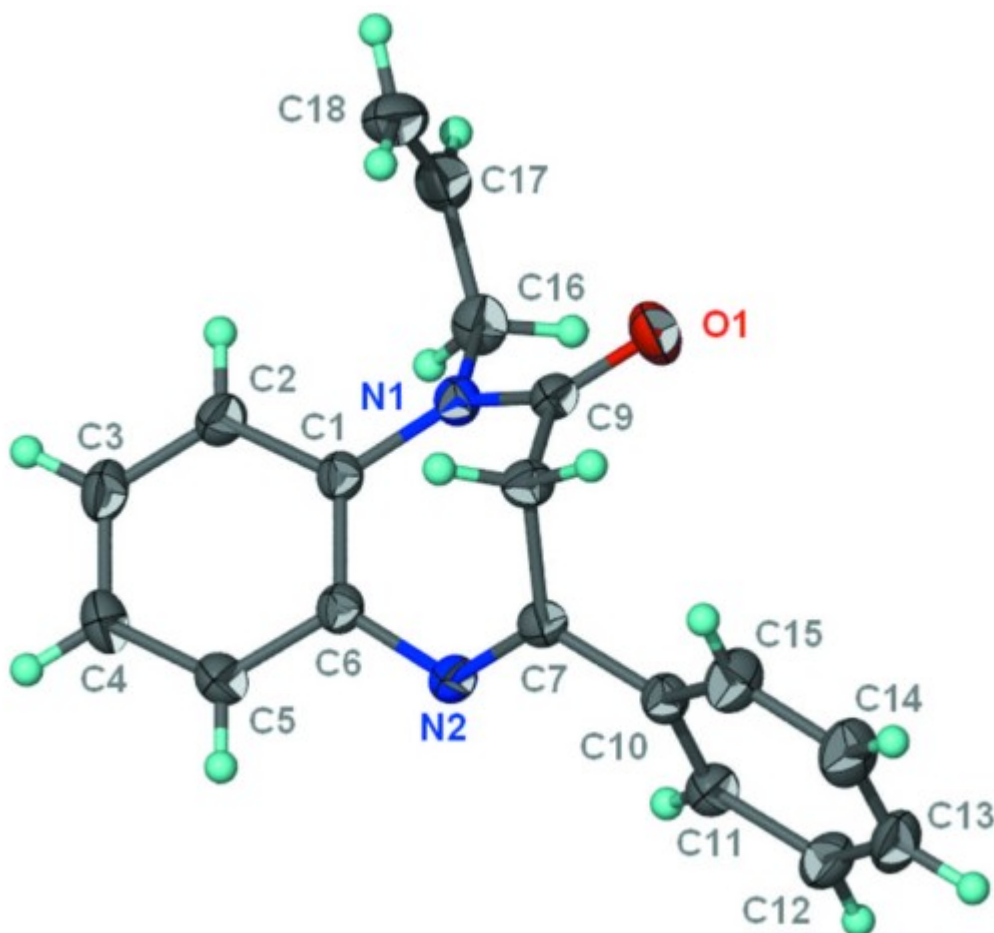


Figure 3. Ortep du composé **16**

Données cristallographiques du composé 16

1-Allyl-4-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-one 16

Crystal data

$C_{18}H_{16}N_2O$

$M_r = 276.33$

Monoclinic, $P2_1/n$

Hall symbol: $-P\ 2_1n$

$a = 11.4863\ (3)\ \text{\AA}$

$b = 6.0053\ (2)\ \text{\AA}$

$c = 20.3667\ (5)\ \text{\AA}$

$\beta = 93.525\ (1)^\circ$

$V = 1402.21\ (7)\ \text{\AA}^3$

$Z = 4$

$F(000) = 584$

$D_x = 1.309\ \text{Mg m}^{-3}$

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073\ \text{\AA}$

Cell parameters from 6537 reflections

$\theta = 3.4\text{--}32.8^\circ$

$\mu = 0.08\ \text{mm}^{-1}$

$T = 100\ \text{K}$

Block, colorless

$3.041 \times 0.33 \times 0.15\ \text{mm}$

Data collection

Bruker X8 APEX2

diffractometer

Radiation source: fine-focus sealed tube

graphite

φ and ω scans

18220 measured reflections

4096 independent reflections

3417 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{int} = 0.030$

$\theta_{max} = 30.0^\circ$, $\theta_{min} = 2.0^\circ$

$h = -16 \rightarrow 16$

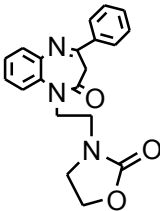
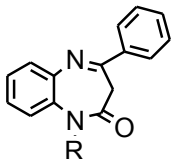
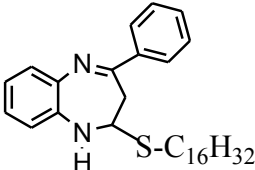
$k = -8 \rightarrow 8$

$l = -28 \rightarrow 28$

Ainsi donc, nous avons préparé la 1-allyl-4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one par CTP solide-liquide et liquide-liquide. Aucun produit issu de l'alkylation sur le carbone en position 3 de la diazépine et du carbonyle n'a été isolé.

Les caractéristiques RMN ^1H et RMN ^{13}C des **composés 12, 13, 15 et 17** sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 1: Spectre RMN ^1H et ^{13}C des composés 12, 13, 15 et 17

Produit	RMN ^1H (DMSO- d_6)	RMN ^{13}C (DMSO- d_6)
	4,14 ppm (1H, dd, $J = 0,03$ ppm)	41,68 (CH_2)
	3,01 ppm (1H, dd, $J = 0,03$ ppm)	43,66 (N- CH_2)
	3,83 ppm (1H, m)	44,05 (N- CH_2)
	3,94 (1H, m)	61,42 (N- CH_2)
	4,35 (1H, m)	68,90 (O- CH_2)
	3,75 (1H, m)	122,67 – 132,79 (CH_{arom})
	7,2 ppm (7H, m)	136,7 (Cq)
	8,09 ppm (2H, dd)	142,10 (Cq)
		157,39 ($\text{C}=\text{N}$)
		160,68 ($\text{C}=\text{O}$)
 R : $\text{C}_{14}\text{H}_{29}$ R : $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$	2,0 (2H, m)	13,46 -28,98 (CH_2)
	2,98 (1H, dd, $J = 0,03$)	45,20 (CH_2)
	3,14 (1H, m)	57,55 (CH_2)
	3,68 (1H, m)	122,91 -131,1 (CH_{arom})
	4,09 (1H, m)	132,96 (Cq)
	4,21 (1H, m)	136,83 (Cq)
	0,80-1,5 (30H, m)	142,23 ($\text{C}=\text{N}$)
	7,2 – 7,86 (7Har, m)	160,79 ($\text{C}=\text{O}$)
	8,07 – 8,09 (2Har, m)	165,05 ($\text{C}=\text{O}$)
	0,83 (m, 3H) ; 1,2 (m, 23H)	13,82(CH_3)
	1,52 (m, 2H) ; 3,03 (m, 2H)	22,01 (CH_2)
	3,21 (3, 2H) ; 7-7,50 (m, 7H)	27- 31,3 (CH_2 alifatique)
	8,01-8,11(m, 2H)	40,33 (S- CH_2)
		156,28 ($\text{C}=\text{N}$)
		153,84 ($\text{C}=\text{N}$)
		140,03 (Cq)
		139,63 (Cq)
		136,48 (Cq)
		124 - 130,80 (CH_{arom})

III- 1-3. Synthèse de 1-[2(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethyl]-4-phényl-1H-1,5-benzodiazépin-2(3H)-one par alkylation

Nous constatons qu'il existe de nombreuses méthodes de synthèse de ce système hétérocyclique. Nous avons mis au point la synthèse de la benzodiazépine oxazolinidique en procédant à l'alkylation de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one **11** par le diéthylchloro-amine en présence de K_2CO_3 et du BTBA dans le DMF à reflux sous agitation magnétique dans un bain de sable et nous avons obtenu le composé **17**.^[25] (Figure 4).

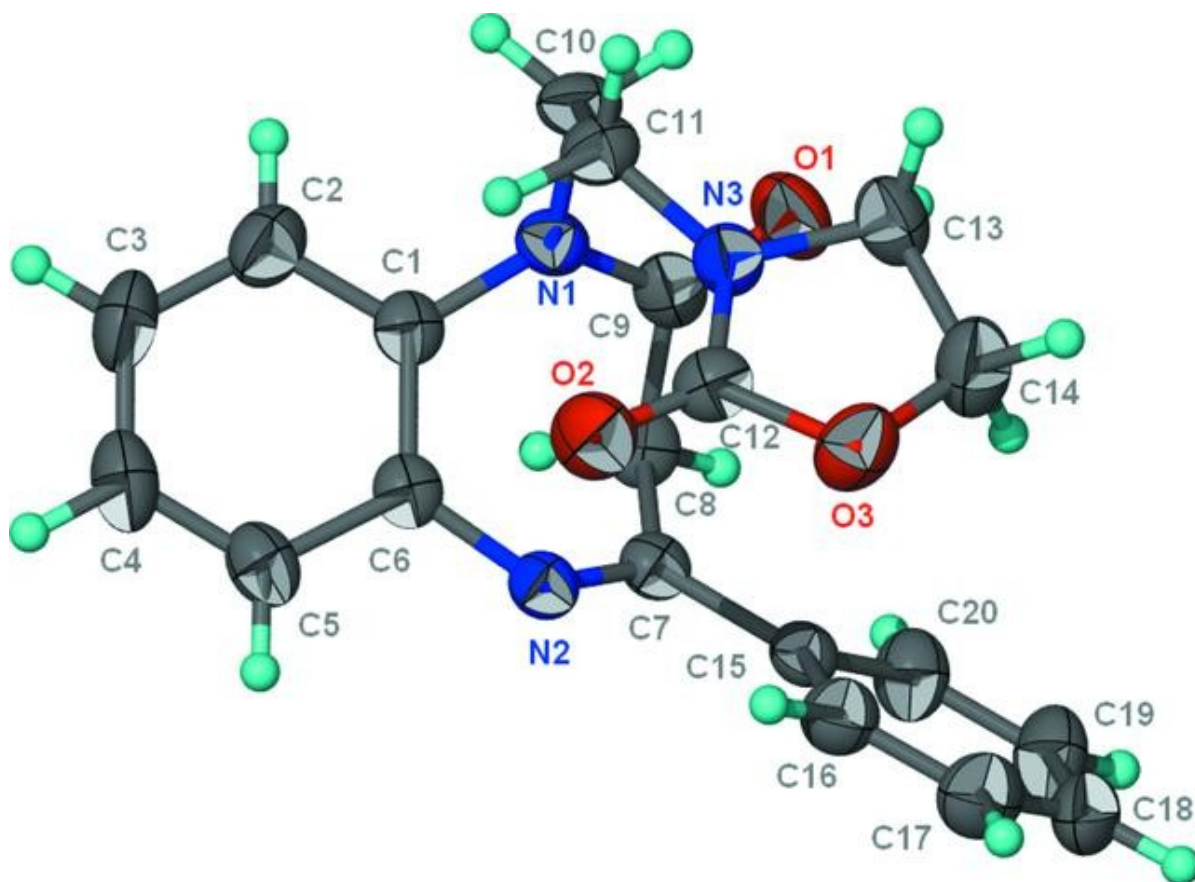


Figure 4 : Ortep du composé **17**

Données cristallographiques du composé :

1-[2-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethyl]-4-phényl-1H- 1,5-benzodiazépin-2(3H)-one **17**

Crystal data

$C_{20}H_{19}N_3O_3$

Mr = 349.38

Orthorhombic, $P2_12_12_1$

Hall symbol: P 2ac 2ab

$F(000) = 736$

$D_x = 1.362 \text{ Mg m}^{-3}$

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$

Cell parameters from 2227 reflections

$a = 9.0163 (5) \text{ \AA}$
 $b = 11.6671 (6) \text{ \AA}$
 $c = 16.2019 (8) \text{ \AA}$
 $V = 1704.34 (15) \text{ \AA}^3$
 $Z = 4$

$\theta = 2.9\text{--}21.0^\circ$
 $\mu = 0.09 \text{ mm}^{-1}$
 $T = 293 \text{ K}$
 Prism, colorless
 $0.25 \times 0.25 \times 0.15 \text{ mm}$

Data collection

Bruker X8 APEXII
 diffractometer

Radiation source: fine-focus sealed tube
 graphite

φ and ω scans

9253 measured reflections

2053 independent reflections

1578 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.039$

$\theta_{\text{max}} = 26.7^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.9^\circ$

$h = -11 \rightarrow 10$

$k = -14 \rightarrow 13$

$l = -$

IV. Action du DMF-DMA sur les dérivés de la 4-phenyl-1,5-benzodiazepine.

IV-1-Rappels bibliographiques

Di Bracio et al. ^[26] ont préparé les composés **19** par action du DMF-DMA en présence de PCl_5 , à température ambiante sur les benzodiazépines **18**. Cette réaction a mis en exergue une grande affinité du DMF-DMA avec le méthylène en position 3 de la diazépine (**Schéma 6**).

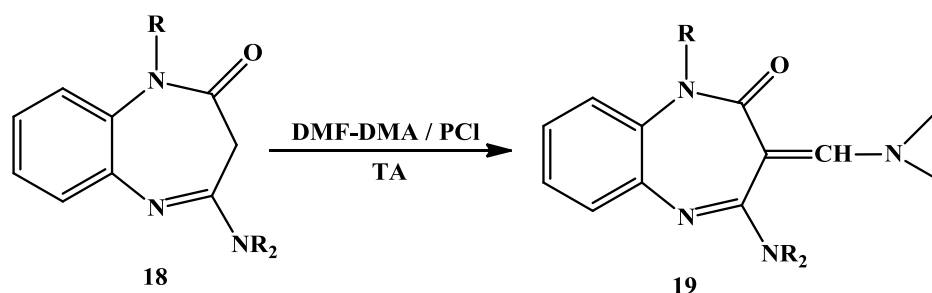


Schéma 6

Ces mêmes auteurs obtiennent des résultats similaires, en utilisant le DMF-DMA en présence de la pyridine à reflux. Ils isolent dans tous les cas des 3-(diméthylaminométhylène) ditriazolobenzodiazépines **21** (**Schéma 7**).

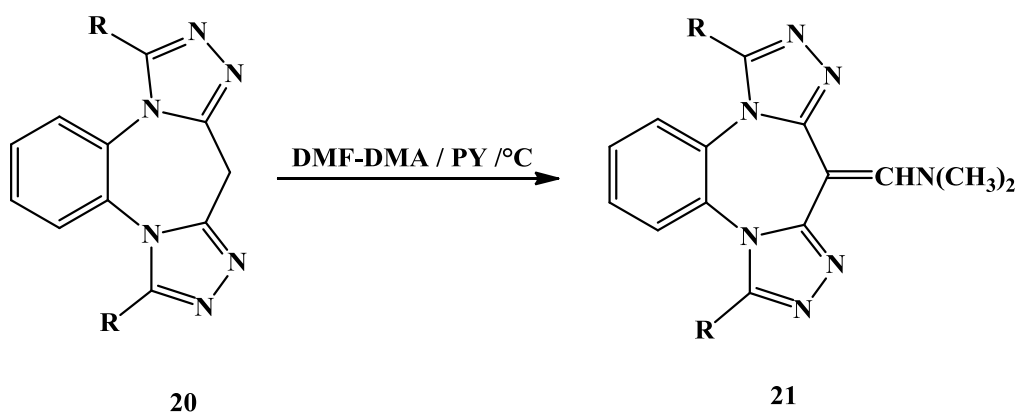


Schéma 7

Des résultats analogues sont également obtenus par certains auteurs, en utilisant uniquement le DMF-DMA à reflux. Ils isolent également des (diméthylaminométhylène) benzodiazépines **23** à partir des 1,5-benzodiazépines **22** (Schéma 8).

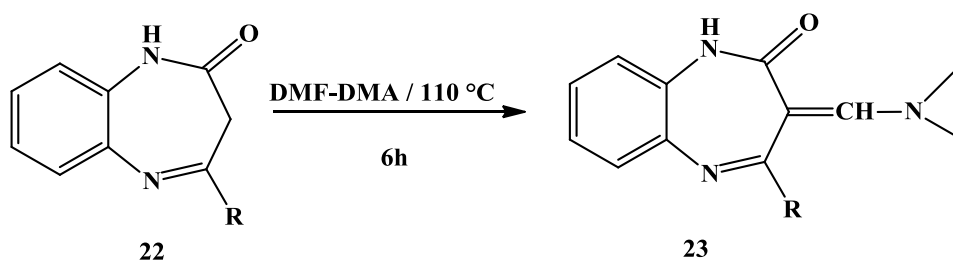


Schéma 8

Dans notre laboratoire Doumbia et al.^[27] ont préparé le composé **25** en soumettant à l'action du DMF-DMA, la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one à reflux pendant 6 heures. Et ils ont isolé le composé **25**. (Schéma 9)

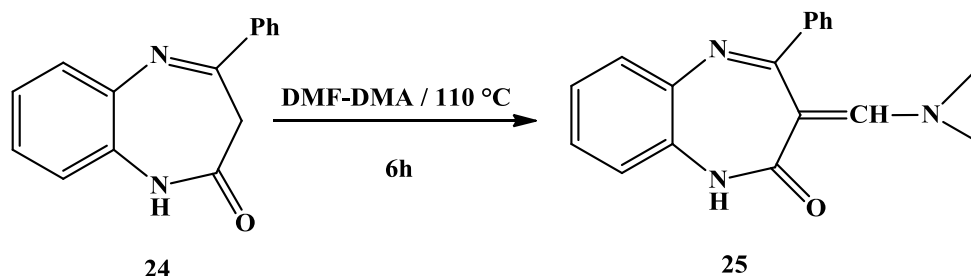


Schéma 9

Ces résultats montrent une très grande affinité du DMF-DMA vis-à-vis du groupe méthylène en position 3 de la diazépine.

Nous avons adopté la méthode de DMF-DMA comme réactif et solvant, afin d'affecter le méthylène en α du carbonyle.

IV-2-Action du DMF-DMA sur la 1-allyl-4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one 27

La 1-allyl-4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one **26** a été soumise à l'action du DMF-DMA à 110 °C. Après 5 heures, nous avons isolé la benzodiazépine **27** résultant de l'action du DMF-DMA sur le méthylène en position 3 du cycle à sept éléments. Ce résultat est analogue à ceux observés par les auteurs précédents ^[26,27]. Seul, le groupe méthylène en position 3 de la diazépine a été affecté et aucun réarrangement n'a été observé (**Schéma 10**).

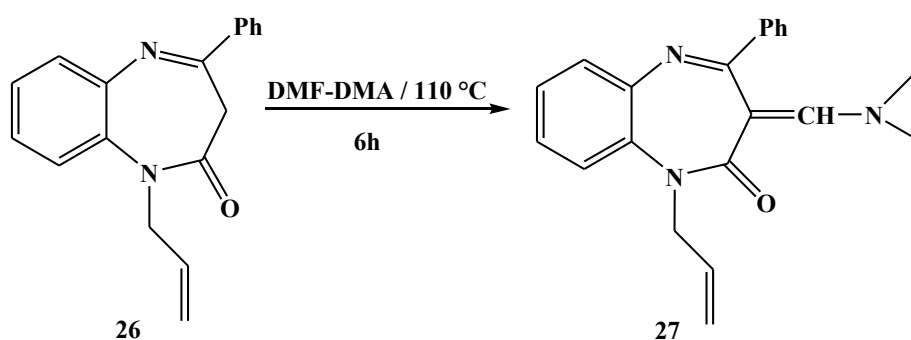


Schéma 10

La structure du composé **27** a été déterminée sur la base des données de RMN ¹H, ¹³C, IR et la Masse. On a constaté, après examen du spectre de RMN ¹H du composé **27**, l'absence du méthylène en α du carbonyle, ainsi que l'inertie du méthylène porté par l'azote en position 1 de la diazépine. On note également, l'apparition d'un signal vers 2,55 ppm sous forme de singulet, intégrant six protons relatif à deux groupes méthyles.

L'étude de RMN ¹³C, confirme ces résultats et ce, suite à l'apparition des signaux relatifs aux deux groupements méthyles et du méthylène azoté en position 1, respectivement à 49,80 ppm et à 49 ppm.

Les spectres de masse pris en ionisation chimique, présentent le pic de l'ion moléculaire protoné à $m/z = 317$.

Le spectre IR met en évidence, l'inertie de la fonction carbonyle observée vers 1640 cm^{-1} .

IV-3 Action du DMF-DMA sur la 1-benzyl-4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-thione : 30

Lorsque nous avons soumis la benzodiazépine **29**, obtenue en faisant réagir le pentasulfure de phosphore sur la 1-benzyl-4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one **28**, avec le DMF- DMA à 110°C pendant 12 heures, la benzodiazépine **30** a été isolée. Seul, le groupe méthylène en position 3 de la diazépine a été affecté et aucun réarrangement n'a été observé (**schéma 11**).

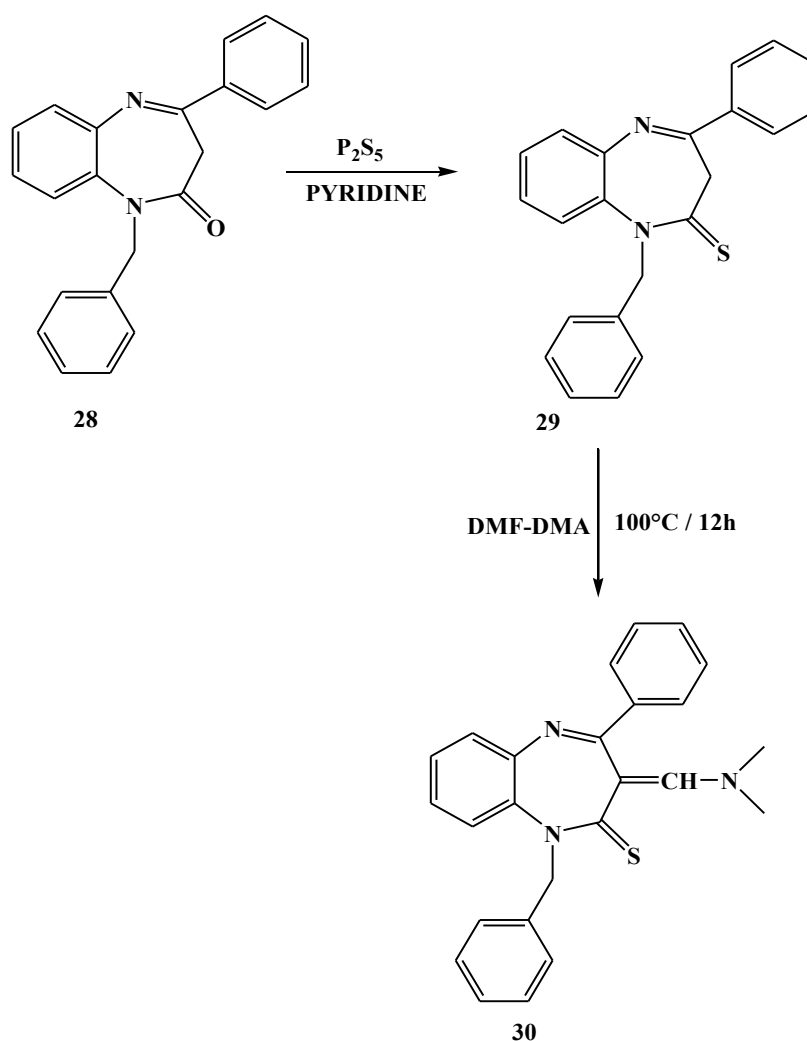


Schéma 11

La structure du composé **30** a été déterminée sur la base des données spectrales de RMN ^1H , ^{13}C , IR, Masse et DRX.

On a constaté, après examen du spectre de RMN ^1H du composé **30**, l'absence du signal du groupe méthylène en α du groupe thiocarbonyle ainsi que l'inertie du méthylène porté par l'azote en position 1 de la diazépine, dont les signaux apparaissent sous forme d'un système AB centré à 5,66 ppm.

On note également l'apparition d'un signal vers 2,56 ppm sous forme de singulet, intégrant six protons relatifs aux deux groupes méthyles.

L'étude des spectres de RMN ^{13}C , confirme ces résultats et ce, suite à l'apparition des signaux relatifs aux deux groupements méthyles et du méthylène azoté en position 1, respectivement à 39,45 ppm, 42,30 ppm et à 56,80 ppm.

Le spectre IR met en évidence l'inertie de la fonction thiocarbonyle observée à 1140 cm^{-1} .

Le spectre de masse pris en ionisation chimique, présente le pic de l'ion moléculaire protoné à 398.

Les données cristallographiques issues de la diffraction des rayons X, corroborent à la structure proposée ^[28]. (**Figure 5**).

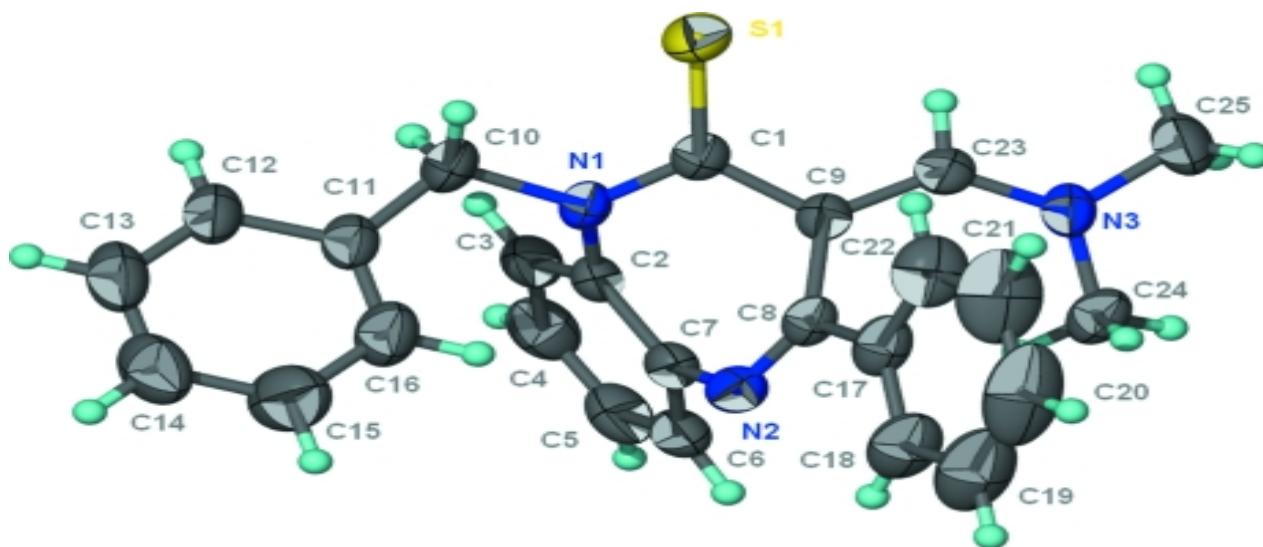


Figure 5 Ortep du composé **30**

Données cristallographiques du composé :

1-Benzyl-3-[(diméthylamino)méthylène]-4-phenyl-1H-1,5-benzodiazépine-2(3H)-thione **30**

Crystal data

C₂₅H₂₃N₃S

Mr = 397.52

Monoclinic, P2₁/c

Hall symbol: -P 2ybc

a = 26.4740 (8) Å

b = 10.2366 (2) Å

c = 16.5650 (5) Å

β = 106.136 (1)°

V = 4312.3 (2) Å³

Z = 8

F(000) = 1680

*D*_x = 1.225 Mg m⁻³

Mo K α radiation, λ = 0.71073 Å

Cell parameters from 7420 reflections

θ = 2.6–21.9°

μ = 0.17 mm⁻¹

T = 293 K

Block, colorless

0.38 × 0.35 × 0.28 mm

Data collection

Bruker X8 APEX2

diffractometer

Radiation source: fine-focus sealed tube

graphite

φ and ω scans

Absorption correction: multi-scan

7429 independent reflections

5019 reflections with *I* > 2 σ (*I*)

*R*_{int} = 0.047

$\theta_{\max}$ = 24.8°, $\theta_{\min}$ = 0.8°

(SADABS; Sheldrick, 1996)

*T*_{min} = 0.940, *T*_{max} = 0.955

34616 measured reflections

h = -31→31

k = -8→12

l = -19→19

A la lumière de ces résultats, il semble qu'aucun réarrangement n'a été observé.

Les composés ainsi préparés peuvent constituer d'intéressants précurseurs de nouveaux hétérocycliques, renfermant le benzimidazole et le pyrazole.

V. Synthèse et réactivité des benzimidazoles

Introduction

Les 1,5-benzodiazépines constituent une importante classe psycho pharmaceutique ^[29]. De même la présence de plusieurs centres réactifs dans ces composés, leur confèrent une grande réactivité faisant d'eux d'excellents précurseurs dans la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques

susceptibles de présenter des activités biologiques intéressantes, tels que les benzimidazoles^[30].

C'est dans ce cadre que nous avons entrepris la synthèse et la réactivité de l'isoxazolyl méthyl benzimidazoles vis à vis des agents alkylants.

V-1 : Rappels bibliographiques sur la synthèse des benzimidazoles

Les dérivés du benzimidazole possèdent un large éventail d'applications, ils sont préparés selon plusieurs méthodes, rapportées dans la littérature. Phillips^[31] a étudié la réaction de condensation, mole à mole, de l'*o*-phénylènediamine **1** avec les acides carboxyliques **31** dans l'acide chlorhydrique (4N). Il a obtenu les 2-alkylbenzimidazoles **32** correspondants. (Schéma 12).

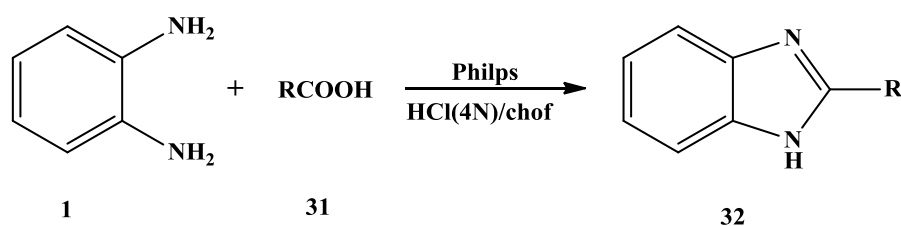


Schéma 12

Dans notre laboratoire, Lamkadden^[32; 33], en utilisant les mêmes conditions opératoires que Phillips, a isolé à côté du benzimidazole **33** la benzodiazépin-2,4-dione **34** (schéma 13).

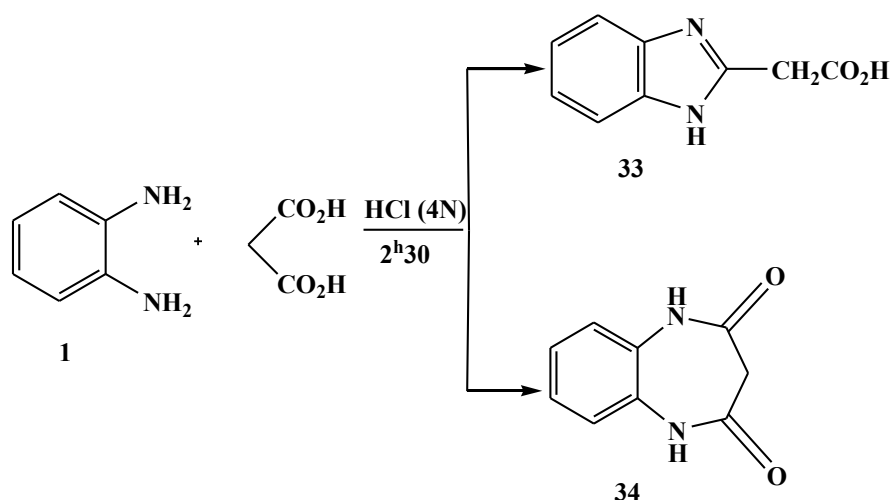


Schéma 13

De même Rossi et al. ^[34] en prolongeant la durée de la réaction mettant en jeu l'*o*-phénylènediamine et l'acétylacétate d'éthyle dans le xylène à reflux, pendant six heures, obtiennent par transposition sigmatropique de la diazépine formée la (α -méthyl vinyl) benzimidazolin-2-one **37**. (Schéma 14).

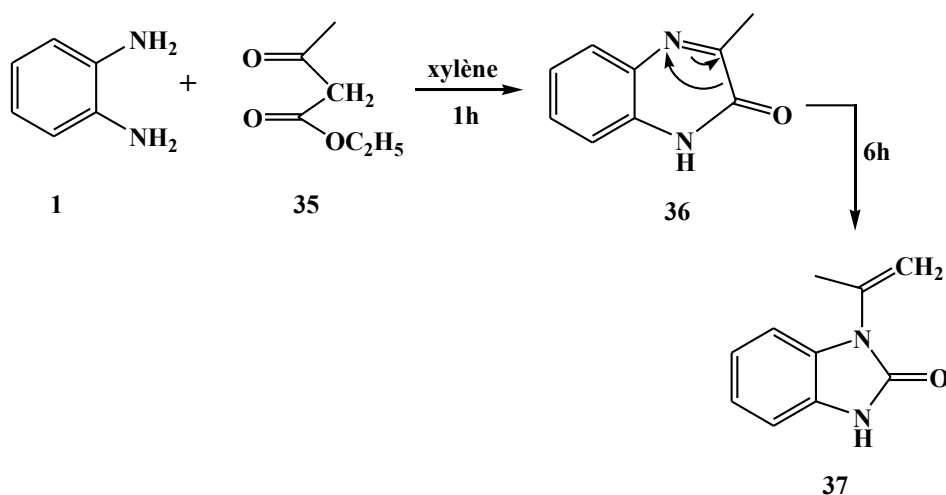


Schéma 14

D'autres auteurs ^[36], étudiant l'action de l'*o*-phénylènediamine sur l'acétylacétate d'éthyle dans des conditions diverses, obtiennent des benzimidazoles **38**, **39** et **40**. (Schéma 15).

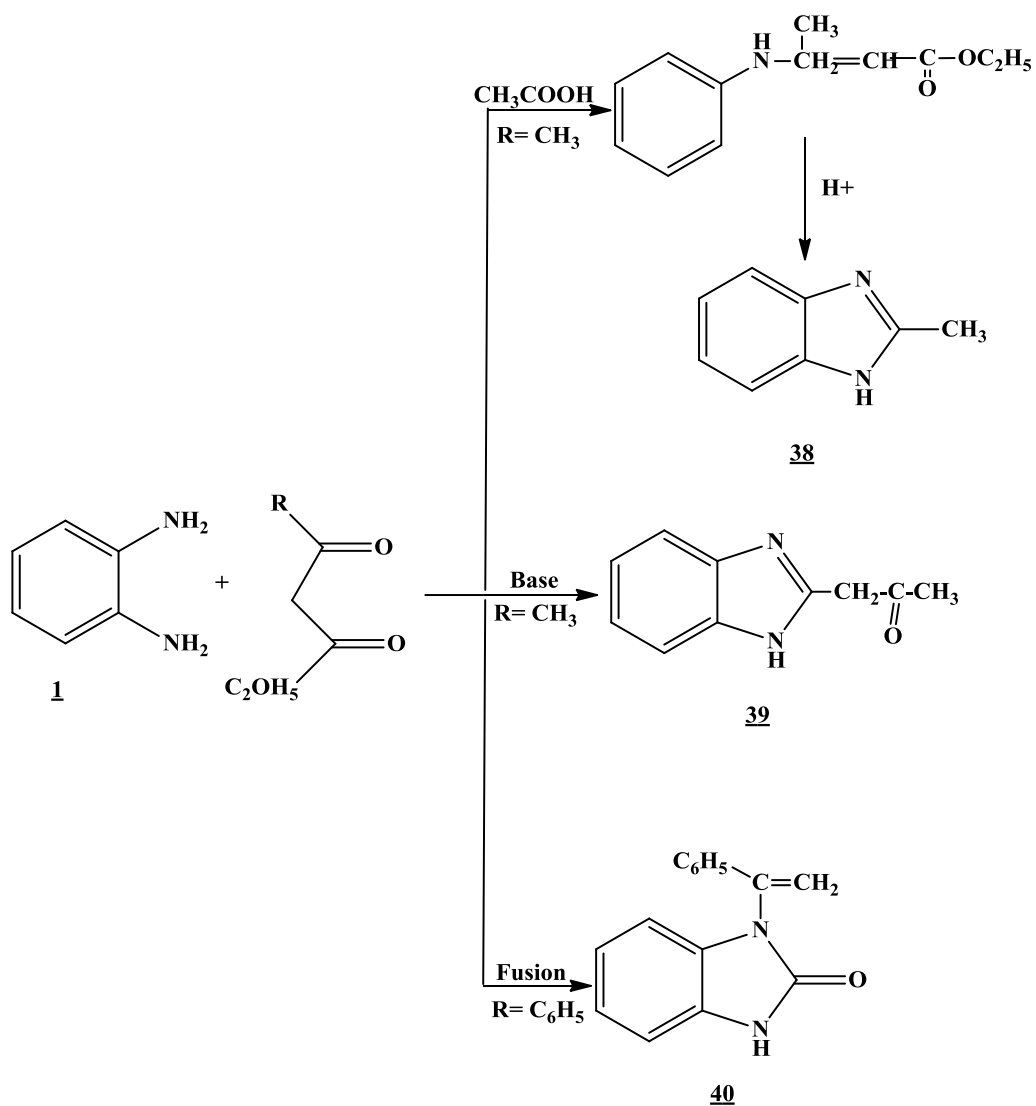


Schéma 15

Par contre en étudiant la réactivité de l'*o*-phénylènediamine sur la γ - pyrone dans le xylène à reflux pendant 4 heures, les auteurs ^[36] isolent à côté des benzimidazoles **42** et **43**, les benzodiazépines **41** (schéma 16).

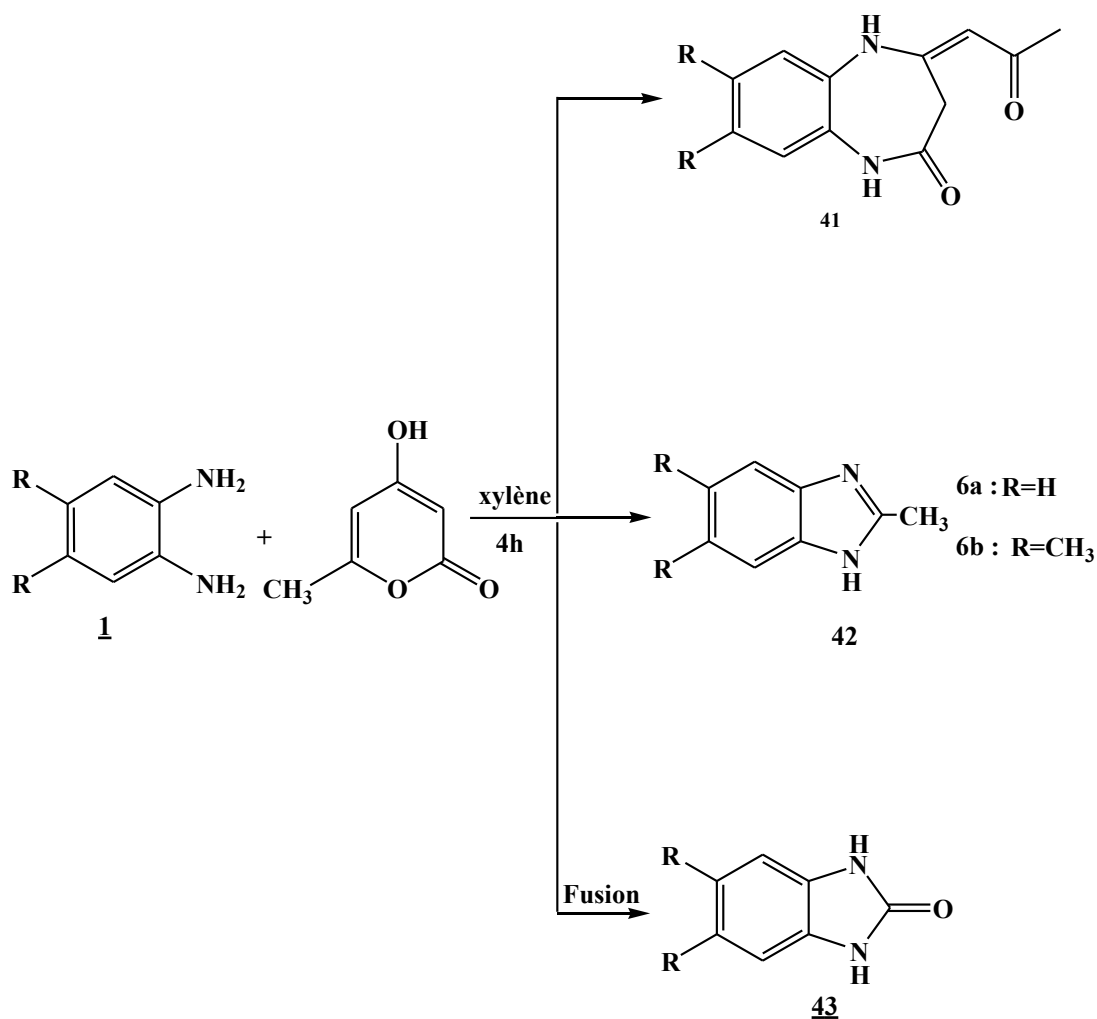


Schéma 16

V-2. Synthèse de l'isoxazolyl-méthylbenzimidazole

Les 1,5-benzodiazépines constituent une matière première très intéressante dans l'obtention de divers systèmes hétérocycliques. L'action de l'hydroxylamine sur la benzodiazépine **11** conduit aux produits **44** et **45** (Schéma 17).

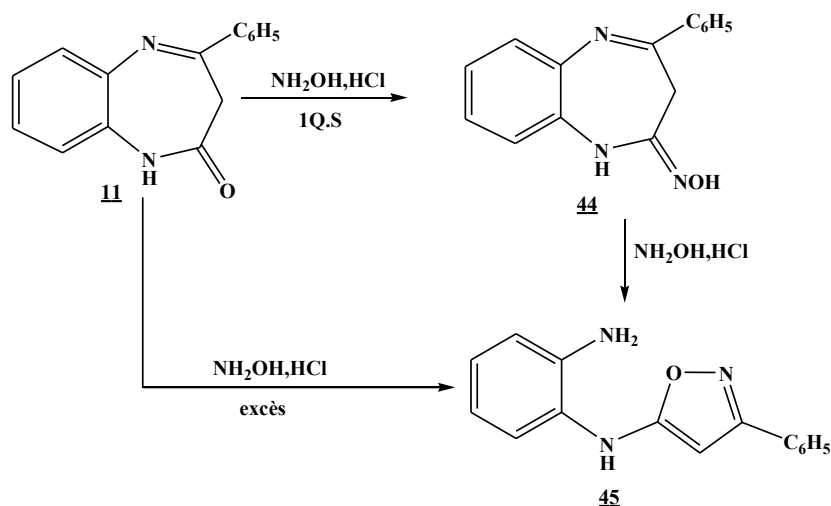


Schéma 17

En utilisant une méthode originale préconisée par Azzaoui et al. ^[37], correspondant à l'action de l'hydroxylamine sur la benzodiazépine **41** dans le méthanol à reflux, il nous a été possible d'isoler l'isoxazolylméthylbenzimidazole **46**. Ce résultat est indépendant de la quantité d'hydroxylamine utilisée, (schéma 18).

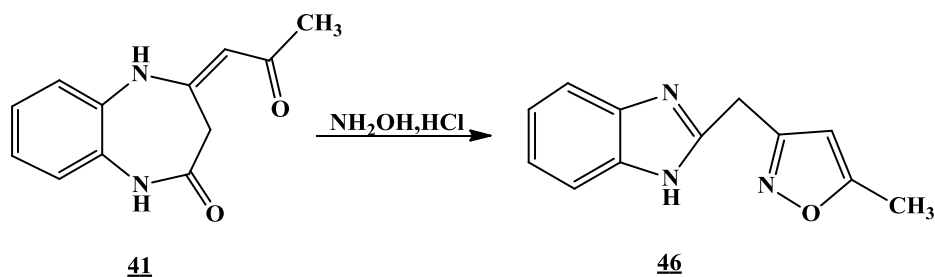


Schéma 18

La structure du composé **46** a été établie par comparaison avec un échantillon de référence (R_f , PF) des caractéristiques physiques et spectrales (RMN ¹H, ¹³C, Masse et IR).

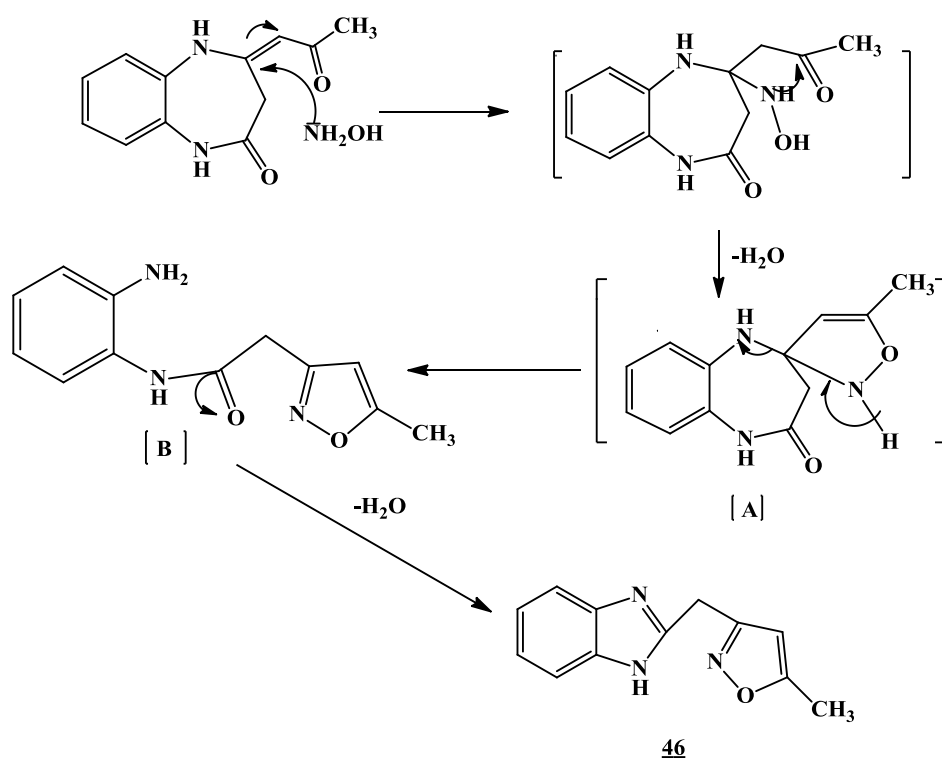
En résonance magnétique nucléaire du proton, le composé **46** se caractérise, en particulier, par la présence d'un multiplet entre 6,19 et 7,30 ppm et de deux singulets à 4,26 ppm et 6,23 ppm attribuables respectivement au groupement méthylène et au proton isoxazolique.

Le spectre de RMN ^{13}C du composé **46** présente, en particulier, un signal à 26,5 ppm attribuable au carbone du groupement méthylène et trois signaux à 170 ppm, 160 ppm et 102 ppm qui correspondent aux trois carbones du noyau isoxazolique.

En infrarouge, le composé **46** présente, en particulier, une bande de vibration ν_{NH} vers 3415 cm^{-1} .

La formation du composé **46**, peut être expliquée par l'attaque de l'hydroxylamine, par le biais du groupe NH_2 , sur le carbone sp^2 en position 4 du cycle diazépine.

L'intermédiaire, ainsi formé, après perte d'une molécule d'eau, conduit à l'isoxazoline [A]. Cette dernière subit une ouverture de la liaison $\text{C}_4\text{-N}_5$ du cycle diazépine pour donner l'intermédiaire [B] qui, après perte d'une molécule d'eau, conduit au composé **46**.



VI: Réactivité

VI-1. Alkylation

La littérature rapporte un certain nombre de travaux, en effet ^[37], après avoir mis au point la synthèse de l'isoxazolylméthyl benzimidazole, ont étudié la réactivité de ce dernier vis-à-vis des agents alkylants.

L'alkylation de ces composés par les mêmes auteurs a été réalisée dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, liquide-solide. Ils ont utilisé le K_2CO_3 comme base, le THF comme solvant et le bromure de n-tetrabutylamonium (BTBA) comme catalyseur.

Les agents alkylants utilisés sont l'iodure de méthyle, le bromure d'éthyle, le bromure d'allyle et le chlorure de benzyle. Ils ont obtenu différents résultats selon la nature de l'agent alkylant utilisé.

Ainsi, quand ils ont utilisé comme agent alkylant, le chlorure de benzyle et le bromoacétate d'éthyle, seuls les composés N-alkylés sont obtenus mettant en jeu l'atome d'azote en position 1 du benzimidazole. (**Schéma 19**).

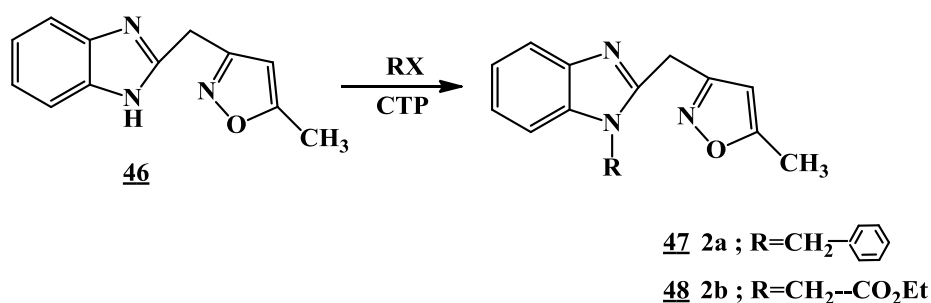


Schéma 19

Par contre, dans le cas de l'iodure de méthyle dans les mêmes conditions les auteurs isolent, à côté du 1-méthyl-2-[(5-méthyl-3-isoxazolyl) méthyl] benzimidazole (obtenu avec un rendement de 50%), un composé dialkylé avec un faible rendement (18%). (**Schéma 20**).

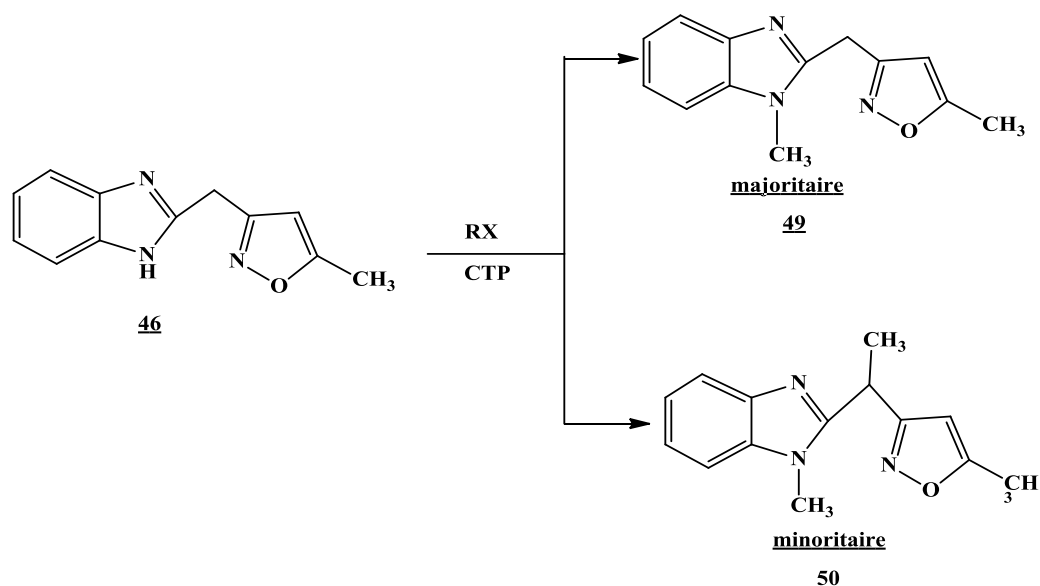


Schéma 20

Enfin, lorsqu'ils ont fait réagir le bromure d'éthyle et le bromure d'allyle sur l'isoxazolylméthylbenzimidazole dans les mêmes conditions, ils isolent à côté des composés N-allylés obtenus majoritairement, un composé oxydé (Schéma 21).

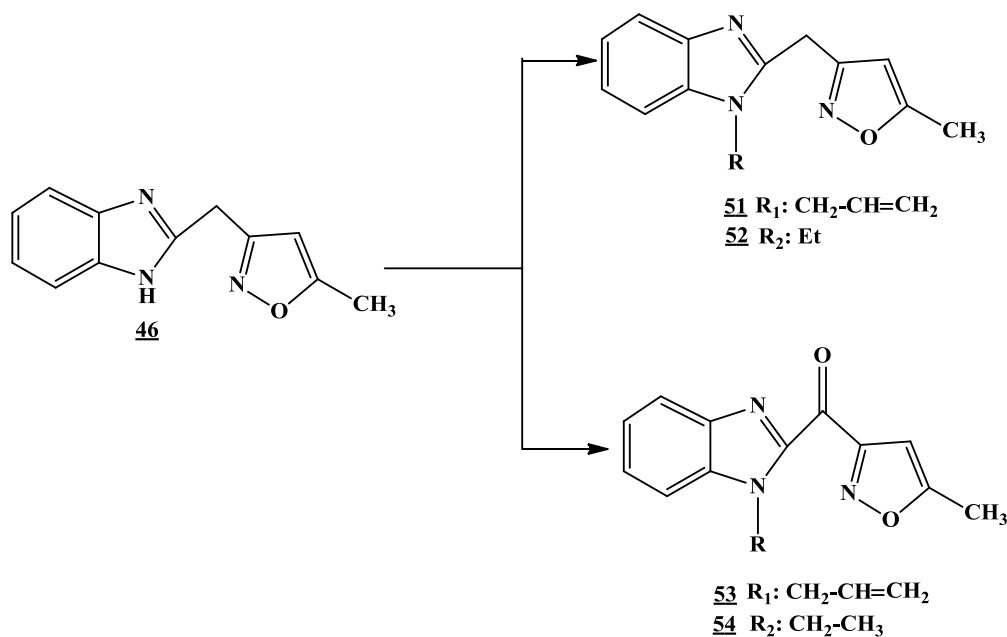


Schéma 21

Le mécanisme suivant a été proposé par les mêmes auteurs pour expliquer la formation des composés oxydés : en présence de l'oxygène de l'air, la double liaison exocyclique de la forme tautomère B du composé N-alkylé, s'oxyde pour conduire à l'intermédiaire [C] qui se réarrange à son tour pour donner

l'intermédiaire [D]. Ce dernier perd une molécule d'eau pour conduire au composé isolé. (**Schéma 22**).

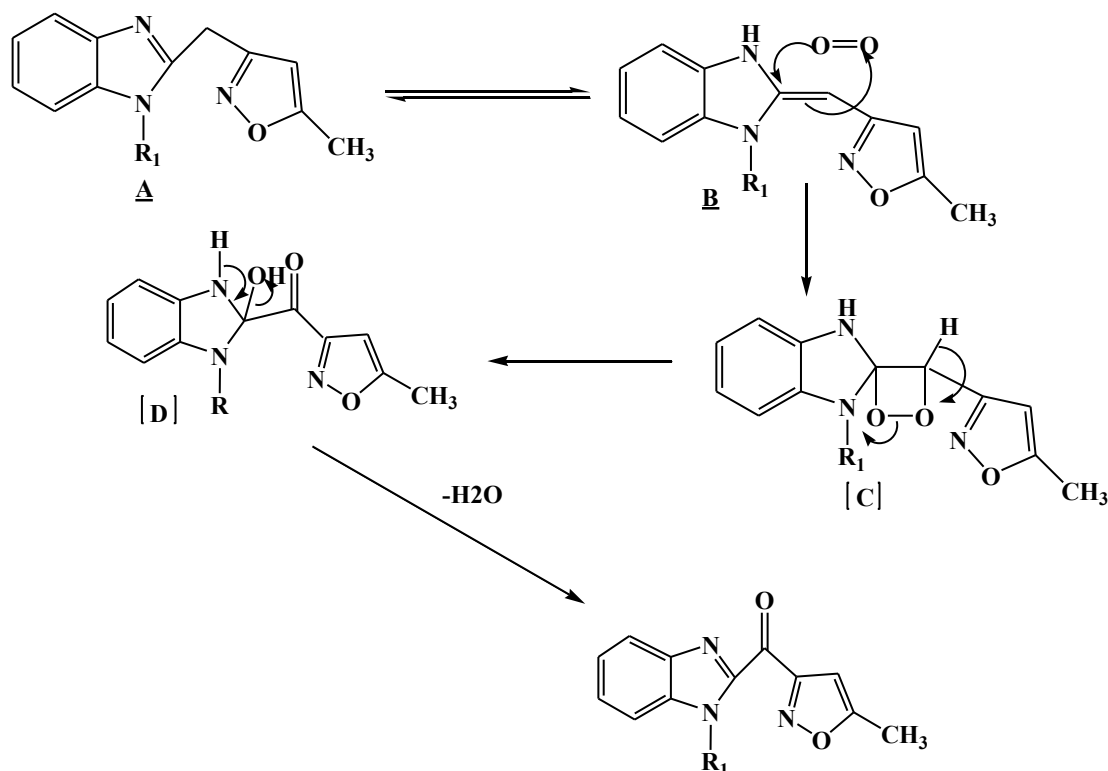


Schéma 22

Il est à noter que le même phénomène d'oxydation a été observé par Attar^[37] lors de l'étude de la complexation du 1-benzyl isoxazolyl méthyl benzimidazole en milieu méthanolique, à température ambiante par le perchlorate de cuivre hexahydraté $[Cu (ClO_4)_2 \cdot 6H_2O]$.

Ould Mohammed^[38] a rapporté plusieurs méthodes d'oxydation de l'isoxazolyl méthyl benzimidazole ainsi que le 1-benzyl isoxazolyl méthyl benzimidazole. Lorsqu'il utilise le $KMnO_4$ comme oxydant, aucun produit oxydé n'est isolé. Par contre dans le cas des ultra sons et en prenant les produits à une concentration 10^{-2} mole/l dans le méthanol, il obtient un mélange de produits oxydés et non oxydés. Lorsqu'il étudie l'oxydation des produits ci-dessus par l'UV en présence de cuivre, il obtient une réaction d'oxydation partielle, lorsque le solvant utilisé est l'acétonitrile, elle est totale dans le cas de méthanol.

Cependant, dans tous ces cas, la quantité des produits d'oxydation isolés est très faible. Pour obtenir le produit oxydé en grande quantité, nous avons procédé de la manière suivante :

En reprenant la méthode des auteurs ^[38] tout en faisant varier les conditions opératoires. Ainsi que la méthode utilisée par Ould Mohammed ^[38] en soumettant notre produit alkylé à l'effet de l'UV dans le méthanol en présence du cuivre.

■ METHODE I

Nous avons fait réagir l'isoxazolylméthylbenzimidazole dans les conditions de la catalyse par transfert de phase avec le bromure d'éthyle, le bromure de benzyle, le bromure de méthyle et le bromure d'allyle comme agents alkylants, le THF ou le DMF comme solvant, K₂CO₃ comme base et le bromure de n-tétrabutylamonium (BTBA) comme catalyseur. Nous avons pu isoler les produits *N*-alkylés, quelle que soient la nature du solvant, la température et la quantité d'agent alkylant utilisé.

En aucun cas, il ne nous a été possible d'observer la présence d'un composé oxydé ou *C*-alkylé. Nous avons procédé par catalyse par transfert de phase liquide-liquide, en utilisant le toluène ou le dichloro méthane comme solvants, NaOH comme base et BTBA comme catalyseur. Nous avons ainsi utilisé les mêmes agents alkylants. (**Schéma 23**).

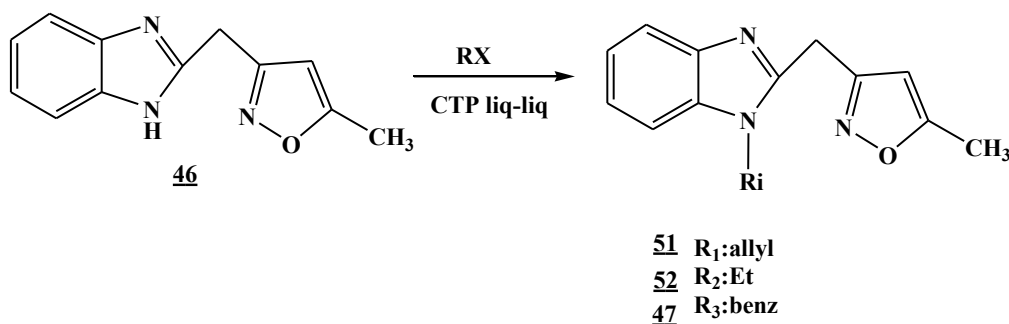


Schéma 23

Nous avons obtenu le même résultat précédemment observé dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide conduisant uniquement aux composés *N*-alkylés. (**Schéma 24**)

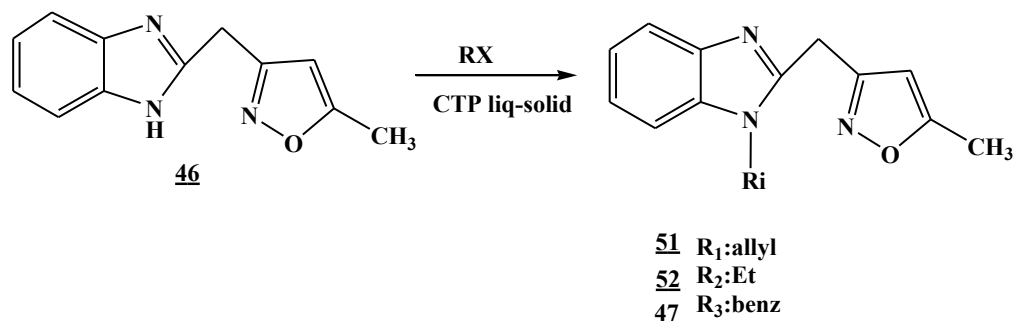


Schéma 24

Les structures des composés obtenus ont été déterminées en comparaison des caractéristiques physiques et spectrales avec celles d'échantillons de référence.

TABLEAU II : Les données spectrales : RMN ¹H

Composés	RMN ¹ H
49: R: allyl	CH ₃ : 2,40ppm (s) ; CH ₂ : 4,25ppm(s) ; CH ₂ : 4,63 – 4,70ppm(m) ; CH : 5,00 - 5,40ppm(m) ; H(isoxazolique) : 6,00ppm(s) ; H(benzénique) : 7,10 – 8,00ppm(m)
50: R: Et	CH ₃ : 1,27ppm (t, J=9,6Hz) ; CH ₃ : 2,32ppm(s) ; CH ₂ : 4,19ppm (q, J=9,6Hz) ; CH ₂ : 4,28ppm(s) ; H(isoxazolique) : 5,87ppm(s) ; H(benzénique) : 7,15 – 7,77ppm(m).
43:R: benz	CH ₃ : 2,26ppm(s) ; CH ₃ : 2,27ppm(s) ; CH ₃ : 2,29ppm(s) ; CH ₂ : 4,18ppm(s) ; H(isoxazolique) : 5,87ppm(s) ; H(benzénique) : 6,98 – 7,51ppm(m)

■ METHODE II

Nous avons utilisé les trois composés alkylés : les N-benzyl, N-allyl, N-ethyl isoxazolyl benzimidazoles. Nous avons préparé une solution méthanolique et acétonitrile d'un équivalent de chaque composé avec un équivalent de chlorure de cuivre (CuCl_2) que nous avons soumis à l'action de Rayon UV pendant six heures. (Schéma 25).

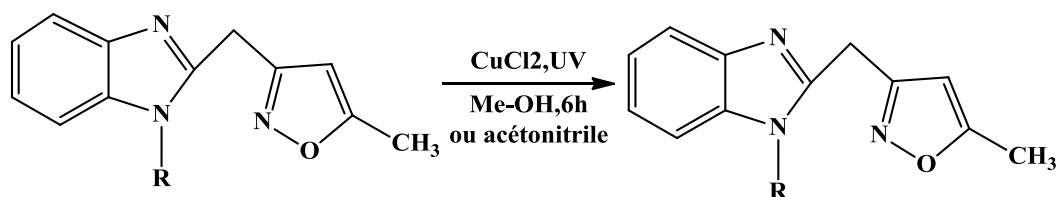


Schéma 25

En comparant la solution obtenue après six heures au produit de départ nous n'avons constaté aucun changement; par conséquent nous pouvons conclure qu'aucune oxydation n'a eu lieu.

Chapitre II. Nouvelle voie de synthèse de la 2-aryl-2,3-benzodiazépinone

I. Rappels bibliographiques

La synthèse des 2,3-benzodiazépines et leur utilisation en pharmacologie ne sont pas très répandues dans la littérature. Les seuls exemples concernent la synthèse et les effets anticonvulsivants des 7,8-diméthoxy (7,8-méthylènedioxy)-2,3-benzodiazépinone^[39,40]. La préparation de ces composés est facilitée par la présence des groupements alkoxy. En effet, à partir des (3,4-alkoxyphényl) acétates de méthyle, l'acylation de Friedel et Crafts, orientée en para du groupe alkoxy OR₇, génère les benzophénones **56** et **58**. La condensation avec l'hydrazine donne alors les benzodiazépinones **59** ou **60**.^[41, 42] (Schéma 26).

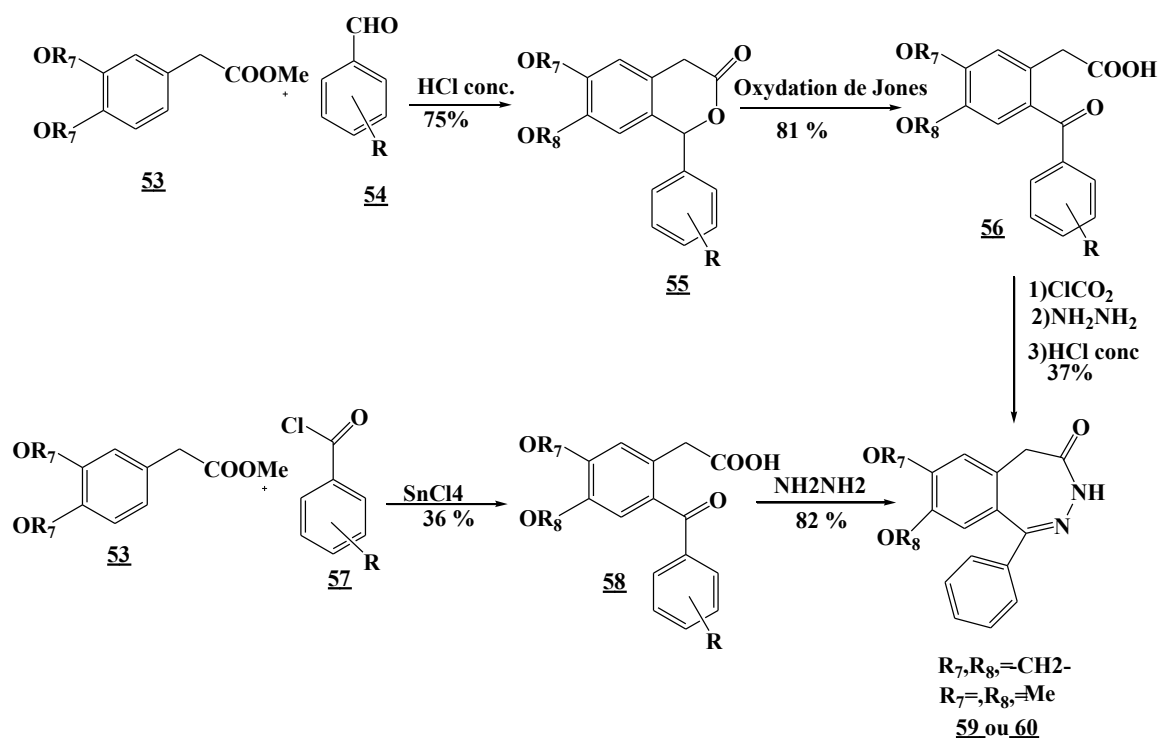


Schéma 26

Ces synthèses présentent plusieurs inconvénients. Elles ne permettent de synthétiser que des 1-aryl-2,3-benzodiazépinones. De plus, en l'absence de ces groupements alkoxy, il devient plus difficile de synthétiser des dérivés 2,3-benzodiazépinones. La réaction de Friedel et Crafts n'est plus applicable et de nouvelles stratégies de synthèse ont dû être développées.

II. Synthèse de la 2-phényl-2,3-benzodiazépin-4-one

Nous avons ensuite cherché à développer une voie de synthèse des 1-aryl-2,3-benzodiazépin-4-ones. C'est ainsi que le chlorure de thionyle a été ajouté à l'acide 2-iodobenzoïque dans le DMF. Le mélange est porté à reflux pendant 4 heures. Après évaporation sous vide, on ajoute le benzène, suivi de l'ajout d' AlCl_3 . Le mélange obtenu est porté à reflux à 70 °C toute une nuit. Après refroidissement environ 10 mn, on ajoute la glace et le mélange est agité pendant 15 mn. On évapore sous vide et dilue la solution avec EtOAc ; ensuite on procède au lavage de la phase organique successivement par extraction avec les solutions de 1N HCl, NaHCO_3 ; alors la saumure est séchée sur Na_2SO_4 et évaporée sous vide pour donner une substance huileuse **62**. Après, on purifie par la chromatographie sur colonne, utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle 20% / heptane 80%.

On ajoute le composé **62** sur le carbonate de césium, l'iodure de cuivre et l'acide picolinique dans le même ordre ; le dioxane anhydre est utilisé comme solvant. On agite le mélange après l'ajout du malonate d'éthyle à 90°C pendant 3 heures. A la fin de la réaction, on dilue la solution obtenue par l'acétate d'éthyle puis lavée avec du chlorure d'ammonium et séchée sur Na_2SO_4 . La solution est filtrée puis évaporée sous vide. Enfin, on procède par une purification du composé **63** obtenu par chromatographie sur colonne.

On dissout le composé **63** dans 2 ml de THF et on ajoute l'hydroxyde de lithium en suivant l'évolution de la réaction par CCM en utilisant comme éluant EtOAc / heptane 30%. Le mélange est dilué avec le NaHCO_3 et de l'eau. Après l'avoir extrait à l'AcOEt (trois fois). Puis la couche aqueuse a acidifié avec HCl concentré à PH = 2. Après extrait par AcOEt trois fois, la couche organique est séchée sur Na_2SO_4 et évaporée sous vide ; on isole le composé **64**.

Une solution de l'hydrate d'hydrazine et du composé **64** est chauffée à reflux dans l'éthanol pendant 3 heures. A la fin de la réaction, on obtient le composé **65**.

Pour synthétiser le composé **62**, nous avons procédé par la réaction de Friedel et Crafts qui consiste en l'acylation de cycle aromatique avec un chlorure d'acyle à l'aide d'un acide de Lewis.

Pour le composé **63**, nous avons procédé par la substitution de l'iode par le malonate de diéthyle. Ensuite, nous avons effectué une synthèse malonique pour obtenir le composé **64**.

Pour obtenir le composé **65**, nous avons fait réagir l'hydrazine sur le composé **64**.

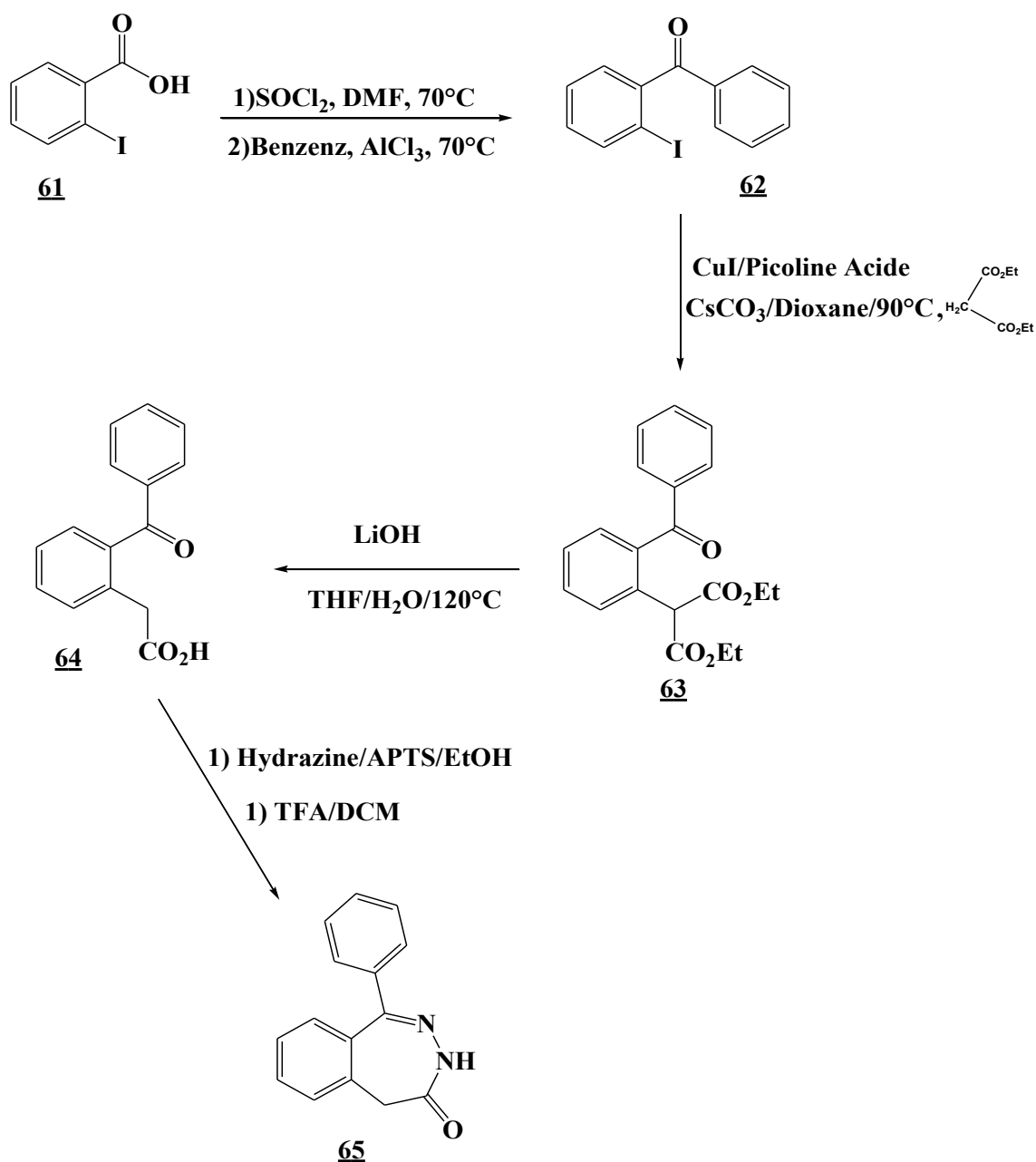


Schéma 27

Le composé **65** a été identifié sur la base des données spectrales RMN ^1H , ^{13}C et la masse :

Spectre RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7.8(m, 2H); 7.61(m, 2H); [7.5-7.4](ddd, 1H,); [7.4-7.3] (m, 4H); 7.31 (dd, 1H); 7.28 (d, 1H); 3.6 (s, 2H).

Spectre RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : 4.5 (CH_2); [127.2-131.7] (CHar); 132.3 (Cq); 136.5 (Cq); 138.3 (Cq); 162.5 (C=N , (Cq)); 171.5 (C=O , (Cq))

Spectre de masse: M^+ ($m/z = 236$).

III. Etude spectrale du composé 65

III.1-Phényl-3*H*-2,3-benzodiazepin-4(5*H*)-one

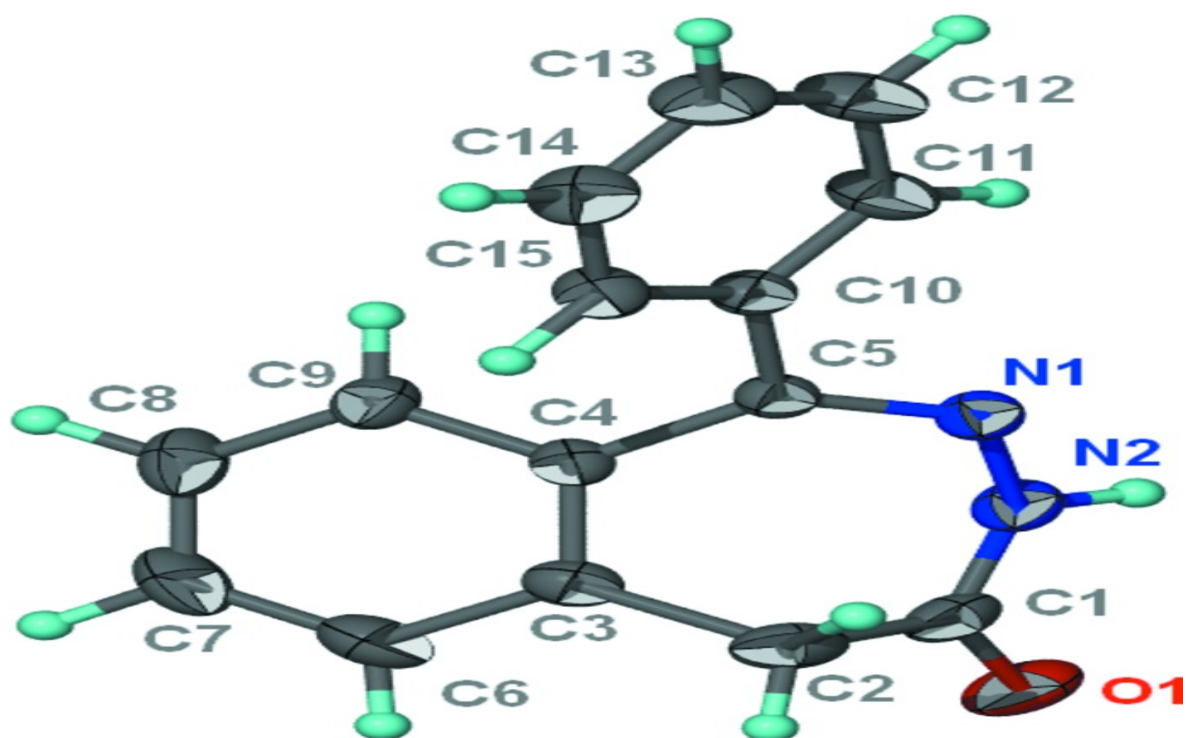


Figure 6. Ortep du composé **65**

Données cristallographiques

Crystal data

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$

$\text{Mr} = 236.27$

Orthorhombic, $\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$

Hall symbol: $\text{P } 2_1 \text{ac } 2_1 \text{ab}$

$F(000) = 496$

$\text{D}_x = 1.297 \text{ Mg m}^{-3}$

Mo $\text{K}\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$

Cell parameters from 4920 reflections

a = 5.4718 (1) Å
b = 8.4020 (1) Å
c = 26.3250 (5) Å
V = 1210.27 (4) Å³
Z = 4

$\theta = 2.9\text{--}32.7^\circ$
 $\mu = 0.08\text{ mm}^{-1}$
T = 293 K
Prism, colorless
 $0.23 \times 0.20 \times 0.17\text{ mm}$

Data collection

Bruker APEX DUO CCD
diffractometer
Radiation source: fine-focus sealed tube
Graphite monochromator
 ω scans
9472 measured reflections
2063 independent reflections

1899 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{\text{int}} = 0.021$
 $\theta_{\text{max}} = 30.0^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.9^\circ$
 $h = -7 \rightarrow 7$
 $k = -10 \rightarrow 11$
 $l = -37 \rightarrow 35$

Conclusion de la partie I

En nous référant aux résultats obtenus, l'*o*-phénylènediamine semble être un réactif de choix dans le domaine de la synthèse de divers hétérocycles tels que les benzodiazepines et les quinoxalines.

Ainsi, lors de ce chapitre, il nous a été possible d'étudier la condensation de l'*o*-phénylènediamine avec le benzoylacétate d'éthyle. Nous en déduisons les remarques :

- Lorsque l'*o*-phénylènediamine porte un groupement donneur d'électrons, seules les 1,5-benzodiazépin-2-ones correspondantes ont été isolées avec de bons rendements.
- L'action des halogénures d'alkyle sur ce dernier nous a permis d'isoler avec de bons rendements les composé N-alkyl-1,5-benzodiazepines et O-alkyl-1,5-benzodiazepines.

Nous avons isolé les composés **27** et **30** résultant de l'action de DMF-DMA sur le méthylène en position 3 du cycle à sept de la benzodiazépine. Et enfin nous avons synthétisé la 1-Phényl-3H-2,3-benzodiazépin-4(5H)-one **65** par une autre méthode de synthèse.

A ce titre, nous allons exploiter d'une part, la réactivité de l'*o*-phénylènediamine pour synthétiser la quinoxaline et d'autre part la réactivité des quinoxalines dans le chapitre suivant.

Partie expérimentale

Généralités

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (RMN ^1H) ont été enregistrés sur des appareils BRUKER AC 200 et 250 opérant respectivement à 200 et 250 MHz. Les déplacements chimiques (δ) en ppm, les constantes de couplage en Hz. Nous utiliserons les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet dédoublé, t : triplet, q : quartet, m : multiplet ou massif (dans ce cas, nous donnerons la valeur du déplacement chimique correspondant au centre du massif).

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du carbone (RMN ^{13}C) ont été réalisés sur des appareils BRUKER AC 200 (50,32 MHz) et AC (62,8MHz).

Les spectres de masse ont été effectués avec un Varian Mat 311A en impact électronique (EI) ou par désorption de champs (DCI, NH_3), équipés d'un système de traitement des données DATA SYSTEM 2040.

Les points de fusion ont été mesurés en tube capillaire sur un appareil METTLER FP 62 ou sur banc de Koffler (à gradient de température). Ils ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil PERKIN ELMER 1600 entre 400 et 4000 cm^{-1} .

Synthèse de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one : 7

Dans un ballon contenant 60 ml de xylène, dissoudre 0,1 mole d'o-phénylène diamine 1 et ajouter la quantité de benzoylacétate d'éthyle correspondante. Munir le ballon d'un séparateur azéotropique contenant du xylène et chauffer pendant une heure. Après refroidissement, filtrer le précipité sous vide et laver avec un peu de xylène.

Rdt: 90%, F: 198-200°C, $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$

Spectre de RMN ^1H (CDCl_3): 3, 41 (s, 2H); 7, 15-7, 95 (m, 9H); 11, 75 (s, NH).
 Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3) : 36,51 (CH_2) ; 121,72-128,13 (Char) ; 134,41 (Car) ; 138,89 (Car) ; 139,11 (Car) ; 144,18 ($\text{C}=\text{N}$) ; 171,19 ($\text{C}=\text{O}$). Spectre de masse $\text{DCI}(\text{NH}_3)$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237. Spectre IR (KBr): $\text{V}_{\text{C}=\text{O}}$ 1670 cm^{-1}

Préparation de N-alkyl-4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-ones 10

0, 01 mole de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one 7 est dissoute dans 60 ml de DMF. 0,02 mole d'agent alkylant, 0,02 mole de carbonate de potassium et une pincée de bromure de tétrabutylammonium sont ajoutés à cette solution. Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures. Après filtration, le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu repris par le dichlorométhane pour précipiter les sels restants. Après une seconde filtration et évaporation du solvant, les produits purs sont obtenus à la suite d'une recristallisation dans l'éthanol.

1-Ethoxycarbonylméthyl-4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one : 10

Rdt : 75%, F : 112-114°C. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$.

Spectre de RMN ^1H (CDCl_3) : 1,23 (t, $\text{J}=7,32$ Hz, 3H) ; 3,12 (d, $\text{J}=12,6$ Hz, 1H) ; 4,23 (m, 2H, 2H) ; 4,62 (d, $\text{J}=12,6$ Hz, 1H) ; 7,26-7,49 (m, 7H) ; 8,1-8,14 (m, 2H). Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3) : 14,11 (CH_3) ; 39,51 (CH_2) ; 50,64 (NCH_2) ; 61,7 (OCH_2) ; 121,85-131,21 (CHar) ; 134,21 (Car) ; 137,42 (Car) ; 141,73 (Car) ; 160,75 ($\text{C}=\text{N}$) ; 166,2 ($\text{C}=\text{O}$) ; 168,88 ($\text{C}=\text{O}$). Spectre de masse $\text{DCI}(\text{NH}_3)$: $[\text{M}+\text{MH}]^+$: 323. Spectre IR (KBr) : $\text{V}_{\text{C}=\text{O}}$: 1.674,8 cm^{-1} ; $\text{V}_{\text{C}=\text{O}}$: 1.718 cm^{-1} ; $\text{V}_{\text{C}=\text{N}}$: 1.590 cm^{-1} .

Préparation de la 1-[-2(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethyl]-4-phenyl-1H-1,5-benzodiazépin-2(3H)-one par alkylation 17

Dans un ballon de 100 ml, on fait réagir 0,0125 moles de la 4-phényl-1,5-

benzodiazépin-2-one avec 2,66 moles de dichlorodiéthylamine dans 40 ml de diméthylformamide en présence de 2,87 moles de carbonate de potassium et quelques milligrammes de bromure de tétrabutylammonium.

Le mélange est porté à reflux dans un bain de sable, sous agitation magnétique et l'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince. Après évaporation de solvant sous pression réduite, le résidu obtenu est chromatographié sur colonne silice (Hexane/Acétate : 4/6).

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 4,14 ppm (1H, dd, $J=0,03$ ppm) 3,01 ppm (1H, dd, $J=0,03$ ppm) 3,83 ppm (1H, m) 3,94 (1H, m) 4,35 (1H, m) 3,75 (1H, m) 7,2 ppm (7H, m) 8,09 ppm (2H, dd).

RMN ^{13}C : 41,68 (CH_2) 43,66 (N- CH_2) 44,05 (N- CH_2) 61,42 (N- CH_2) 68,90 (O- CH_2) 122,67 – 132,79 (CHarom) 136,7 (Cq) 142,10 (Cq) 157,39 (C=N) 160,68 (C=O) 165,35 (C=O)

Préparation de la 1-benzyl-4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one : 28

A une solution de 0,01 mole de benzodiazépine 7 et 0,015 mole de chlorure de benzyle dans 60 ml de toluène, ajouter 10 ml de NaOH à 50% dans l'eau et une pincée de bromure de tétrabutylammonium. Après une nuit d'agitation à température ambiante, décanter la couche organique, laver avec du HCl dilué et sécher au sulfate de sodium. Le produit pur sous forme de solide est obtenu par évaporation du toluène sous vide, suivie d'une recristallisation dans l'éthanol.

Rdt : 86%, F : 128-130°C. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$.

Spectre de RMN ^1H (CDCl_3) : 3,15 (d, $J=11,7$ Hz, 1H) ; 4,22 (d, $J=11,7$ Hz, 1H) ; 5,14 (s, 2H), 7,07-7,55 (m, 12 Hz) ; 8,11-8,17 (m, 2H). Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3) : 39,98 (CH_2) ; 51,25 (N CH_2) ; 108,73 (Car) ; 122,21-131,19(CHar) ; 135,15(Car) ; 137,21 (Car) ; 142,19 (Car) ; 161,15 (C=N) ; 165,9 (C=O). Spectre de masse DCl (NH_3) : $[\text{M}+\text{MH}]^+$: 327. Spectre IR (KBr) : $\text{V}_{\text{C=O}}$: 1.680 cm^{-1} ; $\text{V}_{\text{C=N}}$: 1.578 cm^{-1} .

Synthèse de la 1-benzyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine-2-thione : 29

Dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant ascendant, on introduit 0,1 mole de la 1-benzyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine-2-one 36, et une quantité équivalente de pentasulfure de phosphore dans 30 ml de pyridine. Après douze heures de chauffage à reflux, on évapore le solvant sous pression réduite et on lave le résidu avec 100 ml d'eau bouillante. Le précipité formé est filtré, séché puis purifié par recristallisation dans l'éthanol.

Rdt : 70%, F : 126-128°C (EtOH). $C_{22}H_{18}N_2S$

Spectre de RMN 1H (DMSO- d_6) : 3,42 (1H, d, $J=11,8$ Hz) ; 4,90 (d, 1H, $J=11,8$ Hz) ; 5,52 (d, 1H, $J=15,7$ Hz, N-CH $_2$) ; 5,73 (d, 1H, $J=15,7$ Hz, N-CH $_2$) ; 6,92 – 8,44 (m, 14 Har). Spectre de masse DCl (NH $_3$) : $[M+M]^+$: 343

Action du DMF-DMA sur les dérivés de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one

Une solution de 1,98 mmole de la benzodiazépine dans 4,5 ml de DMF-MDMA est agitée à léger reflux. L'évolution de la réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition complète du substrat de départ. Après refroidissement, on filtre le précipité obtenu et on lave à l'éther.

1-benzyl-3-(diméthylaminométhylène)-4-phényl-1,5-benzodiazépine-2-thione : 30

Rdt : 65%, F : 263-265°C (EtOH). $C_{25}H_{23}N_3S$

Spectre de RMN 1H (DMSO- d_6) : 2,56[6H, s, N(CH $_3$) $_2$] ; 5,12 (1H,d, $J = 15,9$ Hz, N-CH $_2$) ; 6,21 (1H, d, $J=15,9$ Hz, N-CH $_2$) ; 6,98-7,99 (14H, m, Har, =CH). Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : 39,45 (N- $\underline{C}H_3$) ; 42,28 (N- $\underline{C}H_3$) ; 56,80 (N- $\underline{C}H_2$) ; 107,57 ($\underline{C}=CH$) ; 122,92-131,02 (CHar) ; 147,30 (Car) ; 139,82 (Car) ; 138,22 (Car) ; 136,85 (Car) ; 150,42 ($\underline{C}H=C$) ; 167,28 (C=S). Spectre de masse DCl(NH $_3$) : $[M-H]^-$: 397. Spectre IR (KBr) : $V_{C=S}$: 1140 cm^{-1}

Synthèse des 2-[(5-méthyl-isoxazol-3-yl) méthyl] benzimidazoles

On porte à reflux dans 40 ml de méthanol pendant deux heures 0,01 mole de la benzodiazépine 37 avec 0,01 mole du chlorhydrate d'hydroxylamine. Après neutralisation par NaHCO₃, le composé, qui précipite, est essoré et recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

2-[(5-méthyl-isoxazol-3-yl)méthyl]benzimidazole 42

Rdt: 70 % F(°C) : 188 – 190 (acétate d'éthyle)

Spectre de RMN ¹H (DMSO d₆): CH₃: 2,36ppm (s, 3H); CH₂: 4, 26 ppm (s, 2H) H (isoxazolique): 6, 23 (s, 1H) H (benzenique): 7, 00 – 7, 60 ppm (m, 4H)

Spectre IR (KBr): $\nu_{\text{NH}}=3415\text{cm}^{-1}$.

Synthèse des 1-Alkyl-2[(5-méthyl-isoxazol-3-yl) méthyl] benzimidazoles

A 0,005mole du composé 42 et 0,01 mole de l'halogénure d'alkyle dans 60 cm³ de THF, on ajoute 0,01 mole de K₂CO₃ et 0,0005 mole de BTBA. On porte le mélange sous agitation, à reflux pendant 48 heures. Après filtration, le T.H.F est éliminé sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur colonne de gel de silice. (Eluant : hexane).

méthyl-2[(5-méthyl-isoxazol-3-yl) méthyl] benzimidazoles 45

Rdt : 50% F(°C) : 88 – 90 (hexane)

Spectre de RMN ¹H (CDCl₃): CH₃: 2, 36 ppm (s, 3H); CH₃: 3, 66 ppm (s, 3H) CH₂: 4, 66 ppm (s, 2H) H (isoxazolique): 6, 00 ppm (s, 1H) H (benzenique): 7, 00 – 8, 00 ppm (m, 4H)

Ethyl-2[(5-méthyl-isoxazol-3-yl) méthyl] benzimidazoles 50

Rdt : 45% F(°C) : huile

Spectre de RMN ¹H (CDCl₃) : CH₃: 1, 2 ppm (t, 3H); CH₃: 2, 3 ppm (s, 3H) CH₂: 4, 25 ppm (q, 2H) CH₂: 4, 3 ppm (s, 2H) CH (isoxazolique): 5, 9 (s, 1H) CH (benzélique): 7, 1 – 7, 7 ppm (m, 4H).

allyl-2[(5-méthyl-isoxazol-3-yl) méthyl] benzimidazoles 49

Rdt: 60% F(°C) : 72 – 74 (hexane)

Spectre de RMN ¹H (CDCl₃) : CH₃: 2, 4 ppm (s, 3H); CH₂: 4, 25 ppm (s, 2H)
CH₂: 4, 63 – 4, 9 ppm (m, 2H) CH: 5, 00 – 5, 4 ppm (m, 1H) CH₂: 5, 5 – 6, 2
ppm (m, 2H) H (isoxazolique): 6, 00 ppm (s, 1H) H (benzenique): 7, 1 – 8, 00
ppm (m, 4H).

benzyl-2[(5-méthyl-isoxazol-3-yl) méthyl] benzimidazoles 43

Rdt: 65% F(°C) : 111 – 112 (hexane)

Spectre de RMN ¹H (CDCl₃) : CH₃: 2, 3ppm (s, 3H); CH₂: 4, 2 ppm (s, 2H)
CH₂: 5, 3 ppm (s, 2H) CH (isoxazolique): 5, 9 (s, 1H) CH (benzélique): 7, 00 –
7, 7 ppm (m, 9H) Spectre de masse: M⁺ (m/z=303).

Préparation de la phényl-3*H*-2,3-benzodiazepin-4(5*H*)-one 65

Une solution de 0,091mol de l'hydrazine et 0,041mol du composé 64 est chauffé à reflux dans 30.0ml de l'éthanol pendant 3hrs. a la fin de la réaction on obtient un produit solide (composé 65) qui est en suite filtré et purifié.

Rendement : 60 % .

Spectre RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 7. 8(m, 2H); 7, 61(m, 2H); [7. 5-7. 4](ddd, 1H,); [7. 4-7. 3] (m, 4H); 7.31 (dd, 1H); 7. 28 (d, 1H); 3. 6 (s, 2H).

Spectre RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : 4. 5 (CH₂); [127.2-131.7] (CHar); 132. 3 (Cq); 136. 5 (Cq); 138.3 (Cq); 162.5 (C=N, (Cq)); 171.5 (C=O, (Cq))

Spectre de masse: M⁺ (m/z = 236).

Bibliographie

- [1] Heshmatollah Alinezhad, Mahmood Tajbakhsh, Mohammad No 1 1 1,2
rouzi and 3Saeed Baghery. World Applied Sciences Journal 22 (12): 2013,
1711-1717. ISSN 1818-4952 © IDOSI Publications, 2013.
- [2] R. Ellefson, C.M.Woo, A. Miller et J.R.Kehr, J.Med. Chem.(1978),**21**, 952.
- [3] Z.F.Solomko et A.N.Kost, Chem. Heterocyclic compounds (1975), **21**, 123.
- [4] C.A. Archer et L.H.Sternbach, Chem.Rev., (1968), **68**, 747.
- [5] A. Furuhashi, K.Aoki et M.Sungimoto, Bull. Chem. Soc. Jpn., (1979), **52**,
2157.
- [6] E.M. Essassi, Ph. Viallefont et R.Zniber, Bull. Soc. Chim. Fr.,(1986), 797.
- [7] W.Ried et R.Tenber, Ann. Chem., (1978), 41.
- [8] Y.C.Andreichikov, S.G. Pitrimova, S.P.Tendrayakov, V.S.Pisavera et
T.N.Tokmokova, Zh. Org. Khim, (1978), **14**, 169.
- [9] S.P.Korshunov, V.M.Kaazantseva, L.A.Vopilina, V.S.Pisereva et
N.V.Utckhina, ibid,(1973), **9**,1287.
- [10] H.D.Stuchel, Chem. Ber.,(1962), **95**, 2172.
- [11] H.Namhoff, Abstracts, First International Congress of heterocyclee
Chem., (1967)
- [12] E.M.Essassi, M.El Abassi et J.Fifani, Tetrahedron let.(1987),**28**, (1987)
- [13] B. Djerrari, M. El Abassi, E.M.Essassi et J.Fifani, ibid, (1989), **30**, (1989)
- [14] L.H.Sternbach, *Porg. Drug. Res*, (1978), **22**, 258.
- [15] K.Hideg et O.Hiedeg, Hankovsky, *Acta. Chim. Acad. Sci. Hung*, (1973),
75, 135.
- [16] M.Salem et E.M.Essassi, Bull. Soc. Chim. Bel., (1985), **94**, 755.
- [17] M.A.Philips.J.Chem.Soc., (1928), **172**, 2393.
- [18] E.M.Essassi, A. Lamkaddem, R.Zniber. Bull. Soc, Belg., (1991), **100**, 277.

- [19] G. Biagi, I.Giorgi, O. Livi, V.Scartoni, L. Betti, G. Giannaccini, M.L.Trincavelli, Eur. J. Med. Chem.,(2002), **37**, 565.
- [20] M.Makosza, Modern synthetic methods waked anions, phase transfert IUPAC 7 (1976).
- [21] N. H. Ahabchane, E.M.Essassi, J.Soc. Chim. Tunisie, **IV**, 2000, **8**, 753.
- [22] D. Ballo, N. H. Ahabchane, H. Zouihri, E. M. Essassi and S. W. Ng. Acta Cryst. (2010) E66, o2070 [doi:10.1107/S1600536810028278]
- [23] T. G. Joseph, thèse de Doctorat 2002. Faculté des Sciences Rabat ????
- [24] D. Ballo, N. H. Ahabchane, H. Zouihri, E. M. Essassi and S. W. Ng. Acta Cryst. (2010). E66, o1277 [doi:10.1107/S1600536810016004]
- [25] D. Ballo, N. H. Ahabchane, H. Zouihri, E. M. Essassi and S. W. Ng.. Acta Cryst. (2010). E66, o2080.
- [26] M. Di Braccio, G. Roma, G. Grossi, L. Vagiu, M. E. Marongiu., Eur.J. Med. Chem., 2001 36 935-949.
- [27] M. L. Doumbia, thèse de Doctorat 2008. Faculté des Sciences de Rabat
- [28] D. Ballo, R. Bouhfid, H. Zouihri, E. M. Essassi and S. W. Ng . Acta Cryst. (2010). E66, o1019.
- [29] Richer A G and Sternback L H 1968 chem. Rev. 68747.
- [30] Guelguen Aghan-Kilcigil; Meral Tuncbilek; Nurten Altalar et Hakan Geoker, Farmaci, (1999), **54**, 562.
- [31] M.A. Phillips, J. Chen. Soc., (1928), 2393.
- [32] A. Lamkadem, Diplôme de Spécialité de 3ème cycle, Rabat (1987).

- [33] E.M. Essassi, A. Lamkadem et R. Zinber, Bull. Soc. Chim. Belg., (1991), **100**, 227.
- [34] Rossi. Helvetica Chimica Acta (in GERMAN) 43 (4): 1046–1056.
- [35] K. Attar, thèse de Doctorat de l'Université Mohammed V, Rabat (2001).
- [36] A. Krenzberger et M. Egger, Arch. Pharm., (1982), 315, 438.
- [37] Brahim El Azzaoui et al. thèse de Doctorat de l'Université Mohammed V, Rabat (2000).
- [38] Ould Mohammed, Doctorat national à l'Université Mohammed V, Rabat, 2005.
- [39] Gatta F., Piazza D., Del Giudice M. R., Massotti M. Derivatives of 2,3-benzodiazepine. Farmaco, Edizione Scientifica (1985), **40**, 942-955.
- [40] De Sarro A., De Sarro G., Gitto R., Grasso S., Micale N., et al. Synthesis And anticonvulsant activity of new 2,3-benzodiazepines as AMPA receptor antagonists. Farmaco (1999), **54**, 178-187.
- [41] Bevacqua F., Basso A., Gitto R., Bradley M., Chimirri A. Solid-phase Friedel-Crafts acylation on polystyrene resins - Synthesis of antiepileptic 1-aryl-3,5-dihydro-4H-2,3- benzodiazepin-4-ones. Tet. Lett. (2001) **42**, 7683-7685.
- [42] Elger B., Huth A., Neuhaus R., Ottow E., Schneider H., et al. Med. Chem. (2005), **48**, 4618-4627

DEUXIEME PARTIE

Synthèse des quinoxalines et leurs dérivés

INTRODUCTION

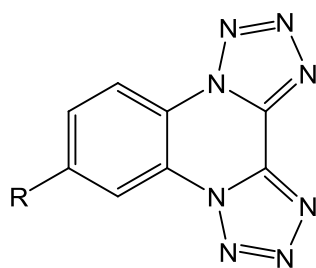
De nos jours, les composés hétérocycliques connaissent une extension de plus en plus importante, aussi bien sur le plan théorique que pratique. La mise en évidence des activités, très variées, de la majorité de ces composés, motive les chercheurs à synthétiser de nouvelles séries de produits hétérocycliques.

L'étude de la quinoxaline et ses dérivés, que nous présenterons ici, s'insère dans le cadre d'un ensemble de travaux réalisés au laboratoire de chimie organique hétérocyclique de la faculté des sciences de Rabat et de Kénitra concernant la synthèse, la réactivité et l'étude biologique.

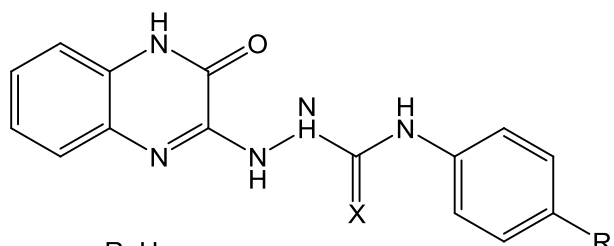
La molécule de base, la quinoxalin-2-one (cycle benzénique accolé à la pyrazine) portant également le nom de 1,4-benzodiazin-2-one, ou encore 1,4-quinazin-2-one et certains de ses dérivés, ont des applications dans des domaines variés comme la biologie^[1-4], la pharmacologie^[5-8], l'agrochimie^[9,10], la photographie^[11] et en technologie comme polymères semi-conducteurs^[12].

A titre d'illustration de quelques quinoxalines ayant des activités biologiques :

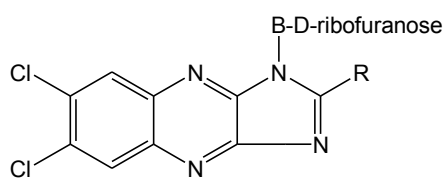
- La bis-tétrazolo quinoxaline **A** est un agent anti-inflammatoire^[13] ;
- Le 2-(3-oxo-2, 4 -tétrahydroquinoxalin-2-yl)-N- phényl hydrazine carbothiamide **B** est un hypoglycémiant^[14] ;
- La quinoxaline **C** est un antiviral^[15] ;
- La quinoxaline **D** est un antifongique^[16] ;
- La pyrazinamide **E** et le carbadox **F** sont des agents antibactériens^[17, 18] ;
- Le N-(quinoxalin-6-yl) heptanamide **G** est un antiparasitaire^[19]



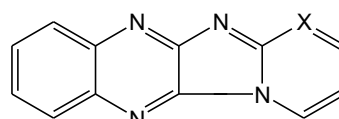
R=H,CH₃
A



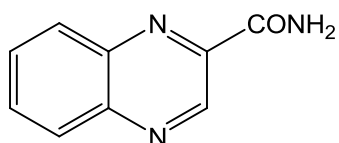
R=H
X=S
B



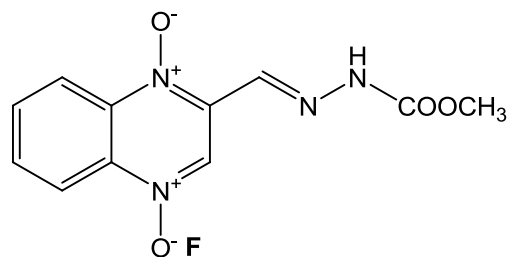
R=H,SCH₂C₆H₅
C



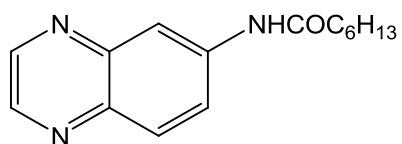
X=CH,N
D



E



F



G

Notre travail a pour objectif d'étudier la réactivité de l'*o*-phénylènediamine et de mettre en évidence l'étude de nouvelles voies de synthèse de nouveaux dérivés de la quinoxalin-2-one, d'établir les structures des systèmes hétérocycliques mis au point, en faisant appel aux méthodes spectroscopiques : l'infrarouge (IR), la résonance magnétique nucléaire (RMN), la spectrométrie de masse (SM) et éventuellement par analyse aux rayons X (DRX). Une analyse structurale au niveau des spectres, ainsi qu'une évaluation de l'activité antifongique sera effectuée sur quelques molécules synthétisées.

La présence de plusieurs centres réactifs dans la quinoxalin-2-one, lui confère une grande réactivité, faisant de cet hétérocycle un excellent précurseur dans la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques susceptibles de présenter des activités biologiques intéressantes.

Les résultats de notre travail seront décrits en deux grands principaux points:

- Le premier point sera consacré à un aperçu bibliographique de la synthèse, la réactivité de la quinoxaline-2-one et des dérivés *N*- alkylés, *O*- alkylés;
- Le deuxième, concernera la préparation de quinoxalines oxazoliniques par réaction d'alkylation; une étude cristallographique et spectroscopique sera effectuée.

Références bibliographiques

- [1]. L. Yan, F.W. Liu, G.F. Dai, H. M. Liu. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.*, **2007**, **17**, 609-612.
- [2]. H. Ho, A. Neyari, M. Leclerc. *Account of chemical Research.*, **2008**, **41**, 168-178.
- [3]. M.L. Metzker, J. Lu, R.A. Gibbs; Electrophoretically uniform fluorescent dyes for automated DNA sequencing; *Science*, **1996**, **2271**, 1420-1422.
- [4]. S. Ferfra. Thèse de Doctorat d'Etat, **2001**, Université Mohammed V-Agdal, Faculté des Sciences de Rabat.
- [5]. V.M. Shivaji, M.N.V. Sastry, C.C. Wang, Y. Ching-Fa; *Tetrahedron Lett.*, **2005**, **46**, 6345.
- [6]. M.M.F. Ismail, Y.A. Ammar, M.K. Ibrahim, H.A.S. Elzahaby, S.S. Mahmoud; *Arzeimittel Forschung/Drung Res.*, **2006**, **55**, 738.
- [7]. X. Hui, J. Desrivot, C. Bories, P.M. Loiseau, X. Frank, R. Hocquemiller, B. Figadere; *Bioorg Med. Chem. Lett.*, **2006**, **16**, 815.
- [8]. Y.P. Auberson, H. Allgeier, S. Bischoff, K. Lingenhoehl, R. Moretti, M. Schmutz; *Bioorg. Med. Chem.Lett.*, **2002**, **12**, 1099-1102.
- [9]. S. Jonathan, M. Hiromitsu, M. Toshisha, M.L. Vincent, F. Hiroyuki; *Chem.Comm.*; **2002**, 862.
- [10]. Dr. Romer, BL. Aldrich, RG. Pews et RW. Walter; *Pesticide-Science.*, **1995**, **43**, 263.
- [11]. P. Wang, Z. Xie, Z. Hong, J. Tang, O. Wong, C. Lee, et al. *Journal of MMateriel Chemistry.*, **2003**, **13**, 1894-1899.
- [12]. Q. He, H. Huang, Q. Sun, H. Lin, J Yang, F. Bai; **2004**, **15**, 43-47.

- [13]. M. Loriga, A. Nuvoletti, G. Pagliarini, G. Fadda et S. Zanetti.; *J. Med. Chem. Eur.*, **1990**, **25**, 527.
- [14]. C.V. Reddy-Sasrty, A.K. Marwah et G.S. Rao; *J. Chem., India.*, **1989**, **28B**, 885.
- [15]. Z. Zhu, S. Salija, J.C. Drach et L.B. Townsend; *J. Chinesse chem. Soc.*, **1998**, **45**, 465.
- [16]. P.V. Tadiwala et D.W. Rangnekar; *J. Chem., India.*, **1986**, **25B**, 1057.
- [17]. N. Sato., "*Comprehensive heterocyclic chemistry*" A.R. Katritzky, Ch.W. Rees et E.F.V. Scwen., eds, pergamon, USA, **1996**, **6**, 233-278.
- [18]. J.P. Dirlam, J.E. Presslitz et J.M. Thorpe., *J. Biochem.*, **1956**, **64**, 455.
- [19]. H. Xu, D. Julie, B. Christiam, M.L. Philippe, F. Xanvier, H. Reynald, et F. Bruno.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, **16**, 815-820.

I. Synthèse de la quinoxalin-2-one

Les principales méthodes de synthèse proposées, peuvent être divisées en deux catégories :

La première met en jeu des réactions de cyclocondensation entre des o-phénylènediamines et des composés aliphatiques électrophiles, dans des conditions conventionnelles, ou en présence de sels métalliques en solution ou sur support solide sous micro-ondes.

Le noyau pyrazine peut être également formé en utilisant des dérivés de l'aniline o-substituée.

Une autre classe de réactions, met en jeu des hétérocycles azotés à différents chaînons susceptibles de subir des réactions d'ouverture ou de réarrangement dans différentes conditions, conduisant à des intermédiaires ouverts qui se cyclisent ultérieurement pour donner les dérivés de la quinoxaline.

I.1 Condensation de l'*o*-phénylènediamine avec les acides α céto-carboxyliques et les cétoesters

Les 1,2-dihydroquinoxalin-2-ones et ses dérivés substitués en position 3 ont été obtenus par la condensation de l'*o*-phénylènediamine **1** avec les acides α -céto-carboxyliques ou avec leurs esters correspondants selon la méthode de Hinsberg et al. ^[1-5] (**Schéma 28**).

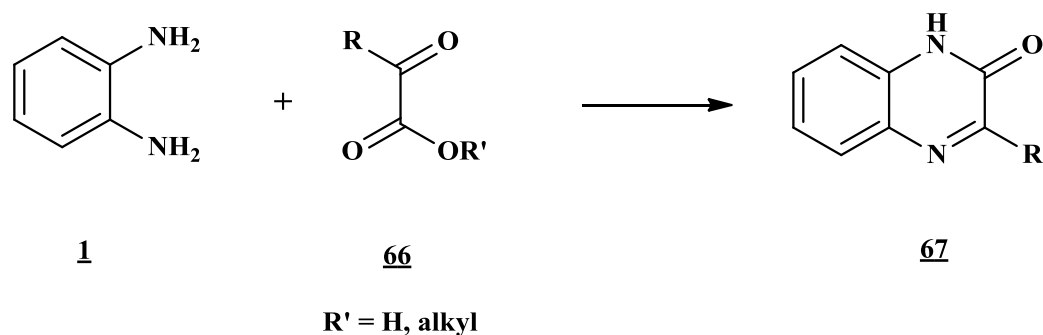


Schéma 28

Il est à noter que lorsque la réaction met en jeu les *o*-phénylènediamines monosubstituées, il est possible d'obtenir un mélange de deux isomères ^[6-13] **69** et **70** (**Schéma 29**).

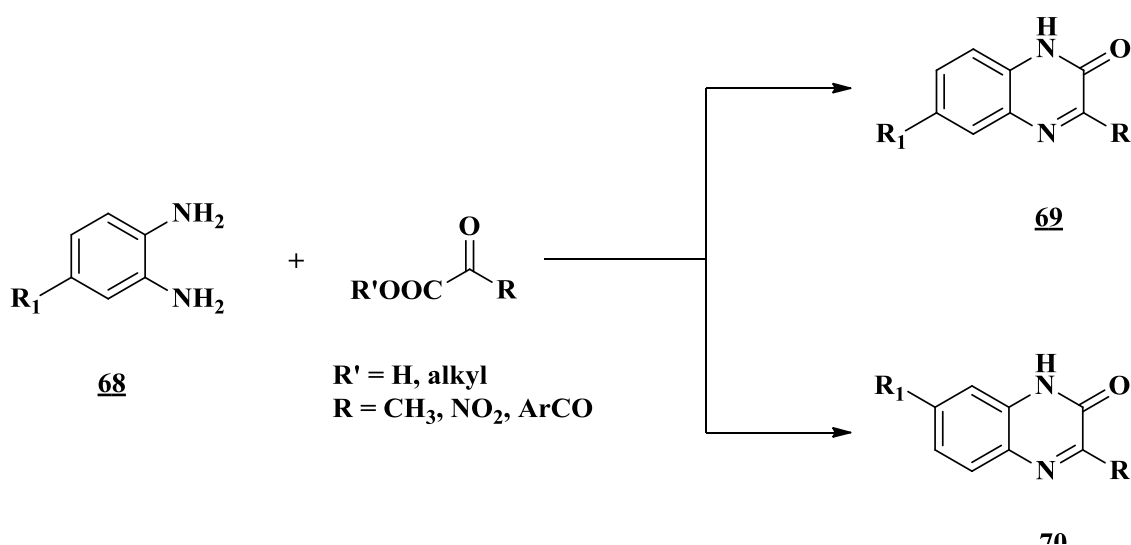


Schéma 29

La condensation de l'*o*-phénylènediamine avec l'acétylène dicarboxylate d'éthyle **71** dans l'éthanol, permet de préparer le composé **72** de structure quinoxaline pouvant se présenter sous deux formes tautomères ^[14] (**Schéma 30**).

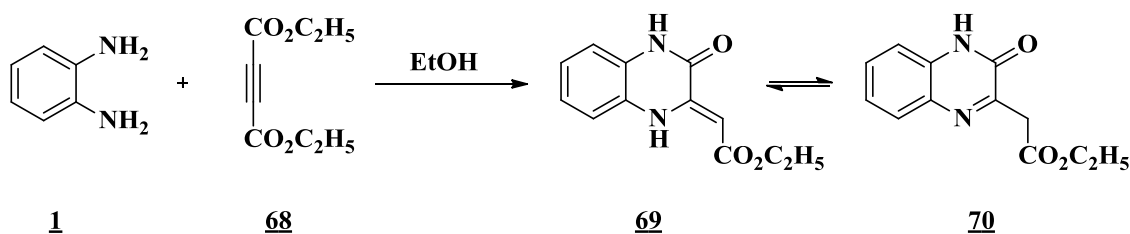


Schéma 30

I.2 A partir de quinoxalines intermédiaires

King et al [15] ont réalisé la synthèse de la quinoxaline **67** en condensant des α -halogénoesters **74** avec l'*o*-phénylènediamine **1** et en effectuant une oxydation à l'aide de l'eau oxygénée (**Schéma 31**).

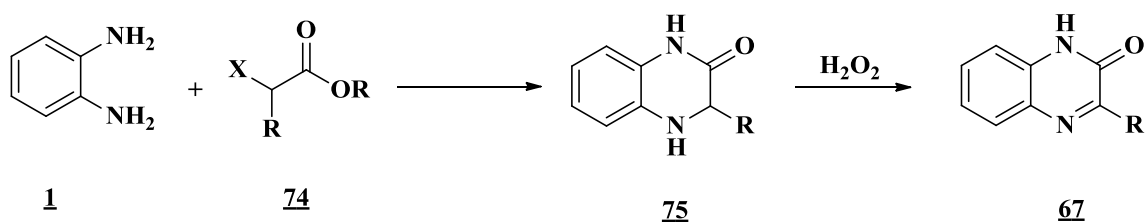


Schéma 31

Plusieurs exemples ont été décrits dans la littérature concernant l'hydrolyse des 2-aminoquinoxalines qui conduit aux quinoxalinones. Ainsi, la 2,3-diaminoquinoxaline est hydrolysée par l'acide chlorhydrique (2.5 M) à 100°C, pendant 5 minutes pour donner la 3-aminoquinoxalin-2-one ^[16]. De

même le traitement de la 2-amino-3-phénylquinoxaline par l'acide nitrique, donne la 3-phénylquinoxalin-2-one avec un excellent rendement ^[17].

En portant l'oxime quinoxalinyglyoxale au reflux de la diméthylaniline, il a été possible de préparer la quinoxalinone **67** provenant d'un intermédiaire spiro **77** ^[18] (Schéma 32).

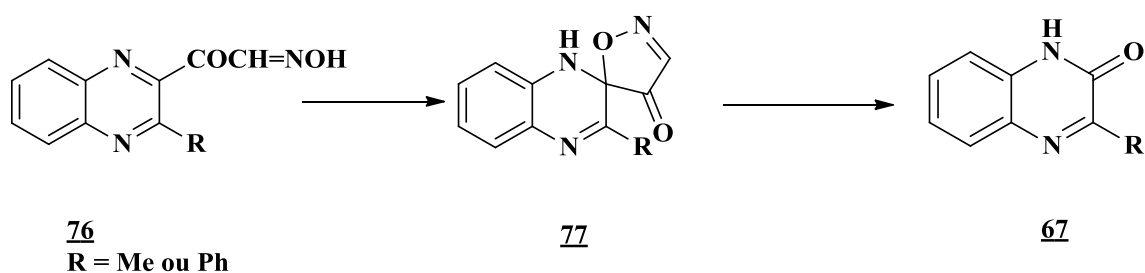


Schéma 32

I.3. A partir des dérivés de l'aniline

La 2-bromo-N-tert-butyl-6-(2-chloroacétamido) aniline **78** conduit, au reflux de l'acétonitrile, pendant 24 heures, à la 5-bromo-4-tertbutyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinoxalinone **79** avec un rendement de 79% ^[19] (Schéma 33).

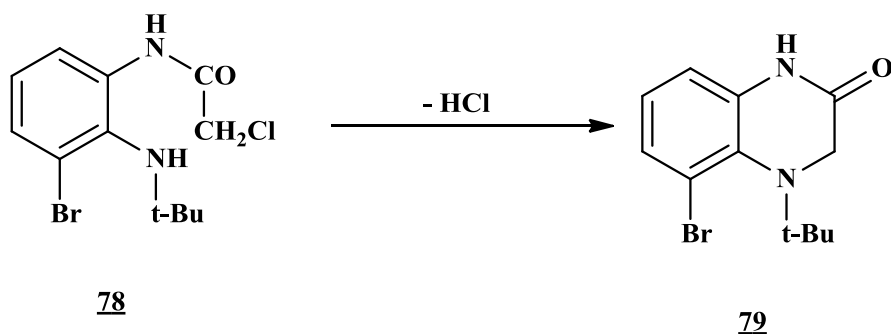


Schéma 33

Ultérieurement, le rendement de la réaction a été amélioré à 97% en faisant subir à la N, N-dibenzyl-2-(éthoxycarbonylméthyl) amino-4-

(trifluorométhyl) aniline **80** une réduction sous une pression de 3 atmosphères, qui induit une cyclisation spontanée, donnant la 6-trifluorométhyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinoxalinone **81** ^[20] (Schéma 34).

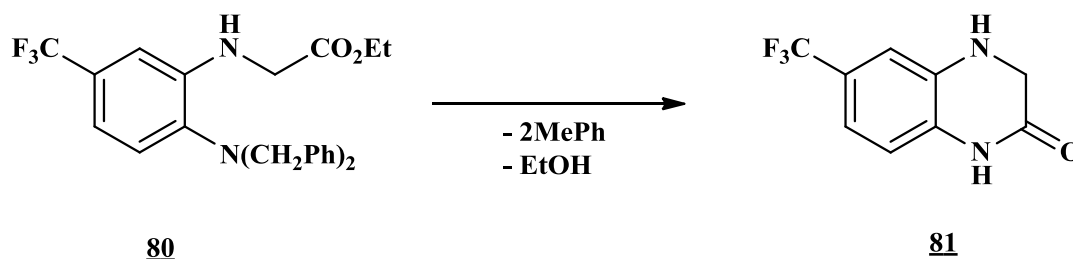


Schéma 34

I.4 A partir de systèmes hétérocycliques

I.4.1 Par extension de cycle

I.4.1.1 A partir de l'indolinone

La 3-méthylquinoxalinone **82** peut être également préparée par une extension de cycle ^[21]. Ainsi la 3-azido-3-méthyl-2-indolinone **83** est transformée en quinoxalinone au reflux du xylène (Schéma 35).

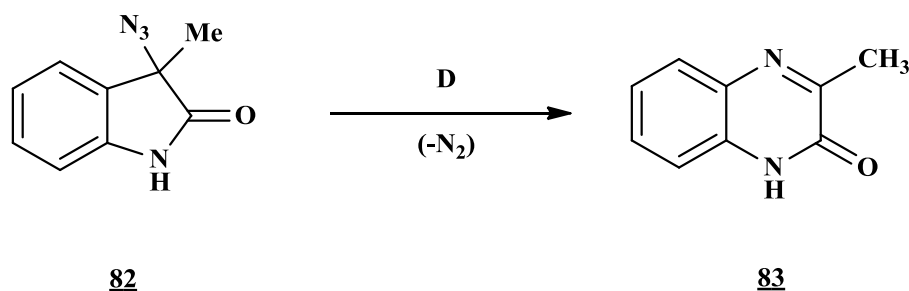


Schéma 35

I.4.1.2 A partir de la diazétidone

La quinoxaline **85** est obtenue avec un rendement de 34% en chauffant la diazétidone **84** au reflux du méthanol ^[22-23] (**Schéma 36**).

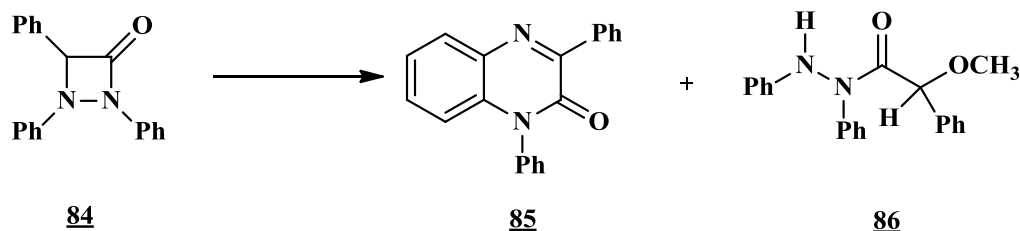


Schéma 36

I.4.1.3 A partir de la 4-arylidène-2-méthyl-1,3-oxazolidin-5-one

Jellal et al ^[24] ont réalisé la condensation, dans le n-butanol à reflux, de l'o-phénylènediamine **1** sur l'arylidène-2-méthyl-1,3-oxazolidin-5-one **87**, permettant d'accéder à la 3-arylméthylquinoxalin-2(1*H*)-one **88** (**Schéma 37**).

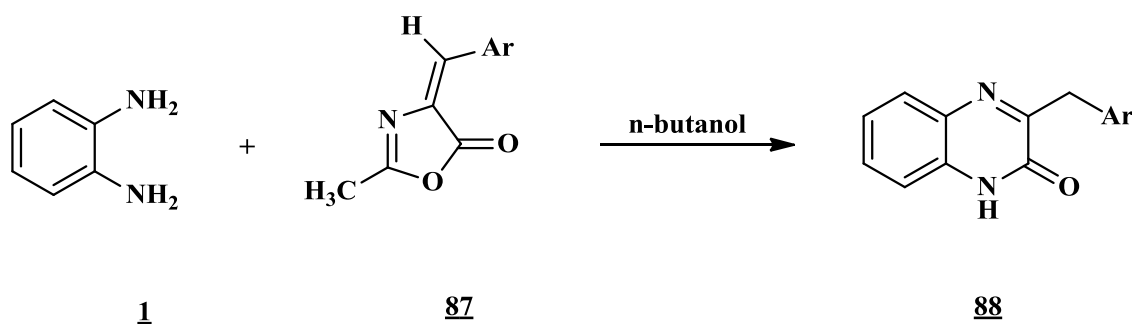


Schéma 37

I.4.1.4 A partir de l'acide déhydroascorbique

De même, la condensation de l'acide déhydroascorbique **89** avec l'o-phénylènediamine **1**, conduit au composé **90** qui se transforme en pyrazolylquinoxalinone **88**, en présence des arylhydrazines ^[25] (**Schéma 38**).

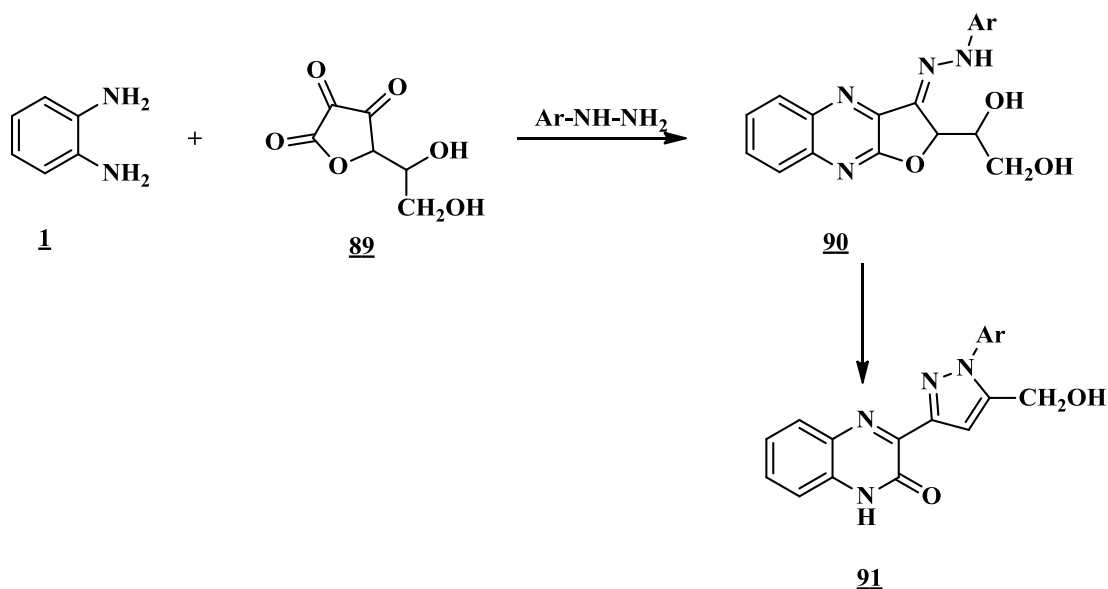
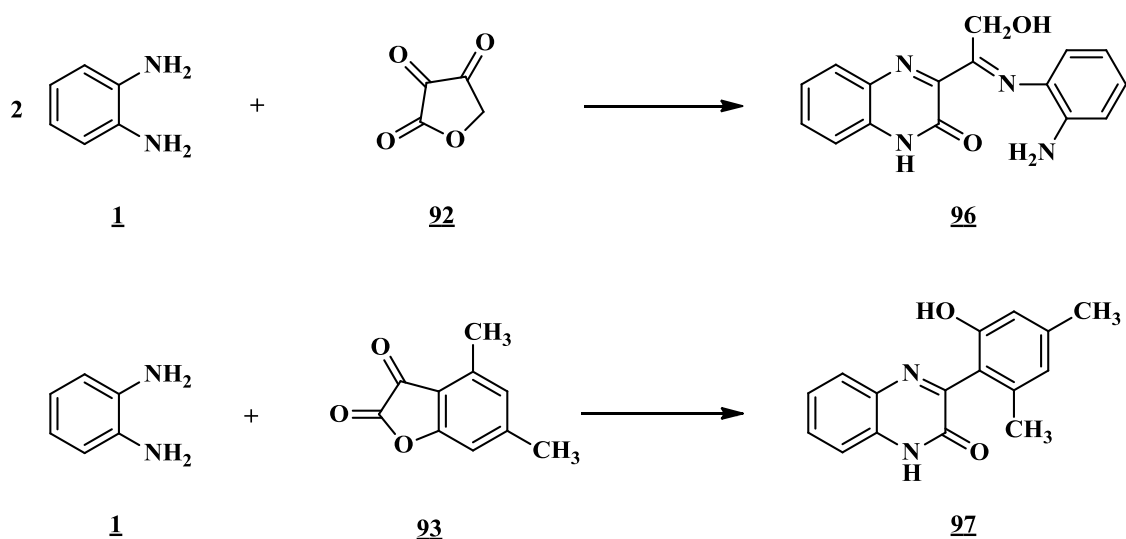


Schéma 38

I.4.1.5 A partir de composés à cinq chaînons dicarboxylés

D'une manière similaire les auteurs ^[26-28] ont obtenu les quinoxalines **96-99** en condensant l'*o*-phénylènediamine avec les composés hétérocycliques dicarboxylés **92-95** (Schéma 39).



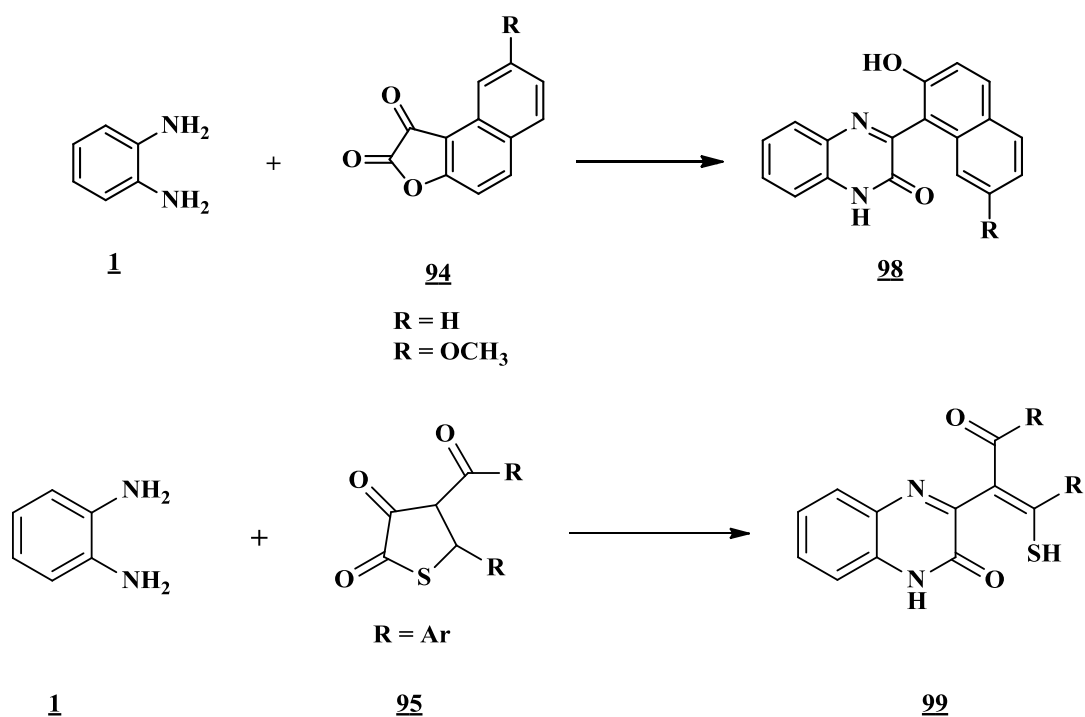


Schéma 39

I.4.1.6 A partir d'hétérocycles azotés polycarboxylés

D'autres composés renfermant des fonctions lactames **100** et **101** ont été également utilisés, comme agents de cyclisation, pour la préparation des quinoxalines ^[29-32] **102** et **103** (Schéma 40).

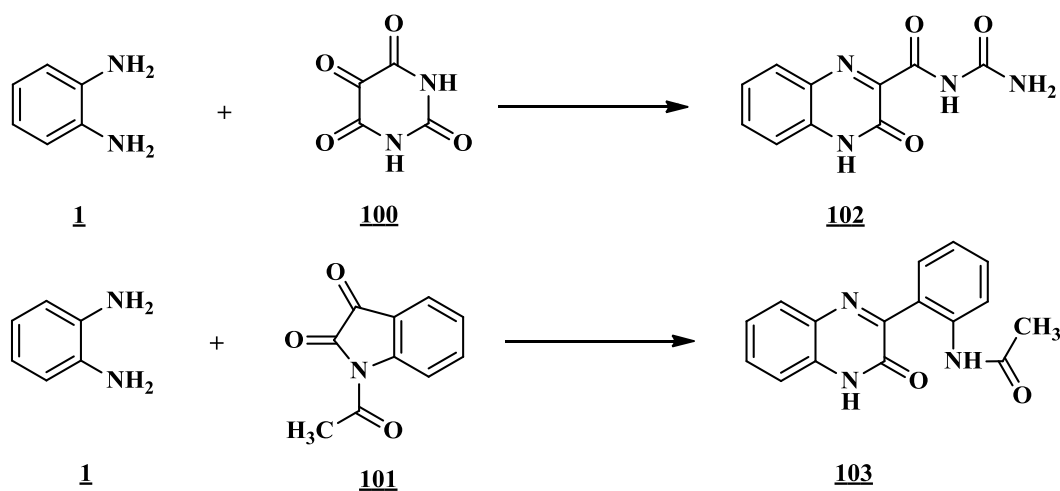


Schéma 40

I.4.2 Par rétrécissement de cycle

I.4.2.1. A partir de la 1,5-benzodiazépin-2-one

Ahabchane et al ^[33] ont pu préparer la quinoxaline **106** à partir de la benzodiazépine-2-thione **104** en deux étapes. D'abord ils ont procédé à une ouverture du cycle à sept éléments, en faisant réagir l'hydrazine sur la benzodiazépine-2-thione, obtenue par sulfuration de la 1,5-benzodiazépin-2-one. L'o-aminophénylaminopyrazole **105**, ainsi obtenu, subit ultérieurement une condensation avec l'acétylène dicarboxylate d'éthyle, pour conduire, à côté de la benzimidazoline **108**, à un nouveau dérivé de la quinoxaline qui se présente sous deux formes tautomères (Schéma 41).

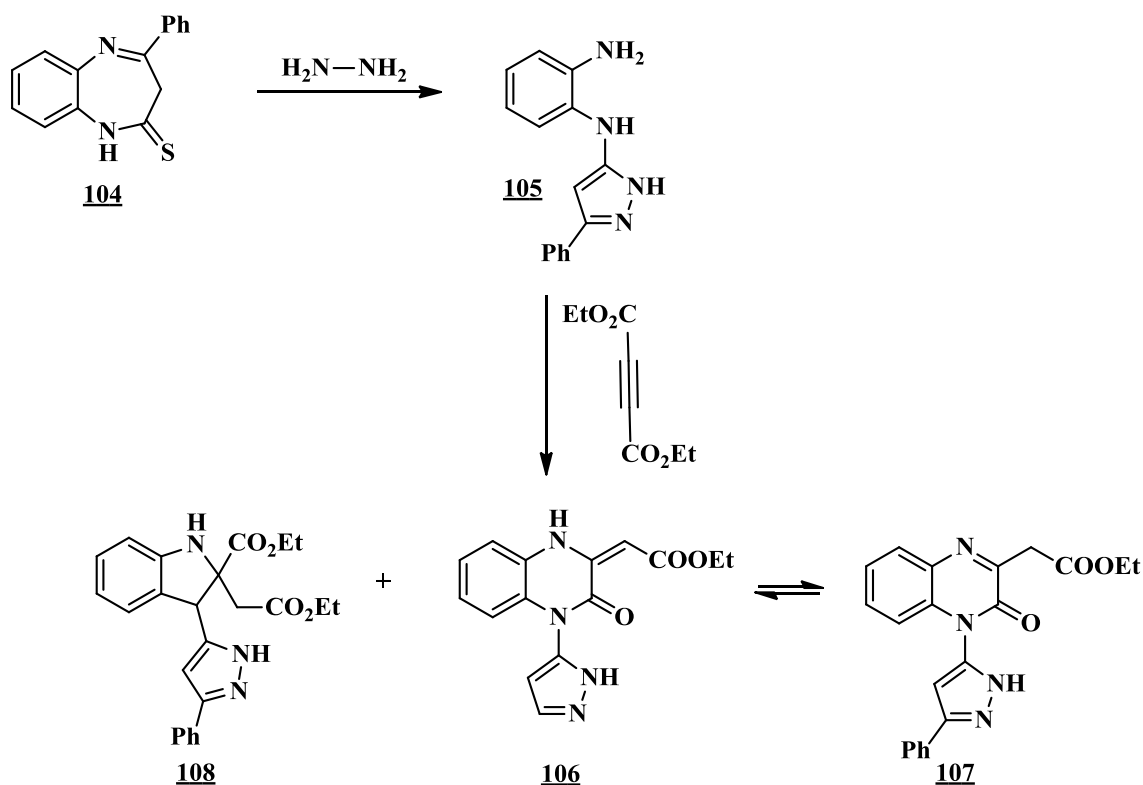


Schéma 41

I.4.2.2. A partir de la N-oxyde de la 1,4-benzodiazépin-2-one

L'irradiation de la 1,4-benzodiazépine **109**, donne la quinoxaline **110** dans le cas où (X = Cl). Par contre dans le cas où (X = SMe), on note également la formation de l'oxadiazocine **111** ^[34] (Schéma 42).

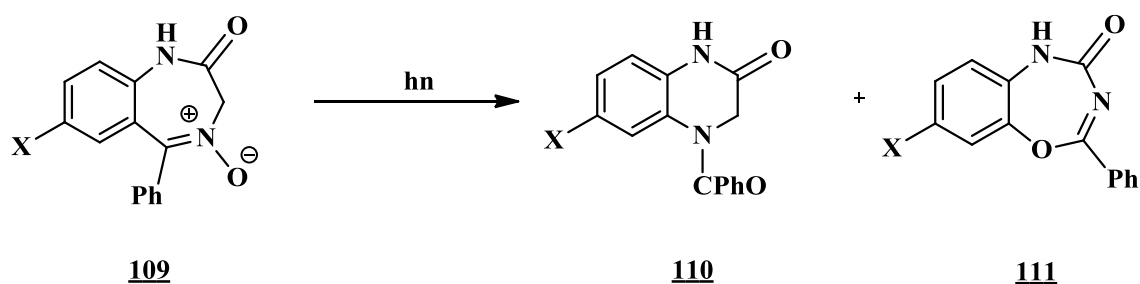


Schéma 42

II. Réactivité de la 1,2-dihydroquinoxalin-2-one

II.1. Alkylation

La réaction d'alkylation de la quinoxalin-2-one donne un mélange de dérivés *O*-alkylés et *N*-alkylés. Ainsi la méthylation de la quinoxaline par le diazométhane ^[34-36] permet d'engendrer l'alkylation de deux centres de la fonction lactame (Schéma 43).

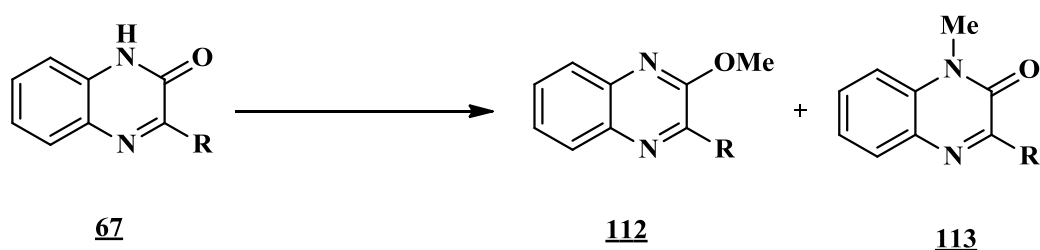


Schéma43

Cette réaction a été généralisée à d'autres agents alkylants, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, conduisant aux composés *N* et *O*-alkylés.

Les structures des produits alkylés ont été déterminées à partir des données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C et masse) et confirmées par la diffraction des rayons X (Fig 7).^[37]

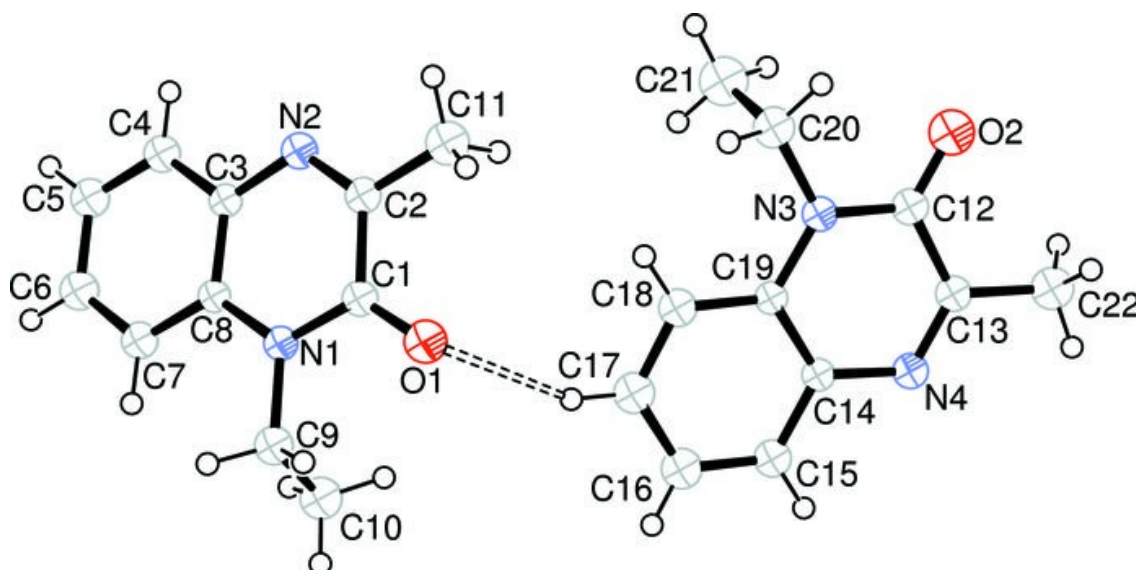


Figure 7

Les réactions d'alkylation ont été exploitées pour préparer des quinoxalines différemment fonctionnalisées en positions 1 et 2.

Ainsi Ali et al^[38], ont adopté un protocole qui consiste à utiliser du bromure d'allyle comme agent d'alkylation et d'hydrure de sodium dans le diméthylformamide à 100°C. La dihydroxylation des dérivés *O* et *N*-allylés **118** et **119**, a été réalisée avec l'AD-mix β dans un mélange t-butanol-eau (Schéma 44).

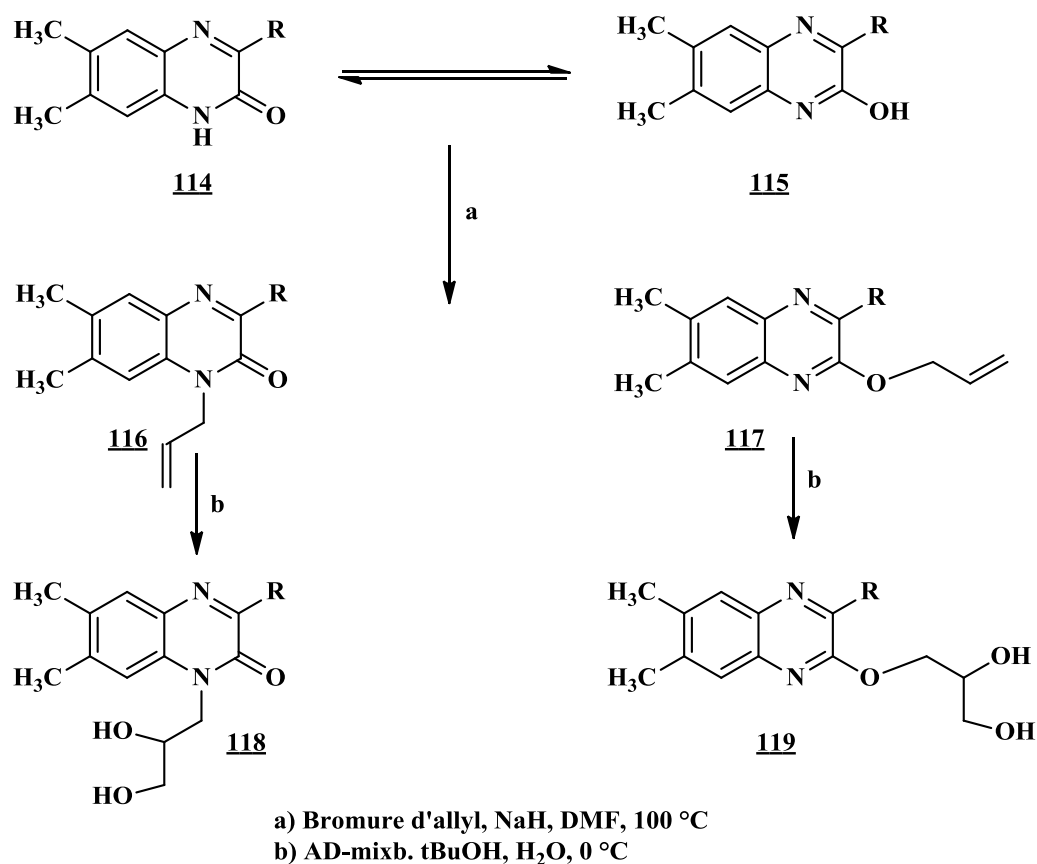
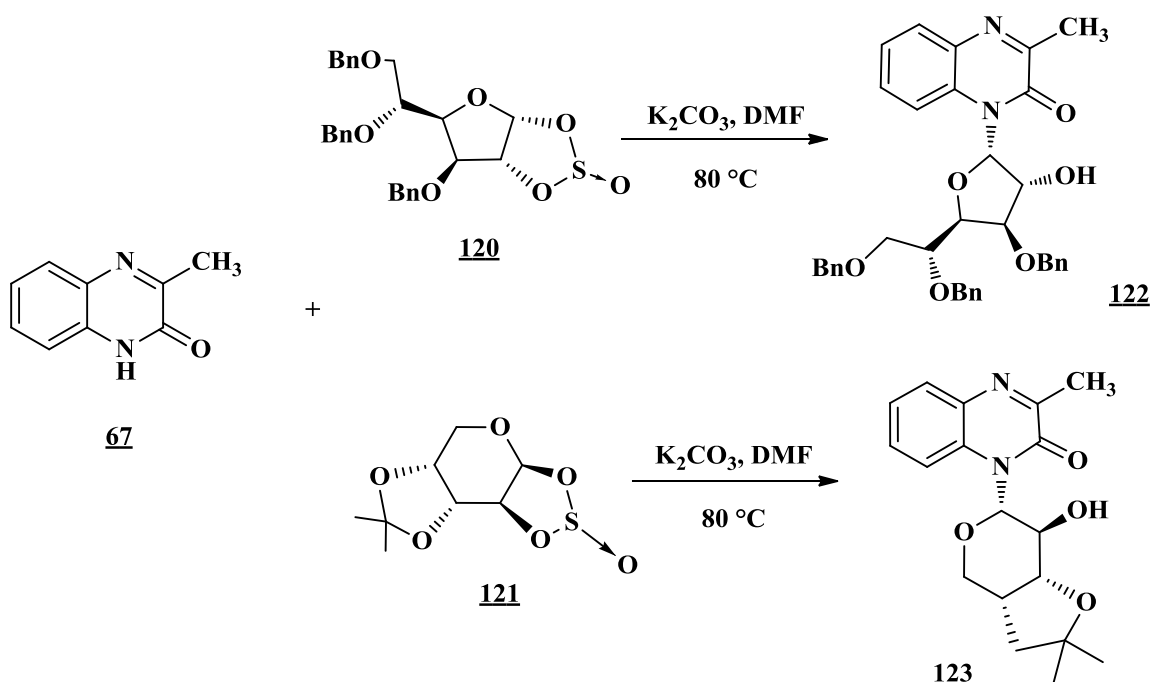
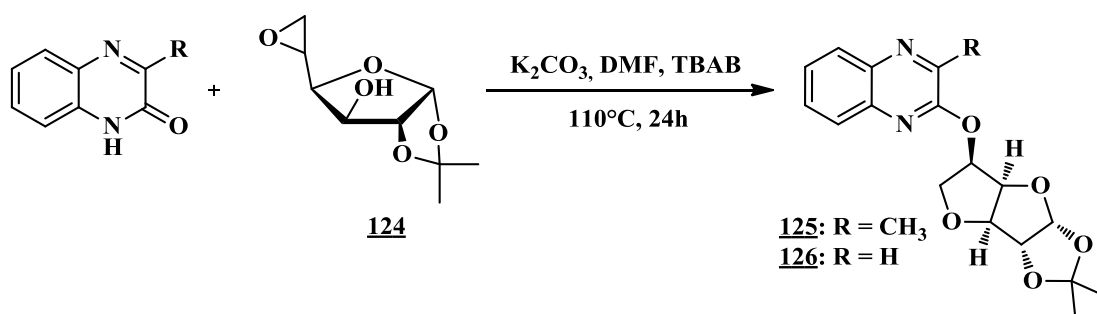


Schéma 44

Benksim et al.^[39] ont mis au point une méthode de synthèse efficace permettant d'obtenir des analogues de nucléosides **122** et **123**, à partir de la quinoxalinone en faisant réagir les dérivés 1,2-O-sulfonyles de structure gluco-**120** et arabino- **121** avec la 3-méthylquinoxalin-2(1H)-one **67** en présence d'une base faible K₂CO₃ dans le DMF à 80 °C (Schéma 45).

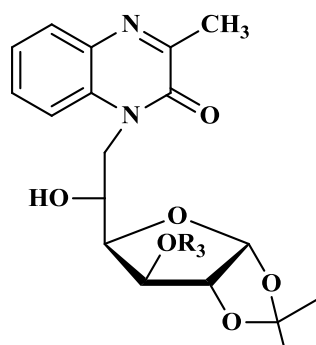


La condensation des quinoxalines **64** avec le 5,6-anhydro-1,2-O-isopropylidène- α -glucofuranose **124**, conduit aux O-glucosylquinoxalines **125-126**, selon une réaction mettant en jeu le réarrangement du 5,6-anhydro-1,2-O-isopropylidène- α -glucofuranose en 3,6-anhydrocorrespondant, qui réagit préférentiellement avec l'atome d'oxygène de la fonction lactame de la quinoxaline^[40] (**Schéma 46**).



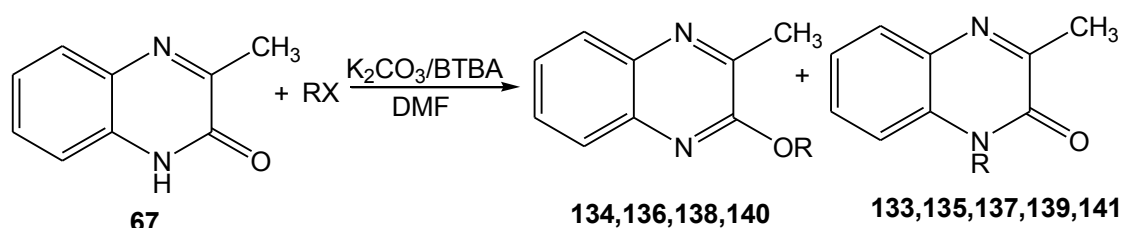
Il est à noter, que lorsque le groupe hydroxyle du 5,6-anhydro-1,2-O-isopropylidène- α -glucofuranose, est protégé par un groupe alkyle, la même

réaction permet d'isoler le composé de N-alkylation à côté du composé d'O-alkylation.



- 127: $R_3 = \text{CH}_3$ $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$
128: $R_3 = \text{C}_3\text{H}_5$ $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$
129: $R_3 = \text{C}_4\text{H}_9$ $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$
130: $R_3 = \text{C}_8\text{H}_{17}$ $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$
131: $R_3 = \text{C}_{10}\text{H}_{21}$ $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$
132: $R_3 = \text{C}_{12}\text{H}_{25}$ $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6$

Caleb et *al* [41] ont procédé à l'alkylation de la 3-méthylquinoxalin-2-one par différents agents alkylants dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide dans le diméthylformamide en présence de carbonate de potassium comme base et du bromure de n-butylammonium comme catalyseur. Dans tous les cas la réaction conduit aux N-alkylquinoxalines 133, 135, 137, 139, 141 et O-alkylquinoxaline 134, 136, 138, 140. (Schéma 47)



$\text{RX} = \text{Cl-CH}_2\text{-Ph}$

133, 134 : $\text{R} = \text{-CH}_2\text{-Ph}$

$\text{Br-C}_3\text{H}_3$

135, 136 : $\text{R} = \text{-C}_3\text{H}_3$

$\text{Br-C}_3\text{H}_5$

137, 138 : $\text{R} = \text{-C}_3\text{H}_5$

$\text{Br-C}_2\text{H}_5$

139, 140 : $\text{R} = \text{-C}_2\text{H}_5$

I-CH_3

141 : $\text{R} = \text{-CH}_3$

Schéma 47

Références bibliographiques

- [1]. Hinsberg O., Liebigs Ann. Chem., **1887**, **237**, 1228.
- [2]. Hinsberg O., Liebigs Ann. Chem., **1887**, **237**, 327.
- [3]. Hinsberg O., Liebigs Ann. Chem., **1896**, **292**, 245.
- [4]. Andrejčikov Ju. S., Saraeva R. F., Fridman A. L., Khim. Geter. Soed.,
1973, 259.
- [5]. Wolf F. J., Beutel R. H., Stevens J. R., J. Am. Chem. Soc., **1948**, **70**,
2572.
- [6]. Kurasawa Y., Satoh J., Ogura M., Okamoto Y., Takada A., Heterocycles,
1984, **22**, 1531.
- [7]. Platt B. C., J. Chem. Soc., **1948**, 1310.
- [8]. Otomasu H., Yoshida K., Chem. Pharm. Bull., **1960**, **5**, 475.
- [9]. Wolf F. J., Pfister K., Beutel R. H., Wilson R. M., Robinson C. A.,
Stevens J. R., J. Am. Chem. Soc., **1949**, **71**, 6.
- [10]. Horner L., Schwenk U., Liebigs Ann. Chem., **1953**, **579**, 212.
- [11]. Abasolo M. I., Gaozza C. H., Fernández B. M., J. Heterocycl. Chem.,
1987, **24**, 1771.
- [12]. Hockenhull D. J. D., Floodgate G. D., Biochem. J., **1952**, **52**, 38.
- [13]. Ali M. M., Ismail M. M. F., El-Gaby M. S. A., Zahran M. A., Ammar Y.
A., Molecules, **2000**, **5**, 864.
- [14]. Iwanami Y., J. Chem. Soc. Japen, **1961**, **82**, 788.

- [15]. King F. E., Clark-Lewis J. W., J. Chem. Soc., **1951**, 3379.
- [16]. Schipper E., Day A. R., J. Am. Chem. Soc., **1951**, 73, 5672.
- [17]. Krönke F., Leister H., Chem. Ber., **1958**, 91, 1479.
- [18]. Titov V. V., Kozhokina L. P., Tetrahedron Lett., **1973**, 1105.
- [19]. Mickelson J. W., Jacobsen E. J., Carter D. B., Im H. K., Im W. B., Schreur P. J. K. D., Sethy V. H., Tang A. H., McGee J. E., Petke J. D., J. Med. Chem., **1996**, 39, 4654.
- [20]. Jacobsen E. J., Stelzer L. S., TenBrink R. E., Belonga K. L., Carter D. B., Im H. K., Im W. B., Sethy V. H., Tang A. H., VonVoigtlander P. F., Petke J. D., Zhong W.-Z, Mickelson J. W., J. Med. Chem., **1999**, 42, 1123.
- [21]. Tamura Y., Chun M. W., Nishida H., Kwon S., Ikeda M., Chem. Pharm. Bull., **1978**, 26, 2866.
- [22]. Fischer W., Fahr E., Angew. Chem. Int. Ed., **1967**, 6, 630.
- [23]. Morrow D. F., Regan L. A., J. Org. Chem., **1971**, 36, 27.
- [24]. Jellal M., Ramli Y., Moussaif A., Kandri Rodi Y., Fifani J., Essassi E.M., Pierrot M., J. Soc. Chim. Tun., **2005**, 7, 19.
- [25]. Gris J., Glisoni R., Fabian L., Fernandez B., Albertina G., Tetrahedron Letters, **2008**, 49, 1053.
- [26]. Ohle H., Gross W., Ber. Deutch.Chem.Ges., **1935**, 68, 2262
- [27]. Fries K., Barten K., Liebigs Ann.Chem., **1925**, 442, 257
- [28]. Terpetschnig E., Ott W., Kollene G., Peters E.M., Monatsh.Chem., **1988**, 119, 367.

- [29]. Barlaw R., Ing H., Lewis I., J. Chem. Soc., **1951**, 3242
- [30]. King F.B., Clark-Lewis J.W., J. Chem. Soc., **1951**, 3379
- [31]. Schunk E., Marchelewski L., Ber. Deutch. Chem. Ges., **1895**, **28**, 2525.
- [32]. Schunk E., Marchelewski L., Ber. Deutch. Chem. Ges., **1896**, **29**, 194.
- [33]. Ferfra S., Ahabchane N. H., Garrigues B., Essassi E. M., C. R. Acad. Sci. Paris, Chimie, **2001**, **4**, 905.
- [34]. Ning R. Y., Field G. F., Sternbach L. H., J. Heterocycl. Chem., **1970**, **7**, 475.
- [35]. Jones R. G., Kornfeld E. C., McLaughlin K. C., J. Am. Chem. Soc., **1950**, **72**, 3539.
- [36]. Leese C. L., Rydon H. N., J. Chem. Soc., **1955**, 303.
- [37]. Benzeid H., Vendier L., Ramli Y., Garrigues B., Essassi, E. M., Acta Cryst. **2008**, E64, o2234.
- [38]. Ali I. A. I., Fathalla W., Heteroatom. Chem., **2006**, **17**, 280.
- [39]. Benksim A., Thèse doctorat Amiens, France **2006**.
- [40]. Jarmoumi C., Lakhrissi B., Mondieig D., Négrier P., Léger J. M., Massip S., Lazar Z.,
- [41]. Caleb, thèse de Doctorat 2011. Faculté des Sciences de Rabat

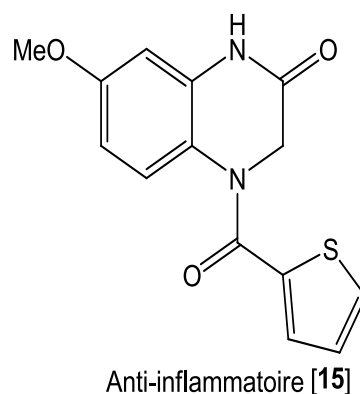
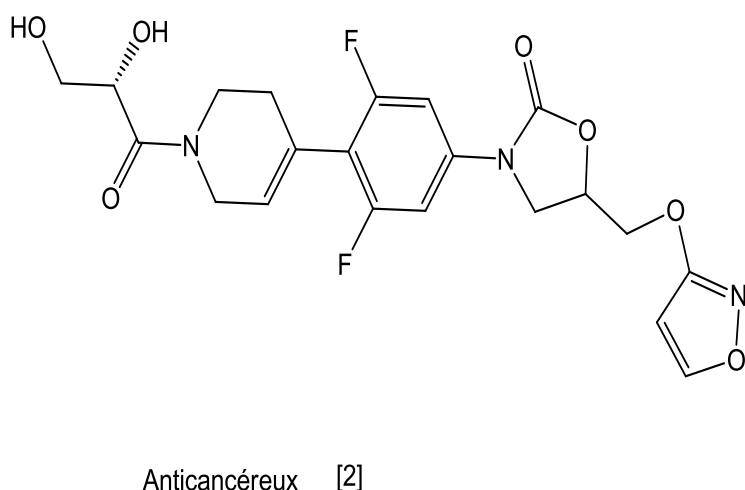
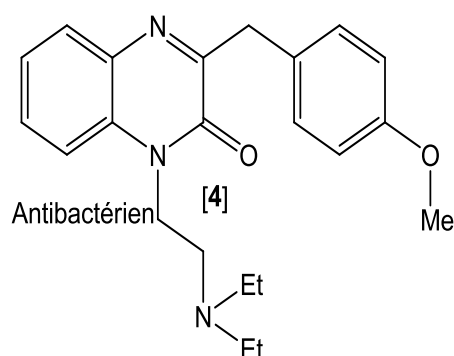
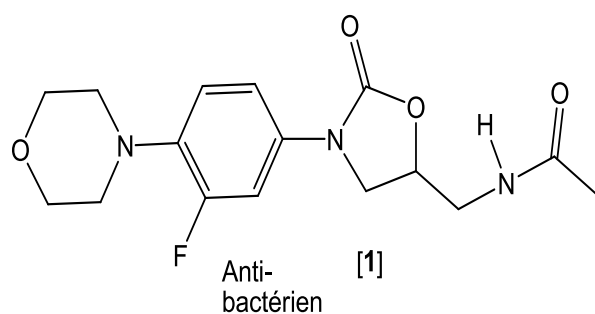
III. Synthèse et étude Spectrale des oxazolidinyléthylquinoxalines

Introduction

De nombreux travaux parus dans des revues scientifiques, montrent que la plupart des quinoxalines et des oxazolidines, ont fait l'objet d'études approfondies pour la mise au point de nouvelles molécules à activités biologiques en tant qu'antibactériens ^[1-4], anti-viraux ^[5-8], anti-tumoraux ^[9-12] ou anti- inflammatoires ^[13-16].

Il existe, en outre, dans la littérature plusieurs méthodes pour procéder à leur préparation. Nous décrirons dans ce chapitre une nouvelle méthode pouvant aboutir à la synthèse des oxazolidines par alkylation des quinoxalines.

Exemples de médicaments :



III. 1 Etude bibliographique

Nous présentons ci-dessous quelques études bibliographiques portant sur la synthèse des oxazolidinones avant de décrire la méthode de synthèse que nous avons mise au point.

Les oxazolidinones **144** ont été synthétisées par Evans ^[17] en réalisant la condensation de la 1-alkyl éthanolamine **142** et du carbonate de diéthyle **143** en présence du méthylate de sodium comme base. La réaction est chauffée avec agitation pendant 16 heures et elle n'est pas totale (**Schéma 48**).

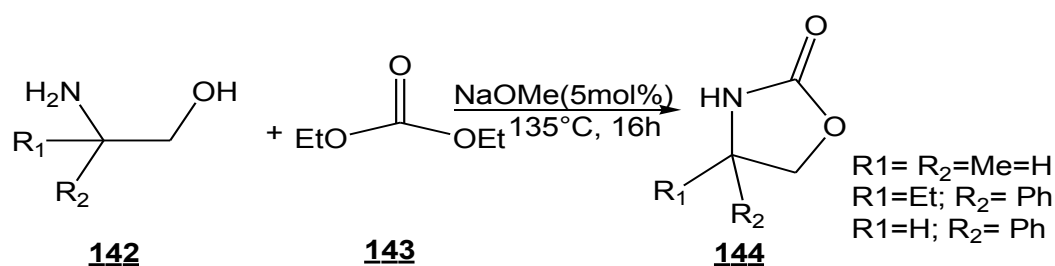


Schéma 48

D'autres auteurs ^[18] ont obtenu une réaction totale en remplaçant la base par le carbonate de potassium (**Schéma 49**).

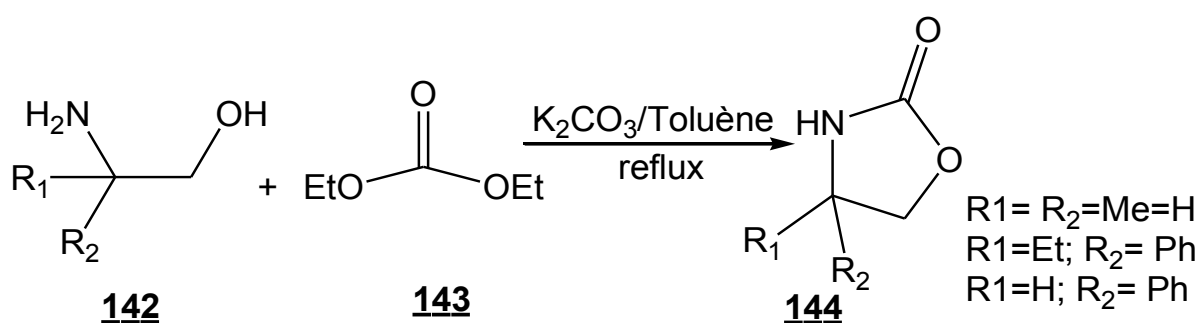


Schéma 49

D'autre part, une cycloaddition des azidines **145** avec les isocyanates **146** catalysée par une pile nickel a été réalisée sans problème pour donner des dérivés imino-oxazolidine **147** avec un bon rendement. Un temps de réaction prolongée a permis l'isomérisation des imino-oxazolidines pour donner les dérivés imidazolinones **148** correspondants^[19] (Schéma 50).

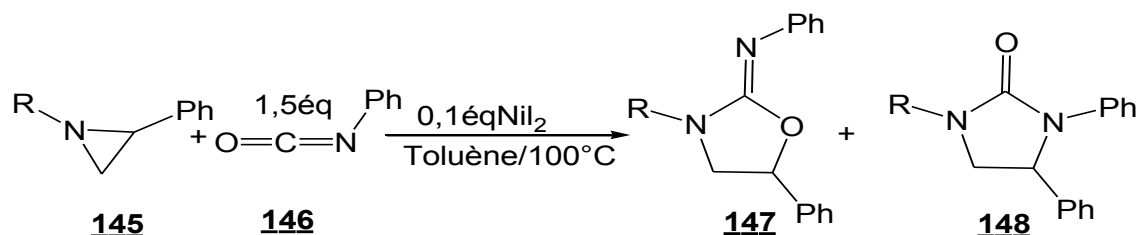


Schéma 50

De même, Alouane et al.^[20] ont réalisé la préparation des oxazolidinones **150** en mettant le produit **149** en présence de la triéthylamine dans le tétrahydrofurane (Schéma 53).

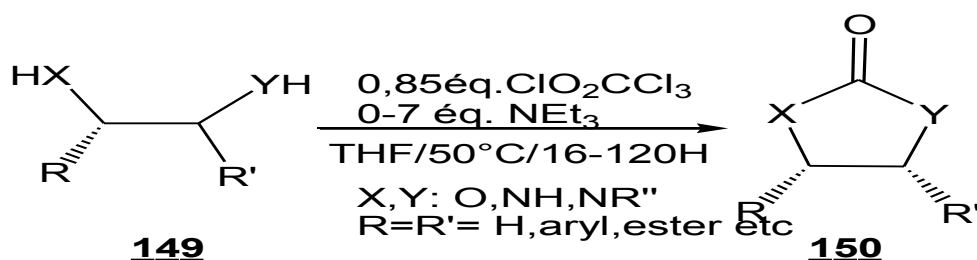


Schéma 51

Robles et al.^[21] sont parvenus à convertir diverses alkylamines N-Boc **151** en alkyldènes **152** correspondants (2-oxazolidinones ou 2-oxazinones) dans des conditions très douces en présence d'un complexe cationique AU (1) avec un bon rendement (Schéma 52).

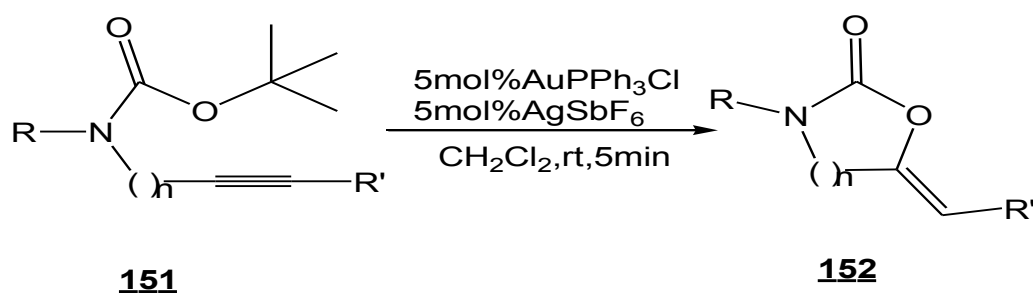


Schéma 52

Un complexe d'Or [1] catalyse le réarrangement des butyl carbamates de propargyl **152** en diverses-5-méthylène-1,3-oxazolidin-2-ones **163** ; ce qui serait difficilement accessible par d'autres méthodes ^[22] (Schéma 53).

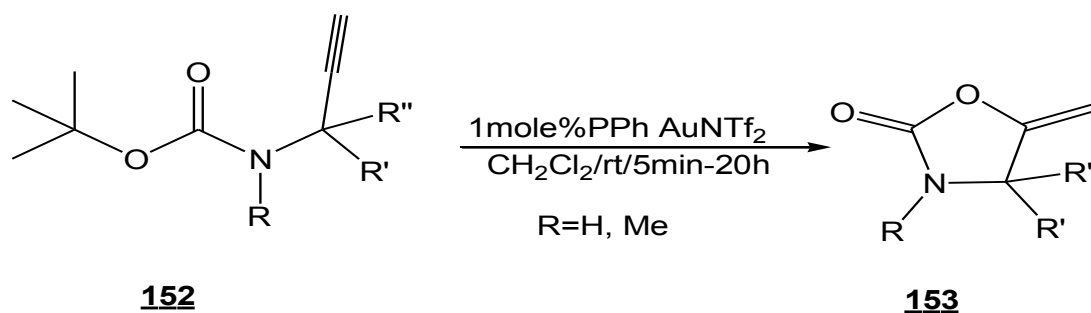


Schéma 53

III.2. Synthèse des oxazonyl éthylquinoxalines par alkylation

Nous constatons qu'il existe de nombreuses méthodes de synthèse de ce système hétérocyclique. Nous avons mis au point la synthèse de la quinoxaline oxazolinidique en procédant à l'alkylation de la quinoxalin-2-one **67** par le diéthylchloro-amine en présence de K_2CO_3 et du BTBA dans le DMF à reflux sous agitation magnétique dans un bain de sable. Nous avons obtenu successivement la 3-(2-(3-méthyl-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl) éthyl) oxazolidin-2-one **154** et la 3-(2-(3-méthyl-1,2-dihydro-quinoxalin-2-yloxy) éthyl) oxazolidin-2-one **155** (Schéma 54).

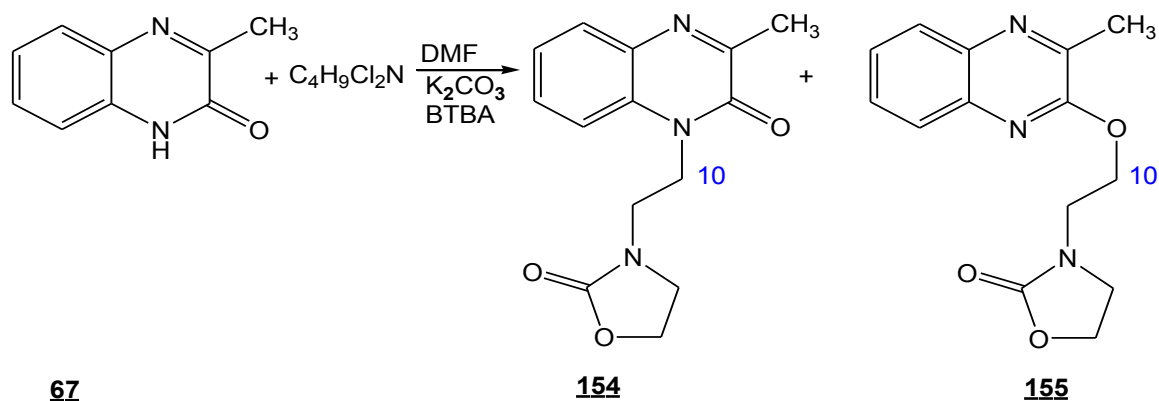


Schéma 54

La quinoxaline-2-thione **156** a été, elle aussi, soumise à l'action de la dichlorodiéthylamine dans les mêmes conditions que précédemment. Nous avons obtenu le composé **157** (Schéma 55).

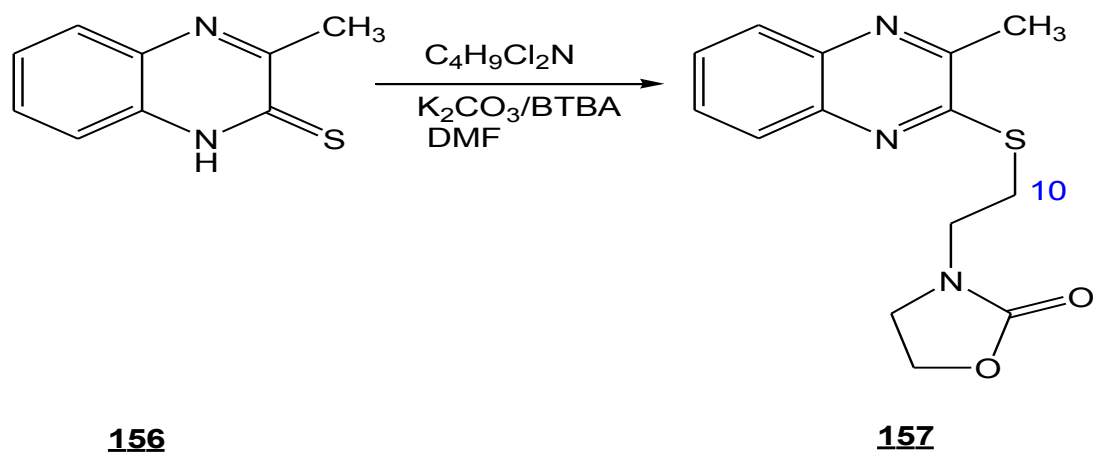


Schéma 55

Les composés **154**, **155** et **157** ont été identifiés sur la base des données spectrales. Les spectres RMN ¹³C de ces composés se distinguent en particulier, par la présence des signaux correspondant à l'atome de carbone C₁₀ des groupes éthyléniques liés à l'atome d'azote, l'oxazolidinone, respectivement à 41.2 ; 63.5 et 27.3 ppm.

En plus, les composés **154** et **155** ont fait l'objet d'études spectroscopiques par diffraction aux rayons X. Ces études nous ont permis de déterminer, de façon univoque, les structures de ces composés et aussi de montrer que l'alkylation de la quinoxaline se fait aussi bien sur l'atome d'azote que sur l'atome d'oxygène de la fonction lactame. (Voir **Schéma 54**).

III. 3. Mécanisme réactionnel

III.3.1. 3-méthylquinoxaline

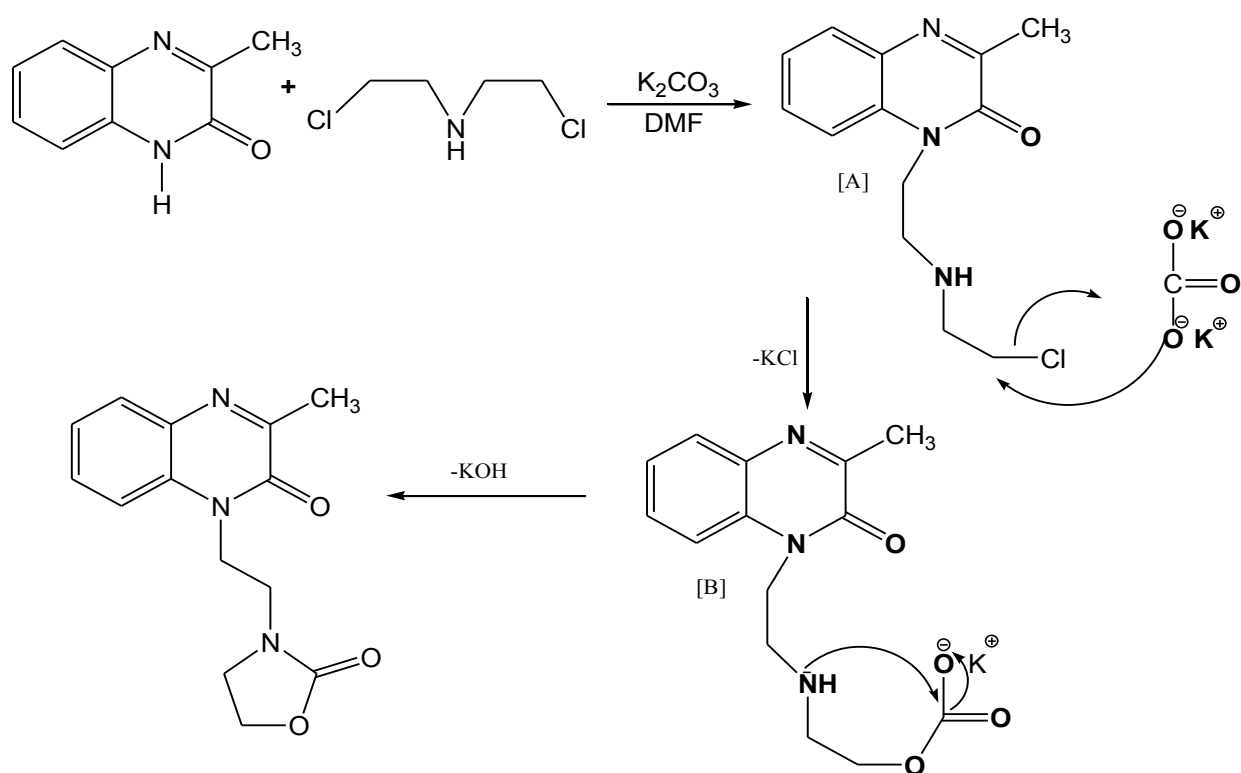


Schéma 56

Les résultats ainsi obtenus, nous ont permis de proposer un mécanisme de formation de nouveaux composés isolé.

Ainsi, le stade initial de la réaction correspond à une alkylation de l'atome d'azote de la fonction lactame de la 2-méthylquinoxalin-2-one, conduisant à un intermédiaire [A]. Ce dernier réagit avec le carbonate de potassium pour donner un composé [B] instable, qui subit une cyclisation intramoléculaire engageant le groupe NH et le carbonyle du groupe carbonate, conduisant ainsi à la formation du noyau oxazolidinone (Schéma 58).

Nous constatons que la présence de K_2CO_3 dans cette réaction joue un rôle important pour la formation de ce cycle pentagonal, par son comportement vis-à-vis de l'atome d'azote de dichlorodiéthylamine alors que le composé dichlorodiéthylglycol donnerait un résultat différent en présence de la même base. En outre l'utilisation d'une autre base aboutirait à une simple alkylation sans cyclisation.

IV. Etude spectrale des composés 3-(2-(3-méthyl-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl) éthyl) oxazolidin-2-one 154 (Figure 8)

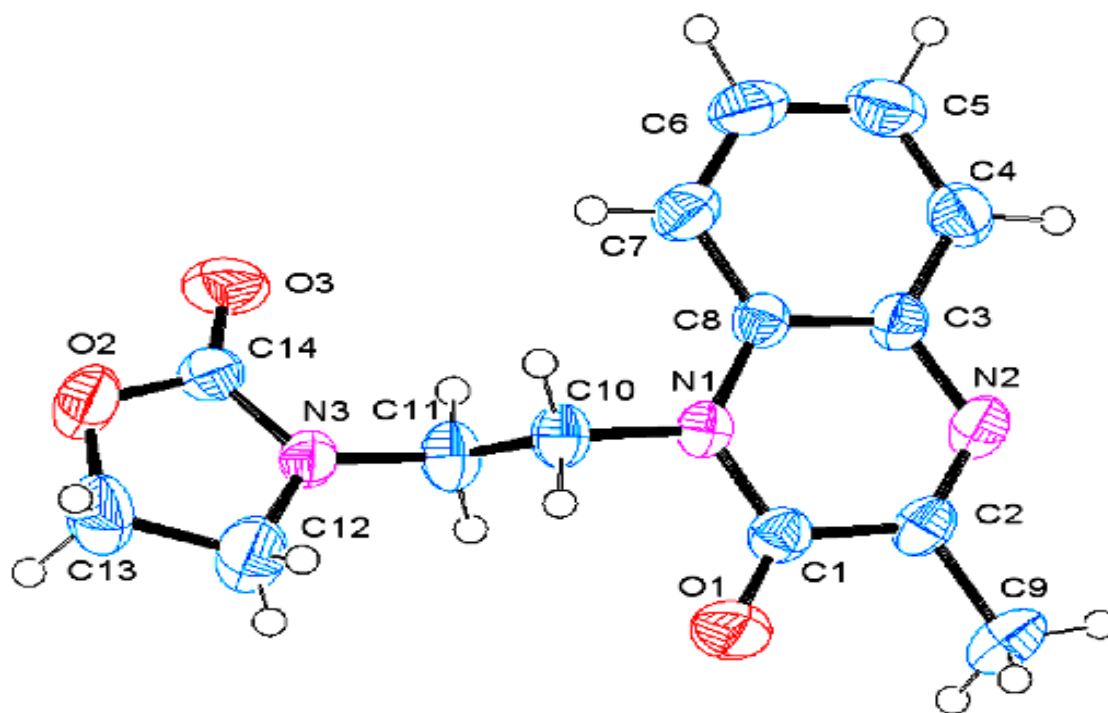


Figure 8 : Ortep du composé 154

Données cristallographiques du composé **154** : **Tableau III**

Crystal data

$C_{14}H_{15}N_3O_3$	$F_{000}=1152$
$M_r = 273.29$	$D_x = 1.381 \text{ Mg m}^{-3}$
Monoclinic, $C2/c$	Melting point: 448 K
Hall symbol: $-C 2yc$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 12.280(3) \text{ \AA}$	Cell parameters from 21279 reflections
$b = 10.736(3) \text{ \AA}$	$\theta = 2.6 - 30.9^\circ$
$c = 20.406(4) \text{ \AA}$	$\mu = 0.10 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 102.32(1)^\circ$	$T = 298 \text{ K}$
$V = 2628.3(11) \text{ \AA}^3$	Prism, colourless
$Z = 8$	$0.28 \times 0.17 \times 0.12 \text{ mm}$

Data collection

Bruker x 8 APEXII CCD area-detector	
Diffractometer	2727 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Monochromator: graphite	$R_{\text{int}} = 0.033$
$T = 298 \text{ K}$	$\theta_{\text{max}} = 30.9^\circ$
Φ and ω scans	$\theta_{\text{min}} = 2.6^\circ$
Absorption correction: none	$h = -17 \rightarrow 17$
21237 measured reflections	$k = -15 \rightarrow 15$
4108 independent reflections	$l = -26 \rightarrow 29$

3-(2-(3-méthyl-1, 2-dihydro-quinoxalin-2-yloxy) éthyl) oxazolidin-2-one

162(Figure 9)

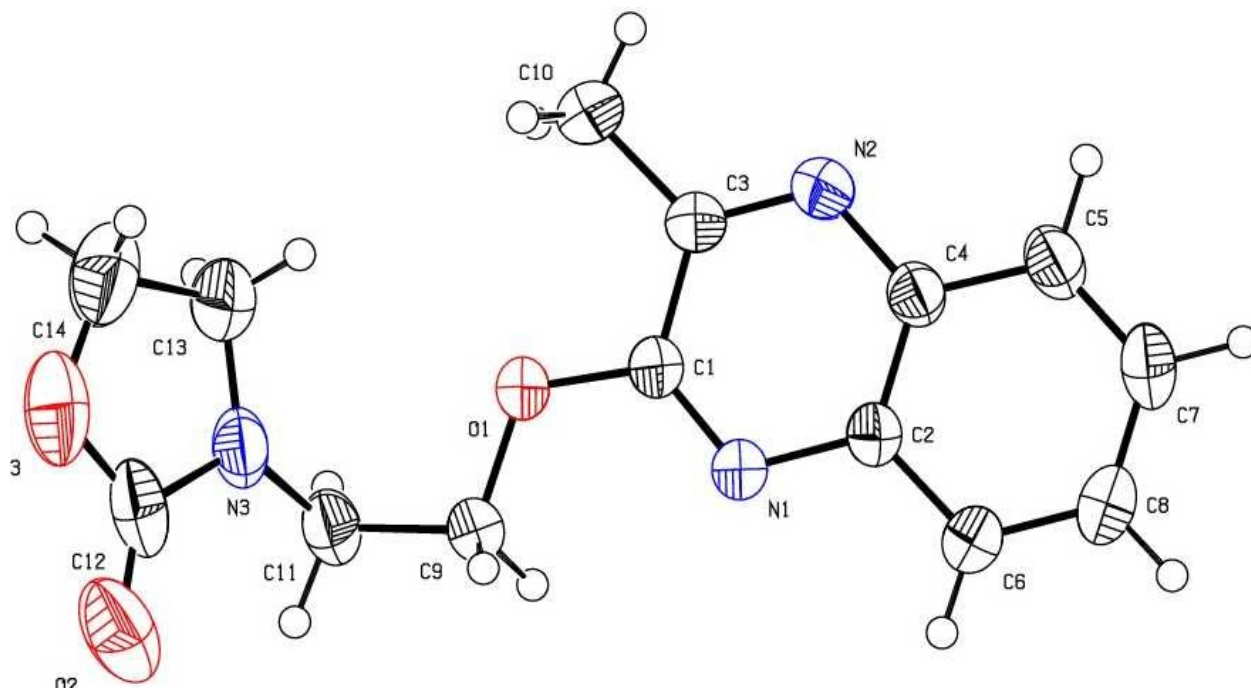


Figure 9 : Ortep du composé **155**

Données cristallographiques du composé 155 : **Tableau IV**

Crystal data

$C_{14}H_{15}N_3O_3$	$F_{000} = 288$
$M_r = 273.29$	$D_x = 1.368 \text{ Mg m}^{-3}$
Triclinic, $P -1$	Melting point: 442 K
Hall symbol: $-P 1$	<u>Mo Kα</u> radiation $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 6.9936 (3) \text{ \AA}$	Cell parameters from 16783 reflections
$b = 7.6916 (3) \text{ \AA}$	$\theta = 1.5\text{--}27.3^\circ$
$c = 13.3709 (6) \text{ \AA}$	$\mu = 0.10 \text{ mm}^{-1}$
$\alpha = 86.649 (2)^\circ$	$T = 296 (2) \text{ K}$
$\beta = 77.044 (2)^\circ$	Cell measurement pressure: 101 kPa
$\gamma = 71.141 (2)^\circ$	<u>Block, Yellow</u>
$V = 663.23 (5) \text{ \AA}^3$	0.22×0.21 ×0.17 mm
$Z = 6$	

Data collection

Bruker x 8 APEXII CCD area-detector	<u>2661</u> reflections with $I > 2\sigma(I)$
Diffractometer	
Radiation source: <u>fine-focus sealed tube</u>	$R_{\text{int}} = \underline{0.023}$
Monochromator: <u>graphite</u>	$\theta_{\text{max}} = \underline{29.6}^{\circ}$
$T = \underline{296(2)}$ K	$\theta_{\text{min}} = \underline{1.6}^{\circ}$
$P = \underline{0111}$ kPa	$h = \underline{-9}$ $\underline{9}$
Absorption correction: <u>none</u>	$k = \underline{-10}$ $\underline{10}$
<u>16783</u> measured reflections	$l = \underline{-18}$ $\underline{18}$
<u>3672</u> independent reflections	

Synthèse des oxazolidinyl éthylquinoxalines par alkylation

Même méthode de synthèse que les composés **154** et **155**.

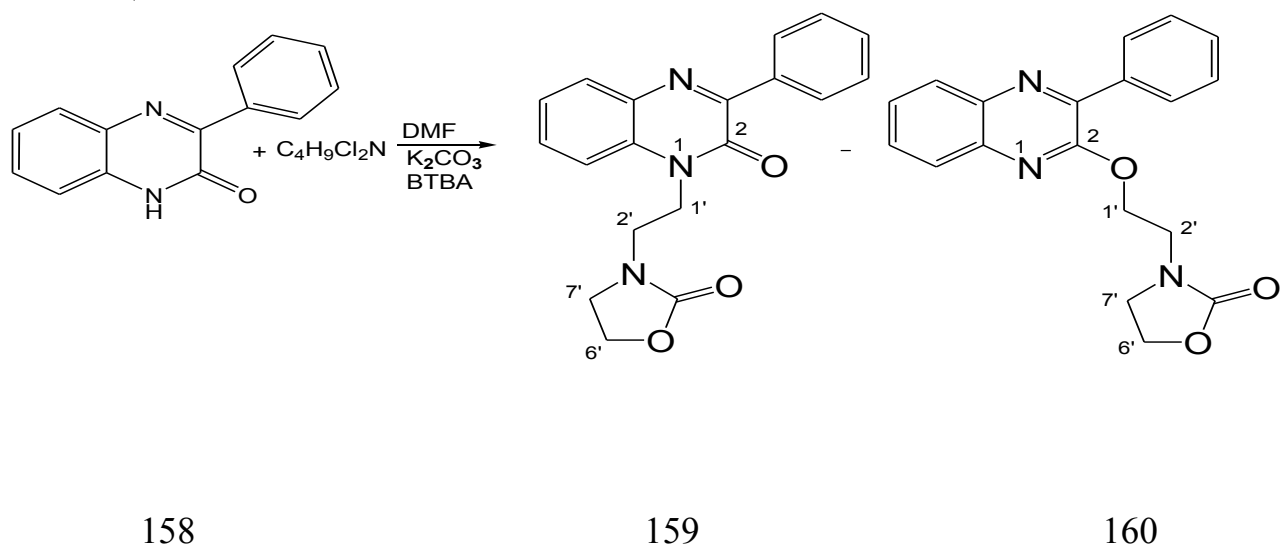


Schéma 57

Analyse IR transformée de Fourier :

Les composés **159** et **160** ont été identifiés sur la base des données spectrales : le spectre IR de composé **160** présente la bande d'absorption de groupement C=O isoxazolinique à 1735 cm^{-1} et celle de C=N quinoxalinique à 1566 cm^{-1} . Alors que sur le spectre IR du composé **159**, le groupe C=O quinoxalinique présente une bande à 1743 cm^{-1} et une bande à 1635 cm^{-1} correspondant au carbonyle C=O isoxazolidinique.

Analyse RMN :

Sur la RMN ^1H , on note pour le produit **159**, l'apparition de trois signaux sous forme de triplet à 4.51 ppm attribuable au groupement méthylène (OCH_2) en 6' et un quartet à 4.25 ppm attribuable au méthylène (NCH_2) en 7' et un multiplet centré à 3.65 ppm correspondant aux deux groupements méthylènes (NCH_2) en 1' et (NCH_2) en 2'. Alors que les protons aromatiques apparaissent entre 7.25 et 8.27 ppm (figure 1). En RMN ^{13}C DEPT 135, on note la présence de quatre signaux négatifs à 39.8, 41.3, 45.4 et 62.2 ppm attribuable au groupement méthylène (NCH_2) en 1', (NCH_2) en 2', (NCH_2) en 7' et (OCH_2) en 6' respectivement. Sur le spectre de RMN ^{13}C , on note la présence d'un signal à 158.7 ppm dû au groupement carbonyle isoxazolidinique, et un signal à 154.6 ppm correspondant au carbonyle quinoxalinique (figure 2). Les corrélations de RMN 2D notamment COSY H-H, HMBC ET HMQC ont confirmé la structure de ce composé (figure 3, 4 et 5).

Alors que le composé **160** se manifeste en RMN ^1H par la présence de quatre signaux sous forme de deux triplets résonants à 3.72 et 4.71 ppm attribuable aux deux groupements méthylènes (NCH_2) en 2' et (OCH_2) en 1' respectivement et deux quartets à 3.48 et 4.16 ppm attribuable aux deux groupements méthylènes (NCH_2) en 7' et (OCH_2) en 6' respectivement. Le greffage du motif isoxaolidinone sur l'atome d'oxygène en position 2 de quinoxaline est confirmé par un déblindage au niveau de deux groupements

méthylènes. Les protons aromatiques résonnent sous forme de multiplet entre 5.27 et 8.08 ppm. Sur le spectre de la RMN ^{13}C DEPT, on remarque l'apparition de quatre signaux négatifs à 43.5, 45.5, 61.9 et 64.4 ppm correspondant aux 4 méthylènes (NCH_2 en 7', NCH_2 en 2', OCH_2 en 6' et OCH_2 en 1' respectivement). Dans le spectre de RMN ^{13}C on note le signal du carbonyle isoxazolidinique à 158.4 ppm et le carbone quaternaire du groupement imine en position 2 à 154.8 ppm.

Les données spectroscopiques d'IR, RMN ^1H et ^{13}C ont permis de confirmer les structures des composés obtenus.

V. Etude spectrale des composés

3-[2-(3-Phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoxalin-1-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-one

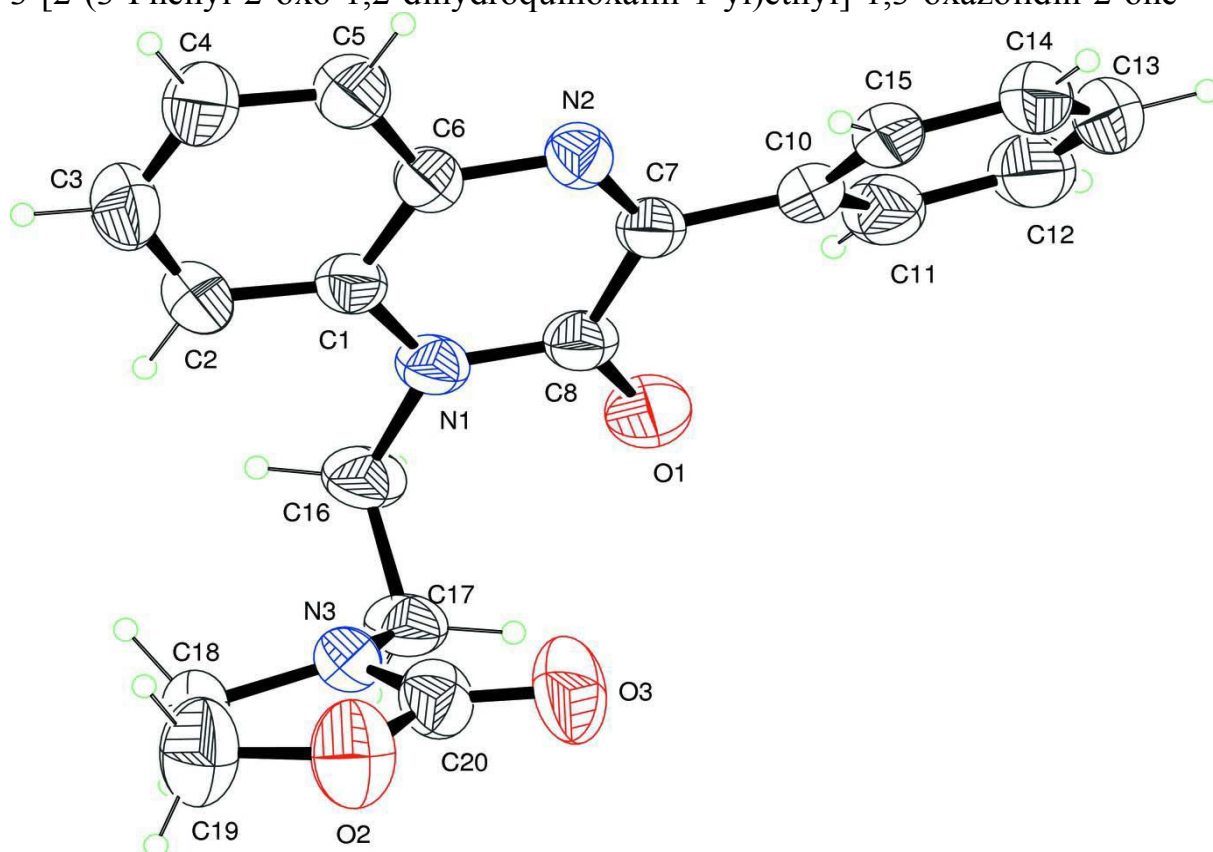


Figure 10 : Ortep du composé **159**

Crystal data

C₁₉H₁₇N₃O₃

Mr = 335.36

Monoclinic, *Cc*

Hall symbol: *C* -2yc

a = 9.6314 (5) Å

b = 16.6596 (9) Å

c = 10.0749 (5) Å

β = 98.097 (3)°

V = 1600.46 (14) Å³

Z = 4

F(000) = 704

*D*_x = 1.392 Mg m⁻³

Mo *K*α radiation, λ = 0.71073 Å

Cell parameters from 2249 reflections

θ = 2.5–29.6°

μ = 0.10 mm⁻¹

T = 296 K

Block, colourless

0.43 × 0.31 × 0.19 mm

Data collection

Bruker X8 APEXII area-detector
diffractometer

Radiation source: fine-focus sealed tube

Graphite monochromator

φ and ω scans

23600 measured reflections

1897 reflections with *I* > 2σ(*I*)

*R*_{int} = 0.078

θ_{max} = 29.6°, θ_{min} = 2.5°

h = -13→13

k = -23→23

l = -13→13

2249 independent reflections

3-{2-[(3-Phenylquinoxalin-2-yl)oxy]ethyl}-1,3-oxazolidin-2-one

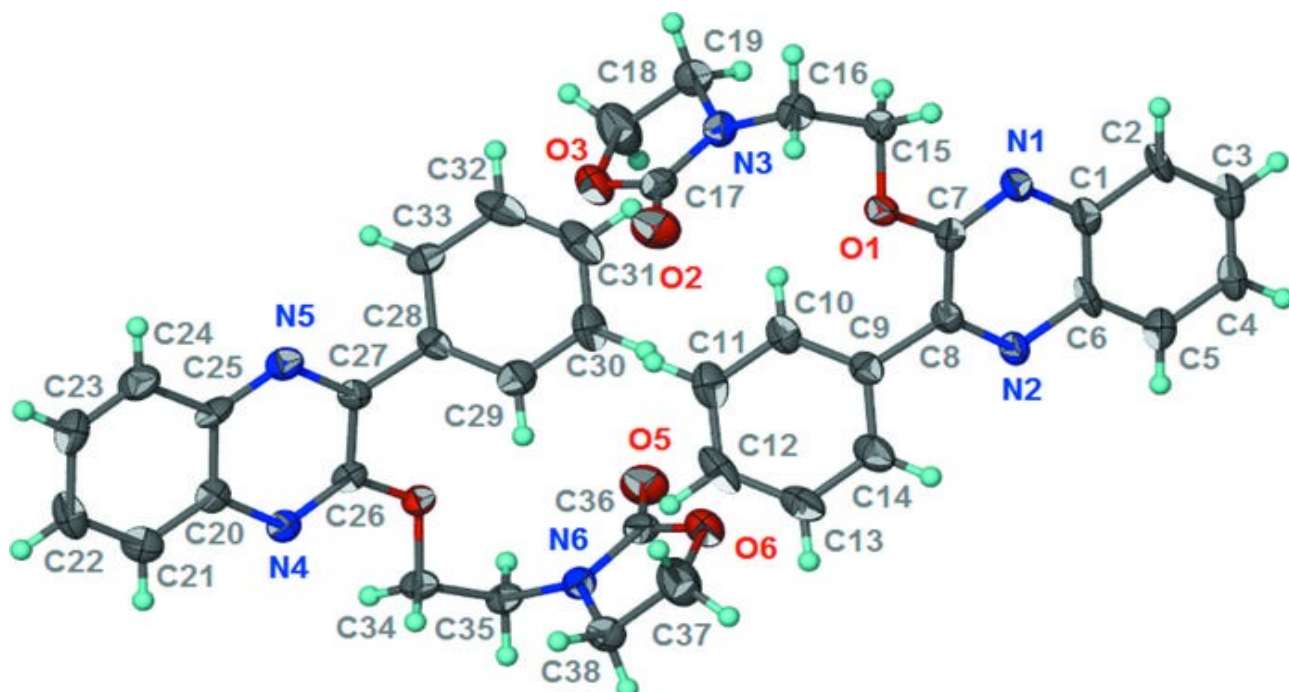


Figure 11 : Ortep du composé **160**

3-{2-[(3-Phenylquinoxalin-2-yl)oxy]ethyl}-1,3-oxazolidin-2-one

Crystal data

C₁₉H₁₇N₃O₃

$F(000) = 1408$

$M_r = 335.36$

$D_x = 1.380 \text{ Mg m}^{-3}$

Orthorhombic, $Pca21$

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$

Hall symbol: P 2c -2ac

Cell parameters from 9872 reflections

$a = 10.1392 (4) \text{ \AA}$

$b = 9.1398 (4) \text{ \AA}$

$c = 34.8462 (15) \text{ \AA}$

$V = 3229.2 (2) \text{ \AA}^3$

Prism, colourless

$Z = 8$

$0.40 \times 0.35 \times 0.30 \text{ mm}$

$\theta = 2.3\text{--}30.0^\circ$

$\mu = 0.10 \text{ mm}^{-1}$

$T = 173 \text{ K}$

Data collection

Bruker X8 APEXII

diffractometer

4101 reflections with $I > 2\sigma(I)$

Radiation source:

fine-focus sealed tube $R_{\text{int}} = 0.029$

graphite $\theta_{\text{max}} = 30.0^\circ$,

$\theta_{\text{min}} = 2.5^\circ$

φ and ω scans

25550 measured reflections

4767 independent reflections

$h = -14 \rightarrow 14$

$k = -12 \rightarrow 12$

$l = -49 \rightarrow 47$

Références bibliographiques

- [1]. H. Dutronc, F. Bocquentin, T. Galpérine, S. Lafarie-Casted et M. Dupon ; *J. Méd. et Mal. Inf.*, **2005**, **035**, 427-437.
- [2]. A.M. Slee, M.A. Wuonola, R.J. McRipley, I. Zajac, M.J. Zawada; *J. Med. Antimicrob. Agents Chemother.*, **1987**, **31**, 1791-1797.
- [3]. (a) A. Tanaka et T. Usui; *J. Chem Pharm.*, Bull. 29, 110 (1981). (b) I.M.A. Awad; *J. Chem. Ind.*, **1991**, **30B**, 89.
- [4]. H. Zellener, M. Pailer et G. Pruckmayr; U.S. Patent 3028384; *Chem. Abstr.*, **1962**, **57**, 841.
- [5]. L.M. Wilhelmsson, N. Kingi, J. Bergman ; *J. A. Chem. Soc.*, **2008**, **51**, 7744-7750.
- [6]. A.I. Ali, I.A. Al-Masoudi, H.Gh. Hassan et N.A. Al-Masoudi; *J. Chem. Of Heter.*, **2007**, **43**, 1052-1059.
- [7]. G.S.K.K. Reddy, A. Ali, M N.L. Nalam, S.G. Anjum, H. Cao, S.N. Robin, A.S. Celia, R.M. Tariq ; *J. Chim. Med.*, **2007**, **50**, 4316-4328.
- [8]. B.L. Deng, T.L. Hartman, R.W. Buckheit, C.P.E. De Clercq, P.E. Fanwick et M. Cushhman ; *J. Med. Chem.*, **2005**, **48**, 6140-6155.
- [9]. S.K. Tahir, C. Bieniarz, C. Behme, R.B. Warner et Ng. Shi-Chung ; *Amer. Assoc. Cancer*, **2004**, **45**, 715.
- [10]. L.C. Dias et P.R.R. Meira ; *J. Chem. Org.*, **2005**, **70**, 4762-4773.
- [11]. G. Moarbess, C. Deleuze-Masquefa, V. Bonnard, S. Gayraud-Panagua, J.R. Vidal, F. Bressole, F. Pinguet, P.A. Bonnet ; *Bioorg. Chem. Med.*, **2008**, **16**, 6601-6610.
- [12]. M.A. Ortega, M.E. Montoya, B. Zarrang, A. Joso, I. Aldana, S. Leclerc, L. Meijer et A. Monge ; *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, **10**, 2177-2184.
- [13]. A. Burguete, E. Pontiki, D.H. Lithina, R. Villar, E. Vicente, B. Solano ; *J. Bioo. Med. Chem. lett.*, **2007**, **17**, **23**, 6439-6443.
- [14]. N.E.H. Mustaphi, S. Ferfra, E.M. Essassi, B. Garrigues, M. Pierrot; *Phosphorus, Sulfur and Silicon and Related Element.*, **2004** , **179**, 2265-2271.

- [15]. H. Yamoto; Japan Patent 6917136; *Chem. Abst.*, **1969**, **71**, 124505 d.
- [16]. A. Menoret, J.P. Mcaleer, S. M. Ngoi, R. Swagatam, N.A. Eddy, G. Fenteany, S.J. Lee, R.J. Rossi, B. Mukherji, D.L. Allen, N.G. Chakraborty, A.T. Vella ; *J. Imm.* ISS 0022-1767., 2009, **183**, 7489-7496.
- [17]. D.A. Evans et E.J. Weber ; *Am. Chem. Soc.*, **1986**, **108**, 6757.
- [18]. T.B. Nguyen; *Thèse de doctorat*, **2008**, Université du Maine.
- [19]. T. Muneguni, I. Azumaya, T. Kato, H. Masu, S. Saito ; *Org. Lett.*, **2006**, **8**, 379-382.
- [20]. N. Alouane, A. Boutier, C. Baron, E. Vranken, P. Mangeney ; *Synthesis*, **2006**, 860-864.
- [21]. R. Robles-Machir, J. Adiro, J.C. Carretero ; *J. Org. Cem.*, **2006**, **71**, 4951-4955.
- [22]. A. Buzas et F. Gagosz ; *Synlett.*, **2006**, **17**, 2727-2730.

Synthèse des 1,3,4-thiadiazolidines

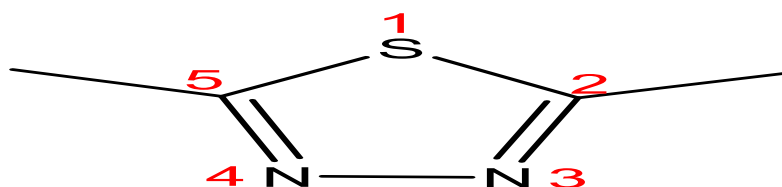
Introduction

Le thiadiazole est un composé hétérocyclique à 5 chaînons, ayant deux atomes de carbone, deux atomes d'azote, un atome de soufre et possédant un ou de deux doubles liaisons.

Il existe 4 types de thiadiazoles :

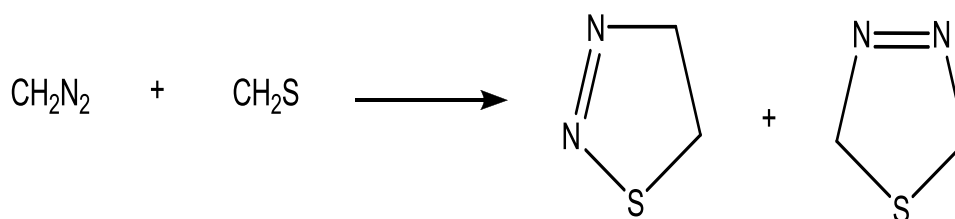
- les 1, 2, 3-thiadiazoles ;
- les 1, 2, 4-thiadiazoles ;
- les 1, 2, 5-thiadiazoles ;
- les 1, 3, 4-thiadiazoles.

Pour préciser les positions des substituants, les atomes sont numérotés à partir du soufre, comme mentionné ci-dessous.



Les systèmes hétérocycliques contenant le thiadiazole n'ont cessé d'attirer l'attention des chercheurs ^[1-3]. Les 1, 3, 4-thiadiazoles sont connus pour leurs propriétés antifongiques^[4], antibactériennes^[5,6], inhibitrices d'enzymes^[7], anti-inflammatoires^[8,9], anticancéreuses^[10], antivirales^[11], anti-convulsantes^[12,13] et aussi inhibitrices de corrosion^[14-16].

Le thioformaldéhyde et le diazométhane sont utilisés dans les réactions de cycloaddition pour obtenir les isomères 1, 2, 3- (1, 3, 4)-thiadiazolines.



La cycloaddition représente une méthode de choix pour engendrer des hétérocycles à 5 membres de type pyrazole, triazole et thiadiazole difficilement accessibles par d'autres voies de synthèse.

Deux entités doivent donc être mises en présence pour la préparation des cycloadduits : le dipôle et le dipôlarophile.

Selon Huisgen^[17], un dipôle **1,3** est une entité chimique possédant 4 électrons π délocalisés sur 3 centres, comme le montre le schéma 1 ci-dessous :

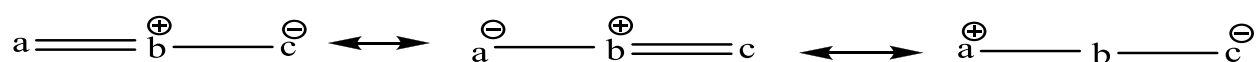


Schéma 60

Ces dipôles réagissent avec des groupes fonctionnels à liaisons multiples ayant deux électrons π sur deux centres appelés **dipôlarophiles**, tels que C=N, C=C et C=S, (double ou triple liaison) pour conduire à un cycle pentagonal selon un processus concerté (Schéma 61).

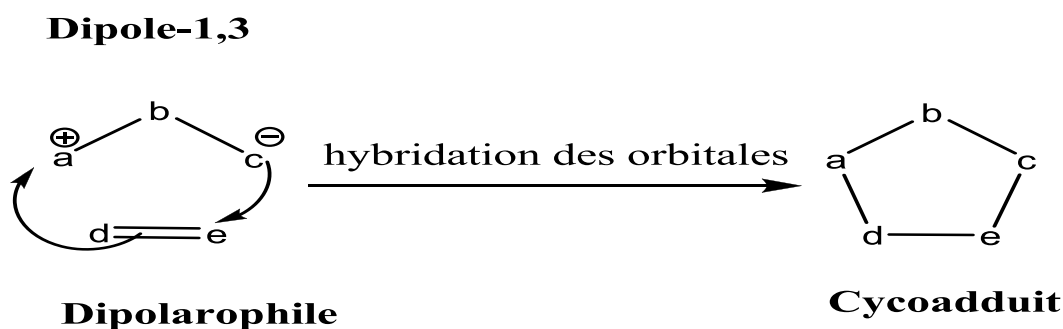
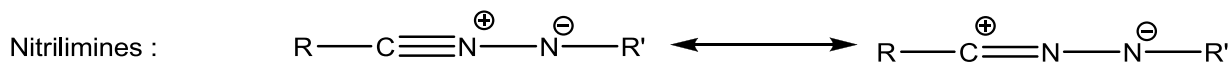
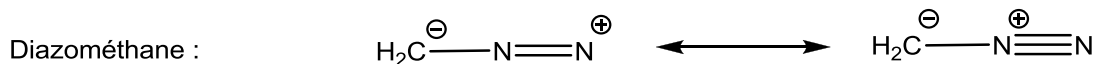
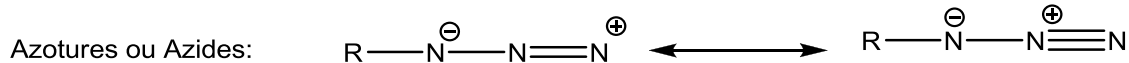
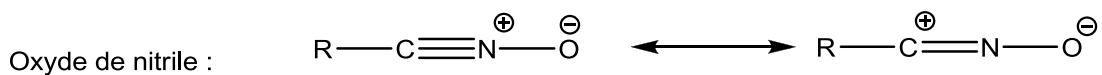


Schéma 61

Quelques dipôles les plus courants :



Nous avons étudié la réactivité des différents dipôlarophiles synthétisés vis-à-vis des dipôles préparés.

Elaboration des dipôles :

I. Synthèse et réactivité des nitrilimines

I.1. Synthèse

La diphénylnitrilimine (DPNI) a été synthétisée selon la méthode proposée par Von Pechmann et al.^[18], qui consiste à préparer initialement la β -benzoylphénylhydrazone **163** par action du chlorure de benzoyle **161** sur la phénylhydrazine **162**.

La chloration par le pentachlorure de phosphore du composé **163** permet d'obtenir l' α -chlorobenzylidène phénylhydrazone **164**^[18] (Schéma 62).

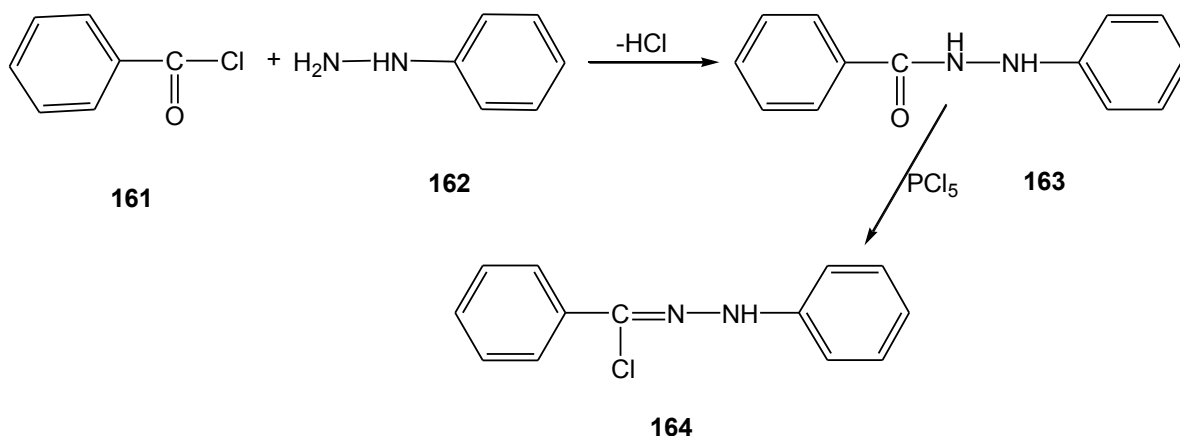


Schéma 62

La diphénylnitrilimine **A** est générée, *in situ*, par action de la triéthylamine sur l' α -chlorobenzylidène phénylhydrazone **164** (Schéma 63).

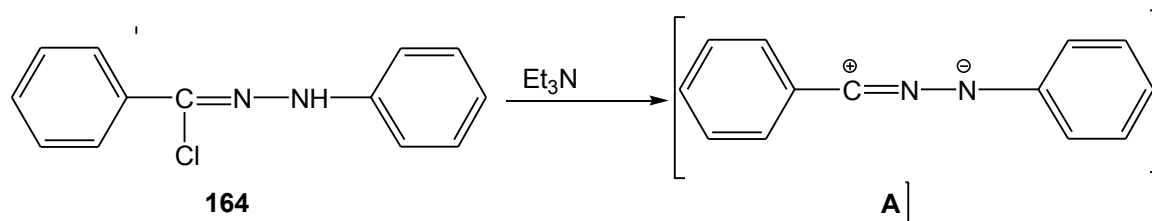


Schéma 63

Elle peut présenter plusieurs formes limites [A-B-C-D] ^[19] (Schéma 64). La plus représentative est la forme A, ayant un atome de carbone électropositif et un atome d'azote électronégatif ; sous cette forme la DPNI réagit avec les dipolarophiles pour conduire à un ou deux isomères selon les cas.

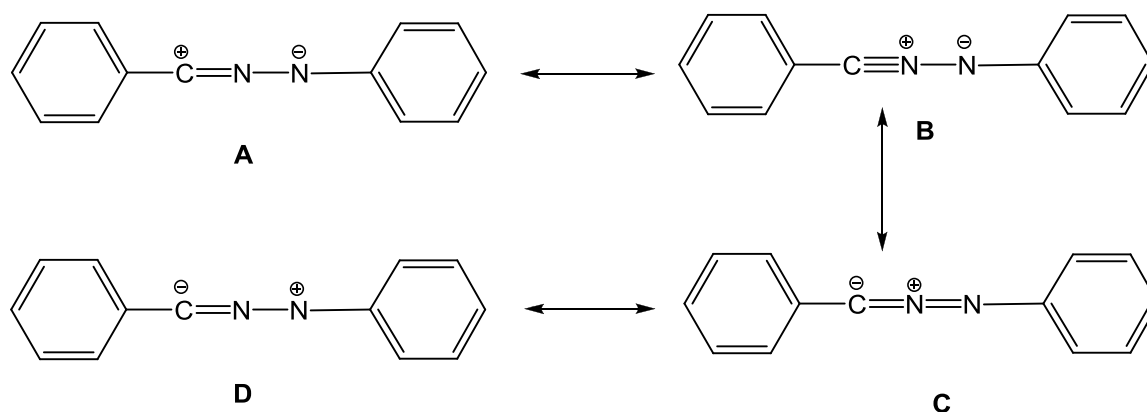


Schéma 64 : Différentes formes limites de la DPNI

La littérature ^[20] mentionne que la forme A réagit avec les alcènes monosubstitués **165** pour conduire uniquement aux pyrazolines substituées en

position 5 ; alors que la même réaction conduit à deux régioisomères, lorsque l'alcène est disubstitué tel que le crotonate de méthyle **167**^[21] (Schéma 64).

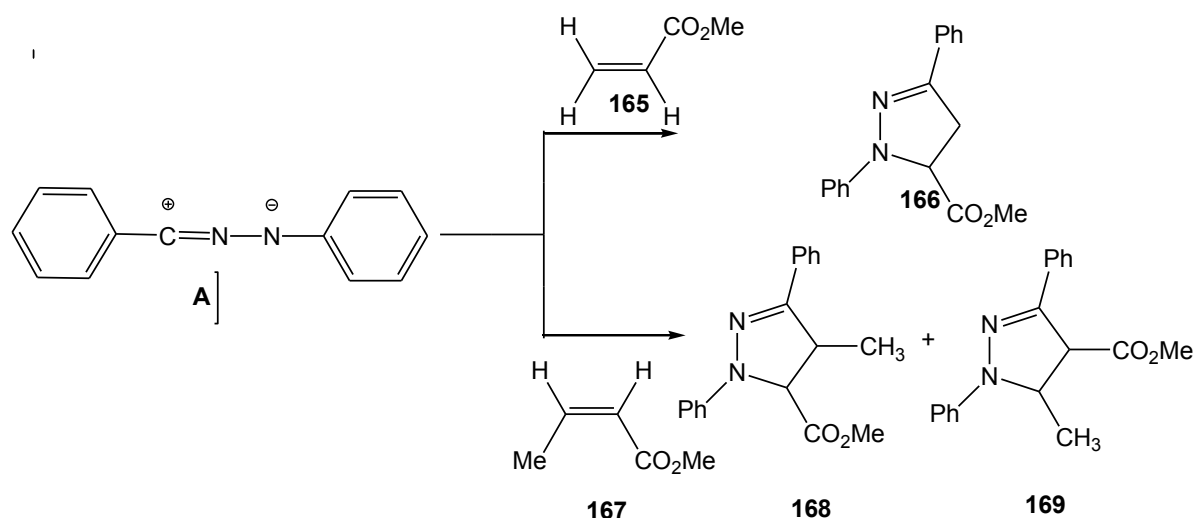
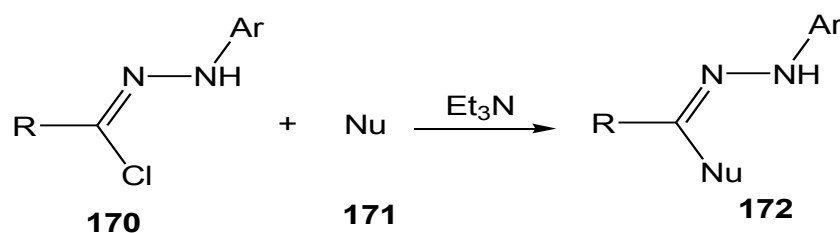


Schéma 64

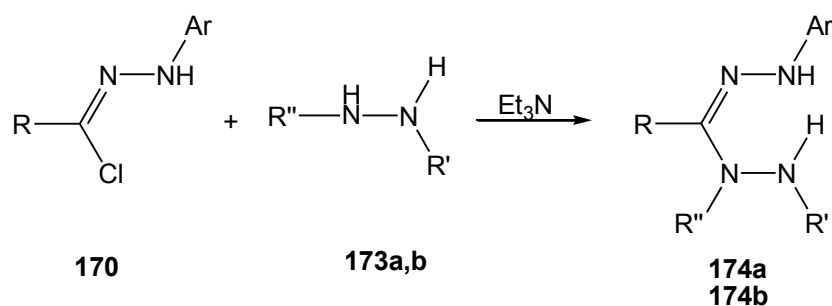
I.2. Réactivité

Trois modes de réaction sont observés quant à la réactivité de ce dipôle :

1. La réaction de substitution nucléophile



Hegarty et coll.^[22] ont examiné la cycloaddition de la nitrilimine **170** avec le phényl-, acétyl- et benzohydrazines **173a, b** pour obtenir les produits **174a** et **174b**. (Schéma 65).



173a: $\text{R}' = \text{H}, \text{Ph}, \text{C}(\text{O})\text{CH}_3, \text{C}(\text{O})\text{Ph}$

$\text{R}'' = \text{H}$

173b: $\text{R}' = \text{H}$

$\text{R}'' = \text{alkyl}$

Schéma 65 : Réaction de substitution nucléophile

- La réaction de cycloaddition avec les liaisons multiples, pour aboutir à différents cycles pentagonaux.

Cette réaction est stéréosélective et régiosélective. (**Schéma 66**).

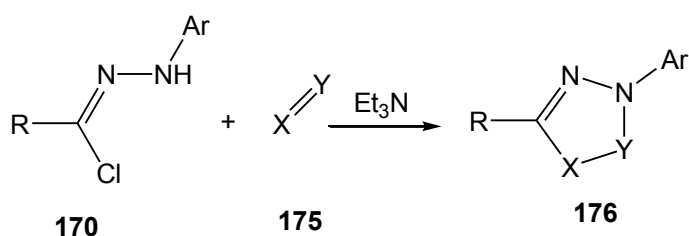


Schéma 66 : Réaction de cycloaddition avec des liaisons multiples.

- La réaction de cyclocondensation avec les nucléophiles intégrant des centres électrophiles pour conduire aux hétérocycles à 5 ou 6 chaînons. Un exemple est la réaction de nitrilimines **170** avec les esters d'acides aminés **177** pour donner le 4,5-dihydro-1, 2,4-triazin-6-ones **178** ^[23]. (**Schéma 67**).

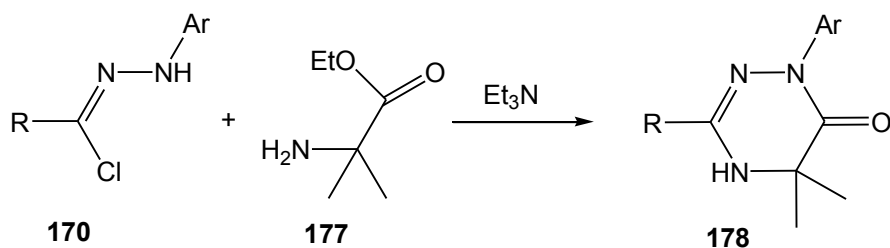


Schéma 67

Avant de décrire la réaction de cycloaddition que nous avons réalisée, la littérature rapporte un certain nombre de travaux relatifs à la synthèse des thiadiazolidines :

Ainsi, Chabrier et al.^[24] ont réalisé la synthèse du composé **181** dans un milieu aqueux avec la thiobenzamide **180** ; ici le dichlorocarbamate **179** joue un rôle d'oxydant. Au cours de la formation du produit, le soufre précipité est éliminé par filtration (**Schéma 68**).

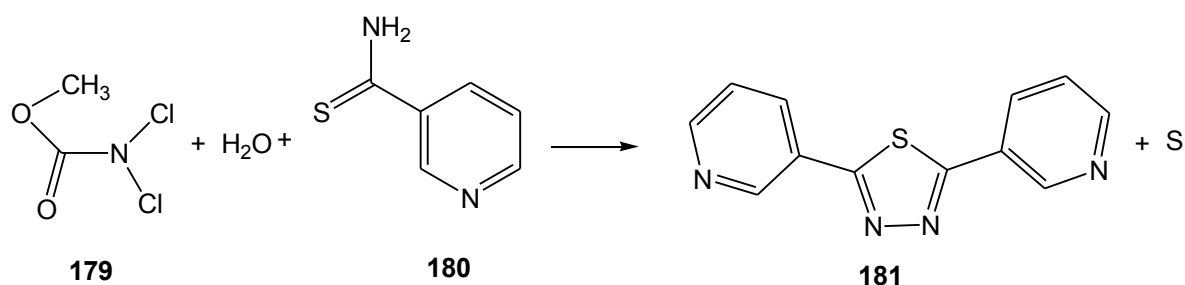


Schéma 68

D'autre part, les produits **184** ont été obtenus par Mazzone et al.^[25] par action d'un aldéhyde aromatique **182** sur l'hydrazine **183** en présence du soufre (**Schéma 69**).

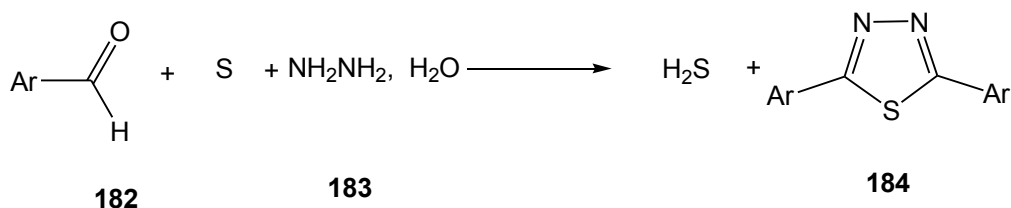


Schéma 69 : Synthèse de 2, 5 diaryl-1, 3, 4-thiadiazole.

De même, les 2-phényl-5-alkyl-1,3, 4-thiadiazoles **187** ont été préparés selon la réaction du 2-phényl-5-alkyl-tetrazole **185** avec le chlorure de l'acide thiobenzoïque **186** au reflux de la pyridine ^[26] (**Schéma 70**).

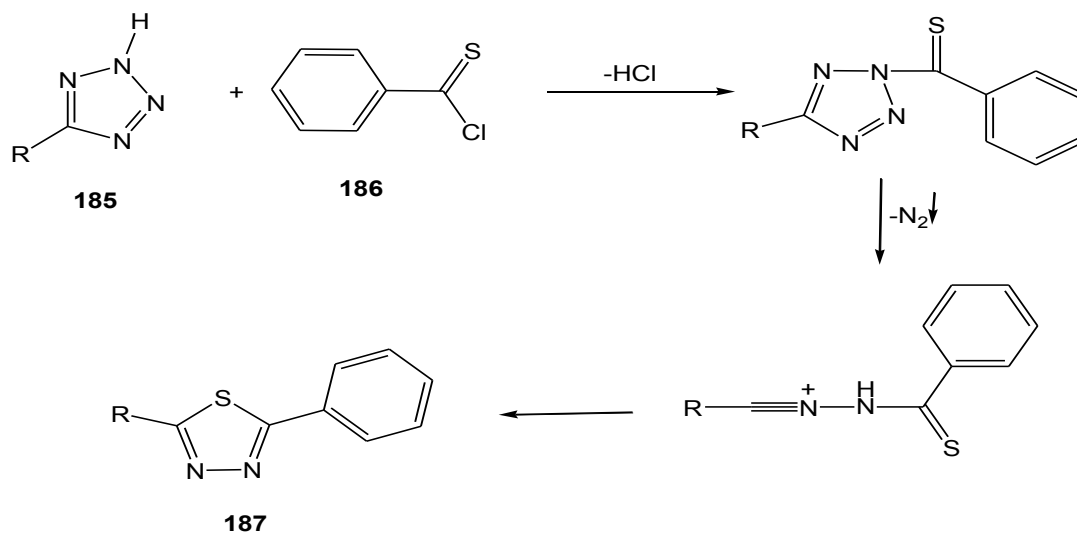
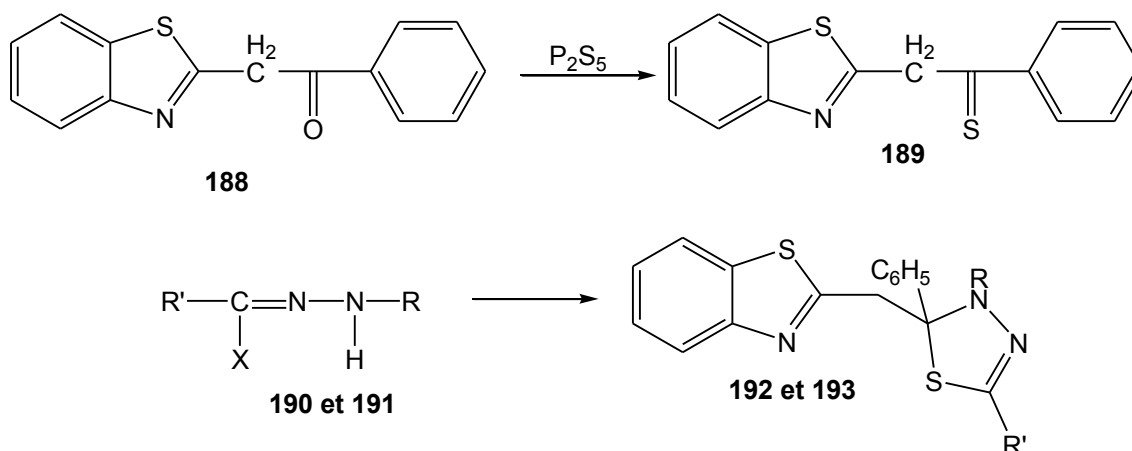


Schéma 70

Les 1, 3, 4-thiadiazoles **192** et **193** sont synthétisés par condensation des dipôles 1,3 dérivés des nitrilimines **190** et **191** avec le 2-phényl-thioacyl-1,3-benzothiazole **189** obtenu par action du pentasulfure de phosphore sur le 2-phénylacyl-1,3-benzothiazole **188** au reflux de la pyridine ^[27] (**Schéma 71**).



30: R' = R = C₆H₅; X = Cl

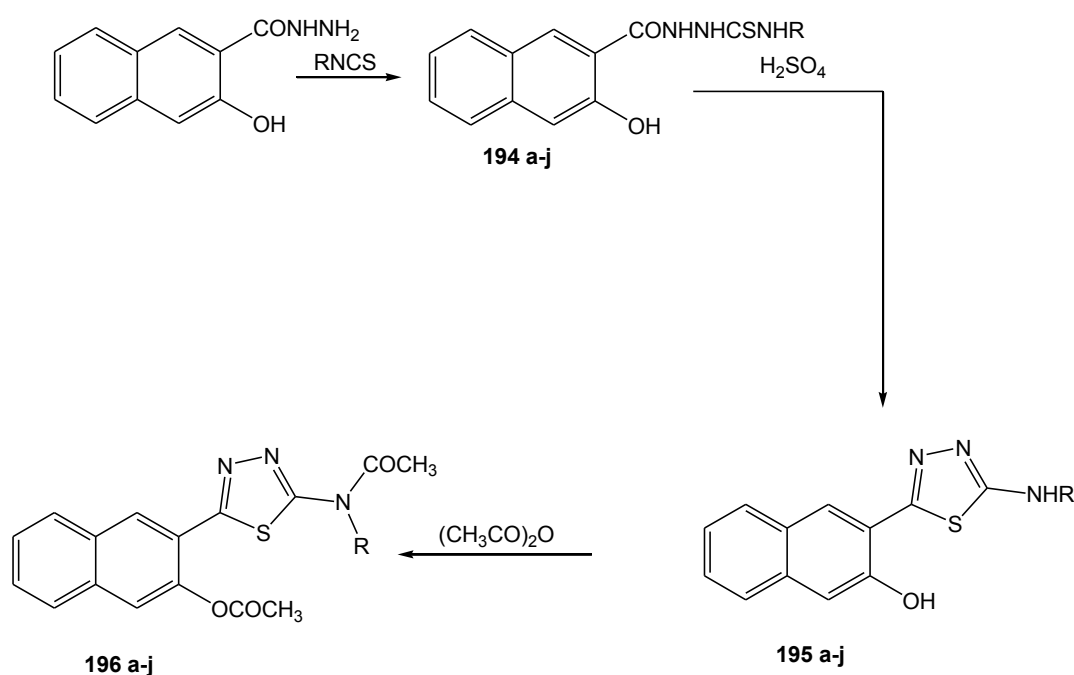
31: R' = CO₂Et. ; R = p CH₃C₆H₄; X = Br

192: $R' = R = C_6H_5$

193: $R' = CO_2Et$; $R = p\text{-}CH_3C_6H_4$

Schéma 71

De même, Dogan et al. ^[28] ont préparé les 1, 3, 4-thiadiazoles **195a-j** par cyclisation des thiosemicarbazides **194a-j** en milieu acide. Ces derniers étant obtenus par condensation du 3-hydroxynaphtalène-2-hydrazide avec les isothiocyanates d'alkyle ou d'aryle. L'acétylation de la fonction phénol conduit aux composés **196a-j** (Schéma 72).



R : éthyl (**a**), phénéthyl (**b**), phényl (**c**), p-bromophényl (**e**), p-fluorophényl (**f**), m-fluorophényl (**g**), p-méthoxyphényl (**h**), p-méthylphényl (**i**), m-trifluorométhylphényl (**j**).

Schéma 72 : Synthèse de 1, 3, 4-thiadiazoles **195a-j**

Par ailleurs, Hafez et al. ^[29] ont synthétisé le spiro-thioxanthène **199** à partir du thioxanthène **197** et d'un dipôle-1,3. Le dipôle est généré par action

de la triéthylamine sur le nitrilimine **198** dans du benzène anhydre. Cette synthèse est avantageuse car régiosélective (**Schéma 73**).

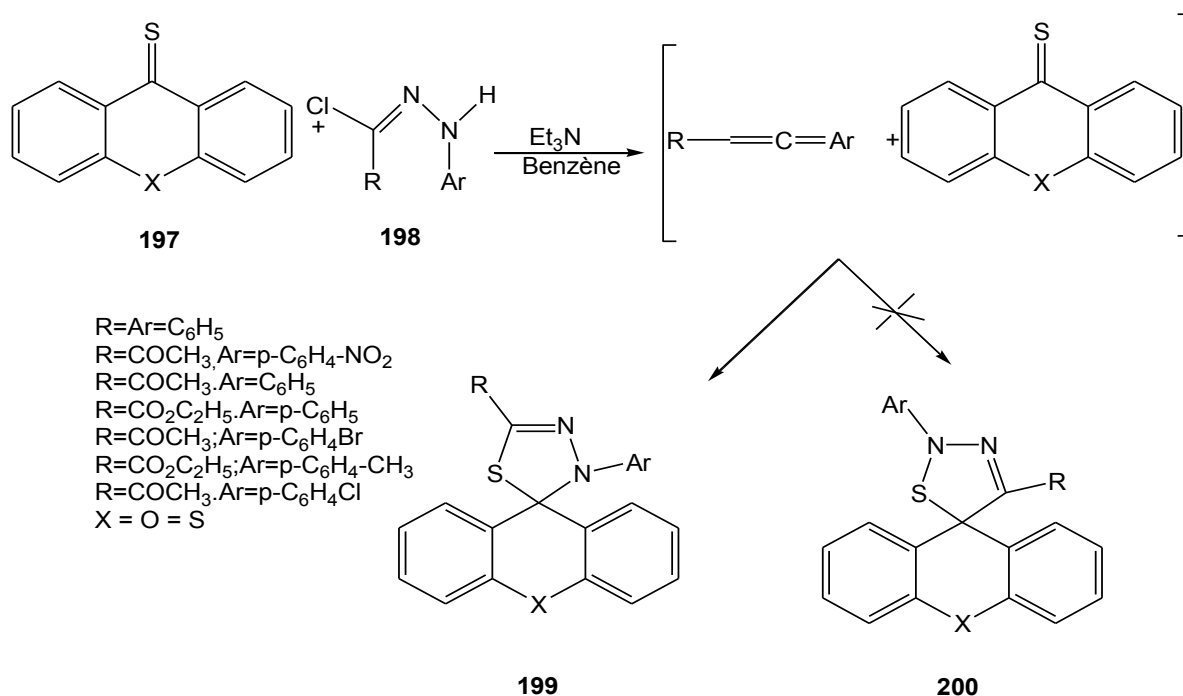


Schéma 73 : Synthèse du spiro-thioxanthène.

La condensation mole à mole de la pyrazolo-1,5-benzodiazépine-6-thione **201** avec les N-aryl-C-éthoxycarbonyl-nitrilimines **202** en présence de la triéthylamine à reflux dans le benzène anhydre conduit dans tous les cas à un seul régioisomère de type spiro (thiadiazopyrazolo-1,5-benzodiazépine) **203** résultant d'une addition sur la double liaison exocyclique carbone-soufre ^[30] (**Schéma 74**).

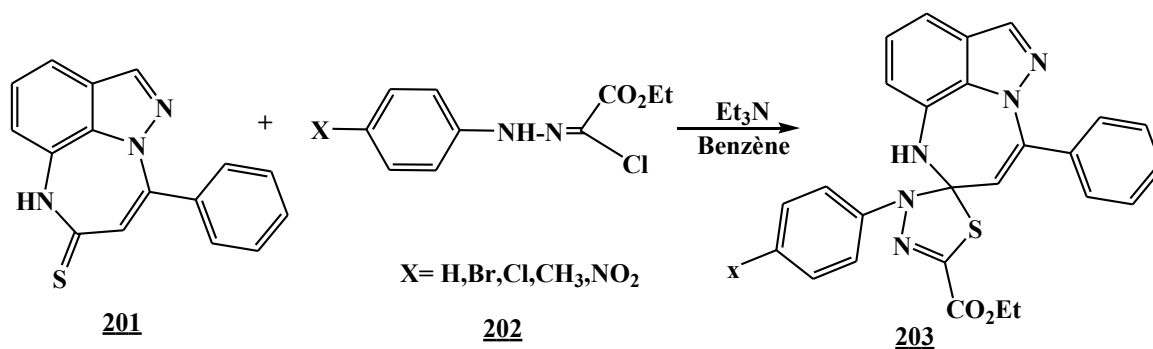


Schéma 74

Ce résultat se rapproche de celui obtenu par Chammache ^[31] lors de l'action de la diphenylnitrilimine sur la 11-allylsulfanyl [2, 1-c] [1, 4] benzodiazepine-5-thione **204** dans le THF en présence de la triéthylamine. Le dipôle n'affecte pas le groupe allyle ni le groupe imine, mais plutôt la fonction thiolactame (Schéma 75).

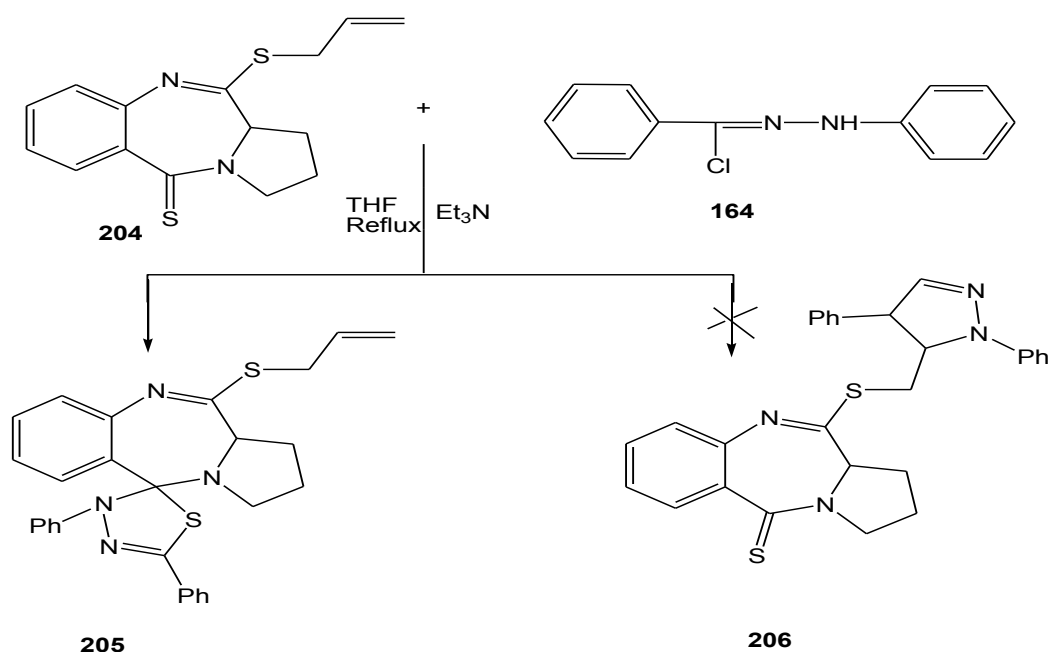


Schéma 75 : Cycloaddition obtenu par Chammache ^[31].

Un composé de type spiro **208** a été aussi obtenu par Claudiu et al. ^[32] en réalisant la condensation de la diphenylnitrilimine avec le 3-cyano-4H-1-benzopyran-4-thione **207**. La réaction s'est avérée péri et régiosélective (Schéma 76).

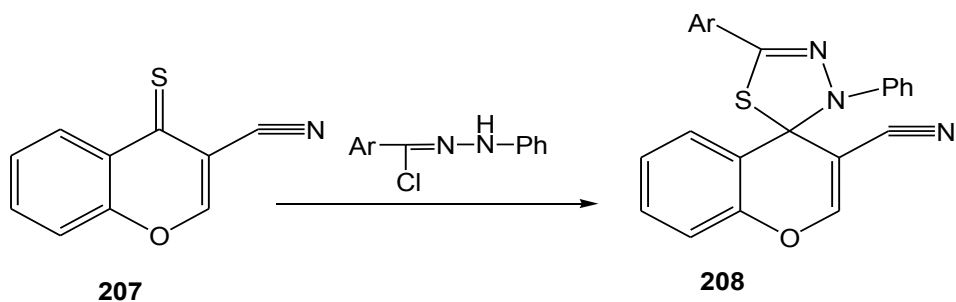


Schéma 76

Lorsque les nitrilimines sont opposées à la 1,3-diphényl-2-thionoimidazolin-4-one **209**, le résultat obtenu est similaire au précédant ^[33] (Schéma 77).

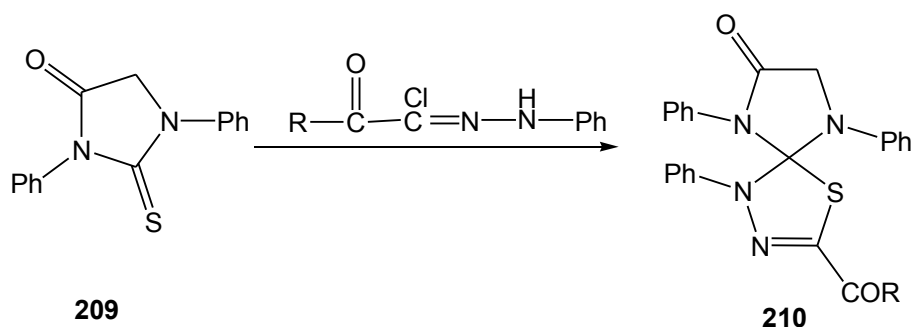


Schéma 77

II. Synthèse et réactivité des oxydes de nitrite

II.1. Synthèse:

Les oxydes de nitrile sont des dipôles -1,3 qui réagissent avec des liaisons multiples carbone-carbone ou carbone hétéroatome ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{O}$) pour former des hétérocycles. Ils sont préparés à partir de leurs précurseurs les oximes **213**. Ces dernières sont obtenues par action de l'hydroxylamine **212** sur les aldéhydes aromatiques **211** (Schéma 78).

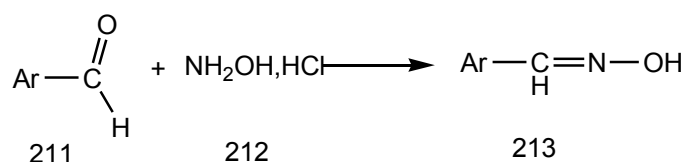


Schéma 78 : Préparation des oximes.

Nous avons adopté la méthode préconisée par Lee ^[34], qui consiste à générer le nitriloxyde **215** *in situ*. Le dipôlarophile et l'oxime sont dissous dans un milieu biphasique (eau/chloroforme) en présence de l'hypochlorite de sodium. Le nitriloxyde, ainsi formé, réagit avec le dipôlarophile dans la phase organique ^[34]. (**Schéma 79**).

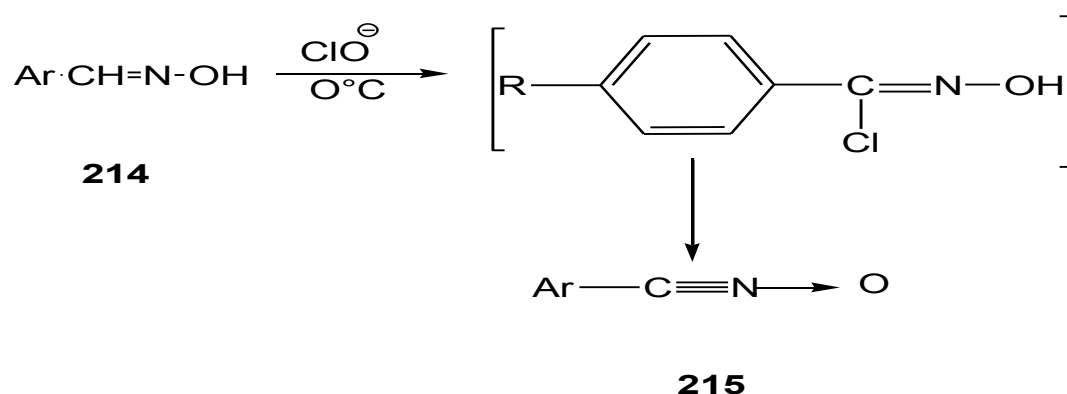


Schéma 79

Cette méthode qui regroupe la chloration et la déshydrohalogénéation à basse température permet de limiter les réactions concurrentes, à savoir la dimérisation et la polymérisation du dipôle ^[35].

D'une manière générale, l'action des nitriloxydes sur les oléfines et les acétylènes conduit à des isoxazoline et des isoxazoles.

II.2. Réactivité:

Syassi ^[36] a isolé deux régioisomères lors de la cycloaddition du p-chlorobenzonitriloxyde **215** sur quelques dipôlarophiles **216** oléfiniques et acétyléniques (**Schéma 80**),

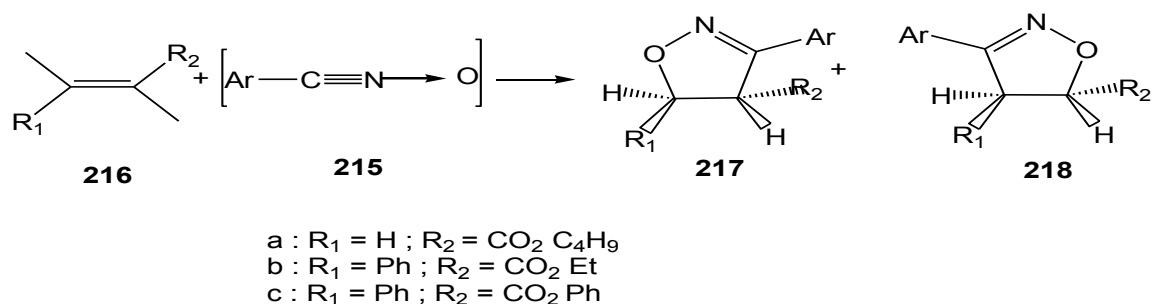


Schéma 80

Alors qu'Albini et al. ^[37], en condensant l'arylnitriloxyde **215** avec l'allylamine **219**, ont mis en évidence un seul régioisomère **220** (**Schéma 81**).

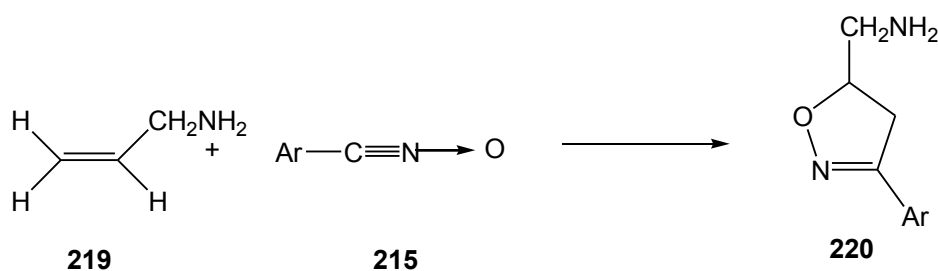


Schéma 81

Afin d'étudier la compétitivité des différents sites dipolarophiles, Ahbachane et al. ^[38] ont examiné l'action du phénylnitriloxyde **222** sur le composé **221**. La réaction a conduit à un seul régioisomère **223** issu d'une addition sur le groupe allylmercapto (**Schéma 82**).

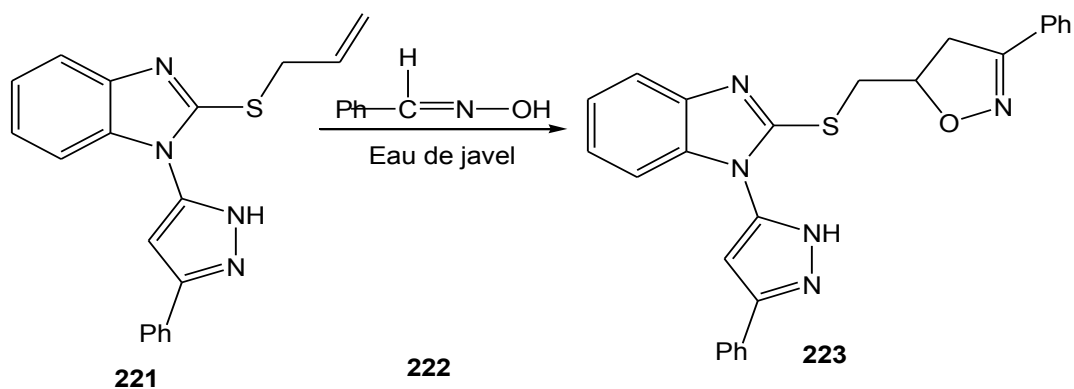


Schéma 82

Dans le but d'examiner l'action de différents sites de dipôlarophiles synthétisés, nous avons procédé aux réactions de cycloaddition suivantes :

- Réaction de cycloaddition sur la 1-benzyl-3-méthyl quinoxaline-2-thione **224**

- Réaction de cycloaddition sur la 1-éthyl-3-méthyl quinoxaline-2-thione **227**

- Réaction de cycloaddition sur la 1-allyl-3-méthylquinoxaline-2-thione **229**

III. Réaction de la DPNI sur la 1-alkyl-3-méthyl-1, 2-dihydroquinoxaline-2-thione

III.1. Réaction de cycloaddition dipolaire sur la 1-benzyl-3-méthyl quinoxaline-2-thione 224

Lorsque le composé **224** est amené à réagir avec la diphenylnitrilimine **164** pendant 48 heures, il nous a été possible d'isoler un seul produit **225** résultant de la cycloaddition sur la double liaison carbone-soufre (**Schéma 83**).

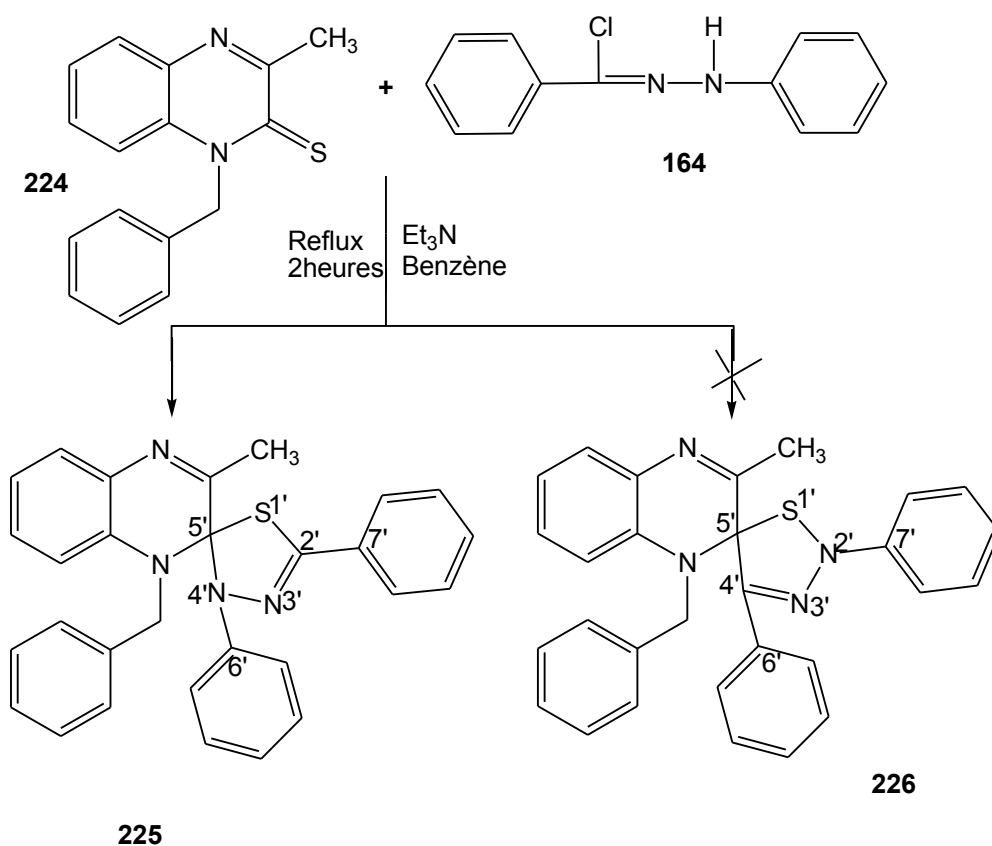


Schéma 83 : Synthèse du 1-benzyl-3-méthyl-3', 5'-diphényl-1H, 3'H-Spiro [quinoxaline-2, 2'-[1, 3, 4] thidiazole].

La structure de ce composé a été établie sur la base des données spectrales de RMN ^1H , ^{13}C , IR et Masse

Le spectre de RMN ^1H du composé **225** met en évidence la présence d'un singulet à 2.3 ppm qui est attribuable aux protons méthyliques, alors que le signal correspondant aux protons du groupement méthylène est identifié sous forme d'un quadruplet à 4.4 ppm [$J=16,8\text{Hz}$].

Le spectre de RMN ^{13}C donne un signal, le plus déblindé vers 158.1 ppm relatif au carbone quaternaire de la fonction imine ($\text{C}=\text{N}$), indiquant le non engagement de cette liaison dans la réaction de cycloaddition.

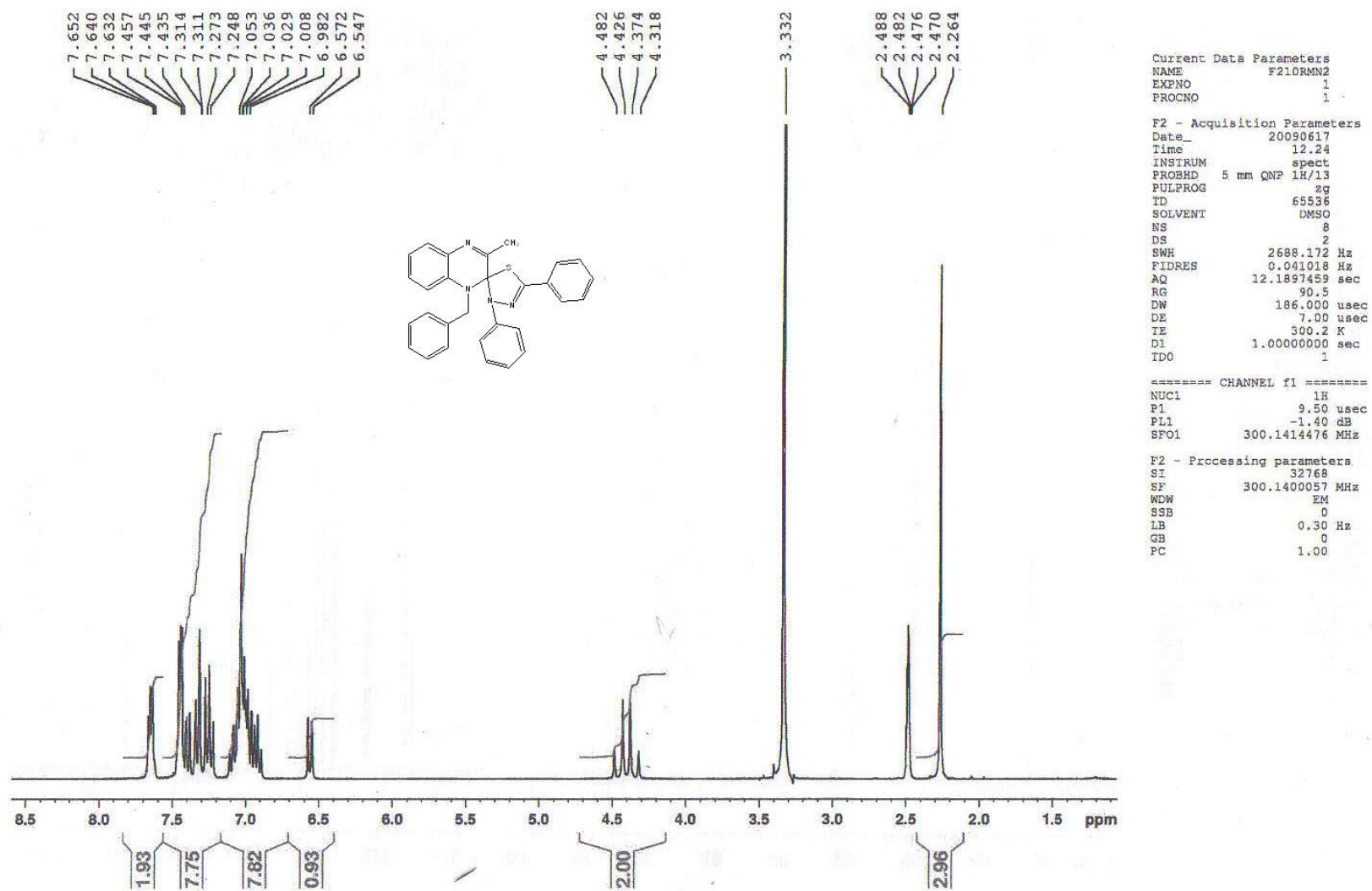
La présence du carbone quaternaire en position 5' du cycle thiadiazole est confirmée par un signal visible vers 102.6 ppm. Ainsi, l'absence du signal du groupe thiolactame indique l'engagement de ce dernier dans la réaction.

L'action de la diphenyl nitrilimine sur le composé **224** s'est révélée péricléctive, seule la fonction thiolactame a été affectée. Elle est aussi régiosélective, car n'ayant donné lieu qu'à un seul régioisomère. Le sens inverse de l'addition aurait conduit à l'isomère **226**; or les données de la cristallographie ne confirment pas cette structure.

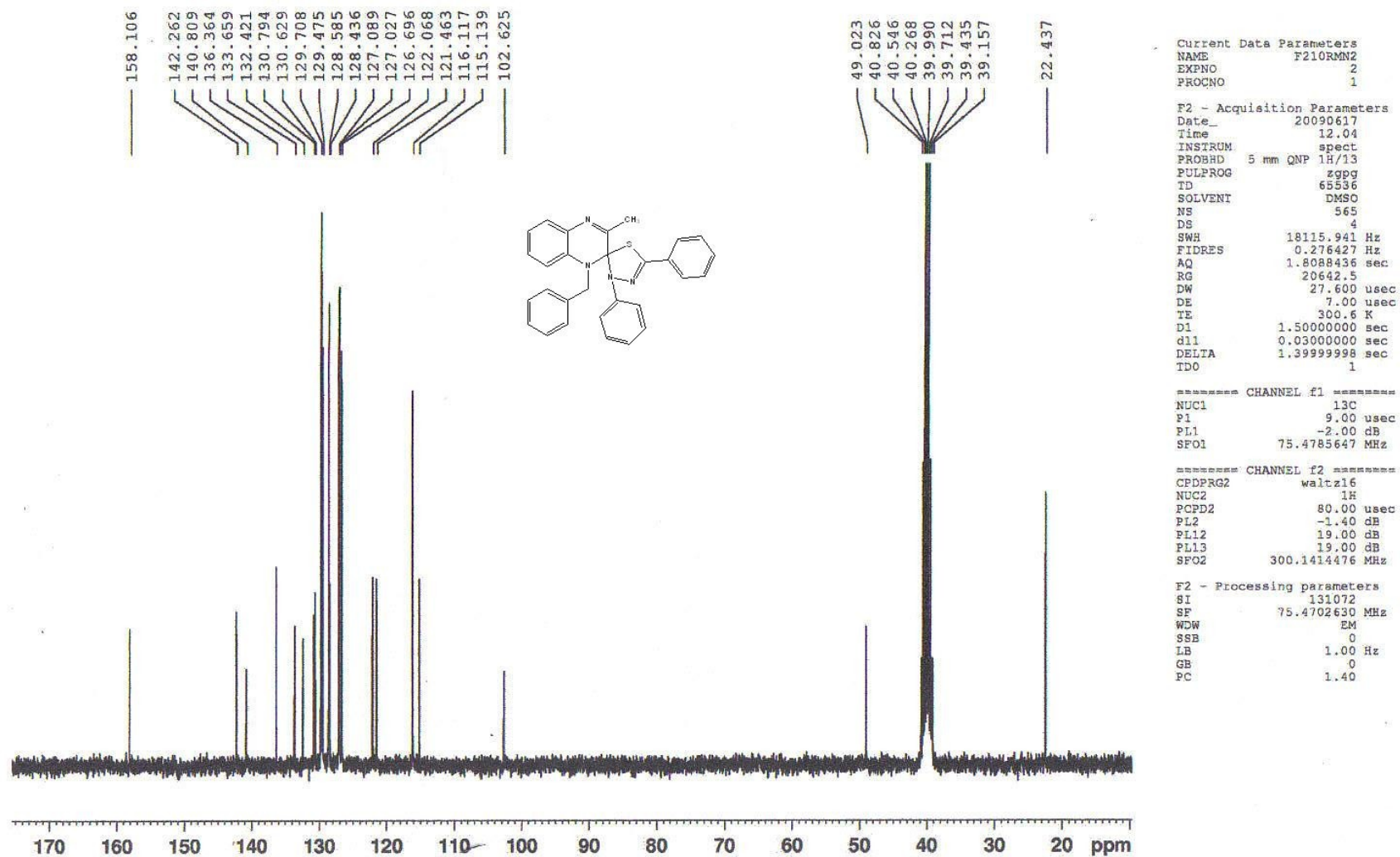
Chammache ^[31] a également obtenu un résultat similaire lors de l'action des nitrilimines sur la 11-allylsulfanylpyrrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepine-5-thione **204**. L'auteur isole, dans tous les cas, un seul régioisomère de type spiro **205** (Schéma 75).

L'examen du spectre de masse du composé **225** pris en mode impact électronique montre le pic moléculaire à $m/z = 441$.

Spectre RMN ^1H du 1-benzyl-3-méthyl-3', 5'-diphényl-1*H*, 3'*H*-Spiro [quinoxaline-2, 2'-[1, 3, 4] thiadiazole]



Spectre RMN ^{13}C du 1-benzyl-3-méthyl-3', 5'-diphényl-1 *H*, 3'*H*-Spiro [quinoxaline-2, 2'-[1, 3, 4] thiadiazole]



III.2. Condensation de la 1-éthyl-3-méthyl quinoxaline-2-thione avec le diphénylnitrilimine 227

La réaction du composé **227** a été réalisée dans les mêmes conditions expérimentales que la précédente, un seul produit **228** a été isolé. La cycloaddition s'avère être régiosélective et périclélective ; le site iminique n'a pas été touché par le dipôle (**Schéma 84**).

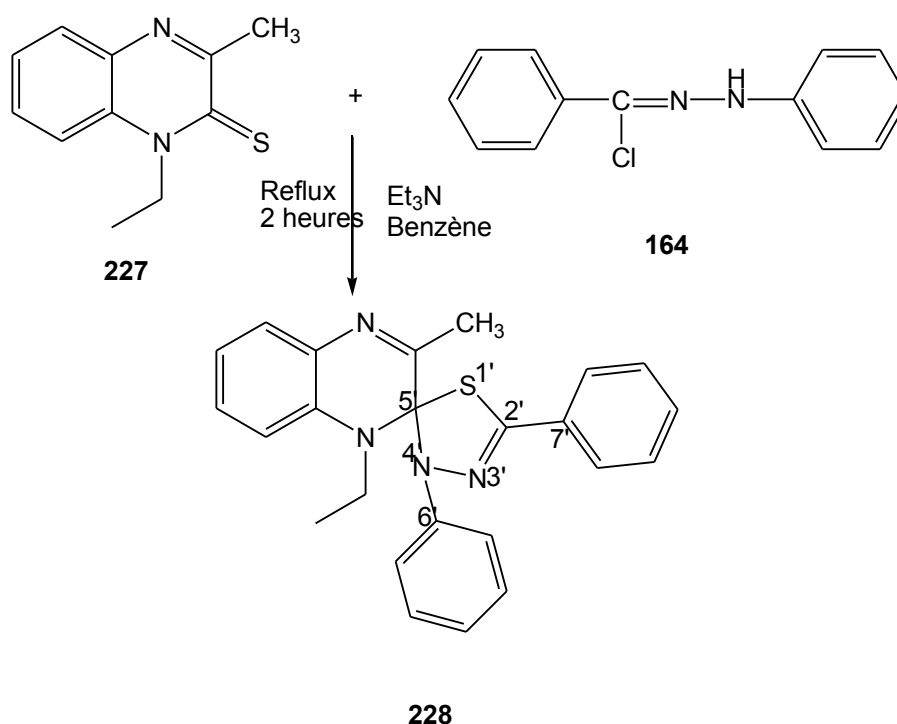


Schéma 84 : Synthèse du 1-éthyl-3-méthyl-3', 5'-diphényl-1 *H*, 3'*H*-Spiro [quinoxaline-2, 2'-[1, 3, 4] thidiazole]

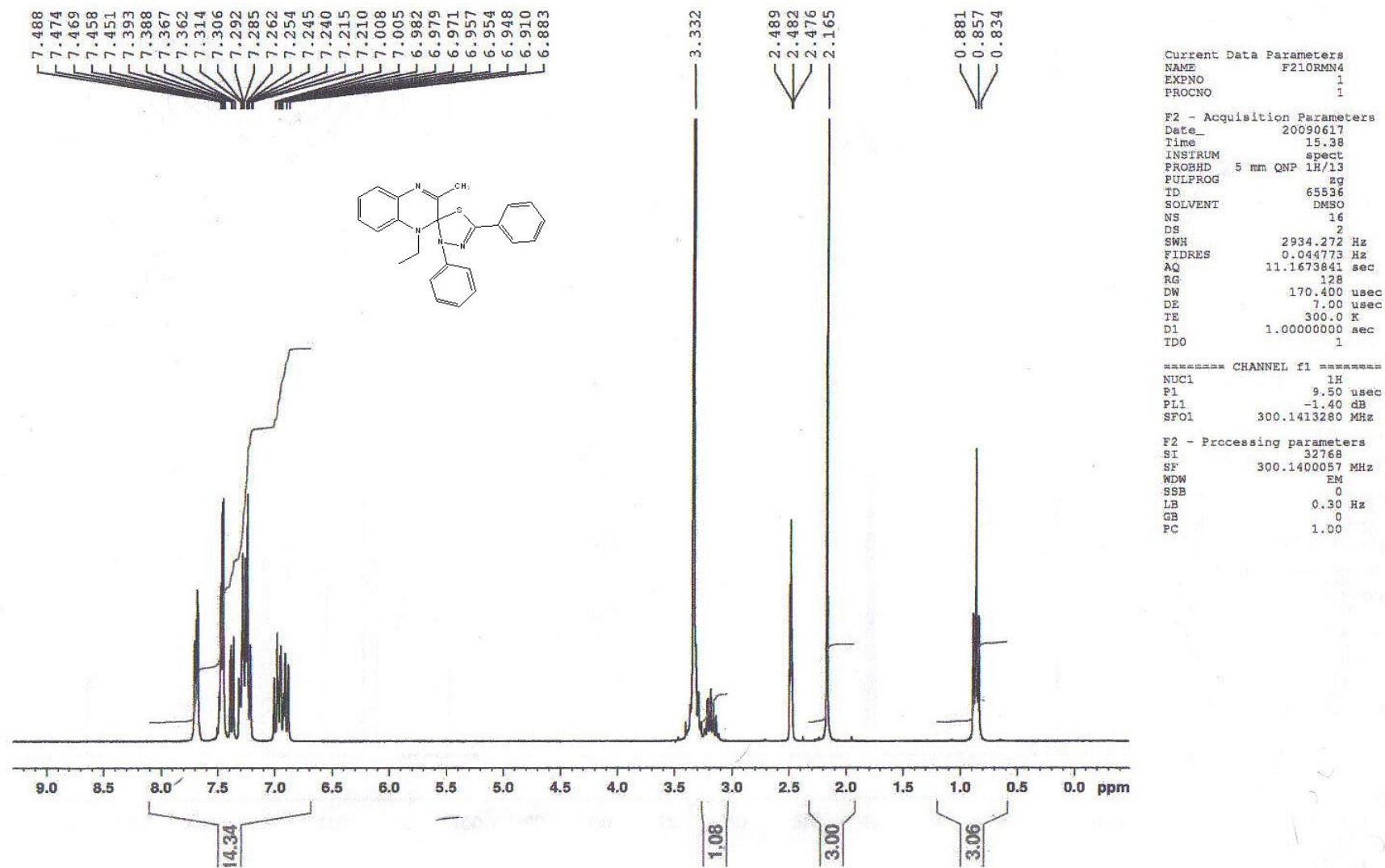
La structure du composé **228** a été établie sur la base de données spectrales RMN ¹H, ¹³C, IR et Masse.

Le spectre RMN ¹H révèle la présence d'un quadruplet à 3.33 ppm relatif aux protons éthyliques et un triplet à 0.9 ppm dû aux protons méthyliques du même fragment.

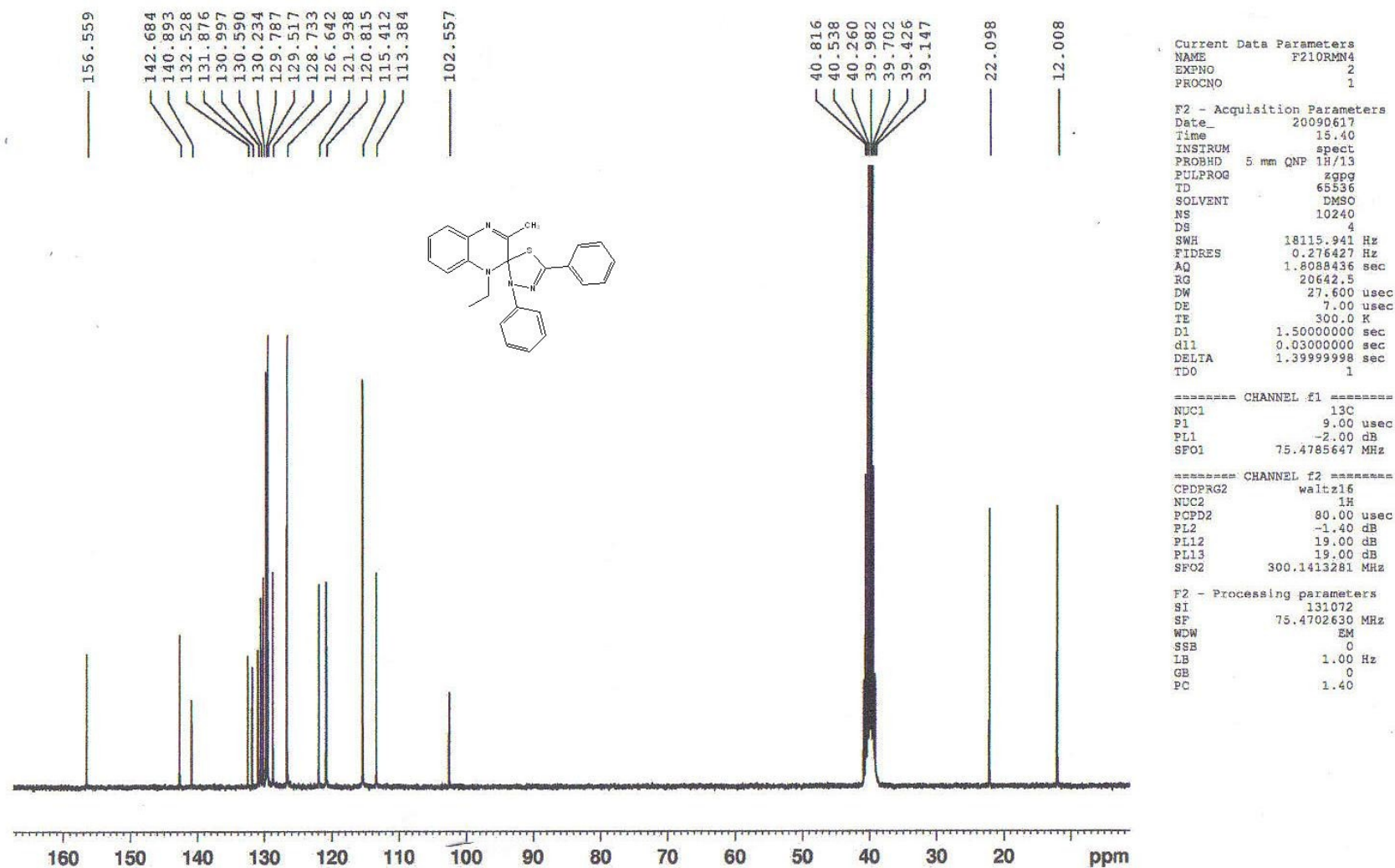
Dans le spectre RMN ¹³C, la régiosélectivité de la réaction se traduit par l'absence du signal du groupe thiolactame alors que le signal le plus

déblindé du carbone quaternaire de la fonction imine à 156.7 ppm, indiquant le non engagement de cette fonction dans la réaction.

Spectre RMN ^1H du 1-éthyl-3-méthyl-3', 5'-diphényl-1 H, 3'H-Spiro [quinoxaline-2, 2'-[1, 3, 4] thiadiazole]



Spectre RMN ^{13}C du 1-éthyl-3-méthyl-3', 5'-diphényl-1 *H*, 3'*H*-Spiro [quinoxaline-2, 2'-[1, 3, 4] thiadiazole]



1-éthyl-3-méthyl-3', 5'-diphényl-1*H*, 3'*H*-Spiro [quinoxaline-2,2'-[1, 3, 4]thiadiazole] 228 (Figure 12)

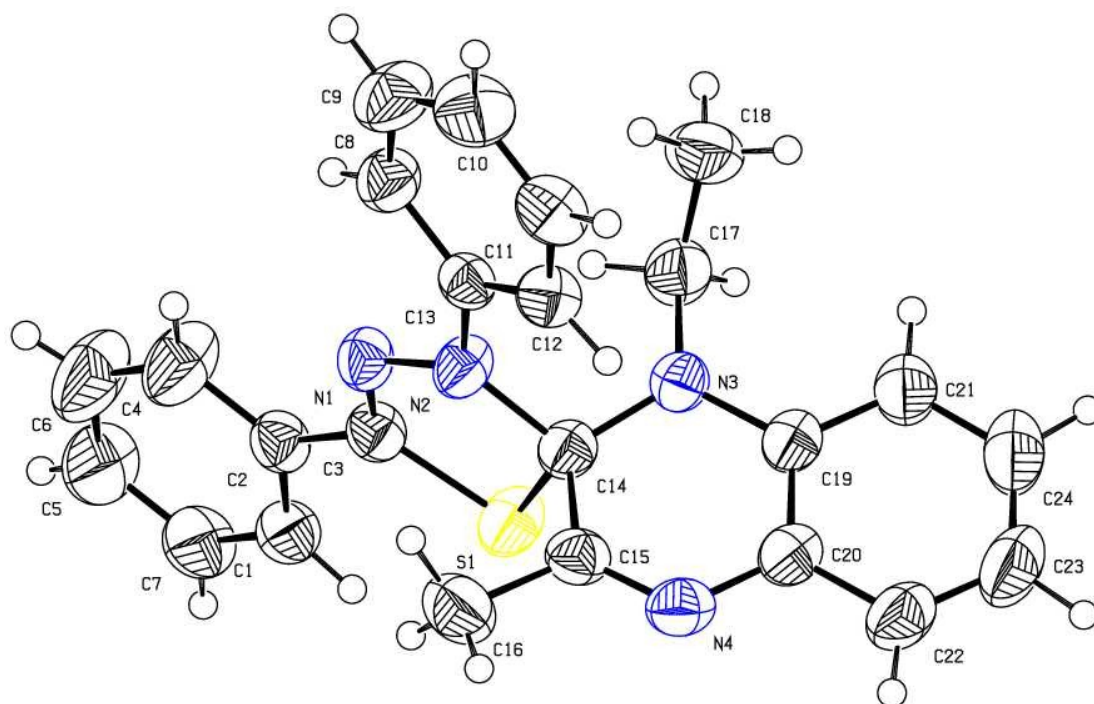


Figure 12 : Ortep du composé **228**

Tableau V : Données cristallographiques du composé **228** :**Crystal data**

$C_{24}H_{22}N_4S$	$F_{000} = \underline{1020}$
$M_r = 398.53$	$D_x = \underline{1.599} \text{ Mg m}^{-3}$
<u>Monoclinic</u> , P 21/n	Melting point: 425K
Hall symbol: -P 2yn	<u>Mo Kα</u> radiation $\lambda = \underline{0.71073} \text{ \AA}$
$a = \underline{9.9492} (3) \text{ \AA}$	Cell parameters from <u>21000</u> reflections
$b = \underline{14.9849} (5) \text{ \AA}$	$\theta = \underline{1.6-24.2}^\circ$
$c = \underline{14.7859} (5) \text{ \AA}$	$\mu = \underline{0.92} \text{ mm}^{-1}$
$\alpha = \underline{90}^\circ$	$T = \underline{296} (2) \text{ K}$
$\beta = \underline{108.791} (2)^\circ$	Cell measurement pressure: <u>101</u> kPa
$\gamma = \underline{90}^\circ$	<u>Block</u> , Yellow
$V = \underline{2086.90} (12) \text{ \AA}^3$	$0.18 \times 0.17 \times 0.12 \text{ mm}$
$Z = \underline{34}$	

Data collection

Diffractometer	<u>2688</u> reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: <u>fine-focus sealed tube</u>	$R_{\text{int}} = \underline{0.035}$
Monochromator: <u>graphite</u>	$\theta_{\text{max}} = \underline{24.4}^\circ$
$T = \underline{296} (2) \text{ K}$	$\theta_{\text{min}} = \underline{2.0}^\circ$
$P = \underline{101} \text{ kPa}$	$h = \underline{-11} \quad \underline{11}$
Absorption correction: <u>none</u>	$k = \underline{-17} \quad \underline{17}$
<u>21000</u> measured reflections	$l = \underline{-17} \quad \underline{17}$
<u>3443</u> independent reflections	Standard reflections

III.3. Action de 1-allyl-3-méthylquinoxaline-2-thione **229** avec le diphénylnitrilimine

Le traitement de la 1-allyl-3-méthylquinoxaline-2-thione **229** avec la diphénylnitrilimine, au reflux pendant 48 heures dans le benzène, conduit à 2 produits et **231** résultant d'une cycloaddition sur la fonction thiolactame et la fonction allylique (**Schéma 85**).

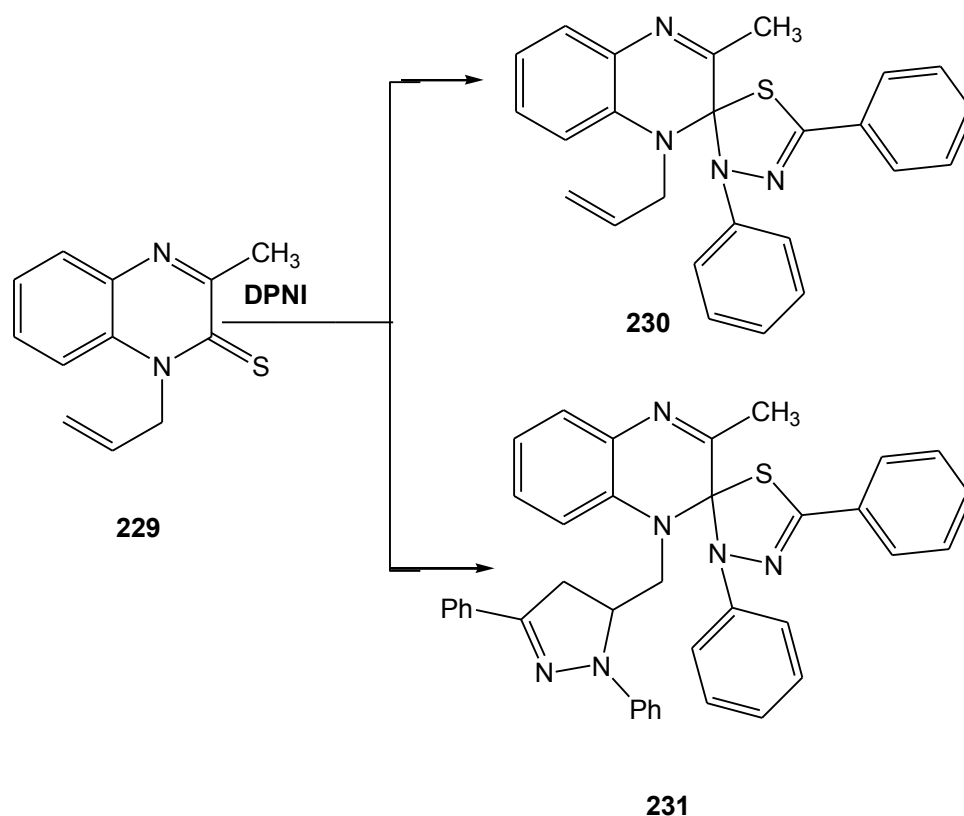


Schéma 85 : Cycloaddition sur la 1-allyl-3-méthyl quinoxalin-2-thione.

L'indentification de la structure du composé **230** a été établie par voie spectroscopique RMN¹H, ¹³C, IR et Masse.

Sur le spectre de RMN ¹H, on note la présence d'un quadruplet ($J=4,8\text{Hz}$) dû aux protons du groupe méthylène liés à l'atome d'azote vers 3.9 ppm ; le groupe allyle présente également des signaux sous forme de multiplets

centrés à 5.5 et 5.0 ppm attribuables respectivement aux protons de groupe méthine et du groupe méthylidène.

Les protons du groupe méthyle et des cycles benzéniques ont été également identifiés.

Le spectre de RMN ^{13}C confirme la non réactivité du groupe allyle ($\text{C}=\text{C}$) en affichant des signaux vers 47.6 ; 118.4 ; 131.1 ppm dûs respectivement au méthylidène lié à l'atome d'azote, au méthylène et au CH de la double liaison.

De même vers 151.9 ppm, on relève le signal le plus déblindé relatif au carbone quaternaire de la fonction imine indiquant la non réactivité de cette liaison avec le dipôle.

L'étude par diffraction aux rayons X du composé **230** montre bien que l'hétéroatome du dipôle attaque l'atome de carbone de la fonction thiolactame.

Le spectre de RMN ^1H du composé **231** se distingue de celui du composé **230** par la présence des signaux (multiplets) attribuables aux protons des groupes CH et CH_2 du cycle diazolique, vers 2.7 et 3.0 ppm respectivement. Ceci confirme l'entrée en réaction du groupe allyle.

On notera également des signaux centrés à 3.53 ppm, attribuables aux protons du groupe méthylène lié à l'azote.

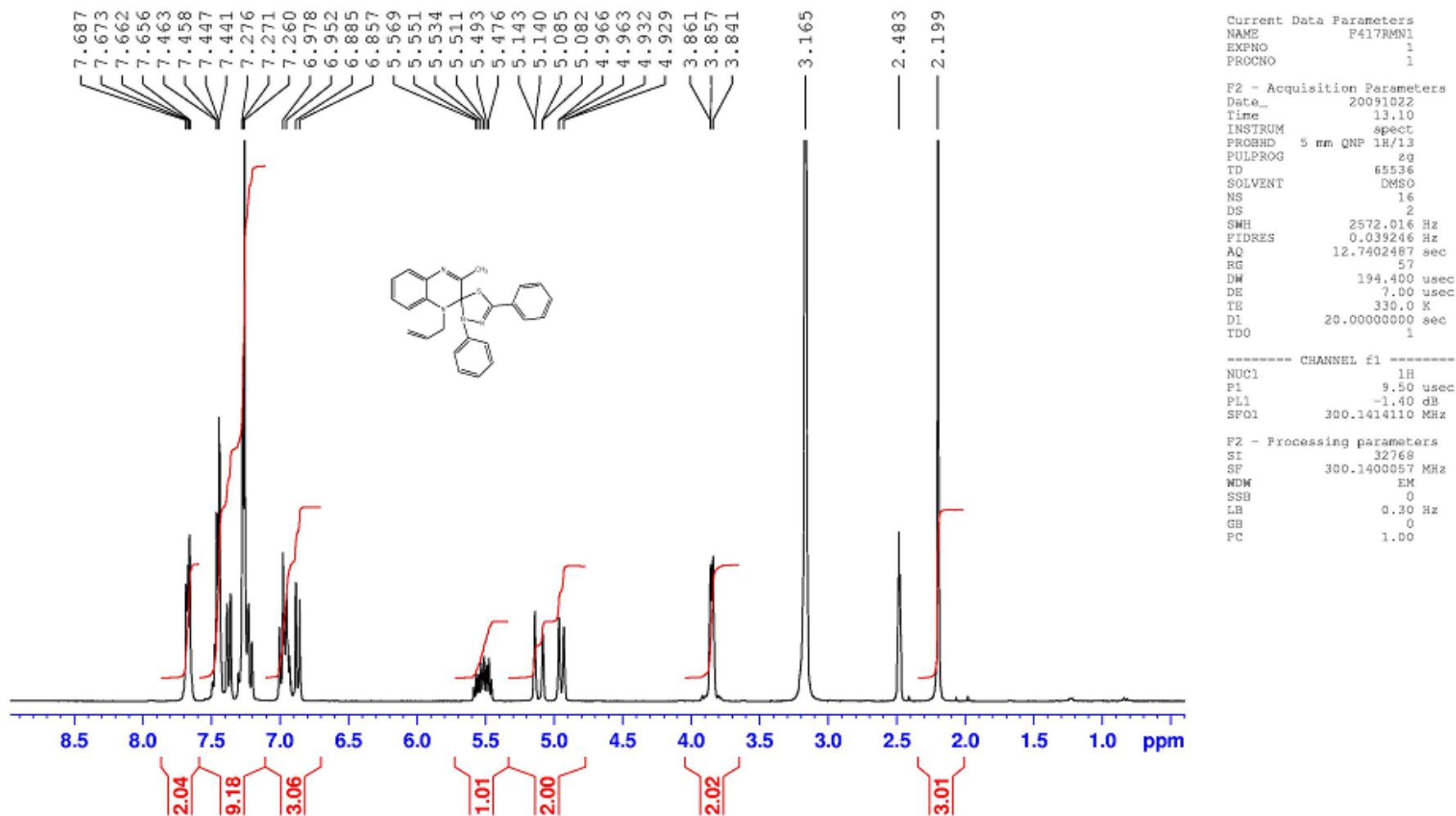
Les signaux des protons méthyliques ainsi que ceux des protons benzyliques apparaissent également sur le même spectre.

Sur le spectre de RMN ^{13}C , outre l'absence du signal du groupement thiolactame vers 176.1 ppm indiquant son engagement dans la réaction, on observe la présence de deux signaux correspondant à des carbones secondaires vers 36.1 et 43.7 ppm ; La présence d'un signal attribuable à un carbone tertiaire (CH) vers 58.6 ppm est également mise en évidence, confirmant, ainsi, la présence du cycle diazole dans la structure proposée.

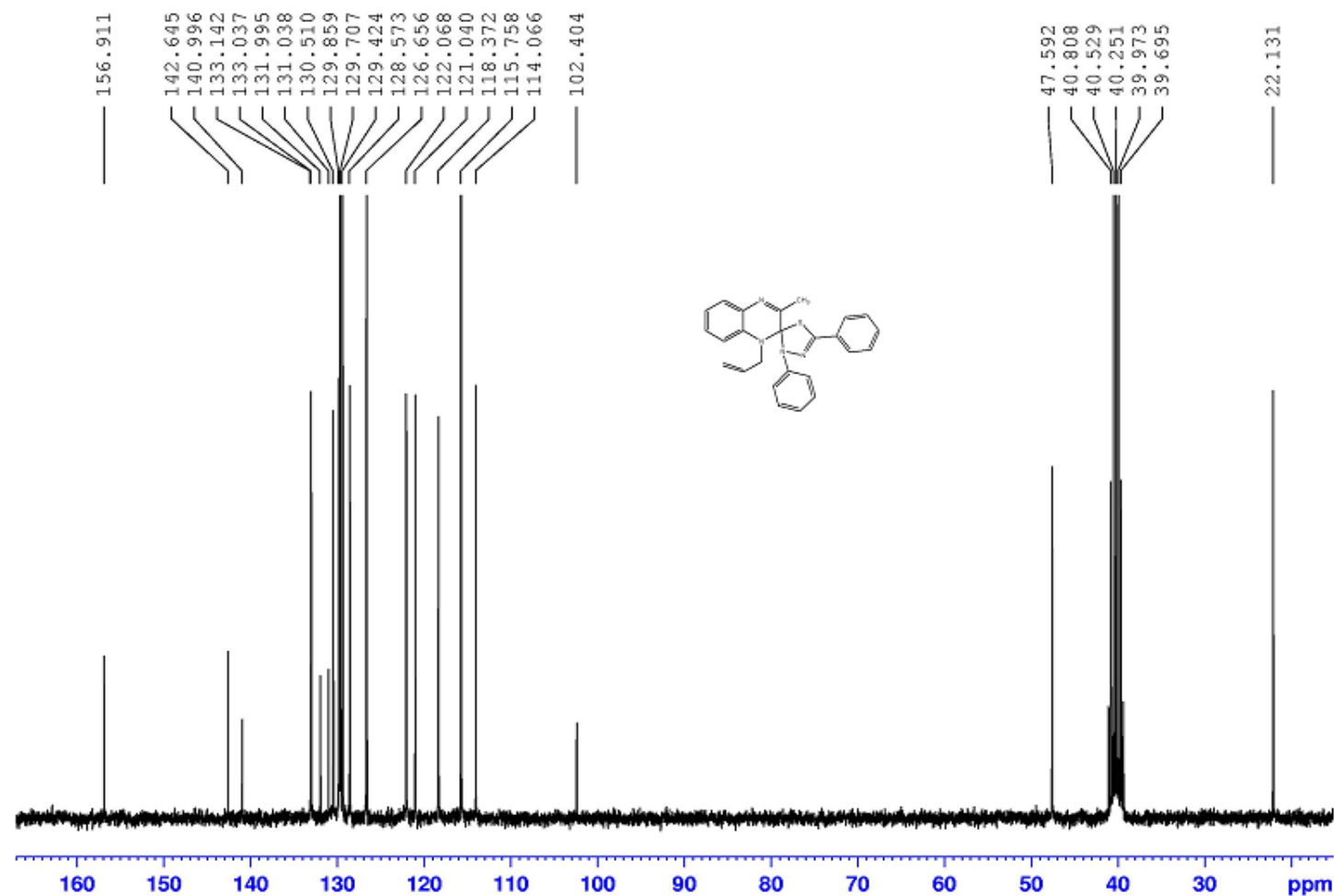
Le dipôle a donc affecté en premier, le groupement thiolactame et par la suite il a affecté le groupement allyle. La réaction n'est donc pas p ris lective pour ces deux dipolarophiles.

Cependant, la réaction est r giosp cifique car l'hétéroatome du dipôle attaque le carbone le moins hydrogéné du groupe allyle. Ce resultat est confirmé par l'étude par diffraction aux rayons X du composé **231**.

Spectre RMN ¹H du 1-allyl-3-méthyl-3', 5'-diphényl-1*H*, 3'*H*-Spiro [quinoxaline-2, 2'-[1, 3, 4] thiadiazole] : 230



Spectre RMN ^{13}C du 1-allyl-3-méthyl-3', 5'-diphényl-1*H*, 3'*H*-Spiro [quinoxaline-2, 2'-[1, 3, 4] thiadiazole] : 230



```

Current Data Parameters
NAME      F417RMN1
EXPNO     2
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20091022
Time      14.04
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         1024
DS         4
SWH        18115.941 Hz
FIDRES     0.276427 Hz
AQ         1.8088436 sec
RG         20642.5
DW         27.600 usec
DE         7.00 usec
TE         330.0 K
D1         1.50000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA     1.39999998 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         9.00 usec
PL1        -2.00 dB
SFO1       75.4785647 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
PCPD2      80.00 usec
PL2        -1.40 dB
PL12       19.00 dB
PL13       19.00 dB
SFO2       300.1414110 MHz

F2 - Processing parameters
SI         131072
SF         75.4702630 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
    
```

1-allyl-3-méthyl-3', 5'-diphényl-1*H*, 3'*H*-Spiro [quinoxaline-2, 2'-[1, 3, 4] thiadiazole] 230 (Figure 13)

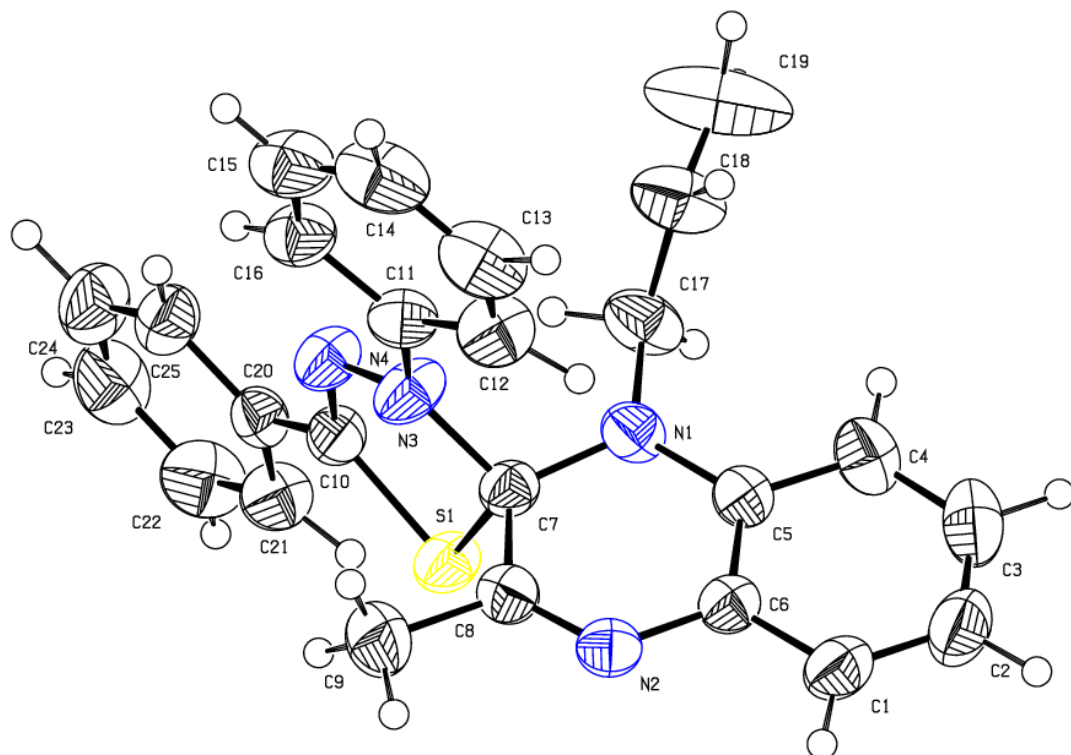


Figure 13 : Ortep du composé 230

Tableau VI : Données cristallographiques du composé **230** :

Crystal data :

<u>C₂₅H₂₂N₄S</u>	$F_{000} = \underline{432}$
$M_r = \underline{410.53}$	$D_x = \underline{1.293} \text{ Mg m}^{-3}$
<u>Monoclinic</u> , P 21/n	Melting point: 425K
<u>Monoclinic</u> , <u>P</u> -1	Melting point: 443K
Hall symbol: <u>-P</u> 1	<u>Mo Kα</u> radiation $\lambda = \underline{0.71073} \text{ \AA}$
$a = \underline{7.92010 (10)} \text{ \AA}$	Cell parameters from reflections
$b = \underline{10.07130 (10)} \text{ \AA}$	$\theta = \underline{1.3-28.6}^\circ$
$c = \underline{13.6642 (2)} \text{ \AA}$	$\mu = \underline{0.17} \text{ mm}^{-1}$
$\alpha = \underline{78.2960 (10)}^\circ$	$T = \underline{296 (2)} \text{ K}$
$\beta = \underline{81.2770 (10)}^\circ$	Cell measurement pressure: 101 kPa
$\gamma = \underline{89.8260 (10)}^\circ$	<u>Block</u> , <u>Yellow</u>
$V = \underline{1054.50 (2)} \text{ \AA}^3$	0.38× 0.18×0.16 mm
$Z = \underline{2}$	

Data collection

Bruker x 8 APEXII CCD area-detector diffractometer	<u>5772</u> reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: <u>fine-focus sealed tube</u>	$R_{\text{int}} = \underline{0.022}$
Monochromator: <u>graphite</u>	$\theta_{\text{max}} = \underline{33.9}^{\circ}$
$T = \underline{296(2)}$ K	$\theta_{\text{min}} = \underline{1.5}^{\circ}$
$P = \underline{101}$ kPa	$h = \underline{-12} \ \underline{12}$
Absorption correction: none	$k = \underline{-15} \ \underline{15}$
<u>38345</u> measured reflections	$l = \underline{-21} \ \underline{21}$
<u>8515</u> independent reflections	Standard reflections: none

Conclusion de la deuxième partie

Dans ce chapitre, nous avons essayé de mettre au point de nouveaux dérivés de la quinoxaline par réaction d'alkylation avec un excès de carbonate de potassium. Les composés ainsi préparés ont été soumis à une étude spectrale (RMN, IR, Masse et DRX) pour caractériser les structures obtenues.

Ensuite, nous avons réalisé grâce aux réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire, la synthèse de nouveaux hétérocycles sur la fonction thiolactame et allylique de la quinoxaline. Le dipôle a montré plus d'affinité au groupement C=S en premier lieu et au groupement C=C en second lieu ; alors que le groupement C=N endocyclique n'a pas été affecté. L'hétéroatome du dipôle attaque le carbone de la fonction thiolactame, mais aussi le carbone le moins hydrogené de la fonction allyle comme le confirment la littérature et la diffraction aux rayons X.

Ces réactions ont permis la synthèse de nouveaux systèmes spirothiadiazolequinoxalines.

Il est connu que les composés spiro présentent des activités biologiques importantes.

Parties Expérimentales

Les points de fusion ont été mesurés sur banc Kofler. Ils ne sont pas corrigés. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (^1H , ^{13}C , Dept) ont été enregistrés sur un appareil AVANCE 300 Bruker opérant à 300 MHz pour le ^1H et de 75MHz pour le ^{13}C . Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport à la référence interne TMS. Les spectres de masse ont été effectués avec un appareil LCQ Advantage, marque Thermo Electron, mode d'ionisation Electrospray.

Synthèse des produits 154, 155, 159 et 160

Dans un ballon de 100 ml, on fait réagir 1,25 mmoles de la 3-méthylquinoxaline-2-one avec 2,66 mmoles de dichlorodiéthylamine dans 40 ml de diméthylformamide en présence de 4 mmoles de carbonate de potassium et 0,01 mmoles de bromure de tétrabutylammonium.

Le mélange est porté à reflux dans un bain de sable, sous agitation magnétique et l'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince. Après évaporation de solvant sous pression réduite, le résidu obtenu est chromatographié sur colonne silice (Hexane/Acétate : 4/6).

La recristallisation s'est opérée dans le même éluant.

Synthèse du produit 157

Nous avons fait réagir 6 mmoles de la quinoxalin-2-thione avec 1,33 mmoles de dichlorodiéthylamine dans 30 ml de DMF en présence de 1,43 mmoles de carbonate de potassium et quelques grammes de BTBA. Le mélange est porté à reflux dans un bain de sable, sous agitation magnétique pendant 2 heures. Après évaporation de solvant sous pression réduite, le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant Hexane/Acétate : 9/1).

• **3-(2-(3-méthyl quinoxalin-2-ylthio) éthyl) oxazolidin-2-one : 157**

- Rdt. : 62% Point de fusion : 172-174 °C
- Spectre de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm : 2.6 (3H, s, CH₃) ; 3.5 (2H, t, J=4,2Hz, α-CH₂ N(=O)) ; 3.7 (2H, t, J=6,9Hz, β-CH₂ N(=O)) ; 3.7 (2H, t, J=4,2Hz, CH₂SC) ; 4,2(2H, t, J=6,9Hz, -CH₂ OC(=O)) ; [7.6-7.9] (4H, m, CH).
- Spectre RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm: 22.2 (CH₃); 27.3 (CH₂); 43.1 (CH₂); 44.7 (CH₂); 62.1 (CH₂); [127.6-129.9] (CHar); 139.3 (Cq); 140.0 (Cq); 152.3 (Cq); 155.3 (Cq); 158.3 (Cq).

• **3-(2-(3-méthyl-1, 2-dihydro-quinoxalin-2-yloxy) éthyl) oxazolidin-2-one : 162**

- Rdt. : 38 % Point de fusion : 166-168°C
- Spectre de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm : 2.5 (3H, s, CH₃) ; 3.6 (2H, t, J=5,1Hz, α-CH₂ N(=O)) ; 3.7 (2H, t, J=6,5Hz, β-CH₂ N(=O)) ; 4.2 (2H, t, J=6,6Hz, -CH₂ OC) ; 4.6 (2H, t, J=5,1Hz, -CH₂ OC(=O)) ; [7.5-7.9] (4H, m, CH).
- Spectre RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm: 19.8 (CH₃); 42.9 (CH₂); 44.6 (CH₂); 61.8 (CH₂); 63.5 (CH₂); [126.4-128.9] (CHar); 138.1 (Cq); 139.0 (Cq); 147.8 (Cq); 155.5 (Cq); 158.0 (Cq).

• **3-(2-(3-méthyl-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl) éthyl) oxazolidin-2-one : 154**

- Rdt. : 56 % Point de fusion : 174-176°C
- Spectre de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm : 2.5 (3H, s, CH₃) ; 3,5 (2H, t, J=6,3Hz α-CH₂ N(=O)) ; 3.6 (2H, t, J=7,8Hz, β-CH₂ N(=O)) ; 4 .2 (2H, t, J=7,8Hz, -CH₂ NC) ; 4.4 (2H, t, J=6,3Hz, -CH₂ OC(=O)) ; [7.3-7.7] (4H, m, CH).
- Spectre RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm: 20.9 (CH₃); 39.7 (CH₂); 39.9 (CH₂); 41.2 (CH₂); 44.5 (CH₂); [113.9-129.5] (CHar); 132.2 (Cq); 132.3 (Cq); 154.5 (Cq); 157.3 (Cq); 157.9 (Cq).

• **3-[2-(3-Phenyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoxalin-1-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-one 159**

- Rdt. : 65 %
- Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm : 3.6 (2H, t, $\alpha\text{-CH}_2\text{N(=O)}$) ; 3.7 (2H, t, $\beta\text{-CH}_2\text{N(=O)}$) ; 4. 3 (2H, t, $\text{-CH}_2\text{NC}$) ; 4. 5 (2H, t, $\text{-CH}_2\text{OC(=O)}$) ; 7. 9 (3H, m, CH); 8. 2 (2H, dd, CH); [7.2, 7.3 et 7. 9] (4H, m, CH).
- Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm: 39. 8 (CH_2); 41. 3 (CH_2); 45. 4 (CH_2); 62. 2 (CH_2); [124.1-130. 9] (CHar); 132. 3 (Cq); 133. 1 (Cq); 135. 6 (Cq); 153. 6 (Cq); 154. 6 (Cq); 158. 7 (Cq).

• **3-{2-[(3-Phenylquinoxalin-2-yl)oxy]ethyl}-1,3-oxazolidin-2-one 160**

- Rdt : 53 %
- Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm : 3. 6 (2H, t, $\alpha\text{-CH}_2\text{N(=O)}$) ; 3. 7 (2H, t, $\beta\text{-CH}_2\text{N(=O)}$) ; 4. 3 (2H, t, $\text{-CH}_2\text{NC}$) ; 4. 4 (2H, t, $\text{-CH}_2\text{OC(=O)}$) ; [7. 2-7. 6] (4H, m, CH); [7. 8-8. 0] (5H, m, CH)
- Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm: 43. 5 (CH_2); 45. 4 (CH_2); 61. 9 (CH_2); 64. 4 (CH_2); [126. 7-129. 9] (CHar); 135. 8 (Cq); 139. 0 (Cq); 139. 6 (Cq); 146. 4 (Cq); 156. 8 (Cq); 158. 4 (Cq).

Synthèse de dipôle

Préparation du précurseur : la β –benzoylphénylhydrazine : 163

Dans un ballon Bicol de 250 ml, muni d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à boules, on place une solution de 0,2 moles de phénylhydrazine dans

100 ml de pyridine anhydre. On ajoute pendant 30 minutes 0,1 mole de chlorure de benzoyle goutte à goutte, en maintenant une forte agitation. L'addition terminée, l'agitation est maintenue pendant 20 minutes, ensuite la solution est agitée dans 1 litre d'eau pendant 1 heure pour faire précipiter la β -benzoylphénylhydrazine.

Après filtration, le précipité est lavé abondamment avec de l'eau pour éliminer la pyridine restante. La recristallisation s'effectue dans l'éthanol.

Rdt : 92%; Point de fusion : 168-170°C.

Préparation du dipôle : l' α –chlorobenzylidène phénylhydrazine :164

Dans un ballon Tricol de 500 ml, muni d'un réfrigérant à boules, surmonté d'une garde de chlorure de calcium, on ajoute un mélange homogène de 0,5 mole de la β -benzoylphénylhydrazine et 0,15 mole de penta chlorure de phosphore dans 120 ml d'éther éthylique anhydre. Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures.

Ensuite, 30 ml de phénol sont solubilisés dans 50 ml d'éther anhydre, et ajoutés au milieu réactionnel. Tout en agitant et avec précaution, on ajoute 50 ml de méthanol.

Après réduction de moitié du solvant réactionnel, la solution est abandonnée au réfrigérateur pendant 12 heures. Le solide formé est filtré, lavé avec du méthanol, puis recristallisé dans du benzène. Un test de chloration a été effectué, donnant une fumée verte.

Rdt: 50%; Point de fusion: 130-132°C.

Action de la diphénylnitrilimine sur les 1-alkyl-3-méthyl-1, 2-dihydroquinoxaline-2-thiones (225, 228, 230)

On place 10^{-2} moles de la 1-alkyl-3-méthyl-1, 2-dihydroquinoxaline-2-thione dans un ballon de 250 ml contenant 100 ml de benzène. On ajoute ensuite $1,3 \cdot 10^{-2}$ moles de diphénylnitrilimine et 3 à 4 ml de triéthylamine. Un réfrigérant surmonté d'un tube à CaCl_2 est adapté au ballon. La solution est portée à reflux pendant 24 heures. Après filtration des sels, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit a été isolé sur colonne de silice avec un éluant 9/1 (hexane/acétate d'éthyle).

• **1-benzyl-3-méthyl-3', 5'-diphényl-1*H*, 3'*H*-Spiro [quinoxaline-2, 2'-[1, 3, 4] thiadiazole] : 225**

- Rdt : 75%; Point de fusion (hexane/acétate d'éthyle) : 184-186°C
- Spectre de RMN ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 2.3 (3H, s, CH_3); 4.4 (2H, q, $J=16,8\text{Hz}$ CH_2); [6.5-7.6] (19H, m, CH).
- Spectre de RMN ^{13}C (DMSO-d_6) δ ppm : 22.4 (CH_3) ; 49.0 (CH_2) ; [115.1-130.6] (CHar) ; 102.6 (Cq) ; 130.8 (Cq) ; 132.4 (Cq) ; 133.7 (Cq) ; 136.4 (Cq) ; 140.8 (Cq) ; 142.3 (Cq) ; 156.1 (Cq).
- Spectre de masse (IE) $m/z = 460$ [M^+]

• **1-éthyl-3-méthyl-3', 5'-diphényl-1*H*, 3'*H*-Spiro [quinoxaline-2,2'-[1, 3, 4] thiadiazole] : 228**

- Rdt : 80%; Point de fusion (hexane/acétate d'éthyle) : 150-152°C
- Spectre de RMN ^1H (DMSO-d_6) δ ppm : 0.9 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$, CH_3) ; 2.2 (3H, s, CH_3) ; 3,3 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$, CH_2) [6.9-7.5] (14H, m, CH).

- Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm : 12.0 (CH_3) ; 22.1 (CH_3) ; 39.7 (CH_2) ; [113.4-130.6] (CHar) ; 102.6 (Cq) ; 130.1 (Cq) ; 131.9 (Cq) ; 132.5 (Cq) ; 140.9 (Cq) ; 142.7 (Cq) ; 156.6 (Cq).
 - Spectre de masse (IE) $m/z = 398$ [M. +]
- **1-allyl-3-méthyl-3', 5'-diphényl-1*H*, 3'*H*-Spiro [quinoxaline-2, 2'-[1, 3, 4] thiadiazole] : 230**
 - Rdt : 45%; Point de fusion (hexane/acétate d'éthyle) : 168-170°C
 - Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm : 2.2 (3H, s, CH_3) ; 3.9 (2H, dd, $J=4,8\text{Hz}$ NCH_2) ; 4.1 (1H, q, CH) ; 5.1 (1H, q, Hz, CH) ; 5.5 (2H, m, CH_2) ; [6.9-7.7] (14H, m, CH).
 - Spectre de RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ ppm : 22.1 (CH_3) ; 47.6 (CH_2) ; 118.4 (CH_2) ; 131.0 (CH) ; [114.1-130.5] (CHar) ; 102.4 (Cq) ; 131.9 (Cq) ; 133.0 (Cq) ; 133.1 (Cq) ; 141.0 (Cq) ; 142.6 (Cq) ; 156.9 (Cq).
 - Spectre de masse (IE) $m/z = 410$ [M. +]

Références bibliographiques

- [1]. D. Nardi, A. Tajna, R. Pennini; *J. Heterocyclic Chem.*, **1975**, **12**, 139.
- [2]. M.V. Costa, A. Brembilla, D. Roizard et P. Lochen ; *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, **28**, 1541.
- [3]. Cl. Rose; *J. Heterocyclic Chem.*, **1992**, **29**, 551.
- [4]. K. Ijichi, M. Fujiwara, H. Nagano et Y. Mutsumato ; *J. Heterocyclic Chem.*, **1976**, **13**, 421.
- [5]. T. Marita, K. Yoshino et T. Kanazawa ; *Arznei mittel-Forsch.*, **1982**, **32**, 1037.
- [6]. J. Mirzaie, F. Siavoshi, S. Emani, F. Safari, M.R. Khoshayand, A. Shafiee et A. Foroumadi, *European journal of Medecinal Chemistry.*, 2008, **43**, 1575-1580.
- [7]. a) K. Herjindu. *Acta Ciene. Indica. Chem.*, **1994**, **20**, 35;
b) L.V.G. Norgund, G.R.N. Reddy et V. Hariprasad; *Ind. J. Chem. Sect. Org. Chem. Incl. Med. Chem. Soc. Fr.*, **1996**, **35B**, 499.
- [8]. P. Ventatesh et S.N. Pandeya, *J. Chem.*, **2009**, **6**, 495-503.
- [9]. H.N. Hafez, M.I. Hegab, I.S. Ahmed-Farag, A.B.A. El-Gazzar; *Bioorganic & Medicinal chemistry Letters.*, **2008**, **18**, 4538-4543.
- [10]. A.K. Bhattarya, K.C. Rana, M. Mujahid, I. Sehar, A.K. Saxena; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009** , **19**, 5590-5593.
- [11]. A.C. Albert, F.G. Joyce, D.C. Arthur, R.M. Donald, F.S. William, B.S. Joseph, J.G. Martin, W.F. Robert, D.M. Gerarg ; *J. Med. Chem.*, **1976**, **19**, 1142.
- [12]. N.H. Dogan, A. Duran, S. Rollas, G. Sener, D. Gulen; *Bioorg. Med. Chem.*; **2002**, **10**, 2893.
- [13]. E.E. Shufan, J.C. Pedrogosa, O.N. Baldini, L. Bruno-Blanch; *Farmaco.*, **1999**, **54**, 838.
- [14]. F. Bentiss, M. Trainsnel et M. Lagrenée ; *J. Appl. Electrochem.*, **2001**, **31**, 41.

- [15]. M. Lagrenée, B. Mernari, M. Bouanis, M. Traisnel et F. Bentiss ; *Corros. Sci.*, **2002**, **44**, 573.
- [16]. F. Bentiss, M. Lebrini, H. Vezin et M. Lagrenée ; *Mat. Chem. Phys.*, **2004**, **87**, 18.
- [17]. R. Huisgen, H. Knupfer, R. Sustmann, G. Wallbich, J.S. Clovis et A. Eckel; *Chem. Ber.*; **1967**, **100**, 1593.
- [18]. H. Von Pechman et L. Seeberger; *Chem. Ber.*, **1994**, **27**, 2121.
- [19]. R. Huisgen, M. Seidel, R. Grashy, G. Wallbilich ;*Ann.Chem.*, **1962**, 6
- [20]. R. Huisgen; *Bull. Soc. Chim. Fr.*; **1965**, 3341.
- [21]. R. Sustmann; Dissertation, Universat Munchen **1965**.
- [22]. A.F. Hegarty, J.B. Aylwand, F. LScott, *J. Chem. Soc.(C)*, **1967**, 2587.
- [23]. M.M. El-Abadelah, S.A. Saleh, A.M. Awadallah; *Asian J. Chem.*, **1997**, **9**, 474.
- [24]. P. Chabrier, S.H. Renard et K. Smarzewska ; *Bull. Chem. Soc. Fr.*, **1949**, 237.
- [25]. G. Mazzone, G. Puglisi et F. Bomina ; *J. Heterocyclic Chem.*, **1983**, **20**, 1399.
- [26]. R.Huisgen, H.J.Sturn et M.Seidel, *Chem.Ber.*, **1961**, **20**, 1555.
- [27]. A. Keita, A. Zerzouf, M. Salem, E. Essassi, M. Louise Roumestant et P. Viallefont ; *C.R. Acad. Sci. Paris*, t.2, série IIc, **1999**, 435.
- [28]. H.N. Dogan, A. Duran et E. Yemni ; *Drug Metabolism and Drug Interactions.*, **1999**, **15**, 187.
- [29]. H.N. Hafez, M.I. Hegab, I.S. Ahmed-Farag, A.B.A. El-Gazzar; *Bioorganic & Medicinal chemistry Letters.*, **2008**, **18**, 4538-4543.
- [30]. E. Rakib ; *Thèse de Doctorat d'état*, **2000**, Université Mohammed V-Agdal, Faculté des Science de Rabat.
- [31]. Chammache ; *Thèse de Doctorat d'Etat*, **2003**, Université Mohammed V-Agdal, Faculté des Sciences de Rabat.
- [32]. S.T. Claudiu, L. Gheorghi, M. Gheorrgi; *Rev. Roum. Chim.*, **1992**, **37**, 1881.

- [33]. H.M. Hassein, H. Daboum, H. Abdelhadi; *Phosphorus Sulfur Silicon.*, **1995**, **107**, 269.
- [34]. G.A. Lee; *Synthesis*, **1982**, 508.
- [35]. C. Grundman, H.D. Frommeld, K. Flory et S.K. Datta, *J. Org. Chem.*, **1968**, **33**, 1464.
- [36]. B. Syassi ; *Thèse de Doctorat d'Etat*, **1999**, Rabat.
- [37]. E. Albini ; *J. Heterocyclic Chem.*, **1987**, **24**, 1597.
- [38]. N.H. Ahabchane, E.M. Essassi, L. Lopez, J. Bellan, L. Lamandé ; *R. Acad. Sci. Paris, Serie Lic*, **2000**, 3.

TROISIEME PARTIE
Application biologique

I. Effet in vitro de quelques molécules de synthèse sur trois pathogènes : *Alternaria alternata*, *Fusarium oxysporum* et *Trichothecium*

I.1. Matériels et méthodes

I.1.1. Matériel fongique

Trois pathogènes fongiques, isolés à partir de melons pourris variété Cantaloup et Galia, sont utilisés dans cette étude : *Fusarium oxysporum*, *Alternaria alternata* et *Trichothecium* (voir figures n° 1, 2 et 3). Ils ont été maintenus sur le milieu de culture PSA (Potato Sucrose Agar : 200 g pomme de terre, 15 g agar, 20 g saccharose, 1000 ml d'eau distillée) à 25°C et à l'obscurité.



Figure n° 1

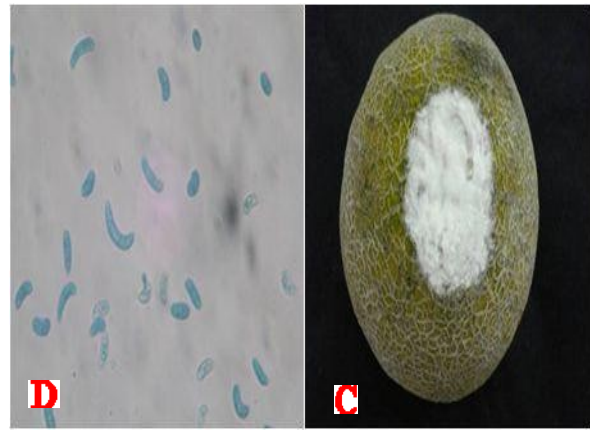


Figure : 2

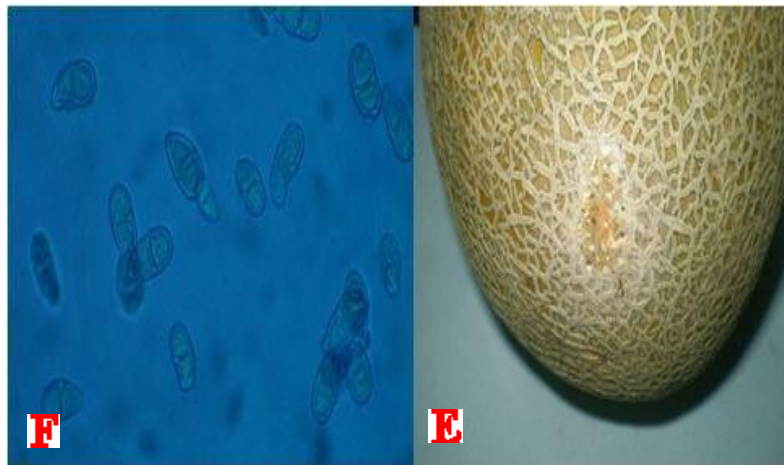
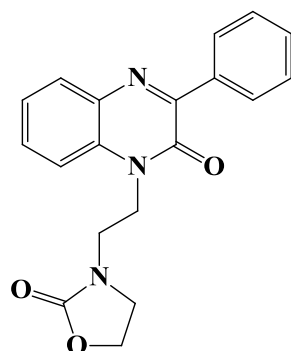


Figure : 3

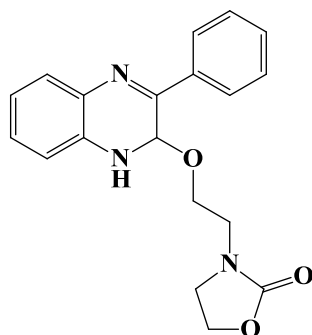
Pathogènes fongiques testés : figure n°1 : pourriture du melon (A) et spores d'*Alternaria alternata* (B) ; figure n°2 : pourriture à *Fusarium oxysporum* (C) et spores de *Fusarium oxysporum* ; figure n°3 : pourriture à *Trichothecium roseum* (E) et spores de *Trichothecium*.

I.1.2. Molécules chimiques testées

Les produits chimiques de synthèse testés appartiennent à la famille des quinoxalinones. Nous les étudions dans le but de procéder à un screening de leur activité antifongique.



3-[2-(3-Phényl-2-oxo-1,2-dihydroquinoxalin-1-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-one



2-[(3-Phényl-quinoxalin-2-yl)-oxy]ethyl-1,3-oxazolidin-2-one.

Les produits chimiques à tester sont pesés, mis en solution dans le DMSO, agités au vortex, puis incorporés à des concentrations croissantes (2100, 3000 et 6980 ppm) au milieu de culture PDA (Potato Dextrose Agar) stérilisé et maintenu liquide au bain-marie à une température de 40 °C.

I.1.3. Action sur la croissance mycélienne et la production des conidies

Chaque produit aux différentes concentrations a été incorporé au milieu de culture PDA maintenu en surfusion à 40°C. Pour chaque condition, un disque mycélien de 5 mm de diamètre prélevé sur une culture jeune de champignon a été déposé au centre de trois boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre contenant 15 à 20 ml de milieu de culture seul pour le témoin ou additionné des produits chimiques. Le diamètre des colonies a été mesuré après dix jours d'incubation à l'obscurité et à 25°C. Le pourcentage d'inhibition de la croissance mycélienne (PICM) par rapport au témoin est calculé selon la formule suivante :

$$\text{PICM} = \frac{D_t - D_c}{D_t} \times 100$$

D_t : Diamètre du témoin (sans produits chimiques testés).

D_c : Diamètre du champignon sur le milieu de culture additionné d'une concentration donnée du produit chimique testé.

Pour chaque boîte de Pétri de l'expérience précédente, ayant servi à mesurer la croissance mycélienne, trois fois quatre rondelles de 5 mm de diamètre ont été prélevées. Elles ont été placées par quatre dans trois tubes à essai stériles contenant 1 ml d'eau distillée stérile et agitées au vortex pendant quelques secondes. Le nombre moyen de conidies a été estimé à l'aide d'une cellule de Malassez.

Analyse statistique

Les CI_{50} et CI_{90} , qui correspondent respectivement à la concentration qui réduit de 50% et de 90% la croissance mycélienne du champignon, ont été déterminées graphiquement à partir de la relation linéaire entre les valeurs

probits issues des pourcentages d'inhibition de la croissance mycélienne, la production des conidies et la germination des conidies et le logarithme décimal des concentrations des deux produits. Le traitement statistique des pourcentages moyens d'inhibition a porté sur l'analyse de la variance et le test ppds (plus petite différence significative) au seuil de 5 %.

Pour une molécule chimique donnée et pour une espèce fongique donnée, une relation linéaire est établie entre les valeurs probits et le logarithme décimal de la concentration du fongicide grâce à la formule suivante:

$$Y = a \log(c) + b$$

Y : Probits

a : Coefficient de corrélation

b : Constante

c : Concentration de la substance chimique

I.1.4. RÉSULTATS

Tableau 1. Comparaison des moyennes des pourcentages d'inhibition de la croissance mycélienne des champignons responsables des pourritures de melon en post-récolte.

Produits	Concentration (ppm)	Champignons		
		<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Trichothecium roseum</i>
Quinoxaline1	6980	86,16 ^a	94,66 ^a	93,68 ^a
	3000	79,22 ^b	86,12 ^b	86,06 ^b
	2100	74,66 ^c	82,33 ^c	81,83 ^c
Quinoxaline2	6980	72,66 ^c	92,66 ^a	88,00 ^b
	3000	66,18 ^d	81,00 ^c	80,60 ^c
	2100	56,21 ^e	72,34 ^d	72,58 ^d

Deux résultats lus sur une même colonne diffèrent significativement au seuil de 5 % s'ils ne sont affectés d'aucune lettre en commun.

Tableau 2. CI₅₀ et CI₉₀ (ppm) de la croissance mycélienne des trois champignons testés en présence des deux produits

Champignons	Quinoxaline 1		Quinoxaline 2	
	CI ₅₀	CI ₉₀	CI ₅₀	CI ₉₀
<i>Fusarium oxysporum</i>	527	>CT	1597	>CT
<i>Alternaria alternata</i>	477	3990	622	5371
<i>Trichothecium roseum</i>	464	4370	613	>CT

CT: concentrations testées

CI: concentrations inhibitrice

Les deux produits ont montré une efficacité importante sur la croissance mycélienne des trois champignons testés (tableau 1). Les pourcentages d'inhibition de la croissance mycélienne les plus importants sont obtenus avec la Quinoxaline1 à 6980 ppm. Ils atteignent 94,66% pour *Alternaria alternata* et 93,68% pour *Trichothecium roseum*. L'inhibition dépasse 80% dès 2100 ppm pour les deux champignons.

La Quinoxaline1 a été très efficace avec des CI₅₀ ne dépassant pas 527 ppm contre 1597 ppm pour la Quinoxaline2.

Tableau 3. Comparaison des moyennes des pourcentages d'inhibition de la croissance mycélienne des champignons responsables des pourritures de melon en post-récolte.

Produits	Concentration (ppm)	champignons		
		<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Trichothecium roseum</i>
Quinoxaline1	6980	90,66 ^a	96,13 ^a	95,38 ^a
	3000	82,13 ^b	88,44 ^c	87,78 ^{bc}
	2100	77,18 ^c	84,18 ^{cd}	83,62 ^d
Quinoxaline2	6980	76,20 ^c	93,67 ^b	89,38 ^b
	3000	68,53 ^d	82,65 ^d	85,10 ^c
	2100	60,79 ^e	75,19 ^e	74,15 ^e

Deux résultats lus sur une même colonne diffèrent significativement au seuil de 5 % s'ils ne sont affectés d'aucune lettre en commun.

Tableau 4. CI₅₀ et CI₉₀ (ppm) de la production des conidies des trois champignons testés en présence des deux produits.

Champignons	Quinoxaline1		Quinoxaline2	
	CI ₅₀	CI ₉₀	CI ₅₀	CI ₉₀
<i>Fusarium oxysporum</i>	497	6460	1095	> CT
<i>Alternaria alternata</i>	418	3315	575	4898
<i>Trichothecium roseum</i>	432	3468	581	6607

Les deux produits présentent une efficacité importante sur la production des conidies des trois champignons testés (tableau 3). À 6980 ppm, les pourcentages d'inhibition atteignent 96,13 % pour la Quinoxaline1 sur *Alternaria alternata* et 93,67 % pour la Quinoxaline2 sur la même espèce.

Les CI₅₀ varient entre 418 et 497 ppm pour le Quinoxaline1 et 575 et 1095 ppm pour la Quinoxaline2.

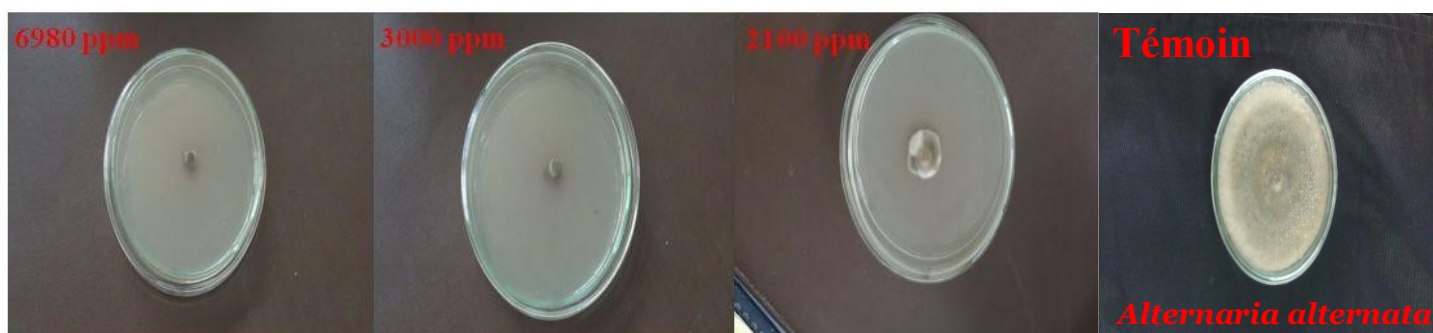


Figure 1 : Inhibition de la croissance mycélienne d'*Alternaria alternata* sous l'action du produit 1 (3-[2-(3-phényl-2-oxo-1,2-dihydroquinoxalin-1-yl) ethyl]-1,3-oxazolidin- 2-one) à différentes concentrations.

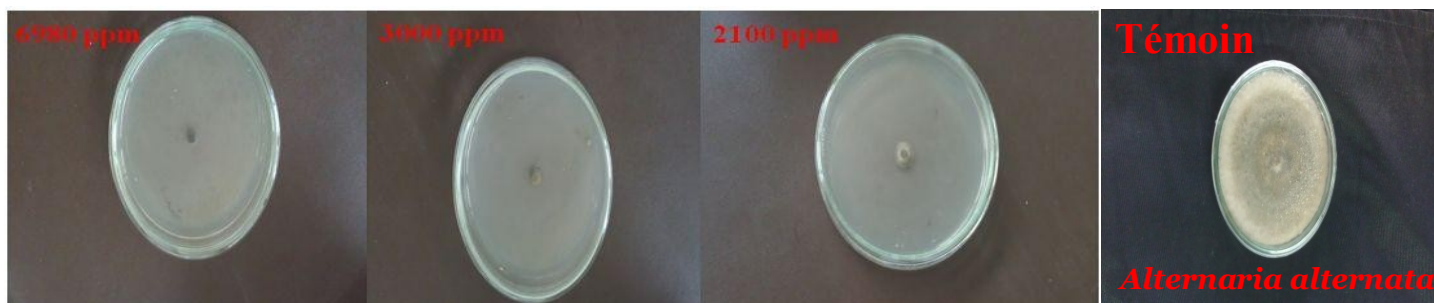


Figure 2 : Inhibition de la croissance mycélienne d'*Alternaria alternata* sous l'action du produit 2 (2-[(3-phényl-quinoxalin-2-yl)-oxy] ethyl]-1,3-oxazolidin-2-one) à différentes concentrations.

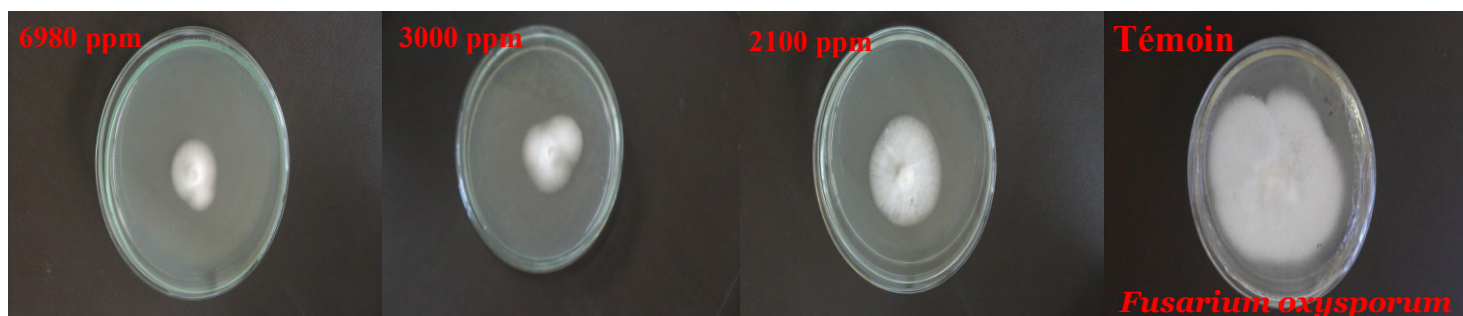


Figure 3 : Inhibition de la croissance mycélienne de *Fusarium oxysporum* sous l'action du produit 1 (3-[2-(3-Phényl-2-oxo-1,2-dihydroquinoxalin-1-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2one) à différentes concentrations.

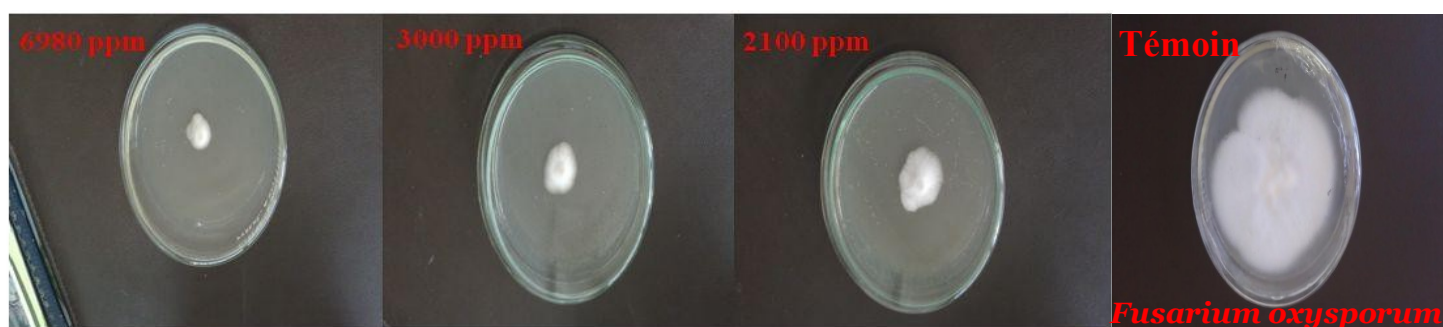


Figure 4 : Inhibition de la croissance mycélienne de *Fusarium oxysporum* sous l'action du produit 2 (2-[(3-phényl-quinoxalin-2-yl)-oxy]ethyl]-1,3- oxazolidin-2-one) à différentes concentrations.

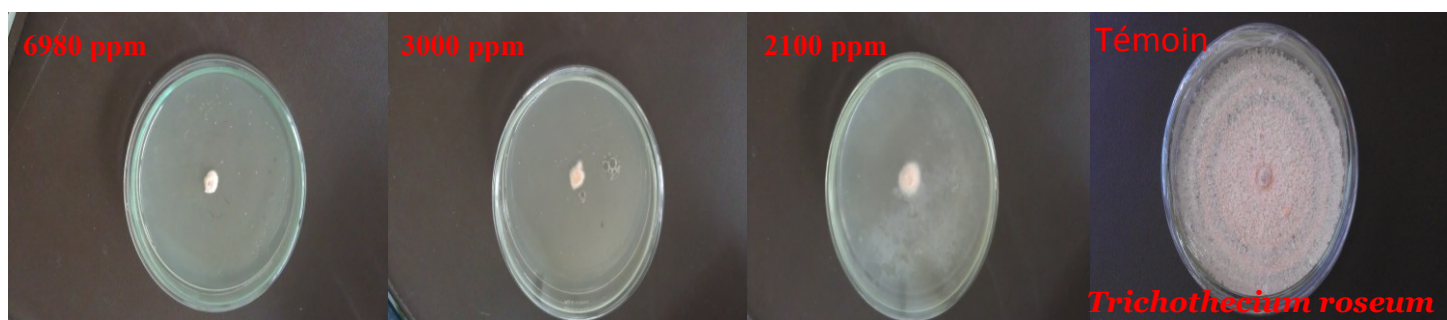


Figure 5 : Inhibition de la croissance mycélienne de *Trichothecium roseum* sous l'action du produit 1 (3-[2-(3-Phényl-2-oxo-1,2-dihydroquinoxalin-1-yl)éthyl]-1,3-oxazolidin-2-one) à différentes concentrations.

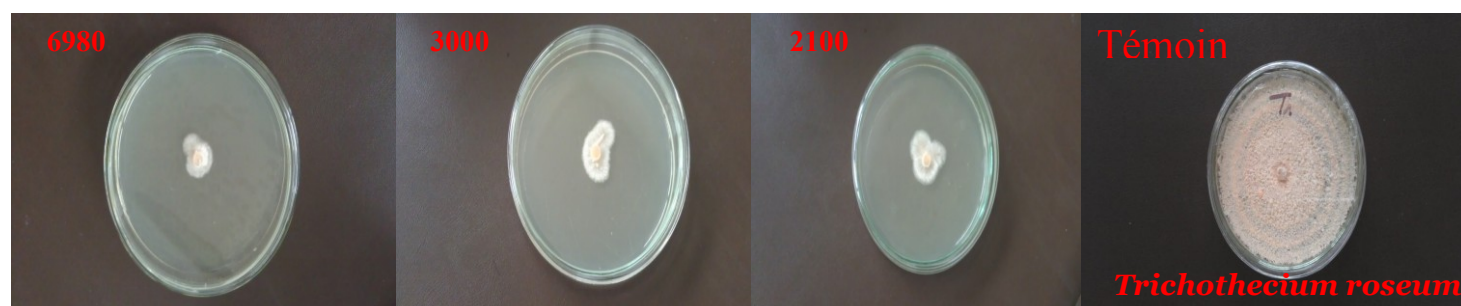


Figure 6 : Inhibition de la croissance mycélienne de *Trichothecium roseum* sous l'action du produit 2(2-[(3-phényl-quinoxalin-2-yl)-oxy]éthyl]-1,3- oxazolidin-2-one) à différentes concentrations.

I.2. Discussion et conclusion

Les deux molécules testées s'avèrent très efficace sur la croissance mycélienne et la production des conidies des trois champignons étudiés. Ces résultats rejoignent ceux de Yamni ^[1] sur l'étude des champignons pathogènes foliaires de *Platanus acerifolia* et *Pyus mammoensi*. Il a montré que la molécule 6-méthyl-2(1*H*)-quinoxalinone de la famille des quinoxalines a permis d'inhiber efficacement la croissance mycélienne et la production des conidies d'*Alternaria citri* et *Pestalotia cruenta*, qui attaquent le poirier de Mamora (*Pyrus mamorensis*).

Les quinoxalines ont connu, ces derniers temps, un développement considérable, dû à la mise en évidence de leur application dans différents domaines. En effet, elles sont largement utilisées en pharmacologie, en tant qu'agents antibactériens. En agrochimie, elles manifestent une importante activité antifongique.

II. Evaluation de l'activité antimicrobienne de dérivés de l'isoxazolyl benzimidazole

Introduction

Les bactéries sont citées parmi les agents pathogènes de l'homme et de l'animal, responsables des maladies infectieuses. Elles jouent ce rôle néfaste grâce à leurs multiplications ou à la production de leurs toxines.

Dans le but d'évaluer l'effet bactéricide des dérivées des benzimidazoles, il nous a paru intéressant d'étudier leur activité sur les germes. Mais avant d'exposer nos résultats, nous donnons un bref aperçu sur les bactéries, les antibiotiques et les techniques de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques.

II.1. 1.Bactérie

Une bactérie est un micro-organisme unicellulaire formant un règne autonome ni animal ni végétal, de forme très variée, pouvant vivre en saprophyte ou en parasite de l'homme, des animaux et des plantes.

Pour ce travail, notre choix s'est porté sur des bactéries à gram positif et des bactéries à gram négatif.

II.1.2.Escherichia coli (E.coli).

Elle appartient à la famille des *Enterobactériaceae*, elle a été découverte en 1885 par ECHERICHIA dans les selles de nouveau né et fait partie de la flore

inoffensive de ce dernier. Un bacille à gram négatif, citrate de Simmons, Uréase et H₂S négatifs avec en général lactose, mannitole et sorbitol positifs.

Certaines souches de cette famille sont pathogènes et leurs détections dans les milieux environnants constituent un indicateur de contamination dite fécale.

II.1.3 Staphylococcus aureus

Les germes du genre *Staphylococcus* sont très répandus dans la nature. On les trouve fréquemment dans l'eau, l'air, au niveau de la plaie, dans l'intestin, etc.

J. Deval et Atlan ^[2] ont défini les germes du genre *Staphylococcus* comme étant des bactéries immobiles à gram positif, aérobie ou anaérobie facultative, possédant une enzyme catalase, un cytochrome oxydase et capable de dégrader le glucose avec production d'acide.

Ils ont distingué deux espèces importantes :

Staphylococcus epidermidis généralement saprophyte.

Staphylococcus aureus agent pathogène responsable des suppurations (abcès, furoncles, méningite purulente).

II.1.4. Pseudomonas aeruginosa

De la famille des *Enterobacteriaceae*, c'est un saprophyte de l'eau, du sol humide ou des végétaux et peut vivre en commensal dans le tube digestif de l'homme et de divers animaux. Il est cité parmi les germes opportunistes des infections hospitalières et compte parmi les espèces les plus résistantes ^[3,4].

C'est un bacille Gram négatif, Oxudase positif, fructose positif Rouge de méthyle, lactose et H₂S négatifs qui se cultive facilement à 30°C et 37°C en produisant des pigments fluorescents ou non Pyoverdine et de pigment bleu soluble dans l'eau et le chloroforme : Pyocyanine.

Il est responsable des infections pulmonaires, urogénitales, ostéoarticulaire, etc.

II.2. Les Antibiotiques

Les antibiotiques sont des substances qui inhibent la croissance des micro-organismes et les éliminent sans être toxiques pour l'hôte.

Ils mettent en jeu des mécanismes d'action d'une grande diversité en relation avec la variété de leurs structures chimiques et la pluralité des germes contre lesquels, ils peuvent être appliqués. Ainsi Robert ^[5] les classe selon qu'ils :

- Soient inhibiteurs spécifiques d'une trans- peptidase à formation du peptide glucane sur la paroi bactérienne.
- provoquent l'arrêt de la synthèse des protéines.
- altèrent la membrane cytoplasmique et provoquent de la perméabilité.

D'autres agissent comme antagonistes en substituant le substrat.

Tous ces agents ont transformé l'évolution et le pronostic des maladies infectieuses grâce à leur action bactéricide ou bactériostatique sur les bactéries.

II.2.1. Méthodes de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques

Il existe trois méthodes ^[6,7] pour l'évaluation de la sensibilité des bactéries aux différents antibiotiques :

- La méthode de dilution en milieu liquide.
- La méthode de dilution en milieu solide (gélose).
- La méthode de diffusion sur gélose (Antibiogramme).

II.2.2. Méthode de dilution en milieu liquide

Elle consiste en la préparation d'une série de tubes à hémolyse dans lesquels on répartit une même quantité de bouillon nutritif ensemencé du germe à étudier.

On distribue ensuite dans chaque tube, à l'exception du premier qui servira de témoin, une quantité croissante de la molécule à tester réalisant une gamme de concentrations en progression géométrique de raison 2.

Les tubes sont placés à l'étuve à 37°C. Après 24 heures d'incubation, ils sont observés macroscopiquement, le premier tube dans lequel il n'y a pas de culture visible indique la concentration minimale inhibitrice (CMI).

II.2 3. Méthode de dilution en milieu solide (gélose)

La molécule antibiotique à étudier est incorporée à des concentrations différentes dans de la gélose coulée en boîte de Pétrie réalisant comme précédemment une gamme de concentration. La souche est ensemencée par strie ou par spot à la surface de chaque boîte.

II. 3 Méthode de diffusion sur gélose (Antibiogramme).

La gélose est ensemencée par le germe à étudier, les disques de papier buvard préalablement imprégnés du produit à tester sont déposés à la surface de la gélose. Chaque produit diffuse au sein de la gélose à partir du disque et y détermine la concentration minimale inhibitrice inversement proportionnelle à la distance du disque.

Après 24 heures d'incubation, les disques apparaissent entourés d'une zone d'inhibition dont le diamètre permet de mesurer la CMI.

Dans notre travail, nous avons utilisé la méthode de diffusion sur gélose (antibiogramme).

Partie expérimentale

Introduction

Dans cette partie du travail, nous avons évalué la sensibilité de certaines bactéries aux dérivés du benzimidazole.

Il est connu que les dérivés du benzimidazole comptent parmi les composés hétérocycliques qui ont reçu le plus d'attention du fait de leurs applications multiples dans des domaines très variés tel que la médecine, l'agriculture et l'industrie.

En effet, il a été montré que les dérivés du benzimidazole ont une activité antimicrobienne ^[6-7] et antivirale ^[4].

Ce travail a été réalisé au laboratoire de microbiologie et biologie moléculaire de la faculté des sciences de Rabat.

I. Matériel et méthodes

1. 1 Souches bactériennes

Les germes choisis sont les souches de référence. Il s'agit de :

Bacillus.

Escherichia coli. TM₁₀₉

Escherichia coli. RCB₃₁₂

Escherichia coli. LG₁

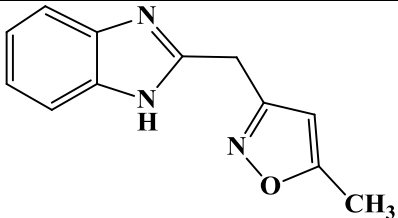
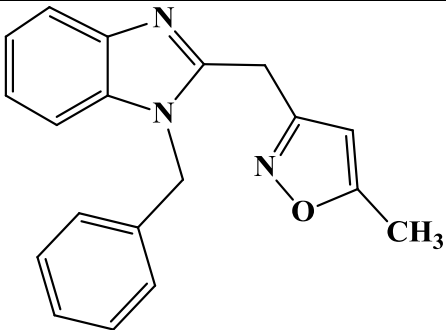
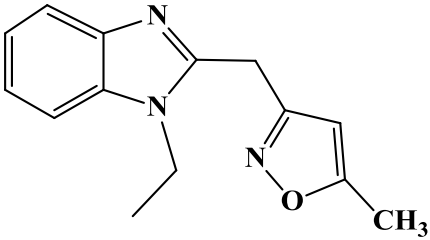
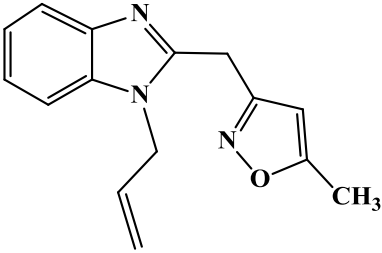
Escherichia coli. MG₁₆₅₅

Escherichia coli. NC₄₁₀

1.2 Produits à tester

Les produits à tester sont rapportés dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Différents produits à tester

Nom des Substances	Produit à tester
<u>Substance 1</u> : Methyl isoxazolylbenzimidazole	
<u>Substance 2</u> : benzyl isoxazolylbenzimidazole	
<u>Substance 3</u> : Ethyl isoxazolylbenzimidazole	
<u>Substance 4</u> : Allyl isoxazolylbenzimidazole	

1.3 Milieu de culture

Pour ce test nous avons eu recours à l'utilisation du milieu complet composé de :

- Tryptone.....10g/l
- Extrait de viande.....5 g/l
- Chlorure de sodium.....5 g/l
- Agar (7ou 15g/l ; selon la solidité du milieu)

Le milieu est stérilisé par l'autoclave à 120 °C pendant 20 min.

Le PH du milieu près à l'emploi à 25 °C : 7,2+/- 0,2

1.4 Sensibilité de bactéries aux dérivés du benzimidazole

L'étude de la sensibilité de nos souches bactériennes a été conduite selon la méthode de diffusion sur gélose (Antibiogramme). Deux couches du milieu complet ont été étalées dans les boîtes de pétri. Après l'écoulement et le refroidissement de la première couche qui est solide (15g/l d'agar), la seconde couche semi-solide de 7g/l d'agar inoculée avec la préculture fraîche de chaque souche bactérienne à étudier, à raison de 100 ml par 3 ml du milieu, est additionnée. Les papiers buvables en forme de disques stériles sont ensuite déposés sur la couche supérieure du milieu et imbibés par différentes concentrations (100,200 et 400 mg/ml) des produits antibiotiques à tester, préalablement filtrés. Puis, les cultures sont incubées à 28°C.

II. Résultats

Les quatre substances chimiques testées excepté l'ethyl isoxazoly benzimidazole ont eu un effet positif sur l'inhibition de la croissance des souches bactériennes utilisées. La sensibilité ou résistance bactérienne a été variable en fonction des souches, du type et de la concentration d'antibiotique.

En effet, la substance benzylisoxazoly benzimidazole a été la plus active, induisant, à différentes concentrations, l'inhibition de la croissance de toutes les souches (Table 2). Selon l'observation de diamètre de zone d'inhibition, la

souche de *Bacillus* a été plus sensible à cette substance par rapport aux souches d'*Escherichia* (fig.1).

Par ailleurs, les deux substances chimiques, Isoxazolybenzimidazole et allyl isoxazoly benzimidazole ont induit un effet positif ou négatif sur la croissance des souches utilisées. Ainsi toutes les souches de *Escherichia* ont exhibé une sensibilité pour la première substance tandis que celle de *Bacillus* lui a été résistante (table 3).

Toutefois, les souches de *Bacillus*, *E.coli*LG₁ et *E.coli*NC₄₁₀₀, contrairement à celle de *E.coli*TM₁₀₉, *E.coli*RCB₃₁₂ et *E.coli*MG₁₆₅₅. ont manifesté une large sensibilité à la seconde substance (tableau 4).

Par contre, la substance chimique, ethyl isoxazoly benzimidazole a été recensée inactive et incapable d'inhiber la croissance de différentes souches testées (fig. 2 tableau 5).

III. Discussion

Les résultats obtenus par ces tests, attestent que nos différentes molécules qui sont des dérivés du benzimidazole, possèdent une activité antimicrobienne. Ces substances ont été capables d'inhiber la croissance des Gram négatif (*Escherichia*) et positif (*Bacillus*). Plusieurs auteurs ont rapporté l'activité antimicrobienne des dérivés des benzimidazole ^[1-6] .

Les antibiotiques ciblent et altèrent une ou plusieurs fonctions vitales chez la bactérie. Ce qui entraîne l'arrêt de sa multiplication et son élimination, brutale ou progressive. Toutefois, certaines bactéries développent une résistance naturelle ou acquise via mutation, pour contourner l'effet néfaste de certains antibiotiques.

En effet, la souche de *Bacillus* (Gram positif), contrairement aux souches d'*Escherichia* (Gram négatif), a exhibé une forte résistance en présence de

différentes concentrations d'Isoxazolyl Benzimidazole dans le milieu de culture. Par ailleurs, les souches de Bacillus et E.coli LG1 ont été très sensibles en présence d'allyl isoxazolyl benzimidazole dans le milieu de culture, tandis que celles de E.coli (TM_{10g} et MG₆₅₅) ont manifesté une résistance.

Face à la capacité de bactéries de développer, à travers ses générations, de résistance vis-à-vis d'un antibiotique donné, la continuité des recherches pour l'obtention de molécules plus actives s'impose. Ce qui constitue une valeur ajoutée pour les différentes molécules synthétiques et testées dans ce travail.

Par ailleurs, les avantages liés à l'utilisation des antibiotiques ne se limitent pas uniquement au traitement des maladies chimiques mais s'étendent aussi à d'autres domaines importants. En effet, dans le domaine de la microbiologie du sol, les antibiotiques ont constitué un outil ou un marqueur important pour identifier une souche de rhizobium nouvellement introduite dans un sol donné Batzli et al^[8]. Leur efficacité en tant que marqueur de souche, est importante s'ils n'altèrent pas les propriétés existantes dans la souche sauvage (Karanja, 1988) ^[9]. En plus, l'évaluation de l'effet des antibiotiques chez les rhizobiums, qui sont impliqués dans la fixation biologique de l'azote moléculaire (N₂) au profil de leur plante hôte, a été utilisée par plusieurs auteurs comme moyen de leur diversité (Graham, 1963) ^[10]; (Graham et al, 1991) ^[11].

IV. Interprétation

Tableau : 6 Effet de Benzyl isoxazolyl benzimidazole sur la croissance de quelques souches bacillus et d'Escherichiacoli

Substance 2 Souche	2,5µl	5µl	10µl	T
Bacillus	++	+++	+++	-
E-Coli TM ₁₀₉	+ -	+	++	-
E-Coli RCB ₃₁₂	+	++	+++	-
E-Coli LG ₁	+	++	+++	-
E-Coli MG ₁₆₅₅	+	++	+++	-
E-Coli NC ₄₁₀₀	-	+	+	-

- : Resistance

+ : Faible sensibilité

+

 : Sensible

++ : Sensibilité moyenne

+++ : Très grande sensibilité

Tableau : 7 Effet du Methyl isoxazolyl benzimidazole sur la croissance de quelques souches bacillus et d'Escherichiacoli

Substance 1 Souche	2,5µl	5µl	10µl	T
Bacillus	-	-	-	-
E-Coli TM ₁₀₉	-	+	++	-
E-Coli RCB ₃₁₂	-	+-	+	-
E-Coli LG ₁	-	+	++	-
E-Coli MG ₁₆₅₅	-	+	++	-
E-Coli NC ₄₁₀₀	+	+	++	-

- : Resistance

+₋ : Faible sensibilité

+

 : Sensible

++ : Sensibilité moyenne

+++ : Très grande sensibilité

Tableau 8 : Effet de l'éthylisoxazolybenzimidazole sur la croissance de quelques souches bacillus et d'Escherichiacoli

Substance 3 Souche	2,5µl	5µl	10µl	T
Bacillus	-	-	-	-
E-Coli TM ₁₀₉	-	-	-	-
E-Coli RCB ₃₁₂	-	-	-	-
E-Coli LG ₁	-	-	-	-
E-Coli MG ₁₆₅₅	-	-	-	-
E-Coli NC ₄₁₀₀	-	-	+ -	-

— : Resistance

+ — : Faible sensibilité

— + : Sensible

++ : Sensibilité moyenne

+++ : Très grande sensibilité

Tableau : 9 Effet de l'allylisoxazolybenzimidazole sur la croissance de quelques souches bacillus et d'Escherichiacoli

Substance 4 Souche	2,5µl	5µl	10µl	T
Bacillus	+ -	+	+++	-
E-Coli TM ₁₀₉	-	-	+	-
E-Coli RCB ₃₁₂	-	-	-	-
E-Coli LG ₁	+	++	++	-
E-Coli MG ₁₆₅₅	-	-	-	-
E-Coli NC ₄₁₀₀	-	+	++	-

- : Resistance

+ - : Faible sensibilité

+

: Sensible

++ : Sensibilité moyenne

+++ : Très grande sensibilité

Références bibliographiques

- [1] Yamni. Thèse de Doctorat National. Université Ibn Tofail, faculté des Sciences de Kénitra, Maroc, 1999, 81.
- [2] J. Deval et Atlang in Daguet.GL Examen de laboratoire et Technique de bactériologie. (1971).
- [3] Robert Fuerst : Microbiologie du Clinique traduit et adapté par les éditeurs HRW. (1973).
- [4] Cooper in Leminor : Livre de bactériologie médicale. Chap. (1982), 12.
- [5] J. Deval et C.J. Soussi : Antibiothéra 2ieme éd., Paris, (1980), 176, 11-37.
- [6] H. Montei, D. Rasoamananjara, « Autres bacilles à gram négatif et Antibiotiques », in Antibiogramme (P. Couvalin, F. Goldestein, A. Philippon, J. Sirot édts.), MPC- Videon, (1985), pp127-132.
- [7] G.P. Bodey, R. Bolivar, V. Fainstein, L. Jadeja., “Infections caused by Pseudomonas aeruginosa”, REV.INF.Dis., (1983), 5 ,279-313.
- [8] Batzli J. M. C. ; Graves W. R. et Berkum P. V : Diversity among rhizobia effective with Robinia Pseudo acacia L. Appl. Environ. Microbiol. 58 : 2137-2143, (1992).
- [9] Karanja N. K et Wood M.: Selecting Rhizobium phaseali Shains for use with beans (phaseolus vulgaris L.) in Kenia: Tolerance of high temperature and

antibiotic resistance. *Plant and Soil*, 112: 15- 22, (1988).

[10] Gram P. H. : Vitamin requirement of root module bacteria. *J. Gen.*

Microbial. 30: 245-248, (1963).

[11] Graham P. H., Sadowsky M. J., Keyser H. J., Jarvis B. D. W., Roslycky E.

B., Strijdom B. W. et Young J. B. W.: Proposed minimal standards for the description of new genera and species of root and stem-moulating

bacteria. *Int. J. Syst. Bacteriol*. 41: 582-587, (1991).

CONCLUSION GENERALE

Le travail que nous avons présenté se situe dans le cadre des travaux du laboratoire de chimie hétérocyclique de la faculté des sciences de Rabat, du laboratoire d'innovation thérapeutique de la faculté de pharmacie de Strasbourg, du laboratoire de microbiologie de la faculté des sciences de Rabat et du laboratoire de botanique biotechnologie et protection des plantes. Ils concernent la synthèse et la réactivité des benzodiazépines, des quinoxalines et des noyaux benzimidazoliques. Il a été divisé en trois parties :

Dans la première partie nous avons présenté une étude bibliographique sur l'*o*-phénylènediamine et de ses dérivés sur divers composés électrophiles. Cette partie est subdivisée en trois grands chapitres :

Le premier chapitre a été consacré à un rappel bibliographique de la réactivité de l'*o*-phénylènediamine.

Dans le second chapitre, nous avons synthétisé et étudié la réactivité des benzodiazépines et benzimidazoles. Ensuite nous avons synthétisé l'isoxazolylméthylbenzimidazole à partir de la 4-acétonylidène- 1,5 benzodiazépin-2-one. Nous avons également étudié sa réactivité et celle de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one vis-à-vis des agents alkylants dans les conditions de la C. T. P. Les produits N-alkyles ont été isolés. Nous n'avons en aucun cas observé de réactivité du méthylène vis-à-vis des agents d'alkylation et d'oxydation. (Ni alkylation ni oxydation de ce méthylène). Nous avons aussi étudié l'action du DMF-DMA sur les dérivés de la 4-phényl-1,5-benzodiazépine pour synthétiser les composés 27 et 30 et un résultat original a été obtenu. En effet à la différence de la méthode habituelle nous avons mis en place une méthode originale pour synthétiser la 2-phényl-2,3-benzodiazépinone.

Quant au troisième chapitre, il a permis de présenter une nouvelle méthode de synthèse de la 2,3- benzodiazépine.

Dans la deuxième partie, nous avons aussi montré que l'alkylation de la quinoxaline par les halogénures dans des conditions de la catalyse par transfert de phase conduit à la formation des composés N-alkylés, O-alkylés et S-alkylés, confirmant ainsi les données de la littérature. Les composés N-alkylés ont à leur tour subi une sulfuration pour être des précurseurs de synthèse d'autres hétérocycles. Dans cette partie, nous avons également mis au point de nouveaux dérivés de la quinoxaline par réaction d'alkylation avec un excès de carbonate de potassium ; une étude spectrale a été effectuée sur des oxazonyléthylquinoxaline et oxazonylphénylquinoxaline préparées. Et enfin, nous avons préparé les thiadiazolidines quinoxalines par des réactions de cycloadditions dipolaires sur les différentes quinoxalines N-alkylées et soufrées.

La troisième partie de ce travail a été consacrée à l'étude antibactérienne et antifongique de quelques molécules synthétisées.

Nous avons évalué les activités biologiques des composés **43**, **46**, **49** et **50** des produits obtenus, seule, le N-benzyl isoxazolyl méthyl benzimidazole a montré une inhibition très marquée vis-à-vis des bactéries utilisées (Bacillus, E-coli).

Pour l'étude antifongique, les deux molécules **166** et **167** testées s'avèrent très efficaces sur la croissance mycélienne et la production des conidies des trois champignons étudiés.

Ce résultat nous permettra par la suite d'élargir le spectre d'activité de ces molécules vis-à-vis d'autres microorganismes pathogènes.

Les résultats ainsi obtenus, confirment la richesse exceptionnelle de la chimie des 1,5-benzodiazepines, benzimidazoles et des quinoxalines qui sont utilisés comme précurseurs de divers systèmes hétérocycliques, susceptibles de présenter des propriétés biologiques intéressantes.

Perspectives

1. Elargir l'évaluation des molécules synthétisées sur des tests antiinflammatoires, antiparasitaires et anticancéreux en augmentant une gamme des souches bactériennes ;
2. Effectuer des alkylations avec le dichlorodiéthylamine sur la 2,3-benzodiazépine, sur les quinoxalines diones et les dithiones et réaliser des réactions de complexation ;
3. Mener une étude en spectroscopie UV sur les produits O-alkylés, N-alkylés et S-alkylés ayant les mêmes agents alkylants.

Résumé

Dans ce travail nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la synthèse et à l'étude de la réactivité des benzodiazépines et des benzimidazoles. Nous avons tout particulièrement mis au point une méthode originale pour synthétiser la phényl-3*H*-2,3-benzodiazépin-4(5*H*)-one.

Nous avons montré que l'alkylation de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one par le chlorhydrate de dichloroéthylamine permet de préparer un nouveau système hétérocyclique renfermant la 1,5-benzodiazépine et l'oxasolidine.

De même nous avons préparé les thiadiazolidines quinoxalines par des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires sur les différentes quinoxalines *N*-alkylées et soufrées.

Nous avons également réalisé une étude antibactérienne sur des dérivés de l'isoxazolylméthylbenzimidazole. Seul le *N*-benzyl-isoxazolylméthyl benzimidazole a montré une inhibition notable vis-à-vis des bactéries utilisées.

Nous avons montré que la 3-[2-(3-phényl-2-oxo-1,2-dihydroquinoxalin-1-yl) éthyl]-1,3-oxazolidin-2-one et la 2-[(3-phényl-quinoxalin-2-yl)-oxy] éthyl]-1,3-oxazolidin-2-one s'avèrent très efficaces sur la croissance mycélienne ainsi que la production des conidies des trois champignons étudiés.

Les résultats ainsi obtenus confirment la richesse exceptionnelle de la chimie des 1,5-benzodiazépines, benzimidazoles et des quinoxalines utilisées comme précurseurs de synthèse de divers systèmes hétérocycliques, susceptibles de présenter des propriétés biologiques intéressantes.

Resume

In this work, we were interested at first by the synthesis and the study of the reactivity of benzodiazépines and benzimidazoles. We quite particularly worked out an original method to synthesize phenyl-3*H*-2,3-benzodiazepin-4 (5*H*)-one.

We have shown that the alkylation of the 4-phenyl-1,5-benzodiazepin-2-one by the chlorhydrate of dichloroéthylamine allows to prepare a new hétérocyclique system containing the 1,5-benzodiazépine and the oxasolidine..

Also we prepared thiadiazolidines quinoxalines by reactions of cycloadditions 1, 3-dipolaires on the quinoxalines various *N*-alkylées and quinoxaline sulphur.

We also realized an antibacterial study on by-products of the isoxazolyl methyl benzimidazole. Only the *N*-benzyl-isoxazolyl methyl benzimidazole showed a notable inhibition screw with screw of the used bacteria.

We have shown that 3-[2-(3-phényl-2-oxo-1,2-dihydroquinoxalin-1-yl)éthyl]-1,3-oxazolidin-2-one and 2-[(3-phényl-quinoxalin-2-yl)-oxy]éthyl]-1,3-oxazolidin-2-one very turn out to be effective on the mycelial growth as well as the production of the conidies of three studied mushrooms.

The results obtained confirm the exceptional wealth of the chemistry of 1,5-benzodiazepines, benzimidazoles and quinoxalines were used as precursors of synthesis of diverse systems hétérocycliques, likely to present interesting biological properties.

*Au nom d'Allah le Tout Miséricordieux, le Très
Miséricordieux.*

*Louange à Allah qui m'a permis de mener à bien les travaux et
qui m'a facilité l'élaboration de cette thèse.*

A mes parents,

A toute ma famille,

A mes amis,

*A tous ceux qui me sont chers pour leur présence de tous les instants
et leur soutien,*

Qu'ils reçoivent toute mon affection et ma reconnaissance.

AVANT PROPOS

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Chimie organique hétérocyclique de la Faculté des Sciences de l'Université Mohammed V-Agdal, sous la direction de Monsieur El. Mokhtar ESSASSI, Professeur charismatique, au contact facile, chez qui humeur et responsabilité riment et qui affiche un visage toujours gai envers le chercheur.

Qu'il soit assuré de ma sincère reconnaissance et de ma profonde gratitude, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour m'avoir permis de mener à bien ma recherche grâce à son accueil chaleureux et à ses connaissances scientifiques méticuleuses.

Je me sens très redevable de tout l'effort qu'il a déployé pour rendre mon séjour agréable au sein de son laboratoire. Honnêtement, je ne saurai partir sans lui relater ma totale satisfaction sous sa direction.

Mes sincères remerciements vont également à l'endroit de Monsieur AHABCHANE Hammou Nourreddine, Professeur à la faculté des Sciences de Rabat. Sa bonne humeur, sa rigueur scientifique, ses conseils qu'il a bien voulu me prodiguer, sa sollicitude ainsi que les discussions fructueuses que nous avons eues ensemble tout au long de mon travail, n'ont fait que renforcer mon estime à son égard.

Ainsi, sa présence dans ce jury n'est autre qu'une preuve supplémentaire de la considération et de l'estime qu'il m'a accordées.

Que Monsieur DOUIRA Allal, Professeur à la faculté des Sciences de l'Université Ibn Tofail de Kénitra, reçoive ma reconnaissance pour sa disponibilité et pour n'avoir ménagé aucun effort afin de siéger dans le jury de cette thèse en dépit de toutes ses nombreuses occupations.

J'exprime ma profonde reconnaissance à Monsieur KANDRI Rodi Youssef, Professeur à la Faculté des Sciences et Technologie de Fès, qui

malgré toutes ses responsabilités et la distance qui le sépare de Rabat, a accepté d'être rapporteur et de faire partie du jury de cette thèse.

Je remercie vivement Monsieur BOUHFID Rachid, Chercheur à la Fondation MAScIR d'avoir suivi rigoureusement mes travaux et d'avoir accepté de faire partie du jury.

Je remercie Messieurs Jean-Jacques BOURGUIGNON et Frédéric BIHEL, respectivement Directeur de Recherche au CNRS et Chargé de Recherche au Laboratoire de pharmaco chimie de Strasbourg.

Je tiens également à remercier tous les respectables Professeurs du pôle de compétences Pharmaco chimie de la faculté des sciences de Rabat-Agdal et de la faculté de Pharmacie de Strasbourg (France) pour la qualité de leurs enseignements et de leur encadrement. Qu'ils soient tous honorés par ce travail.

La recherche étant avant tout un travail d'équipe et d'une longue haleine, je tiens à remercier tous les collègues chercheurs du laboratoire qui ont su m'apporter de l'aide, du soutien et de la bonne humeur chaque fois que le besoin se faisait sentir. En particulier à Anothane Caleb Ahoya et DOUMBIA Mouhamadou Lamine.

Mes remerciements vont à l'endroit de l'Etat Ivoirien qui m'a permis d'arriver au bout de la recherche grâce à son soutien financier incommensurable.

Qu'il me soit permis également de remercier l'Etat Marocain, le peuple marocain et singulièrement l'Agence Marocaine de Coopération Internationale (A.M.C.I) qui m'a permis de porter à terme ce travail, grâce notamment à son soutien financier.

Je suis particulièrement reconnaissant envers toutes les personnes qui m'ont apporté leur soutien inestimable et leur encouragement tout au long de

ma recherche. Qu'elles veuillent trouver ici l'assurance de ma totale gratitude.

Je ne saurais terminer sans adresser un remerciement profond et sincère à ma femme Koniba TRAORE, ma fille Hadja Djélika BALLO et à mon fils Ibrahim khalil BALLO qui ont toujours su montrer leur enthousiasme et leur joie, me faisant ainsi oublier toutes les difficultés de la recherche.

SOMMAIRE

Introduction générale	1
Bibliographie	3
Première partie :	4
Chapitre I : Rappels bibliographiques sur la réactivité de l' <i>o</i> -phénylènediamine.....	5
Introduction	6
I. Rappels bibliographiques sur la réactivité de l' <i>o</i> -phénylènediamine.....	7
Chapitre II : Synthèse et réactivité des benzodiazépines et benzimidazoles.....	9
Introduction.....	10
I.Synthèse de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one.....	10
II. Réactivité de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one.....	11
II.1. Réaction d'alkylation.....	11
III.1.1. Mécanisme de la catalyse par transfert de phase.....	12
III.1.2. Alkylation de la 4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one par les halogénures d'alkyles dans les conditions de la CTP.....	13
III.1.3. Synthèse de 1-[-2(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)éthyl]-4-phényl-1 <i>H</i> -1,5-benzodiazépin-2(3 <i>H</i>)-one par alkylation.....	21
IV-Action du DMF-DMA sur les dérivés de la 4-phényl-1,5-benzodiazépine.....	22
IV-1-Rappels bibliographiques.....	22
IV-2-Action du DMF-DMA sur la 1-allyl-4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-one 27.....	24
IV-3- Action du DMF-DMA sur la 1-allyl-4-phényl-1,5-benzodiazépin-2-thione 30.....	25
V- Synthèse et réactivités des benzimidazoles.....	27
Introduction.....	27
V-1 : Rappels bibliographiques sur la synthèse des benzimidazoles.....	28
V-2. Synthèse de l'isoxazolyl-méthylbenzimidazole.....	31
VI-Réactivité.....	34

VI-1. Alkylation.....	34
Chapitre II. Nouvelle voie de synthèse de la 2-aryl-2,3-benzodiazépin-4-one.....	40
I. Rappels bibliographiques.....	41
II- Synthèse de la 4-phenyl-2,3-benzodiazépin-4-one	42
III-Etude spectrale du composé 65	44
III.I-Phényl-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazépin-4(5 <i>H</i>)-one.....	44
Conclusion de la partie I	46
Partie expérimentale.....	47
Bibliographie.....	53
Deuxième partie : Synthèse des quinoxalines et leurs dérivés.....	56
Introduction.....	57
Références bibliographiques.....	60
I. Synthèse de la quinoxalin-2-one.....	62
I.1 Condensation de l' <i>o</i> -phénylènediamine avec les acides α céto-carboxyliques et les cétoesters.....	63
I.2 A partir de quinoxalines intermédiaires.....	64
I.3 A partir des dérivés de l'aniline.....	65
I.4 A partir de systèmes hétérocycliques.....	66
I.4.1 Par extension de cycle.....	66
I.4.1.1 A partir de l'indolinone	66
I.4.1.2 A partir de la diazétidone.....	67
I.4.1.3 A partir de la 4-arylidène-2-méthyl-1,3-oxazolidin-5-one.....	67
I.4.1.4 A partir de l'acide déhydroascorbique.....	67
I.4.1.5 A partir de composés à cinq chaînons dicarbonylés	68
I.4.1.6 A partir d'hétérocycles azotés polycarbonylés.....	69
I.4.2 Par rétrécissement de cycle	70
I.4.2.1. A partir de la 1,5-benzodiazépin-2-one.....	70
I.4.2.2. A partir de la N-oxyde de la 1,4-benzodiazépin-2-one.....	71
II. Réactivité de la 1,2-dihydroquinoxalin-2-one.....	71
II.1. Alkylation.....	71
Références bibliographiques.....	76
III. Synthèse et étude Spectrale des Oxazonyléthylquinoxalines.....	79

Introduction.....	79
III. 1 Etude bibliographique.....	80
III.2. Synthèse des oxazonyléthylquinoxalines par alkylation.....	82
III.3. Mécanisme réactionnel.....	84
III.3.1. 3-Méthylquinoxaline.....	84
IV. Etude spectrale des composés 3-(2-(3-méthyl-2-oxoquinoxalin-1(2 <i>H</i>)-yl)éthyl) oxazolidin-2-one 154	85
V. Etude spectrale des composés.....	90
Références bibliographiques.....	93
Synthèse des 1,3,4 thiadiazolidines.....	95
Introduction.....	95
Elaboration des dipôles.....	97
I. Synthèse et réactivité des nitrilimines.....	97
I.1.Synthèse.....	97
I.2. Réactivité.....	99
II. Synthèse et réactivité des oxydes de nitrite.....	106
II.1. Synthèse.....	106
II.2. Réactivité	108
III. Réaction de la DPNI sur la 1-alkyl-3-méthyl-1, 2-dihydroquinoxaline-2-thione.....	110
III.1. Réaction de cycloaddition dipolaire sur la 1-benzyl-3-méthyl quinoxaline-2-thione 224.....	110
III.2. Condensation de la 1-éthyl-3-méthyl quinoxaline-2-thione avec le diphenylnitrilimine 227.....	114
III.3. Action de 1-allyl-3-méthylquinoxaline-2-thione 64 avec le diphenylnitrilimine.....	120
Conclusion de la deuxième partie	128
Parties Expérimentales.....	129
Références bibliographiques.....	135
Troisième partie : Application biologique.....	138
I. Effet in vitro de quelques molécules de synthèse sur trois pathogènes : alternaria alternata, fusarium oxysporum et trichothecium.....	139
I.1. Matériel et méthodes.....	139
I.1.1. Matériel fongique.....	139
I.1.2. Molécules chimiques testées.....	141
I.1.3. Action sur la croissance mycélienne et la production des conidies....	142
I.1.4. Résultats.....	143
I.2. Discussion et conclusion.....	147

II. Evaluation de l'activité antimicrobienne de dérivés d'isoxazolyl benzimidazole.....	148
Introduction.....	148
II.1 1.Bactérie.....	148
II.1.2. Escherichia coli (E.coli).....	148
II.1.3 Staphylococcus aureus.....	149
II.1.4. Pseudomonas aeroginosa.....	149
II.2. Les Antibiotiques.....	150
II.2.1. Méthodes de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques.....	150
II.2.2. Méthode de dilution en milieu liquide.....	151
II.2 3. Méthode de dilution en milieu solide (gélose).....	151
II. 3 Méthode de diffusion sur gélose (Antibiogramme).....	151
Partie expérimentale.....	152
Introduction.....	152
I.Matériel et méthodes.....	153
I.1.Souches bactériennes.....	153
I. 2. Produits à tester.....	154
I.3.Milieu de culture.....	155
I.4.Sensibilité de bactéries aux dérivés du benzimidazole.....	155
II. Résultats.....	155
III. Discussion.....	156
IV. Interprétation.....	158
Références bibliographiques.....	162
Conclusion générale.....	164
Perspectives.....	166
Résumé.....	167
Resume.....	168

Liste des Abréviations

ADN :	Acide désoxyribonucléique
ar :	aromatique
Ar :	Aryle
ARNt :	Acide ribonucléique de transfert
ATCC:	American Type Culture Collection
Boc:	tert-butyloxycarbonyle
BTBA:	Bromure de tétra-n-butylammonium
CCM :	Chromatographie sur couche mince
CMI :	Concentration minimale inhibitrice
CTP :	Catalyse par transfert de phase
d :	doublet
DMF :	<i>N, N</i> -diméthylformamide
DMSO :	Diméthylsulfoxyde
DMSO-d ₆ :	diméthylsulfoxyde deutérié
DPNI :	diphénylnitrilimine
E.coli :	Eschérichia coli
Et.:	Ethyle
h :	heure
IBX :	Acide -2-iodoxybenzoïque
IE :	Impact électronique
IR :	Infrarouge

m :	multiplet
Me :	Méthyl
MHA :	Milieu Hilton Agar
min :	minute
MST :	Maladie Sexuellement Transmissible
P. aérogina :	Pseudomonas aérogina
Ph :	Phényl
q :	quadruplet
Cq :	Carbone quaternaire
Rdt :	Rendement
RMN :	Résonance magnétique nucléaire
R.X. :	Agent alkylant
DRX :	Diffraction des rayons X
s:	Singulet
SLS:	Sodium lauryl sulfate
SM :	Spectrométrie de masse
St. aureus :	Staphylocoque aureus
St.fasciens :	Streptocoque fasciens
t :	triplet
THF :	tetrahydrofurane
TMS :	Tetraméthylsilane
UFC :	Unité Mc Farland
UV :	Ultra-violet
APTS :	Acide paratoluène sulfonique